



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



**ESCUELA TÉCNICA  
SUPERIOR INGENIEROS  
INDUSTRIALES VALENCIA**

**Curso Académico:**



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quería agradecer a mis tutores Nacho y Ángel por darme la oportunidad de llevar a cabo este proyecto y por confiar en mi para realizar las prácticas en empresa que tanto me han enseñado, tanto en el ámbito profesional como en el personal.

Del mismo modo, me gustaría dar las gracias a todos mis compañeros del grupo GIBI2<sup>30</sup> y de QUIBIM por su apoyo en estos últimos meses, y en especial a Quique y a Ana por sus buenos consejos y la gran ayuda que me han proporcionado, así como a mi compañero de prácticas y amigo Carlos. Asimismo, agradezco fuertemente a Asun y a José Miguel por la implicación que han mostrado en este trabajo.

Por otro lado, quería hacer una mención especial a mi familia por la educación que me han proporcionado y por convertirme en la persona que soy hoy en día. Gracias a mi tía Eva por apoyarme en los momentos más difíciles y hacer posible mi paso por Valencia, y en especial a mi padre, a mi madre y a mi hermano, ejemplos de esfuerzo y superación.

Por último, quería dedicar las últimas palabras de estos agradecimientos a Sofia, por saber domar mi temperamento, por ser un pilar en mi vida evitando que me derrumbe en los malos momentos y por empujarme a mejorar en cada instante.

## RESUMEN

El cáncer de próstata es uno de los carcinomas malignos más prevalentes entre la población masculina y el tratamiento de esta patología conlleva procedimientos quirúrgicos con notables efectos secundarios para el paciente. Debido a su baja mortalidad, es necesario la implementación de herramientas que apoyen al personal facultativo en la toma de decisiones para evitar tratar a aquellos pacientes en los que el tratamiento presente peores consecuencias que su ausencia.

Por lo tanto, el proyecto aquí presentado aborda el desarrollo e integración de un módulo de generación de imágenes nosológicas a partir de biomarcadores de imagen cuantitativos extraídos de adquisiciones de Resonancia Magnética multiparamétrica, tales como  $K^{trans}$  o ADC, mediante *clustering* jerárquico de los datos, así como la validación clínica de la misma frente a PI-RADS e histopatología, realizada por un radiólogo experto. La base de datos reclutada para la validación está formada por un total de 25 pacientes con un índice Gleason entre 6 y 9, los cuales han sido tratados quirúrgicamente.

Los resultados obtenidos de la validación sugieren que la herramienta elaborada ayuda en la tarea diagnóstica en aquellos casos con un Gleason de 6 (3+3) o 7(3+4) en los que la evaluación cualitativa del radiólogo es insuficiente para el diagnóstico de la patología. De este modo, los mapas nosológicos obtenidos a partir de la herramienta pueden servir al radiólogo como un primer filtro para el estudio radiológico previo al informe del mismo.

**Palabras Clave:** imagen nosológica, análisis multivariante, clustering, machine-learning, cáncer de próstata, biomarcadores.

## RESUM

El càncer de pròstata és un dels carcinomes malignes més prevalents entre la població masculina i el tractament d'esta patologia comporta procediments quirúrgics amb notables efectes secundaris per al pacient. A causa de la seua baixa mortalitat, és necessari la implementació de ferramentes que recolzen al personal facultatiu en la presa de decisions per a evitar tractar aquells pacients en què el tractament presenta pitjors conseqüències que la seua absència.

Per tant, el projecte ací presentat aborda el desenvolupament i integració d'un mòdul de generació d'imatges nosològiques a partir de biomarcadors d'imatge quantitius extrets d'adquisicions de Ressonància Magnètica multiparamètrica, com ara  $K^{\text{trans}}$  o ADC, per mitjà de clustering jeràrquic de les dades, així com la validació clínica de la mateixa enfront de PI-RADS i histopatologia, realitzada per un radiòleg expert. La base de dades reclutada per a la validació està formada per un total de 25 pacients amb un índex Gleason entre 6 i 9, els quals han sigut tractats quirúrgicament.

Els resultats obtinguts de la validació suggerixen que la ferramenta elaborada ajuda en la tasca diagnòstica en aquells casos amb un Gleason de 6 (3+3) o 7 (3+4) en els que l'avaluació qualitativa del radiòleg és insuficient per al diagnòstic de la patologia. D'esta manera, els mapes nosològics obtinguts a partir de la ferramenta poden servir el radiòleg com un primer filtre per a l'estudi radiològic previ a l'informe del mateix.

**Paraules Clau:** imatge nosològica, anàlisi multivariant, clustering, machine-learning, càncer de pròstata, biomarcadors.

## ABSTRACT

Prostate cancer is one of the most prevalent malignant carcinomas among the male population and the treatment of this pathology involves surgical procedures with notable side effects for the patient. Due to its low mortality, it is necessary to implement tools that support the faculty in decision making to avoid treating these patients in whom the treatment presents worse consequences than their absence.

Therefore, the project presented here addresses the development and integration of a nosological imaging module from quantitative image biomarkers extracted from multiparametric Magnetic Resonance acquisitions, such as  $K^{trans}$  or ADC, by hierarchical clustering of the data, as well as the clinical validation of the same against PI-RADS and histopathology, performed by an expert radiologist. The database recruited for validation consists of a total of 25 patients with a Gleason index between 6 and 9, who have been treated surgically.

The results obtained from the validation suggest that the elaborated tool helps in the diagnostic task in those cases with a Gleason of 6 (3+3) or 7 (3+4) in which the qualitative evaluation of the radiologist is insufficient for the diagnosis of the pathology. In this way, the nosological maps obtained from the tool can serve the radiologist as a first filter for the radiological study prior to the report of the same.

**Keywords:** nosological image, multivariate analysis, clustering, machine-learning, prostate cancer, biomarkers.

# ÍNDICE

<b>Agradecimientos</b> .....	I
<b>Resumen</b> .....	II
<b>Resum</b> .....	III
<b>Abstract</b> .....	IV
<b>Índice de figuras</b> .....	VII
<b>Índice de tablas</b> .....	IX
<b>Índice de siglas y acrónimos</b> .....	X
<b>Documento I: Memoria</b> .....	1
1. Introducción .....	1
1.1. Marco colaborativo .....	1
1.2. Aspectos generales de la próstata y del cáncer de próstata.....	1
1.2.1. Anatomía zonal de la próstata .....	1
1.2.2. Cáncer de próstata .....	4
1.3. Impacto socioeconómico del cáncer de próstata .....	5
2. Objetivos y planificación.....	8
2.1. Objetivos y motivación.....	8
2.2. Planificación del proyecto .....	10
3. Estado del arte.....	12
3.1. Imagen médica. Formatos de imagen médica .....	12
3.2. Biomarcadores de imagen .....	14
3.3. Estudio del cáncer de próstata convencional. Resonancia magnética multiparamétrica .....	16
3.3.1. Imágenes potenciadas en T2.....	16
3.3.2. Imágenes potenciadas en difusión (DWI) .....	17
3.3.3. Imágenes potenciadas en perfusión (DCE) .....	20
3.3.4. Espectroscopia .....	21
3.3.5. Clasificación PI-RADS.....	22
3.3.6. Clasificación Gleason.....	23
3.4. Procesado de imágenes de RMmp.....	24
3.4.1. Registro de imágenes .....	24
3.4.2. Análisis de secuencias potenciadas en difusión .....	26

# GENERACIÓN NO SUPERVISADA DE IMÁGENES NOSOLÓGICAS USANDO ANÁLISIS MULTIVARIANTE PARA EL ESTUDIO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

---

3.4.3.	Análisis de secuencias potenciadas en perfusión .....	28
3.5.	Técnicas de análisis multivariante y machine learning .....	30
3.5.1.	Métodos supervisados .....	30
3.5.2.	Métodos no supervisados .....	31
3.6.	Imagen nosológica .....	31
4.	Material y métodos .....	33
4.1.	Resumen del proceso de análisis .....	33
4.2.	Pacientes .....	34
4.3.	Protocolo RM .....	35
4.4.	Registro de imágenes .....	35
4.5.	Obtención de la máscara de segmentación de la próstata .....	38
4.6.	Procesado de las secuencias DWI .....	39
4.7.	Procesado de las secuencias DCE .....	41
4.8.	Clustering de los datos .....	43
4.9.	Informe estructurado .....	48
4.10.	Validación cualitativa contra histopatología y PI-RADS .....	50
5.	Resultados y discusiones .....	52
5.1.	Mapas nosológicos obtenidos y validación clínica .....	52
5.2.	Propuesta de informe estructurado y ayuda al facultativo .....	57
6.	Limitaciones y líneas futuras .....	59
7.	Bibliografía .....	61
	<b>Documento II: Presupuesto</b> .....	<b>67</b>
1.	Presupuesto desglosado .....	69
1.1.	Costes de recursos humanos .....	69
1.2.	Coste de equipamiento .....	71
1.3.	Amortizaciones .....	72
2.	Resumen del presupuesto .....	74
3.	Anexos .....	75

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Glándula prostática vista en corte sagital (izquierda) y coronal (derecha). .....	2
<b>Figura 2.</b> A la izquierda, diagrama sagital de la glándula prostática; a la derecha, cortes coronal (C) y coronal oblicuo (OC) de la glándula en la zona superior e inferior derecha, respectivamente.....	3
<b>Figura 3.</b> Ejemplo de CaP en cuatro estadios distintos. ....	4
<b>Figura 4.</b> Posibles rutas de metástasis del CaP. . ....	5
<b>Figura 5.</b> Tendencia del ratio de incidencia normalizado por edad para el cáncer de próstata entre 1990-2015. ....	6
<b>Figura 6.</b> Aplicaciones e información proporcionada por distintos tipos de imagen médica.....	12
<b>Figura 7.</b> Adquisición PET fusionada con una imagen estructural adquirida mediante RM.....	13
<b>Figura 8.</b> Proceso de extracción de información relevante mediante la creación de imágenes paramétricas y multiparamétricas. ....	15
<b>Figura 9.</b> Corte transversal de la glándula prostática de una imagen potenciada en T2. En la imagen de la izquierda se puede observar la adquisición original; en la derecha, la imagen original segmentada mostrando en verde la ZC y en rosa la ZP. ....	17
<b>Figura 10.</b> Diferencias entre tejido sano y tejido patológico. ....	18
<b>Figura 11.</b> Secuencia propuesta por Stejskal y Tanner (1965) para la adquisición de secuencias potenciadas en difusión. ....	19
<b>Figura 12.</b> Adquisición de DWI con valores b 0, 1000 y 2000. ....	20
<b>Figura 13.</b> Secuencia DCE en el instante tomada a los 0 segundos, a los 41 segundos y a los 4 minutos. ....	21
<b>Figura 14.</b> a Vista transversal de una imagen potenciada en T2 de la próstata la cual presenta una zona hipointensa en la glándula periférica derecha. b Espectroscopía protónica de la zona contralateral sana. c Espectroscopía de la zona afectada de la próstata dibujada en a.....	21
<b>Figura 15.</b> Diagrama de sectores de la clasificación PI-RADS.....	22
<b>Figura 16.</b> Gradación Gleason. ....	23
<b>Figura 17.</b> Diferentes resultados de registro tras aplicar transformaciones lineales y no lineales mediante Elastix. ....	26
<b>Figura 18.</b> Adquisición de DWI de hígado (valores b de 0, 50, 200, 400, 1000 y 2000).....	27
<b>Figura 19.</b> Morfología de las curvas de perfusión en el estudio cualitativo del CaP. ....	28
<b>Figura 20.</b> Modelo compartimental con una entrada arterial en el tejido tumoral. ....	29
<b>Figura 21.</b> Diagrama de bloques del proceso de análisis. ....	33
<b>Figura 22.</b> Proceso de registro de las secuencias DWI y DCE.....	35
<b>Figura 23.</b> Registro de las secuencias DWI (b0) y DCE (4 min) a la secuencia T2.....	38

<b>Figura 24.</b> Diagrama de bloques del análisis de difusión mediante el ajuste de curvas monoexponencial negativo.....	39
<b>Figura 25.</b> Ajuste monoexponencial voxel a voxel de las secuencias DWI. ....	40
<b>Figura 26.</b> Mapa paramétrico de ADC mostrando una zona con el ADC disminuido en la ZP derecha de la glándula prostática media. ....	40
<b>Figura 27.</b> Diagrama de bloques del análisis de perfusión mediante modelado farmacocinético.....	41
<b>Figura 28.</b> Obtención automática de la AIF utilizando PCA.....	42
<b>Figura 29.</b> Mapas paramétricos de $K^{trans}$ y $k_{ep}$ obtenidos tras el modelado farmacocinético. ....	43
<b>Figura 30.</b> Ejemplo ilustrativo del proceso de clustering jerárquico aglomerativo de los datos. ....	44
<b>Figura 31.</b> Diagrama de bloques del proceso de creación de los mapas nosológicos. ....	44
<b>Figura 32.</b> Efecto de la normalización en el clustering de los datos. ....	45
<b>Figura 33.</b> Estructura del informe estructurado. ....	49
<b>Figura 34.</b> Informe PI-RADS (izquierda) y de AP (derecha) realizados en el Hospital La Fe.....	50
<b>Figura 35.</b> Comparativa entre mapa nosológico, PI-RADS y AP en un caso con Gleason 6. ....	54
<b>Figura 36.</b> Comparativa entre mapa nosológico, PI-RADS y AP en un caso con Gleason 7. ....	55
<b>Figura 37.</b> Comparativa entre mapa nosológico, PI-RADS y AP en un caso con Gleason>7. ....	56
<b>Figura 38.</b> Informe estructurado (izquierda) y su estructura de secciones (derecha).....	57
<b>Figura 39.</b> Identificación de la HBP como lesión. ....	59
<b>Figura 40.</b> Resumen de los costes del proyecto.....	74
<b>Figura 41.</b> Tabla salarial de 2017 del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe.....	75

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Tareas a realizar durante el proyecto.....	10
<b>Tabla 2.</b> Participantes en el proyecto y sus iniciales .....	11
<b>Tabla 3.</b> Cronograma del proyecto.....	11
<b>Tabla 4.</b> Tipos de registro en función de la transformación geométrica aplicada.....	25
<b>Tabla 5.</b> Características de los 25 pacientes con CaP incluidos en el estudio.....	34
<b>Tabla 6.</b> Valores tumorales y normales de ADC.....	47
<b>Tabla 7.</b> Tasa de acierto y error global de los mapas nosológicos y PI-RADS. ....	53
<b>Tabla 8.</b> Tasa de acierto y error de los mapas nosológicos y PI-RADS para pacientes con Gleason<7. ....	53
<b>Tabla 9.</b> Tasa de acierto y error de los mapas nosológicos y PI-RADS para pacientes con Gleason 7.. ....	54
<b>Tabla 10.</b> Tasa de acierto y error de los mapas nosológicos y PI-RADS para pacientes con Gleason>7. .....	56
<b>Tabla 11.</b> Tiempo empleado por el ingeniero biomédico en la realización del proyecto.....	69
<b>Tabla 12.</b> Tiempo empleado por los tutores en la realización del proyecto.....	70
<b>Tabla 13.</b> Tiempo empleado por el urólogo en la realización del proyecto. ....	70
<b>Tabla 14.</b> Tiempo empleado por el radiólogo en la realización del proyecto.....	70
<b>Tabla 15.</b> Coste total de recursos humanos.....	71
<b>Tabla 16.</b> Coste del equipamiento software utilizado durante el proyecto. ....	72
<b>Tabla 17.</b> Coste del equipamiento hardware utilizado durante el proyecto. ....	72
<b>Tabla 18.</b> Tabla de amortizaciones del proyecto. ....	73
<b>Tabla 19.</b> Coste total del proyecto.....	74

## ÍNDICE DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

**ADC** – Coeficiente de difusión aparente

**AIF** – Función de entrada arterial

**AP** – Anatomía patológica

**AS** – Estroma fibromuscular anterior

**AUC** – Área bajo la curva

**BI** – Biomarcadores de imagen

**bn** – Cuello de la vejiga

**C** – Corte coronal

**CaP** – Cáncer de próstata

**CO** – Corte coronal oblicuo

**D** – Coeficiente de difusión lenta

**D\*** – Coeficiente de difusión rápida

**DCE** – *Dynamic contrast enhanced*

**DWI** – *Diffusion weighted imaging*

**E** – Conductos eyaculatorios

**EE** – Extensión extracapsular

**EEE** – Espacio extracelular extravascular

**f** – Fracción de ADC

**FA** – *Flip angle*

**fm** – Estroma fibromuscular

**Gd** – Gadolinio

**GE** – *General Electric*

**GIBI2<sup>30</sup>** – Grupo de investigación biomédica en imagen

**HBP** – Hiperplasia benigna de próstata

**HU** – Unidades Hounsfield

**HUPLF** – Hospital Universitari y Politècnic La Fe

**IAUGC<sub>BN</sub>** – Área inicial bajo la curva de la concentración de gadolinio normalizado por el realce sanguíneo

**IISLF** – Instituto de investigación sanitaria La Fe

**IVIM** – *Intra-voxel incoherent motion*

**$k_{ep}$**  – Constante de extracción

**$K^{trans}$**  – Constante de transferencia o permeabilidad

**LDA** – Análisis discriminante lineal

**NV** – Conjunto neurovascular

**PACS** – *Picture Archiving and Communication System*

**PCA** – Análisis de componentes principales

**PET** – Tomografía por emisión de positrones

**PI-RADS** – *Prostate imaging reporting and data system*

**QDA** – Análisis discriminante cuadrático

**QIBA** – *Quantitative imaging biomarkers alliance*

**QIBA** – *Quantitative Imaging Biomarkers Alliance*

**RM** – Resonancia magnética

**RMmp** – Resonancia magnética multiparamétrica

**RMN** – Resonancia magnética nuclear

**ROI** – Región de interés

**RX** – Rayos X

**SPECT** – Tomografía computarizada de emisión monofotónica

**SVM** – *Support vector machine*

**TAC** – Tomografía axial computarizada

**TE** – Tiempo de eco

**TR** – Tiempo de repetición

**UD** – Segmento uretral prostático distal

**UP** – Segmento uretral prostático proximal

**UPV** – Universitat Politècnica de València

**US** – Ultrasonidos

**$v_p$**  – Volumen plasmático

**WHO** – Organización mundial de la salud

**ZC** – Zona central

**ZP** – Zona periférica

**ZT** – Zona transicional



# MEMORIA

---

DOCUMENTO I

Alfredo Torregrosa Lloret

Curso 2016-2017



# 1.INTRODUCCIÓN

## 1.1. Marco colaborativo

El presente proyecto se ha llevado a cabo mediante la colaboración conjunta de la Universitat Politècnica de València (UPV) y el Grupo de Investigación Biomédica en Imagen (GIBI2<sup>30</sup>), situado en el Hospital Universitari y Politècnic La Fe (HUPLF), junto con el apoyo de los servicios de Radiología y Urología del HUPLF, así como la *spin-off* del grupo, QUIBIM SL.

El GIBI2<sup>30</sup> es una plataforma multidisciplinar de investigación en imagen médica cuya misión es promover y desarrollar el uso de los biomarcadores de imagen (BI) con el fin de optimizar las aplicaciones diagnósticas y terapéuticas de la imagen médica mediante un enfoque multidisciplinar y multimodalidad.

Por otro lado, la UPV se trata de una institución pública cuya misión principal es la de formar a personas para potenciar sus competencias, investigar y generar conocimiento en los ámbitos de la ciencia, la tecnología, el arte y la empresa para impulsar el desarrollo integral de la sociedad y contribuir a su progreso tecnológico, económico y cultural (“Misión, visión y valores | UPV - Universitat Politècnica de València,” n.d.).

## 1.2. Aspectos generales de la próstata y del cáncer de próstata

### 1.2.1. Anatomía zonal de la próstata

La próstata es una glándula que forma parte del sistema reproductivo masculino y se sitúa junto a la zona inferior de la vejiga frente al recto. La función principal de la glándula prostática es la de producir un fluido que, junto a los espermatozoides provenientes de los testículos y otros fluidos provenientes de otras glándulas, forman el semen. Esta glándula se encuentra envolviendo a la uretra y de su parte anterior surgen las vesículas seminales, tal y como se puede apreciar en la Figura 1. La próstata se puede dividir en tres grandes porciones: base, glándula media y ápex. Siendo la primera de ellas la más próxima a la vejiga y la última da lugar a la uretra.

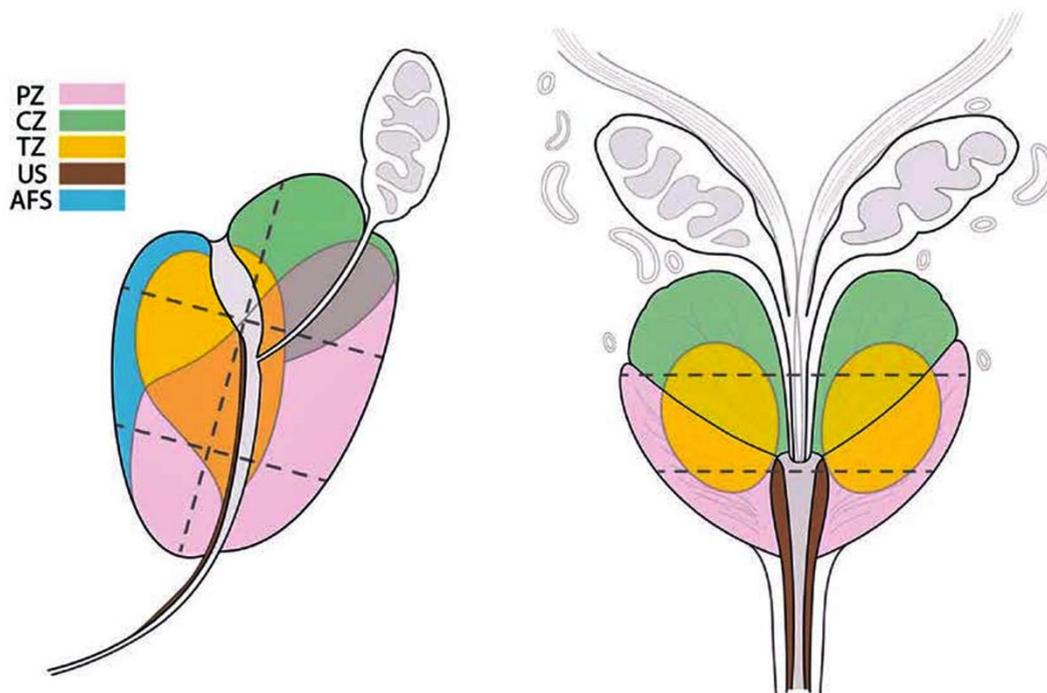


Figura 1. Glándula prostática vista en corte sagital (izquierda) y coronal (derecha). "PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2", de Weinreb et al., 2016, European Urology, 69(1), 16–40.

La glándula prostática es uno de los órganos más estructuralmente complejos del cuerpo humano. Este órgano ha sido estudiado durante más de 200 años y hoy en día continúa generando controversia en los diferentes ámbitos de investigación radiológica, clínica y quirúrgica.

A lo largo de la historia han sido muchos los modelos anatómicos de la próstata que se han propuesto, desde una anatomía lobular a comienzos del siglo XIX hasta los modelos más actuales basados en zonas o regiones (Selman, 2011).

Uno de los modelos más aceptados entre la comunidad clínica es el propuesto por John E. McNeal (McNeal, 1988; McMneal & Hospital, 2001), el cual se basa en la división de la próstata en cuatro regiones principales, mostradas en la Figura 2, las cuales son: zona periférica, zona central, región preprostática y estroma fibromuscular anterior. Estas zonas son descritas en sus trabajos del siguiente modo:

- Zona periférica (ZP). Constituye aproximadamente el 70% de la glándula prostática. Se trata de una estructura tisular en forma de disco cuyos conductos se extienden desde la uretra lateral y distal hasta el colículo seminal.
- Zona central (ZC). Constituye aproximadamente el 25% de la próstata. Los conductos pertenecientes a esta zona surgen cercanos a los orificios de los conductos eyaculatorios y se extienden alrededor de ellos, ramificándose lateralmente cerca de la base de la próstata. Los

límites que delinean esta región se funden con los correspondientes a la zona periférica, la cual presenta diferencias biológicas considerables.

- Región preprostática. Esta región se encuentra formada por una pequeña zona, denominada zona transicional (TZ), así como por un conjunto de pequeños conductos periuretrales. La TZ es descrita como una pequeña cuña de tejido que se localiza inmediatamente lateral al extremo distal del esfínter y se entremezcla parcialmente con las fibras musculares de la porción externa del esfínter.
- Estroma fibromuscular anterior (AS). Esta región constituye toda la zona anterior de la próstata y se caracteriza por ser una porción no glandular.

Cabe destacar de las zonas descritas anteriormente que la ZP presenta la mayoría del tejido glandular de la próstata seguida por la ZC, mientras que la TZ apenas contiene tejido glandular y el AS carece del mismo. Las diferencias biológicas entre las cuatro regiones descritas producen que cada una de ellas sea susceptible a unas determinadas patologías u otras.

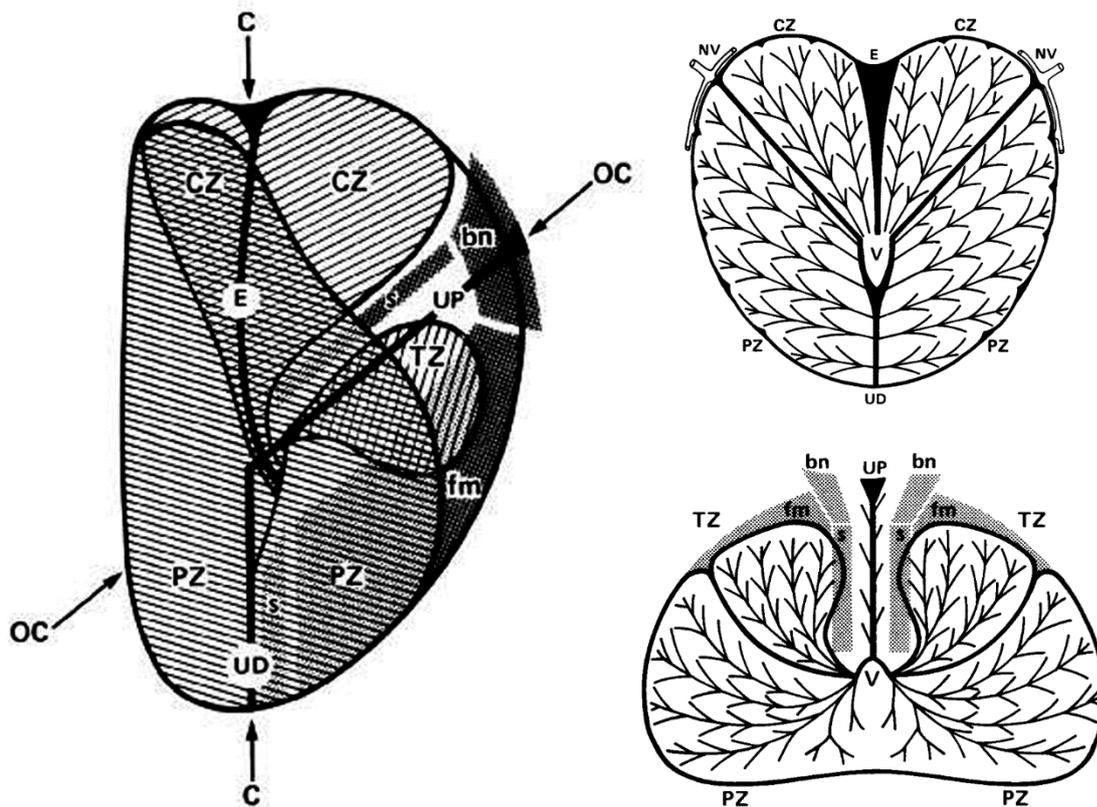


Figura 2. A la izquierda, diagrama sagital de la glándula prostática; a la derecha, cortes coronal (C) y coronal oblicuo (OC) de la glándula en la zona superior e inferior derecha, respectivamente. "Normal histology of the prostate", McNeal, J. E., 1988, The American Journal of Surgical Pathology, 12(8), 619–633.

### 1.2.2. Cáncer de próstata

El concepto de cáncer de próstata (CaP) engloba distintos tipos de cáncer. El más abundante de ellos es el adenocarcinoma, el cual afecta a la células glandulares de la próstata y supone más del 95% de los cánceres de próstata (Dunn, Practitioner, Hill, Practitioner, & Comprehensive, 2011). El resto de cánceres son mucho menos abundantes por lo que el presente estudio se centrará principalmente en el adenocarcinoma.

El CaP tiene una incidencia variable en las distintas zonas que componen la glándula, partiendo de la base de que cada zona presenta una notable diferencia biológica. De este modo, por ejemplo, la ZP es mucho más propensa a presentar prostatitis o cáncer que el resto de zonas debido a su estructura glandular (Selman, 2011). Alrededor de un 70%-75% de los cánceres de próstata se localizan en esta zona mientras que el 20%-30% restante se localizan en la ZT (Weinreb et al., 2016). Sin embargo, los tumores malignos en la zona central son muy poco frecuentes, con una cifra inferior al 5% del total de los cánceres de próstata (Vargas, Franiel, Goldman, Touijer, & Reuter, 2012).

A pesar de ser uno de los carcinomas más abundantes entre la población masculina, este no presenta una agresividad tan elevada como otro tipo de neoplasias malignas como, por ejemplo, el glioblastoma multiforme. No obstante, el CaP se estima como la cuarta causa de muerte por carcinoma para el año 2017 en Estados Unidos, tan solo por detrás de patologías como el cáncer de mama o de pulmón (“Cancer of the Prostate - Cancer Stat Facts,” n.d.).

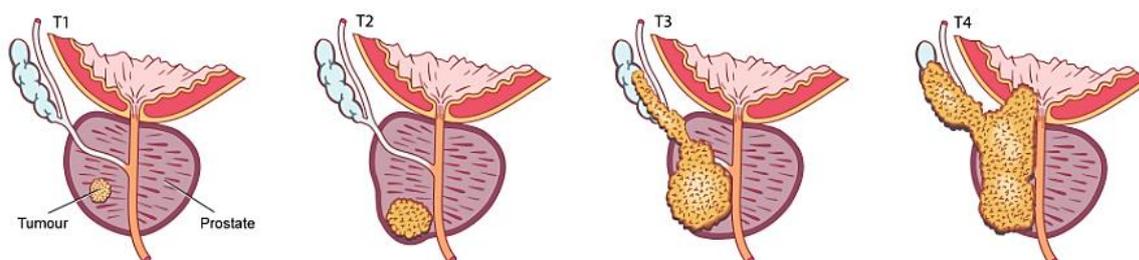


Figura 3. Ejemplo de CaP en cuatro estadios distintos. “Sunshine Coast Urology » What is prostate cancer?”, 22 de Mayo, 2017. Recuperado de <http://sunshinecoasturology.com.au/useful-info/urological-conditions/what-is-prostate-cancer>.

Una de las características de esta patología es que permanece asintomática para el paciente en su estadio temprano en la mayoría de los casos. Además, el adenocarcinoma de próstata suele ir acompañado de otra patología benigna denominada hiperplasia benigna de próstata (HBP), por lo que el hallazgo de HBP suele ser sospecha de CaP. Algunas de las manifestaciones clínicas del CaP son, por ejemplo, incontinencia, hematuria, hematoespermia o disfunción eréctil (Dunn et al., 2011).

El pronóstico del CaP depende principalmente de la presencia o no de metástasis (Bubendorf et al., 2017), aunque este mecanismo no se conoce en profundidad y hoy en día continúa siendo un misterio suponiendo el 90% de la muertes por cáncer (Bubendorf et al., 2017; Gupta & Massagué, 2006). Existen cánceres con un fenotipo maligno que provocan la aparición de lesiones distantes metastásicas y a su vez, cánceres con un fenotipo benigno que quizá no modifiquen la esperanza de vida natural del paciente. En concreto, el CaP tiene tendencia a producir metástasis ósea y en menor medida en pulmón e hígado. Algunas de las rutas de metástasis del CaP se encuentran ilustradas en la Figura 4.

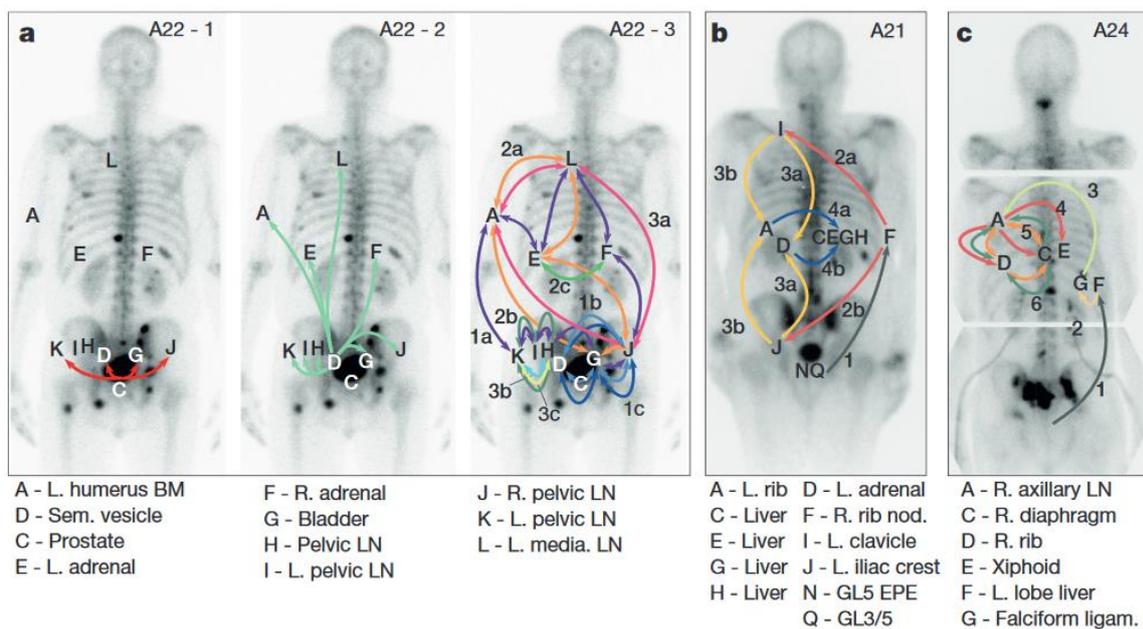


Figura 4. Posibles rutas de metástasis del CaP. "Metastatic patterns of prostate cancer: An autopsy study of 1,589 patients", de Gundem et al., 2015, Human Pathology, 31(5), 578–583.

### 1.3. Impacto socioeconómico del cáncer de próstata

El CaP es uno de los cánceres más comunes en todo el mundo. Un estudio realizado sobre la incidencia de 32 cánceres en 195 países (Fitzmaurice et al., 2017) apunta que en 2015 se registraron 1,6 millones de casos de este cáncer y alrededor de 366.000 muertes, alcanzando la mayor incidencia en varones en 103 países y posicionándose como la mayor causa de muerte por cáncer en varones en 29 países. En la Figura 5 se encuentra representada la incidencia del cáncer de próstata categorizada por edad y por un índice sociodemográfico (SDI) calculado a partir del poder adquisitivo, nivel educacional e índice de fertilidad de cada país. Este índice se encuentra comprendido entre 0-1 siendo

1 una localización con un gran nivel adquisitivo, un buen nivel educacional y un bajo índice de fertilidad. En concreto, en España, se trata del cáncer más diagnosticado entre la población de varones, el cual alcanzó la cifra de 27.850 casos diagnosticados en 2012, tendencia que se está viendo en aumento en las últimas décadas (Ferlay, Steliarova-foucher, Lortet-tieulent, & Rosso, 2013). Por otro lado, en Estados Unidos se diagnosticaron 161.360 nuevos casos de cáncer de próstata y 26.730 muertes, y se estima que uno de cada siete varones padecerá este tipo de cáncer a lo largo de su vida, aunque es más probable en pacientes de 65 años o mayores (“Key Statistics for Prostate Cancer | Prostate Cancer Facts,” n.d.).

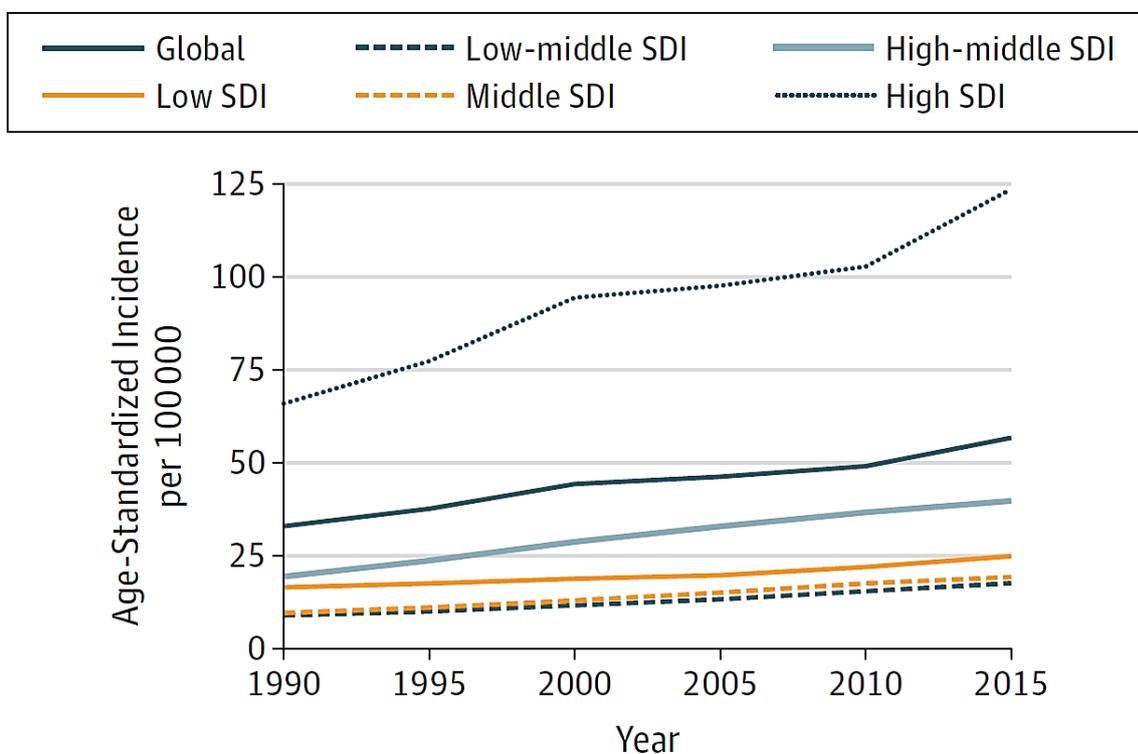


Figura 5. Tendencia del ratio de incidencia normalizado por edad para el cáncer de próstata entre 1990-2015. “Metastatic patterns of prostate cancer: An autopsy study of 1,589 patients”, Fitzmaurice et al., 2017, Human Pathology, 31(5), 578–583.

Como se puede apreciar en la Figura 5, el CaP presenta una tendencia ascendente con el avance de los años en cuanto a número de casos se refiere, suponiendo un problema debido a su gran impacto socioeconómico. Los gastos asociados a esta patología son mayores en el primer año tras el diagnóstico y disminuyen en los siguientes. En el año 2016, en la mayoría de los países de la Unión Europea se registró una cantidad de 106,7-179,0 millones de euros (€) destinada al tratamiento del CaP en pacientes recién diagnosticados. En Estados Unidos de América el coste total relacionado con el CaP fue de 9.862 billones de dólares (\$) en ese mismo año. El coste anual medio por paciente en Estados

GENERACIÓN NO SUPERVISADA DE IMÁGENES NOSOLÓGICAS USANDO ANÁLISIS MULTIVARIANTE  
PARA EL ESTUDIO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

---

Unidos de América fue de 10.612\$ en la fase inicial tras el diagnóstico, 2.134\$ en la continuación del tratamiento y 3.3691\$ en el último año de vida del paciente (Roehrborn & Black, 2011).

## 2.OBJETIVOS Y PLANIFICACIÓN

### 2.1. Objetivos y motivación

Como se ha comentado en el apartado 1.3, el CaP se trata de uno de los carcinomas malignos más prevalentes entre la población masculina y que presenta una tendencia de aumento del número de casos incidentes con el paso de los años. Además, esta patología tiene un elevado impacto socioeconómico, tanto al diagnóstico como tras la remisión de la enfermedad en la vigilancia activa, y supone una de las mayores causas de muerte por cáncer entre la población masculina mundial.

El CaP permanece asintomático hasta una etapa avanzada de la enfermedad en la cual comienzan a aparecer los primeros rasgos clínicos. Esto supone un gran problema, ya que cuando las primeras manifestaciones clínicas comienzan a aparecer las posibilidades de frenar el crecimiento neoplásico y combatir eficazmente la enfermedad disminuyen considerablemente.

De este modo, uno de los tratamientos del CaP suele ser la parcial o completa extirpación de la glándula mediante una técnica quirúrgica que recibe el nombre de prostatectomía (parcial o radical). Este tratamiento, en ocasiones radical, no se encuentra exento de problemas. Las prostatectomías suelen estar asociadas con problemas tales como incontinencia o disfunción eréctil, perjudicando claramente a la calidad de vida del paciente. Un estudio realizado en el año 2013 afirma que el tratamiento recibido por 88 pacientes que padecían CaP tuvo un impacto negativo en sus relaciones sexuales y este tendía a empeorar con los años (Ramsey et al., 2013).

Estas consecuencias, provocan un debate en si tratar al paciente y extirparle la glándula, con toda la morbilidad asociada y el consecuente empeoramiento de la calidad de vida, o bien no tratar de este modo un CaP que nunca hubiera provocado la muerte del paciente.

Actualmente, el estudio del CaP se suele realizar en base al tacto rectal (TR) y al análisis del antígeno prostático específico (PSA). No obstante, tanto el TR como el PSA han demostrado no ser lo suficientemente adecuados para el estudio de esta patología. Se ha demostrado que el TR posee un bajo valor predictivo positivo inferior al 50% (Crawford et al., 1996; Walsh, Consideine, Thomas, & Lynch, 2014) además de una gran variabilidad inter e intraobservador (Angulo et al., 1995; Smith & Catalona, 1995). Por otro lado, el PSA tiende a sobreestimar la tasa de pacientes que requieren de tratamiento (Draisma et al., 2003), produciendo desde la primera vez que se reportó los niveles de PSA por Catalona et al. (1991) un aumento significativo de la incidencia del cáncer de próstata y de la cantidad de pacientes con tumores de baja agresividad diagnosticados y tratados con prostatectomía radical cuyo cáncer nunca les hubiese provocado la muerte (Garisto & Klotz, 2017).

Otro de los principales sistemas diagnósticos del CaP en la actualidad es la biopsia prostática transrectal guiada por ecografía. Esta técnica diagnóstica presenta una gran dependencia de la zona biopsiada y del personal clínico encargado de realizar la biopsia. Es por ello por lo que se trata de una técnica expuesta a una significativa tasa de error, debido a la tasa de falsos negativos obtenida, además de aumentar la morbilidad consecuente (O’ Dowd, Miller, Orozco, & Veltri, 2000; Olvera-Posada et al., 2017).

Es por ello por lo que se presenta como fundamental la implementación de un método fiable, robusto y preciso para facilitar el diagnóstico del cáncer de próstata al profesional sanitario.

Por lo tanto, el objetivo principal de este trabajo consiste en **desarrollar una metodología de análisis estandarizada para la detección de lesiones en el cáncer de próstata**, capaz de servir como guía para ayudar y mejorar el diagnóstico radiológico, así como dirigir la biopsia.

Asimismo, con este propósito se persiguen los siguientes objetivos secundarios:

- Desarrollo de una metodología de análisis integrada de análisis de adquisiciones de Resonancia Magnética multiparamétrica (RMmp) formadas por estudios de imagen potenciados en difusión, perfusión y T2.
- Desarrollo de una herramienta de creación de imagen nosológica a partir de los resultados obtenidos del análisis multiparamétrico mediante técnicas de análisis multivariante.
- Integración de los resultados en un informe estructurado que ayude al personal clínico durante su tarea diagnóstica y asistencial.
- Validación clínica del módulo de generación de imágenes nosológicas mediante el análisis de estudios de próstata propios del Hospital Universitari i Politècnic La Fe, así como la comparación de los resultados con informes PI-RADS realizados por radiólogos expertos e informes de anatomía patológica (AP).

## 2.2. Planificación del proyecto

Para la ejecución del proyecto y la consecución de los objetivos planteados se decidió dividir el mismo por paquetes de trabajo o tareas. Tras la planificación del proyecto se acordaron un total de 10 tareas a realizar entre los distintos participantes en el proyecto. Estas tareas se encuentran definidas en la Tabla 1.

Tabla 1. Tareas a realizar durante el proyecto.

TAREA	DESCRIPCIÓN
1	Aprendizaje y recopilación de la información. Realización de un estudio bibliográfico y familiarización con las técnicas de análisis de imagen médica.
2	Planificación del proyecto. Definición de las distintas tareas a realizar para la consecución de los objetivos plasmados.
3	Recopilación de la BBDD. Obtención de 25 casos de pacientes con CaP a los cuales se les haya efectuado prostatectomía radical.
4	Diagnóstico radiológico de los pacientes de la base de datos.
5	Diseño, implementación y optimización del algoritmo de análisis. Automatización de todos los procesos del método de creación de mapas nosológicos.
6	Realización de los análisis de los 25 casos de la base de datos.
7	Análisis de los resultados. Obtención de conclusiones de los resultados obtenidos.
8	Redacción del proyecto.
9	Revisión y presentación del proyecto.
10	Supervisión, apoyo y guía.

Estas tareas fueron distribuidas entre los distintos participantes en el proyecto, descritos en la Tabla 2. Los paquetes de trabajo se realizaron durante un año, comenzando en junio de 2016 y finalizando en julio de 2017, con la correspondiente entrega y defensa del proyecto. La definición temporal de las tareas se muestra en el cronograma de la Tabla 3.

GENERACIÓN NO SUPERVISADA DE IMÁGENES NOSOLÓGICAS USANDO ANÁLISIS MULTIVARIANTE PARA EL ESTUDIO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Tabla 2. Participantes en el proyecto y sus iniciales.

INICIALES	NOMBRE DEL PARTICIPANTE	INSTITUCIÓN	GRUPO/SECCIÓN
ATL	Alfredo Torregrosa Lloret	UPV, IISLF	ETSII, GIBI2 <sup>30</sup>
AAB	Ángel Alberich Bayarri	IISLF	GIBI2 <sup>30</sup>
IBR	Ignacio Bosch Roig	UPV	ETSIT
JAA	José Miguel Alapont Alacreu	HUPLF	Urología
ATA	Asunción Torregrosa Andrés	HUPLF	Radiología

Tabla 3. Cronograma del proyecto.

TAREA	RESPONSABLES	PLANIFICACIÓN													
1	ATL	JN	JL	AG	SE	OC	NO	DI	EN	FE	MA	AB	MY	JN	JL
		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	ATL, AAB, IBR	JN	JL	AG	SE	OC	NO	DI	EN	FE	MA	AB	MY	JN	JL
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	JAA, ATA	JN	JL	AG	SE	OC	NO	DI	EN	FE	MA	AB	MY	JN	JL
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	ATA	JN	JL	AG	SE	OC	NO	DI	EN	FE	MA	AB	MY	JN	JL
		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
5	ATL	JN	JL	AG	SE	OC	NO	DI	EN	FE	MA	AB	MY	JN	JL
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	ATL	JN	JL	AG	SE	OC	NO	DI	EN	FE	MA	AB	MY	JN	JL
		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>							
7	ATL, ATA, JAA	JN	JL	AG	SE	OC	NO	DI	EN	FE	MA	AB	MY	JN	JL
		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									
8	ATL	JN	JL	AG	SE	OC	NO	DI	EN	FE	MA	AB	MY	JN	JL
		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									
9	ATL	JN	JL	AG	SE	OC	NO	DI	EN	FE	MA	AB	MY	JN	JL
		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>											
10	AAB, IBR	JN	JL	AG	SE	OC	NO	DI	EN	FE	MA	AB	MY	JN	JL
		<input checked="" type="checkbox"/>													

## 3. ESTADO DEL ARTE

El presente capítulo tiene como objetivo introducir de manera no exhaustiva todos aquellos conceptos relacionados con el cáncer de próstata, con la imagen médica y con las técnicas de análisis de imagen que hayan estado siendo utilizadas hasta hoy en día en la práctica clínica diaria.

### 3.1. Imagen médica. Formatos de imagen médica

El término imagen médica engloba a toda aquella modalidad de imagen que pueda ser utilizada para el diagnóstico o tratamiento de un paciente. Todas estas técnicas se caracterizan por su carácter no invasivo y permiten obtener información adicional sobre el estado del paciente objeto de estudio.

Toda modalidad de imagen médica, a excepción de la medicina nuclear, requiere de una fuente de energía que sea capaz de penetrar los tejidos del paciente y formar una imagen de los mismos. En el caso de la medicina nuclear, el paciente ingiere o se le inyecta alguna sustancia radiactiva, y son las interacciones fisiológicas de esta sustancia con los tejidos del paciente las encargadas de dar información y formar la imagen.

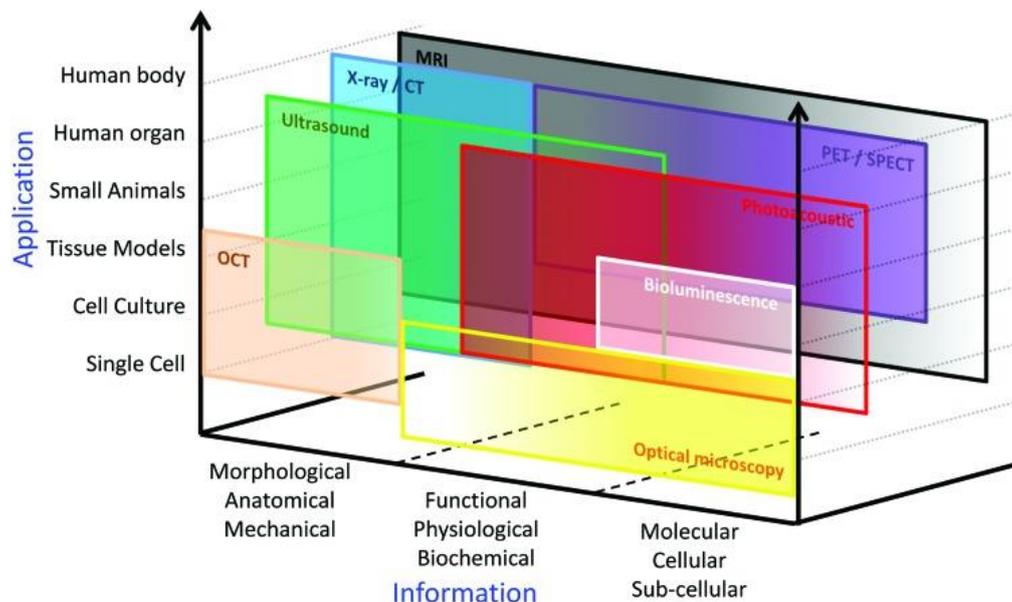


Figura 6. Aplicaciones e información proporcionada por distintos tipos de imagen médica. “Imaging Strategies for Tissue Engineering Applications”, de Nam, Ricles, Suggs, & Emelianov, 2015, 21(1), 88–102.

En base a la información que proporcionan las imágenes médicas, podemos distinguir dos tipos de imagen: imagen estructural e imagen funcional. Las imágenes estructurales son aquellas que proporcionan información precisa sobre la estructura y anatomía de la zona a analizar. Por otro lado, las imágenes funcionales proporcionan información útil sobre la fisiología del organismo, como por ejemplo el metabolismo de un determinado fármaco o sustancia. Es por todo lo anterior por lo que cada una de estas técnicas posee sus propias aplicaciones y en ocasiones es necesario el uso de varias de ellas, o incluso la fusión de las imágenes proporcionadas por cada una de ellas, para el diagnóstico de un paciente, tal y como se muestra en la Figura 7.

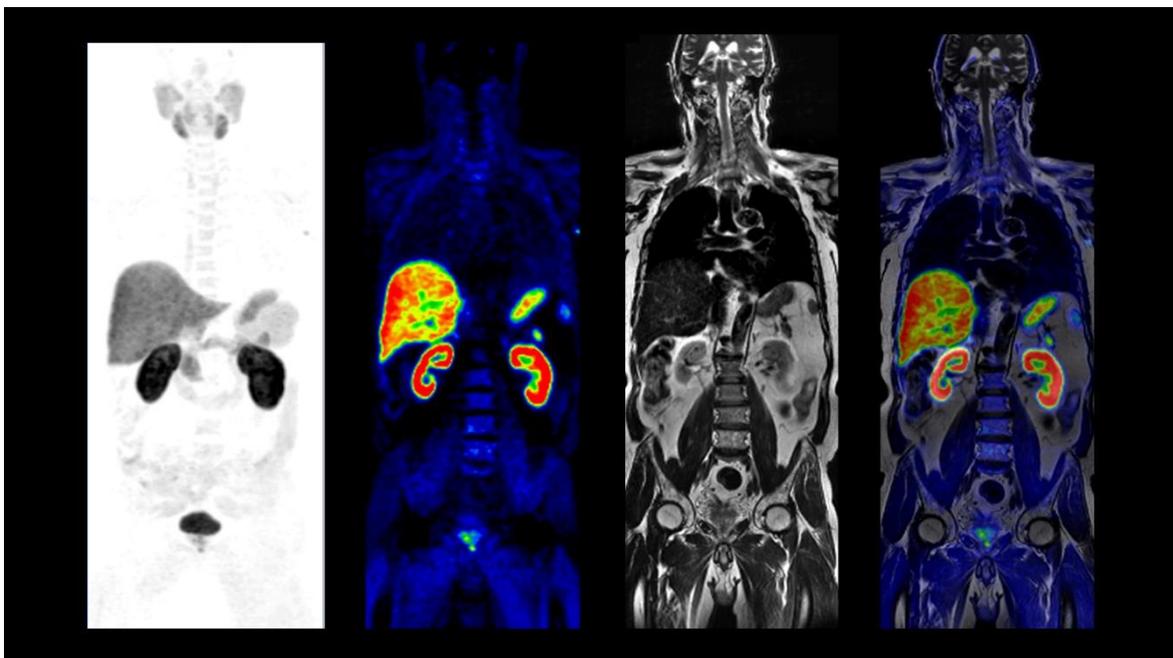


Figura 7. Adquisición PET colina F-18 fusionada con una imagen estructural adquirida mediante RM. "SIGNA PET/MR", 21 de mayo, 2017. <http://www3.gehealthcare.com.au/>.

El formato de imagen médica más extendido para adquirir y almacenar imágenes se trata del estándar DICOM (*Digital Imaging and Communication in Medicine*). Este estándar se compone de dos partes fundamentales: la cabecera de meta-datos y los datos de la imagen. En la cabecera de meta-datos se encuentra reflejada toda aquella información relacionada con el paciente, dispositivo de adquisición, estudio y parámetros de la adquisición. No obstante, esta información carece de estandarización entre los distintos proveedores de dispositivos, convirtiéndose en un gran problema a la hora de realizar análisis y comparar imágenes entre sí.

Dado este problema, surgió otro formato de imagen médica, ampliamente utilizado sobre todo en el ámbito de la neuroimagen. Se trata del formato NifTI (*Neuroimaging Informatics Technology*

*Initiative*). El principal objetivo de este formato es garantizar la interoperabilidad entre equipos. El formato NifTI posee, al igual que el formato DICOM, una cabecera de meta-datos. No obstante, esta cabecera es mucho más sencilla y posee tan solo información común a todas las imágenes que forman el archivo NifTI.

Todas las imágenes médicas se almacenan en un repositorio conocido como PACS (*Picture Archiving and Communication System*). Este almacenamiento no hubiese sido posible de no ser porque las imágenes adquiridas hoy en día son adquiridas en formato digital, y no físico como ocurría anteriormente. De este modo, y gracias al PACS, es posible disponer de información sobre todas las pruebas realizadas a un paciente a lo largo de su vida en cualquier momento. Además, se puede ir más lejos y dotar de funcionalidades más enfocadas a la minería de datos, como puede ser el obtener todos aquellos pacientes con una patología similar, lo cual es de gran utilidad para estudios poblacionales o para ayuda al diagnóstico. Asimismo, esta información era normalmente limitada a cada hospital, pero actualmente la tendencia es a aunar toda esta información en PACS regionales, como ocurre en la Comunidad Valenciana donde recientemente todos los hospitales públicos comparten este sistema.

### 3.2. Biomarcadores de imagen

Los biomarcadores de imagen (BI) tienen como objetivo definir de manera objetiva características extraídas de las imágenes médicas, las cuales se encuentran relacionadas con procesos biológicos normales, patológicos o respuestas a terapéuticas (Bonmatí, Alberich-bayarri, García-martí, & Requena, 2012).

Los BI pueden ser extraídos de la mayoría de las modalidades de imagen médica y la información que ellos proporcionan es tan variante como la información que proporcionan las distintas modalidades. Por ejemplo, se pueden obtener BI que hagan referencia a un aspecto estructural del tejido como puede ser su volumen o bien sobre un aspecto funcional como puede ser su actividad metabólica.

De hecho, los BI están siendo ampliamente utilizados en oncología con motivos de *screening*, diagnóstico, estadiaje del cáncer, planificación de cirugía o de la radioterapia relacionada con la enfermedad, estratificación del paciente en grupos de riesgo y en la predicción y estudio de la eficacia de medicamentos (Micheel, Nass, Omenn, & Policy, 2012).

Hoy en día, los radiólogos están expuestos a una gran cantidad de información que en muchas ocasiones puede ser contraproducente en la tarea diagnóstica. Es por ello por lo que surge la necesidad de aunar toda la información disponible y crear nueva información que sirva como resumen de toda la anterior. De este modo, se trata de pasar de la redundancia de información a la relevancia,

disminuyendo el número de imágenes disponibles y proporcionando aquellas que pueden ser de utilidad en la tarea diagnóstica.

De este modo, partiendo de un conjunto de imágenes fuente formadas por imágenes tanto funcionales como morfológicas, es posible obtener un subconjunto de imágenes paramétricas resultado de aplicar modelados computacionales a las imágenes fuente y obtener información realmente relevante. Asimismo, tras obtener las imágenes paramétricas se puede ir aún más lejos y obtener imágenes multiparamétricas aplicando un modelado estadístico multivariante que reúna la información de todos los modelados computacionales realizados. Así, tal y como se aprecia en la Figura 8, es posible reducir considerablemente el número de imágenes, facilitando la tarea asistencial al radiólogo.

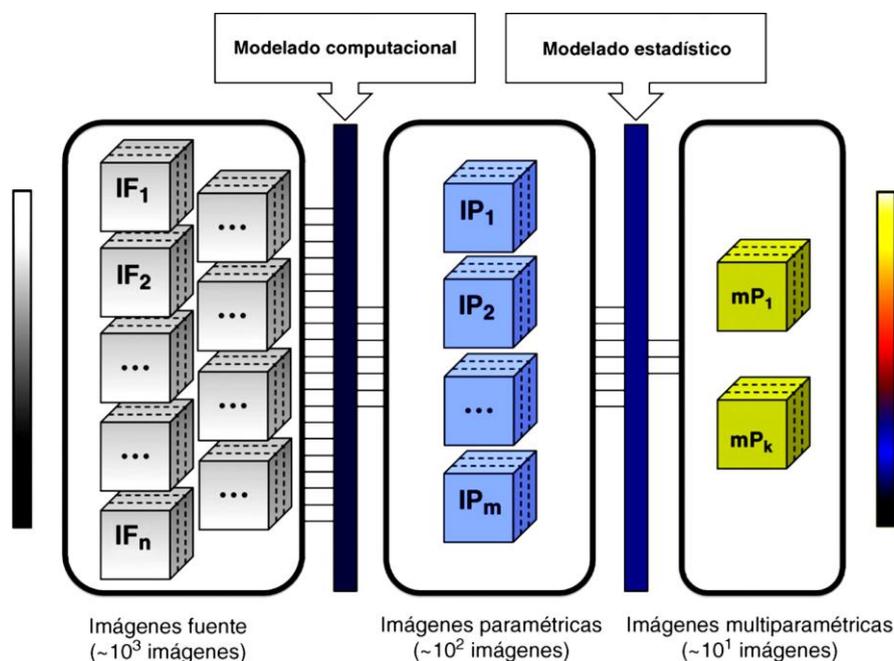


Figura 8. Proceso de extracción de información relevante mediante la creación de imágenes paramétricas y multiparamétricas. "Biomarcadores de imagen, imagen cuantitativa y bioingeniería", de Bonmatí et al., 2012, Radiología, 54(3), 269–278.

En la actualidad existen multitud de BI de todo tipo capaces de proporcionar información sobre distintas propiedades biológicas. No obstante, solo unos pocos biomarcadores son usados en la práctica clínica diaria para guiar el diagnóstico clínico. Esto es debido a que estos BI deben pasar un exhaustivo proceso de validación durante todo su ciclo de vida para demostrar su validez clínica.

Algunos ejemplos de biomarcadores de imagen ampliamente utilizados son el coeficiente de difusión aparente (ADC) extraído de las adquisiciones de RM potenciadas en difusión (DWI) o la

constante de permeabilidad arterial ( $K^{trans}$ ) extraída a partir de las adquisiciones dinámicas con contraste de RM (DCE), los cuales han sido aceptados como biomarcadores por QIBA (*Quantitative Imaging Biomarkers Alliance*), o el RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) reconocido por la organización mundial de la salud (WHO) como el único BI aceptado como *endpoint* en ensayos clínicos de fase III (Prescott, 2013).

### 3.3. Estudio del cáncer de próstata convencional. Resonancia magnética multiparamétrica

Actualmente, el flujo diagnóstico para la detección del cáncer de próstata comienza con la medición del PSA seguido de un TR. Si los resultados de estas pruebas dan resultados sospechosos, el siguiente procedimiento a realizar es una ecografía transrectal (*transrectal ultrasound, TRUS*) (Ghai & Haider, 2015). Como ya se ha comentado anteriormente en el apartado 2, estas técnicas han aumentado considerablemente las ratios de incidencia del CaP en la población masculina mundial y de sobretratamiento de la enfermedad.

La RM ha sido utilizada para el estudio no invasivo de la glándula prostática desde los años 80. Al comienzo, esta modalidad utilizaba tan solo secuencias potenciadas en T1 y en T2, mientras que el principal rol diagnóstico lo asumía la biopsia prostática (Weinreb et al., 2016).

Con el paso de los años y con los notables avances tecnológicos y científicos que han tenido lugar, la RM ha tomado mayor relevancia en el estudio de esta glándula y del CaP. Actualmente, se conoce como Resonancia Magnética multiparamétrica (RMmp) al estudio de RM que combina imágenes anatómicas potenciadas en T2 con imágenes funcionales y fisiológicas, como imágenes potenciadas en difusión (DWI) o imágenes de perfusión (DCE), y en ocasiones otro tipo de técnicas como la espectroscopía protónica *in vivo* mediante RM (Weinreb et al., 2016).

Por lo tanto, el estado actual del estudio del CaP agrupa todas las pruebas mencionadas. Según las guías clínicas de la Sociedad Europea de Radiología Urogenital (ESUR) (Barentsz et al., 2012)

A continuación, se resumirán las distintas secuencias utilizadas en la RMmp, así como sus principales objetivos.

#### 3.3.1. Imágenes potenciadas en T2

Las imágenes potenciadas en T2 dotan de un contexto anatómico y estructural al resto de secuencias de la RMmp. En estas imágenes se puede apreciar con detalle las estructuras que rodean

la próstata, como las vesículas seminales o la vejiga. A pesar de la difícil anatomía que presenta la glándula prostática, en estas secuencias se distinguen las partes que forman la próstata, de acuerdo con la anatomía propuesta por McNeal (1988). En la Figura 9 se puede observar una imagen potenciada en T2 de la glándula prostática junto con la segmentación de la ZC y ZP.

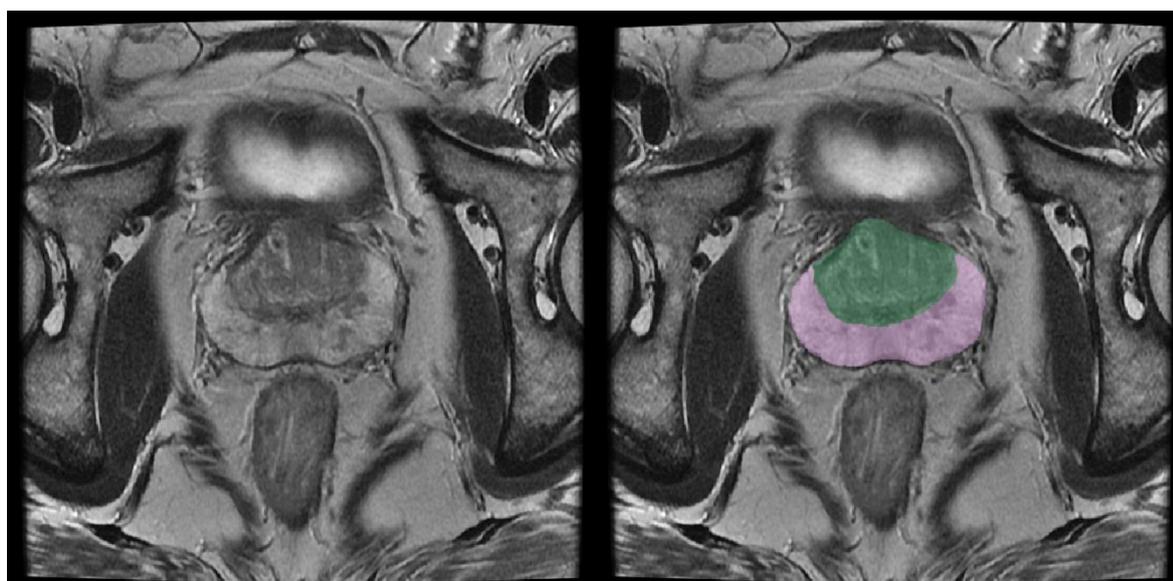


Figura 9. Corte transversal de la glándula prostática de una imagen potenciada en T2. En la imagen de la izquierda se puede observar la adquisición original; en la derecha, la imagen original segmentada mostrando en verde la ZC y en rosa la ZP.

Las adquisiciones potenciadas en T2 de alta resolución son las imágenes que mayor detalle de la próstata y de la cápsula prostática proporcionan. Estas adquisiciones, según las recomendaciones de la ESUR (Barentsz et al., 2012), deben ser adquiridas con la dirección de codificación de fase de izquierda a derecha con el fin de que los artefactos de movimiento no solapen la próstata. Con el fin de eliminar los artefactos introducidos por el movimiento peristáltico, se recomienda que se le administre agentes antiperistálticos al paciente. El uso de una antena endorectal no es necesario para resonancias de 1.5 y 3T, pero si lo es el uso de una antena de fase pélvica de al menos 16 canales.

### 3.3.2. Imágenes potenciadas en difusión (DWI)

Las imágenes potenciadas en difusión proporcionan información directamente relacionada con la movilidad de las moléculas de agua en el interior de los tejidos. Es conocido que esta movilidad se encuentra relacionada con las propiedades microestructurales de los tejidos, así como a la organización celular del mismo.

En tejidos sanos, las moléculas de agua poseen un movimiento aleatorio con cierta libertad en un escenario dominado por vasos sanguíneos, el espacio intersticial y el espacio intracelular. No obstante, bajo condiciones patológicas, estos movimientos son restringidos principalmente debido a procesos de angiogénesis, hinchazón celular, fibrosis y necrosis.

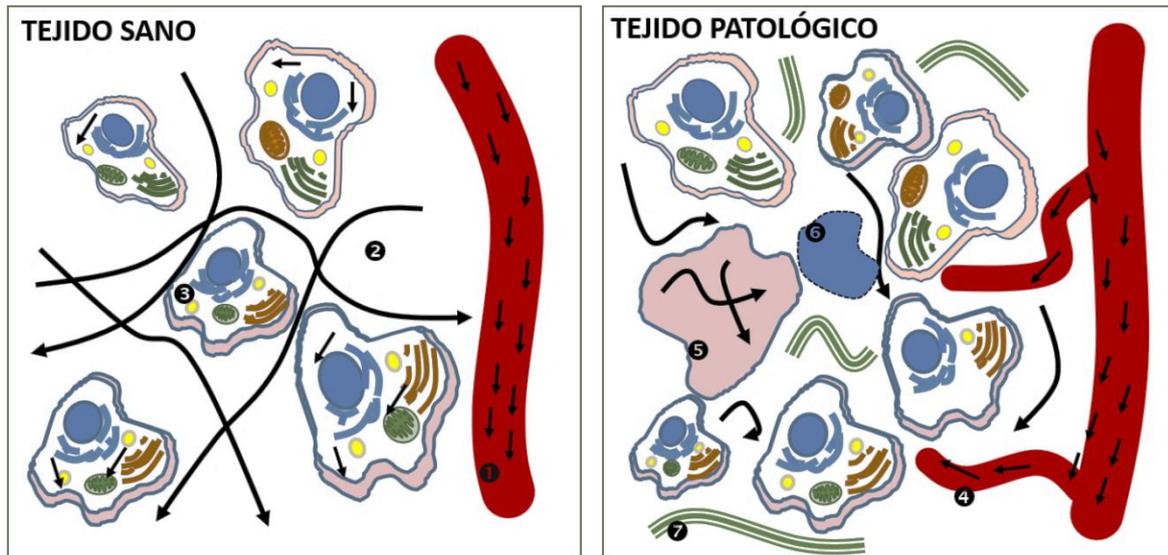


Figura 10. Diferencias entre tejido sano y tejido patológico. En la figura se muestran: vaso sanguíneo (1), espacio intersticial (2), espacio intracelular (3), angiogénesis (4), hinchazón celular (5), necrosis (6) y fibrosis (7). "Avances en Diagnóstico por Imágenes: Oncología.", de García Mónaco, Ricardo, 2013, Buenos Aires: Journal.

Los procesos patológicos producidos por la alteración en la distribución de las células en el interior del tejido modifican las propiedades difusivas del espacio intersticial. De este modo, la cuantificación de las propiedades difusivas de las moléculas de agua en el tejido biológico proporciona información sobre su celularidad y organización microestructural, propiedades que caracterizan los tejidos tumorales y que se encuentran recogidas en los *Hallmarks of Cancer* (Hanahan & Weinberg, 2011). De este modo, el coeficiente de difusión se encuentra disminuido en estructuras altamente celulares como pueden ser los tumores donde la movilidad de las moléculas está restringida.

Así, el comportamiento de las moléculas de agua en los tejidos puede cuantificarse mediante RM debido a la capacidad del espín del protón de refasarse tras la aplicación de dos campos de gradientes simétricos. Esta cuantificación es posible gracias a la aplicación de la secuencia propuesta por Stejskal y Tanner (1965), resumida en la Figura 11.

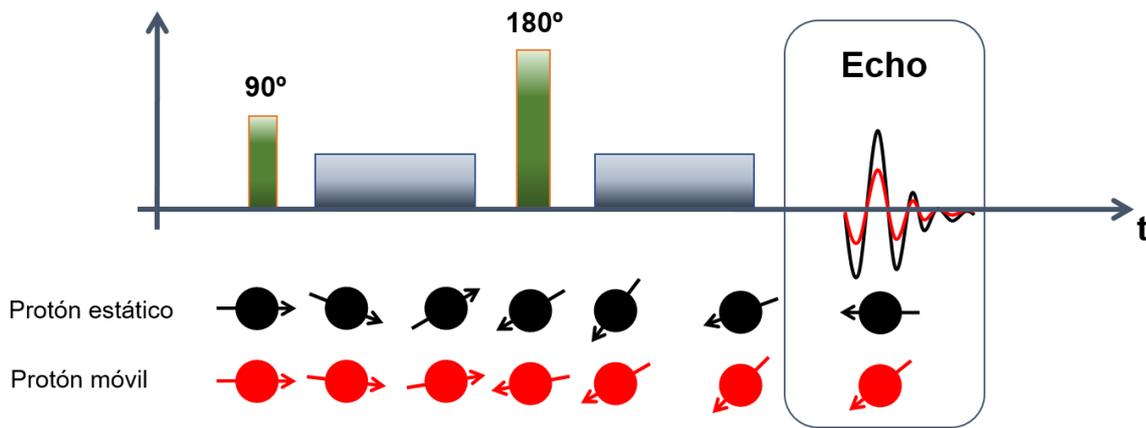


Figura 11. Secuencia propuesta por Stejskal y Tanner (1965) para la adquisición de secuencias potenciadas en difusión.

Las adquisiciones de DWI poseen un parámetro característico encargado de controlar la sensibilidad a la difusión y que es denominado “valor b”. Este parámetro depende de las características de los pulsos de la adquisición y se define en la ecuación (1) .

$$b = \gamma^2 \cdot G^2 \cdot \delta^2 \cdot \left( \Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad \left[ \frac{s}{mm^2} \right] \quad (1)$$

donde  $\gamma$  es la constante giromagnética,  $G$  es la potencia del gradiente,  $\delta$  es la duración del gradiente y  $\Delta$  es la separación entre gradientes.

La señal de RM decae a medida que el *valor b* se incrementa y las características de esta caída se encuentran estrechamente relacionadas con las propiedades de difusión de los tejidos, como se puede observar en la Figura 12. Además, como se puede apreciar en esta figura, a medida que se aumenta el *valor b* se iluminan las zonas en las que la restricción de la movilidad de las moléculas de agua es mayor, además de disminuir el SNR. De este modo, usando diferentes *valores b* se puede obtener una información cualitativa de las zonas donde la movilidad de las moléculas de agua se encuentra restringida, además de una estimación del coeficiente de difusión del tejido que se puede obtener mediante el modelado de la señal.

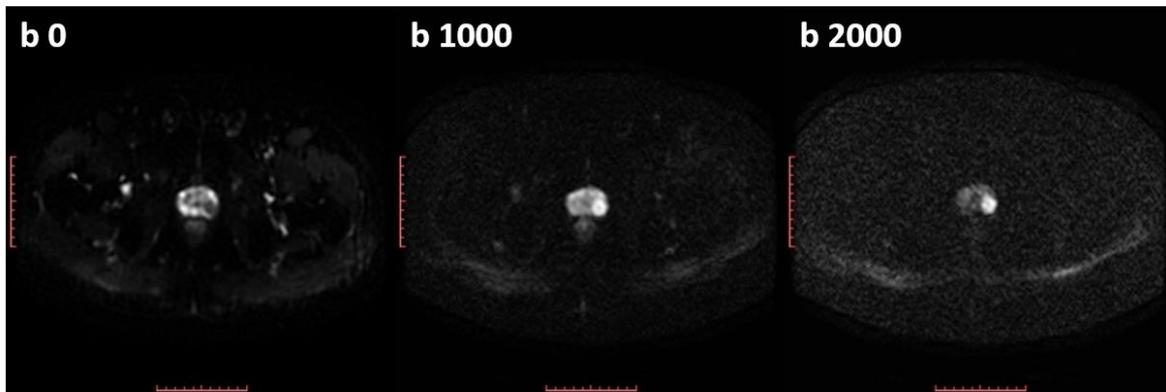


Figura 12. Adquisición de DWI con valores  $b$  0, 1000 y 2000.

### 3.3.3. Imágenes potenciadas en perfusión (DCE)

Las imágenes potenciadas en perfusión se presentan como una adquisición funcional que añade gran valor al estudio convencional del cáncer de próstata. Mediante este tipo de imágenes es posible realizar el estudio de otro fenómeno recogido en los *Hallmarks of Cancer* (Hanahan & Weinberg, 2011) conocido como el proceso de angiogénesis o formación de nuevos vasos que irrigan la zona tumoral.

Las adquisiciones de DCE son definidas como adquisiciones rápidas, potenciadas en T1, eco de gradiente, adquiridas antes, durante y después de la administración por vía intravenosa de un agente de contraste basado en gadolinio de bajo peso molecular (Weinreb et al., 2016).

El Gadolinio es un agente de contraste paramagnético, que se caracteriza por aumentar la señal de las imágenes potenciadas en T1 tras su paso, al contrario de lo que ocurre en las imágenes potenciadas en T2. Como se puede apreciar en la Figura 13, en el instante basal (0 segundos) la imagen permanece en su gran extensión hipointensa, sin embargo, tras inyectar el contraste, una pequeña zona en la glándula periférica derecha de la glándula prostática se ilumina, indicando una rápida captación del contraste. No obstante, la cinética de realce de contraste del cáncer de próstata es bastante variable y heterogénea, por lo que no todos los tumores malignos presentan un realce temprano del contraste y luego un lavado también rápido, sino que algunos mantienen el contraste por un tiempo, como es el caso de la Figura 13 (Weinreb et al., 2016).

Esta técnica ha demostrado añadir valor a las adquisiciones potenciadas en T2 para el estudio de cáncer de próstata, aumentando la sensibilidad a un 73% y la especificidad a un 81%, además sus capacidades diagnósticas se ven mejoradas en lesiones de más de 9,5cm de diámetro, con sensibilidades del 90% y especificidades del 88% (Johnson et al., 2014).

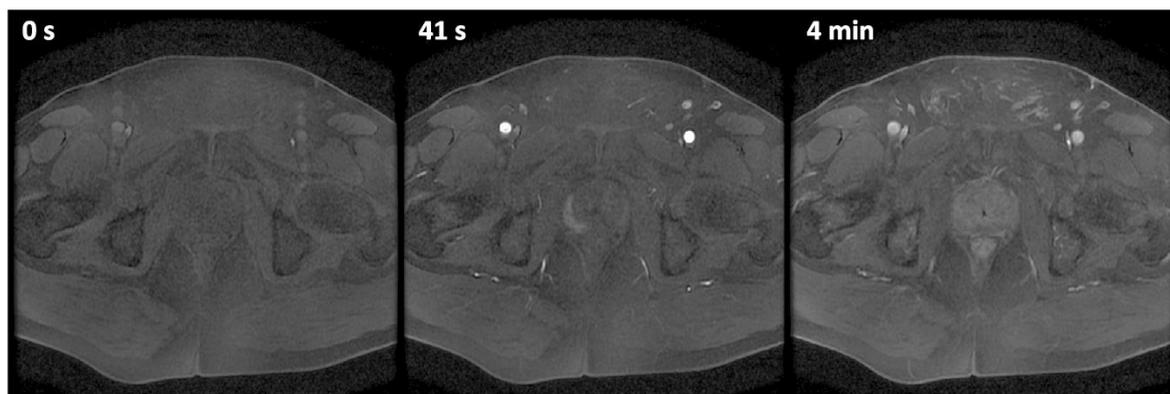


Figura 13. Secuencia DCE en el instante tomada a los 0 segundos, a los 41 segundos y a los 4 minutos.

### 3.3.4. Espectroscopia

La espectroscopia protónica por RM es un método utilizado para el estudio de las características bioquímicas de las lesiones localizadas en la próstata. El CaP se caracteriza por presentar unos niveles de citrato y de colina, menores y mayores, respectivamente, que el tejido sano de la glándula prostática y estas diferencias son detectables mediante espectroscopía protónica con RM (Barentsz et al., 2012).

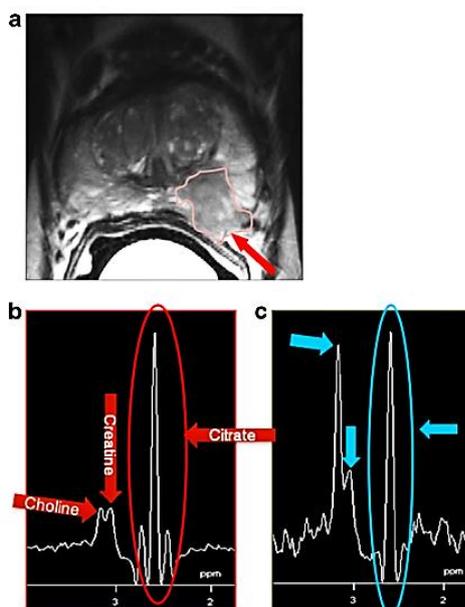


Figura 14. a Vista transversal de una imagen potenciada en T2 de la próstata la cual presenta una zona hipointensa en la glándula periférica derecha. b Espectroscopía protónica de la zona contralateral sana. c Espectroscopía de la zona afectada de la próstata dibujada en a. Recuperado de "ESUR prostate MR guidelines 2012", Barentsz et al., 2012, European Radiology, 22(4), 746–757.

Esta técnica se aprovecha de los diferentes perfiles metabólicos de las células cancerosas en comparación con las células sanas. De este modo, las áreas bajo las curvas presentadas por la espectroscopia reflejan una estimación de la concentración del metabolito. Así, comparando el pico de la curva correspondiente a la Colina y el pico correspondiente al Citrato utilizando la Creatina como referencia (Johnson et al., 2014).

### 3.3.5. Clasificación PI-RADS

PI-RADS (*Prostate Imaging – Reporting and Data System*) es un sistema de puntuación para próstata a partir de las adquisiciones obtenidas de la RMmp, en el cual cada lesión es etiquetada con un número del 1 al 5, donde 5 significa una graduación de la lesión con más malignidad. Este sistema está diseñado para mejorar la detección, localización, caracterización y la estratificación por riesgo de los pacientes con sospecha de cáncer de próstata (Weinreb et al., 2016).

La clasificación PI-RADS es uno de los métodos diagnósticos más utilizados hoy en día por los radiólogos. A pesar de ello, esta se trata de un estudio totalmente cualitativo sujeto a la variabilidad inter e intrasujeto. No obstante, la clasificación PI-RADS está proporcionando muy buenos resultados a la comunidad radiológica. En un estudio realizado por Jordan et al. (2017), en el cual se incluyeron un total de 171 pacientes con CaP, la clasificación PI-RADS obtuvo un área bajo la curva (AUC) de 0.69.

En esta clasificación, los radiólogos estudian las imágenes obtenidas de la RMmp, compuestas por secuencias anatómicas T2 de alta resolución, secuencias DWI y secuencias DCE, aunque se recoge la posibilidad de diagnosticar sin una de las dos secuencias funcionales, y relacionan las lesiones encontradas con una de las zonas mostradas en el diagrama de la Figura 15, así como medir su tamaño y asignarle una puntuación del 1 al 5.

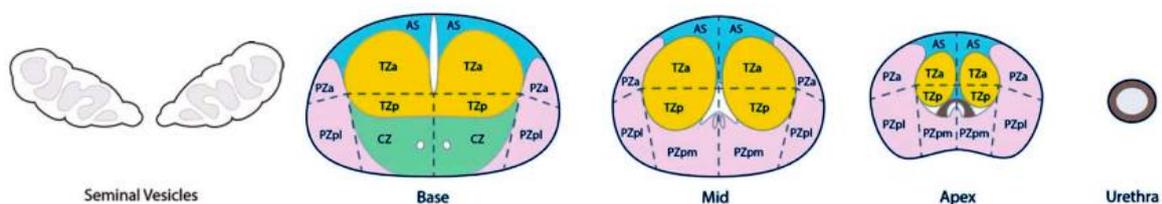


Figura 15. Diagrama de sectores de la clasificación PI-RADS. "PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2", de Weinreb et al., 2016, *European Urology*, 69(1), p. 16–40.

### 3.3.6. Clasificación Gleason

La gradación Gleason se trata de la clasificación utilizada en la práctica clínica diaria para el estadiaje del CaP mediante criterios histológicos en tinciones de hematoxilina-eosina de los cortes anatómicos.

En esta clasificación se estudian 5 patrones básicos de comportamiento del tejido para proporcionar un estado patológico, los cuales reciben un valor del 2 al 10. Grados elevados de la clasificación Gleason se encuentran directamente relacionados con el número de variables clínicas de evaluación, tales como el tamaño tumoral o el estadio patológico.

Más concretamente, la clasificación Gleason es un método de evaluación de los cortes histológicos de las piezas anatómicas de la glándula prostática mediante una tinción de hematoxilina-eosina con una magnificación baja (x10-40). En esta evaluación se estudia la extensión de diferenciación glandular y los patrones de crecimiento del tumor en el estroma prostático. De este modo, se distinguen 5 patrones o grados que pueden aparecer en la glándula prostática numerados del 1 al 5, tal y como se puede apreciar en la Figura 16. Finalmente, el valor del Gleason para cada paciente se obtiene como la suma de los dos patrones dominantes presentes en la próstata, siendo un grado de mayor agresividad tumoral cuanto más próximo a 10 se encuentre (Humphrey, 2004).

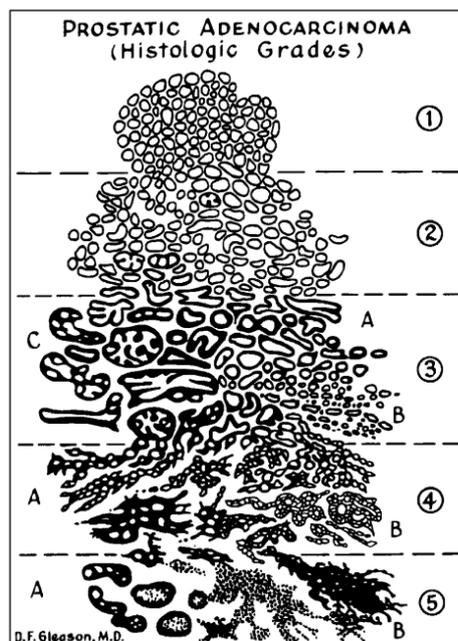


Figura 16. Gradación Gleason. "Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate.", de Humphrey, P. A., 2004. *Mod Pathol*, 17(3), p. 292–306.

### 3.4. Procesado de imágenes de RMmp

El procesado de las imágenes obtenidas de la RMmp se trata de un trabajo complejo, debido a que cada una de las secuencias utilizadas requiere de un análisis específico. Además de ello, es necesario registrar estas secuencias entre sí con el fin de aunar los resultados, explotarlos mediante análisis multivariante y presentar los resultados de una forma más elegante sobre una imagen anatómica, como puede ser la secuencia T2 de alta resolución.

#### 3.4.1. Registro de imágenes

El registro de imágenes se define como el proceso de determinación de la transformación geométrica necesaria para alinear los puntos de un objeto o imagen móvil, con los correspondientes de otro objeto o imagen referencia.

El registro se trata de una operación muy utilizada en el procesamiento de imagen médica. Este proceso permite alinear imágenes de diferentes modalidades entre sí o imágenes de una misma modalidad en distintos instantes temporales. De este modo, el registro proporciona un amplio abanico de posibilidades: estudios longitudinales; poner en común información funcional y anatómica; estudios inter-paciente; comparación de imágenes obtenidas de alguna modalidad de imagen médica con cortes histológicos, etc.

Las técnicas de registro se pueden clasificar en función de la modalidad de las imágenes a procesar. Se entiende como registro monomodal aquel registro entre imágenes provenientes de una misma modalidad de imagen médica. Por el contrario, se entiende como registro multimodal al proceso de alineación entre imágenes provenientes de modalidades de imagen médicas distinta.

Del mismo modo, las técnicas de registro se pueden clasificar en función del paciente a analizar. Se conoce como registro intrasujeto al proceso de alinear imágenes de un mismo paciente, adquiridas o no por diferentes modalidades o instantes temporales. Por otro lado, se entiende como registro intersujeto al proceso de alinear imágenes de distinto paciente. Además de estas clases de registro, existe la posibilidad de realizar un registro a un atlas de imagen médica. Este tipo de registro es de gran utilidad en operaciones de segmentación, por ejemplo, en volumetría cerebral. En este tipo de análisis el registro se trata de un paso fundamental.

El registro de imágenes médicas es una operación compleja. Su complejidad dependerá de las estructuras a registrar, por ejemplo, el proceso de registro de un hígado entre las diferentes modalidades de RM de un estudio rutinario (T2, DWI o DCE) es extremadamente delicado debido a

que se trata de un órgano muy deformable, además de estar expuesto al movimiento respiratorio del paciente.

Así, dependiendo de cada escenario será preciso un tipo de transformación geométrica u otra. En general, existen dos tipos de transformaciones geométricas, lineales y no lineales, resumidas en Tabla 4.

Tabla 4. Tipos de registro en función de la transformación geométrica aplicada.

Tipo de transformación	Subtipo de transformación	Grados de libertad	Operaciones
Lineal	Rígida	6	3 traslaciones, 3 rotaciones
	Global	9	3 traslaciones, 3 rotaciones, 3 escalados
No lineal	Afín	12	3 traslaciones, 3 rotaciones, 3 escalados, 3 transvecciones
	<i>Warping</i>	$\infty$	Operaciones no lineales, por ejemplo, B-Splines.

El registro puede ser manual o automático. El manual suele ser un registro basado en marcas en el cual es el usuario el responsable de marcar una serie de puntos que se corresponden en ambas imágenes con el fin de alinearlas. No obstante, los métodos de registro automáticos son más interesantes debido, entre otras razones, a su reproducibilidad, si bien es cierto que son métodos más lentos y sensibles a numerosos parámetros. Estos métodos están normalmente basados en intensidades y hacen uso de una función de coste que se utiliza para obtener un criterio de parada en el proceso iterativo del registro. Además de la función de coste, en el registro automático es necesario establecer un método de optimización de la búsqueda, que hará referencia a la estrategia a seguir en el proceso iterativo para alcanzar la solución óptima.

En la actualidad existen multitud de aplicaciones informáticas que permiten realizar registros, tanto lineales como no lineales. Algunos de estos programas son ANTS (Avants et al., 2008), NIFTIREG (Modat et al., 2010) o Elastix (Klein et al., 2010; Shamonin et al., 2014).

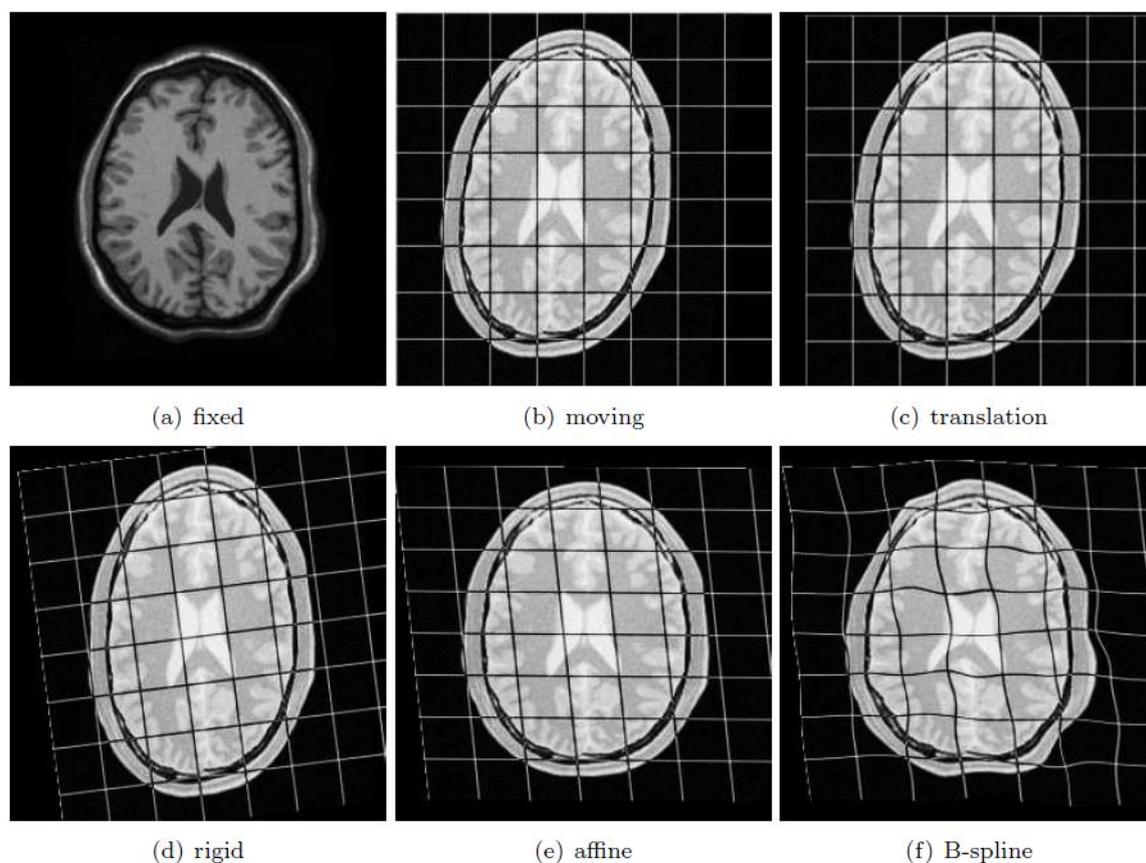


Figura 17. Diferentes resultados de registro tras aplicar transformaciones lineales y no lineales mediante Elastix. En este ejemplo se pretende registrar las imágenes b, d, e y f a la imagen a.

### 3.4.2. Análisis de secuencias potenciadas en difusión

Como se ha comentado en el apartado 3.3.2, la señal de RM potenciadas en difusión decae a medida que se incrementa el *valor b* y las características de este decaimiento se encuentran estrechamente relacionadas con las propiedades difusivas de las moléculas de agua en el tejido.

De este modo, usando diferentes *valores b* es posible obtener una estimación del coeficiente de difusión mediante el modelado de la señal de decaimiento. Existen principalmente dos formas de modelar la señal proveniente de las adquisiciones DWI y son las siguientes:

- Modelado monoexponencial de la señal. La señal de decaimiento se obtiene ajustando la información de intensidad que se obtiene vóxel a vóxel para los diferentes *valores b* a un modelo monoexponencial negativo.
- Modelado biexponencial de la señal. Del mismo modo, la señal obtenida para los diferentes *valores b* es ajustada a un modelo de decaimiento biexponencial.

Dependiendo del ajuste utilizado será posible obtener unos parámetros u otros predictores de la forma del decaimiento de la señal. En el caso del modelado monoexponencial, expuesto en la ecuación (2), será posible obtener el coeficiente de difusión aparente (ADC), indicado en la ecuación (3). Por otro lado, el ajuste biexponencial se basa en la teoría *intra-voxel Incoherent motions* (IVIM), mostrado en la ecuación (4), del cual es posible obtener parámetros que modelizan las componentes difusivas rápidas y lentas. Estos parámetros son el ADC, el coeficiente de difusión lenta (D), el coeficiente de difusión rápida (D\*) y la fracción de ADC rápido (f).

$$S(b) = S_0 \cdot e^{-b(ADC)} \quad (2)$$

$$ADC = -\frac{1}{b_2 - b_1} \log \frac{S_2}{S_1} \quad (3)$$

$$S(b) = S_0 \cdot [f \cdot e^{-b(D+D^*)} + (1 - f) \cdot e^{-b \cdot D}] \quad (4)$$

donde  $S(b)$  es la señal en función del valor  $b$  y  $S_0$  es la señal en el instante inicial.

Se ha demostrado que el comportamiento de la señal en las secuencias DWI no se aproxima a una monoexponencial sino a una multiexponencial debido al fenómeno IVIM, tal y como se muestra en la Figura 18, el cual tiene en cuenta tanto los movimientos de difusión de las moléculas de agua como los fenómenos de microcirculación sanguínea en la red capilar (perfusión) de los tejidos biológicos (Le Bihan et al., 1988).

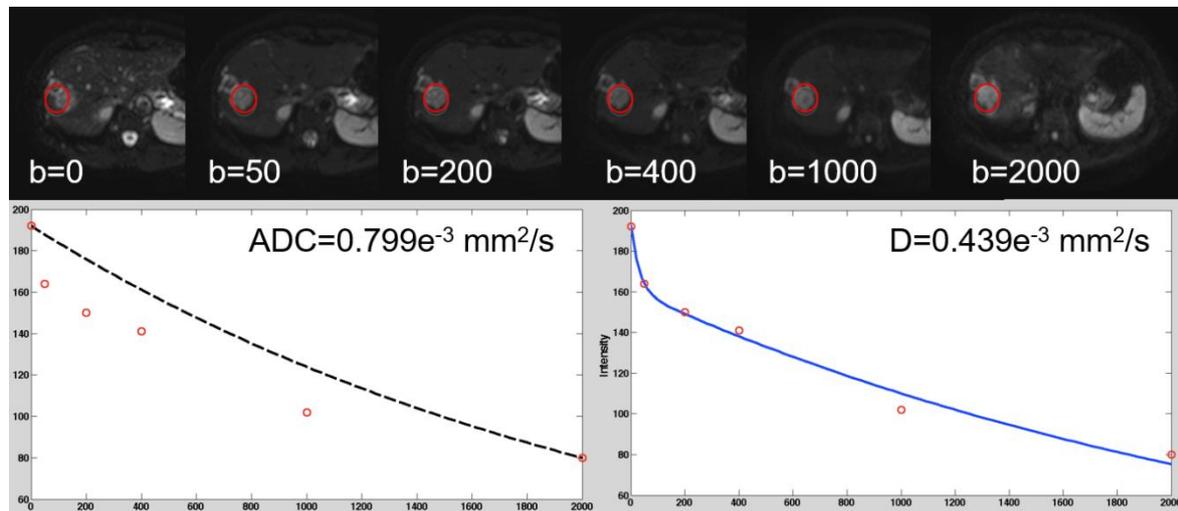


Figura 18. Adquisición de DWI de hígado (valores  $b$  de 0, 50, 200, 400, 1000 y 2000). A la izquierda inferior, ajuste monoexponencial utilizando los valores  $b$  0 y 2000; a la esquina inferior derecha, ajuste biexponencial utilizando todos los valores  $b$ ; valores de intensidad para cada valor  $b$  mostrado con un círculo rojo.

### 3.4.3. Análisis de secuencias potenciadas en perfusión

El análisis de las secuencias DCE de RM es comúnmente realizado de forma cualitativa, tal y como se recomienda en PI-RADS v2 (Weinreb et al., 2016). El estudio cualitativo de la perfusión de la glándula prostática, al igual que en mama, es generalmente realizado mediante la evaluación de la forma de la curva de realce de contraste de las imágenes. De este modo, se diferencian tres tipos de curvas según su morfología: curvas de tipo 1 o tipo progresivo, curvas de tipo 2 o tipo *plateau* y curvas tipo 3 para el fenómeno de *wash-in* y *wash-out*, indicativo de un realce temprano del contraste y un rápido lavado del mismo, usualmente asociado con malignidad de la lesión (Barentsz et al., 2012).

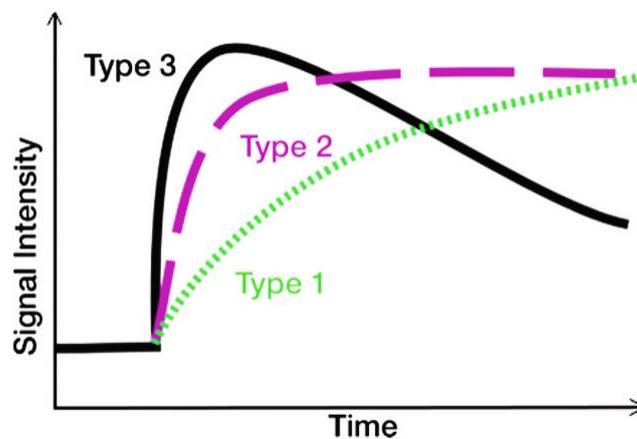


Figura 19. Morfología de las curvas de perfusión en el estudio cualitativo del CaP. “Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging Curve-type Analysis : Is It Helpful in the Differentiation of Prostate Cancer from Healthy Peripheral Zone ?”, de Hansford et al., 2015, 1, 275(2).

El análisis cualitativo del realce de la curva de contraste ha demostrado tener poca capacidad de diferenciar el CaP del tejido prostático sano en la glándula periférica y por ello pasa a tener un rol secundario en el estándar PI-RADS v2, en el cual se estudia tras la evaluación de la secuencia DWI, indicando simplemente si existe realce focal temprano del contraste o no (Hansford et al., 2015; Weinreb et al., 2016).

Por todo lo anterior, surge la necesidad de obtener un método estandarizado del análisis de la perfusión. QIBA en su comité técnico de 2012 definió los estándares de medidas y control de calidad para las secuencias DCE de RM. Este estudio pasa por el análisis no cualitativo de la perfusión sino cuantitativo mediante la obtención de dos parámetros: el área inicia bajo la curva de la concentración de gadolinio normalizado por el realce sanguíneo ( $IAUGC_{BN}$ ), y la constante de transferencia ( $K^{trans}$ ) obtenida tras el modelado farmacocinético.

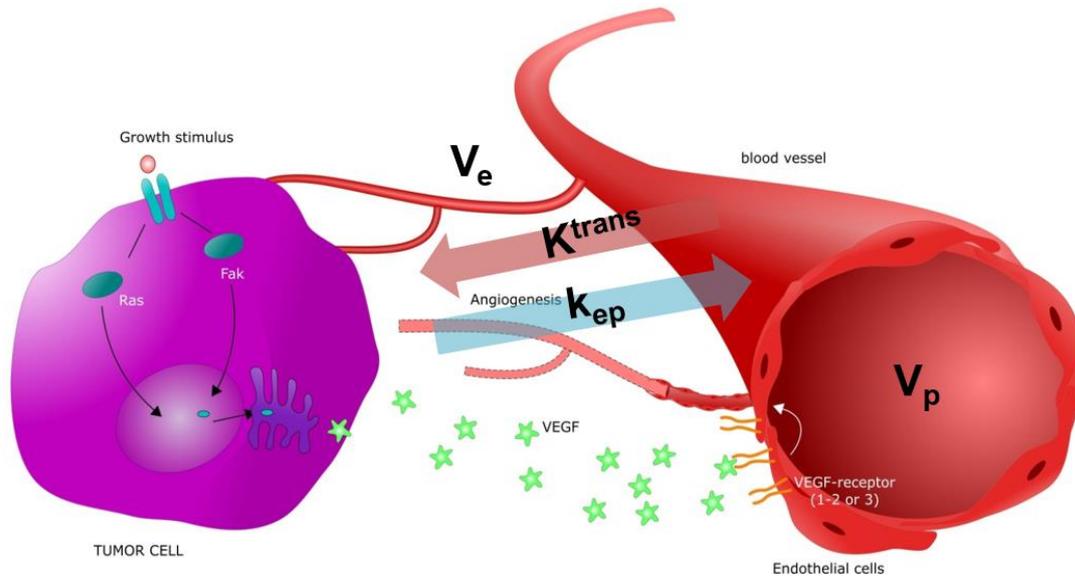


Figura 20. Modelo compartimental con una entrada arterial en el tejido tumoral.

El modelado farmacocinético de la señal de DCE en próstata es realizado teniendo en cuenta el modelo bicompartimental con una entrada de Tofts (Tofts, 2010). Teniendo en cuenta este modelo, el tejido prostático va a estar modelado por dos compartimentos, el vaso sanguíneo y el espacio extracelular extravascular (EEE), y con tan solo una entrada arterial, de manera que el contraste únicamente tiene una vía de entrada al tejido, tal y como se muestra en Figura 20. La señal obtenida de las secuencias DCE es ajustada mediante métodos de ajuste de curvas no lineales a este modelo, según la ecuación (5), o al modelo simplificado el cual no tiene en cuenta el volumen plasmático, según la ecuación (6).

$$C_{ROI}(t) = v_p \cdot C_{AIF}(t) + K^{trans} \int_0^t C_{AIF}(u) \cdot e^{-k_{ep}(t-u)} du \quad (5)$$

$$C_{ROI}(t) = K^{trans} \int_0^t C_{AIF}(u) \cdot e^{-k_{ep}(t-u)} du \quad (6)$$

donde  $C_{ROI}(t)$  es la concentración en la región de interés (ROI) a analizar en función del tiempo,  $v_p$  es el volumen plasmático,  $C_{AIF}(t)$  es la concentración en la función de entrada arterial (AIF) en función del tiempo,  $K^{trans}$  es la permeabilidad capilar o la constante de transferencia y  $k_{ep}$  es la constante de extracción.

### 3.5. Técnicas de análisis multivariante y *machine learning*

Dada la naturaleza multiparamétrica del estudio del cáncer de próstata actual, se perfila como necesario e indispensable el estudio conjunto de todas las variables obtenidas tras los distintos análisis realizados. Para el estudio conjunto de las variables obtenidas de las diferentes adquisiciones existen multitud de técnicas de análisis multivariante y *machine learning*, las cuales se dividirán principalmente en métodos de análisis supervisados y no supervisados.

#### 3.5.1. Métodos supervisados

En el aprendizaje supervisado, cada muestra del estudio contiene dos partes: una son las observaciones de entrada, y otra son las características y las observaciones de salida o etiquetas (Alpaydin, 2014).

El clasificador supervisado más sencillo se trata del análisis discriminante lineal (LDA). Este modelo asume que existe una relación lineal entre las entradas y las salidas del modelo. Complicando un poco el modelo, es posible realizar un análisis discriminante cuadrático (QDA), el cual posee una mayor habilidad discriminante tratando de modelar los datos por su comportamiento cuadrático (S. Wang & Summers, 2012). Estos clasificadores han sido utilizados para el estudio del cáncer de próstata mediante RMmp, tal y como se muestra en el estudio realizado por Riches et al. (2015), en el cual comparan la precisión del modelo LDA con la de un radiólogo con experiencia para el diagnóstico del cáncer de próstata.

Quizás los clasificadores con más impacto en los últimos años se tratan de las redes neuronales. Las redes neuronales son técnicas que se encuentran inspiradas en el cerebro humano y en el modo en el que este aprende y procesa la información (S. Wang & Summers, 2012). Las redes neuronales se basan en el mismo concepto que el resto de clasificadores supervisados en los que a partir de unos datos de entrenamiento es posible crear un modelo predictor para futuras muestras de entrada. No obstante, este clasificador se diferencia en que el programador no necesita conocer la descripción matemática de las entradas o un conjunto de reglas describiendo como tratar las entradas introducidas en el modelo para lograr la solución (Boone, Sigillito, & Shaber, 1990). Uno de los usos de las redes neuronales artificiales en el cáncer de próstata ha sido el estudio cuantitativo de las imágenes potenciadas en T2 (Zhao et al., 2015).

Otro tipo de clasificadores comúnmente utilizado en radiología se trata del aprendizaje mediante *kernels*. En este grupo se encuentra el clasificador de *support vector machine* (SVM). En este caso el *kernel* se trata de una matriz que codifica las semejanzas entre muestras evaluadas por una

cierta función de ponderación (S. Wang & Summers, 2012). Estos clasificadores también han sido utilizados para el estudio del cáncer de próstata como, por ejemplo, en el estudio realizado por R. Wang et al. (2017) en el cual los autores modelan la información clínica conjuntamente con los datos de RMmp mediante SVM.

En la actualidad existen muchos más clasificadores y métodos de aprendizaje supervisados tales como árboles de decisión o métodos de ensamblaje de clasificadores. Todos han sido utilizados en radiología, pero debido al alcance del presente trabajo no serán explicados.

### 3.5.2. Métodos no supervisados

En los métodos de aprendizaje no supervisados, a diferencia de los métodos supervisados, solo se dispone de un conjunto de datos, el de las observaciones. Por lo tanto, no se dispone de un grupo de entrenamiento para el cual ajustar el modelo, sino que es la propia estructura de los datos la que va a establecer los grupos de clasificación de las muestras de entrada. El principal objetivo del aprendizaje no supervisado es el de descubrir las relaciones entre muestras o revelar las variables latentes detrás de las observaciones (S. Wang & Summers, 2012).

Uno de los métodos de clasificación no supervisados más conocidos y utilizados se tratan de los métodos de *clustering*. Los datos de la naturaleza tienden a mostrar propiedades semejantes entre mismos grupos, es decir, las muestras pertenecientes a un mismo grupo o *cluster* son más semejantes entre sí que entre las muestras del resto de *clusters*. El análisis de las propiedades de los *clusters* ayuda a comprender la naturaleza de los datos y ha sido ampliamente utilizado en aplicaciones de radiología tales como la segmentación o el diagnóstico (S. Wang & Summers, 2012).

Actualmente, existen una gran cantidad de técnicas de *clustering* y cada una de ellas tiene su ámbito de aplicación. Ejemplos de algunas de ellas son *k-means*, *clustering* jerárquico o mixturas de gaussianas. Por ejemplo, en un estudio realizado por Guidi et al., (2017) se utilizaron SVM y *k-means* para aspectos relacionados con el tratamiento de radioterapia en CaP.

## 3.6. Imagen nosológica

El significado del término imagen nosológica puede ser derivado de sus raíces etimológicas griegas, donde *nosos* significa enfermedad y *logos* significa estudio. Así, la imagen nosológica puede ser definida en el ámbito de la medicina como un tipo de imagen que aporta información útil para el estudio de una enfermedad.

Este término ha sido comúnmente acuñado en el ámbito de la neurología y en concreto del estudio del glioblastoma, tal y como se puede ver en multitud de estudios publicados como los realizados por De Edelenyi et al. (2000), De Vos, Laudadio, Simonetti, Heerschap, & Van Huffel (2007), Juan-Albarracín et al. (2015) o Laudadio, Martinez-Bisbal, Celda, & Van Huffel (2008).

Gracias a este tipo de imágenes es posible resumir la información relevante obtenida de distintas fuentes, como por ejemplo distintas adquisiciones de RM, y obtener una única imagen que clasifique los distintos tipos de comportamientos encontrados en el tejido del paciente a estudiar. La imagen nosológica se convierte así en un apoyo más para el paso de la redundancia de la información a la relevancia de la misma, tal y como se ha comentado en el apartado 3.2.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. Resumen del proceso de análisis

El proceso de análisis del presente proyecto se divide en distintos bloques de ejecución en función de la tarea o análisis que se realice en cada uno de ellos. De esto modo, se distinguen cuatro bloques principales: adquisición o recuperación de las imágenes, preproceso de las imágenes, modelado de la señal extraída de las imágenes y *clustering* de los resultados obtenidos tras el modelado.

Con el fin de facilitar comprensión del algoritmo implementado en este proyecto, el resumen de todas las tareas realizadas durante la ejecución de la herramienta se encuentra descrito en la Figura 21.

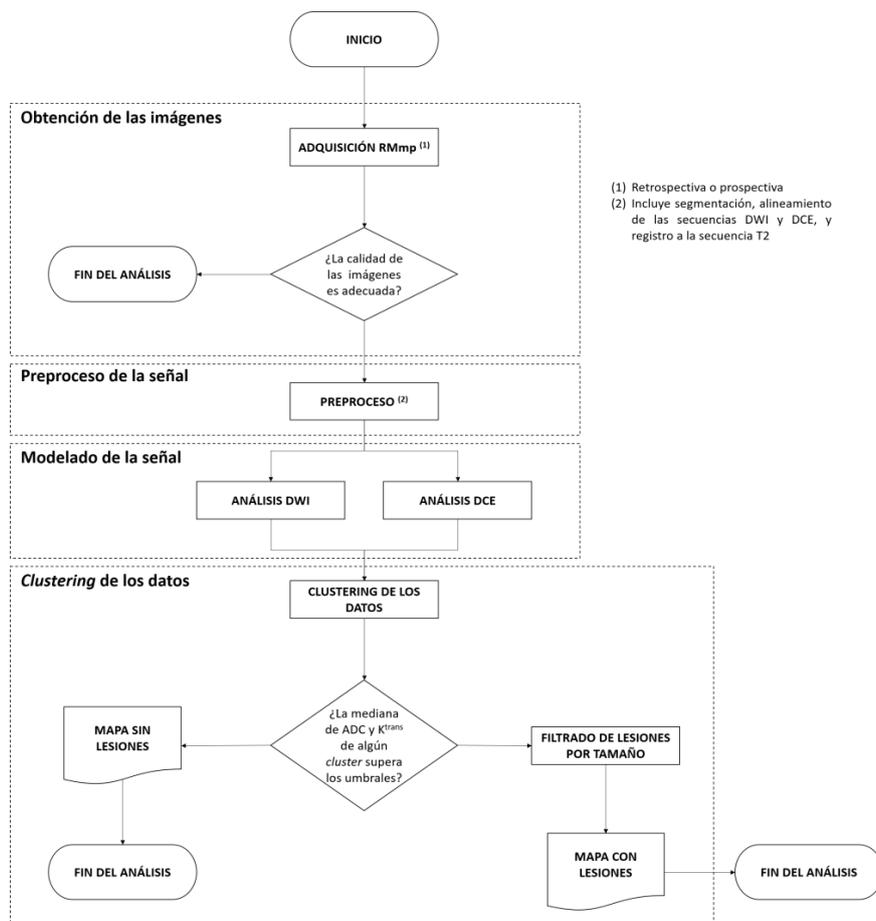


Figura 21. Diagrama de bloques del proceso de análisis.

#### 4.2. Pacientes

Para la consecución de este proyecto, un total de 25 pacientes con prostatectomía radical y estudio de RM fueron incluidos en el estudio. De cada paciente se recogieron los estudios de RM correspondientes a las adquisiciones potenciadas en T2, DCE y DWI, a partir de las cuales se construirá el algoritmo de creación de mapas nosológicos. Las imágenes adquiridas fueron anonimizadas adecuadamente para el uso de las mismas, de acuerdo con las directrices establecidas por la Junta de Revisión Ética del Hospital Universitari i Politècnic La Fe.

Del conjunto de todos los pacientes, todos ellos padecían de cáncer de próstata en la ZP de la glándula prostática. De acuerdo con la gradación tumoral Gleason, el 20% (5 pacientes) de la muestra presentaba un Gleason 6, el 60% (15 pacientes) presentaba un Gleason 7, un 4% (1 paciente) mostraba un Gleason 8 y el 16% (4 pacientes) restante presentaba un Gleason 9. Respecto a la clasificación PI-RADS, el 24% (6 pacientes) de la muestra presentaba un PI-RADS menor o igual a 3 lo que significa que, según criterios radiológicos, estos pacientes no presentan un tumor clínicamente significativo. El 24% (6 pacientes) de la muestra presentaba un PI-RADS 4, lo que indica que el paciente es probable que presente un cáncer clínicamente significativo, mientras que el 52% de los casos presenta un PI-RADS 5 que significa que es muy probable que el paciente presente un cáncer clínicamente significativo.

Tabla 5. Características de los 25 pacientes con CaP incluidos en el estudio.

<b>Característica</b>	<b>Valor</b>
<i>Edad del paciente</i>	
Media	63,56
Mediana	65
Rango	[46,74]
<i>Gleason</i>	
6	5
7	15
8	1
9	4
<i>PI-RADS</i>	
≤3	6
4	6
5	13

#### 4.3. Protocolo RM

Todos los estudios incluidos en el estudio fueron adquiridos con una RM de 3T (Signa HDxd, GE, USA). Las secuencias DCE fueron obtenidas usando una secuencia LAVA (TE/TR/FA = 2.012ms/4.26ms/15°), con una resolución temporal inferior a 10 segundos y con 30 dinámicos en orientación transversal. Las secuencias DWI fueron adquiridas usando una secuencia eco de espín ecoplanar (SE-EPI) (TE/TR/FA = 75.3 ms/6000 ms/90°), con valores b de 0 y 1000.

#### 4.4. Registro de imágenes

Tras la obtención de todos los estudios retrospectivos, el siguiente paso era el de registrar las imágenes adquiridas de los estudios de T2, DCE y DWI entre sí, con el fin de obtener un conjunto de imágenes situadas en el mismo espacio y con la posibilidad de hacer un análisis conjunto de los parámetros del estudio. El resumen de este proceso se encuentra ejemplificado en la Figura 22.

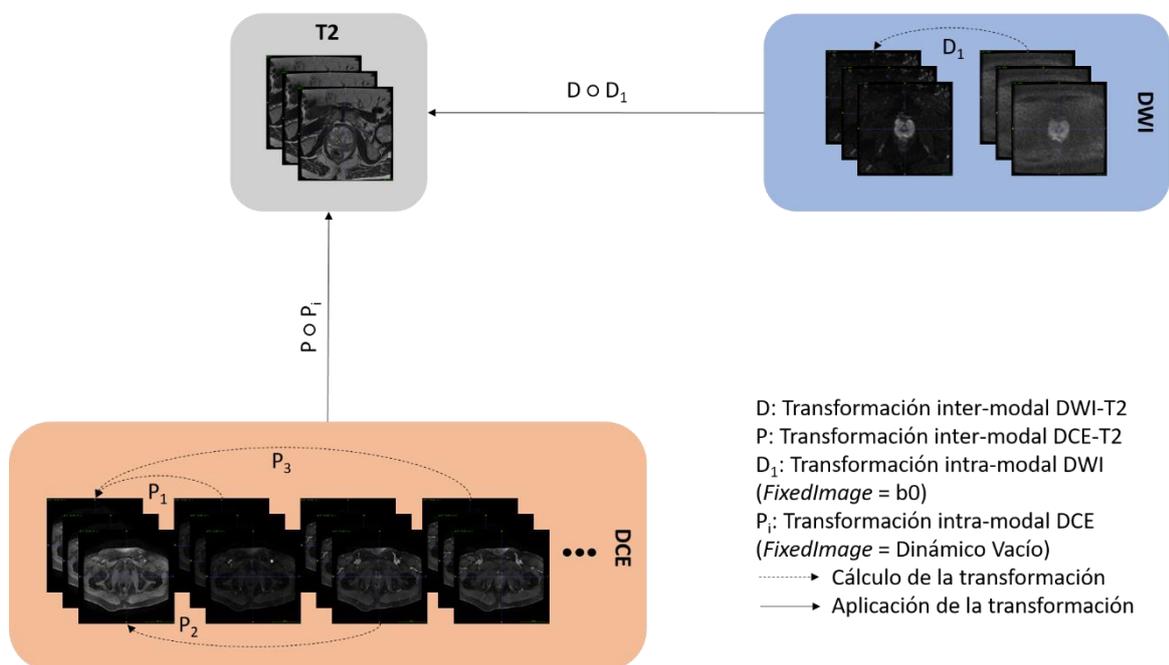


Figura 22. Proceso de registro de las secuencias DWI y DCE.

Tal y como se comentó anteriormente, las secuencias DWI y DCE están formadas por distintos volúmenes adquiridos con diferentes *valores b* y en diferentes instantes temporales, respectivamente.

Es por ello que es necesario un paso previo al registro de todas las secuencias entre sí. Consiste en registrar todos los dinámicos y todos los *valores b* para eliminar los posibles artefactos debidos al movimiento del paciente que hayan podido tener lugar durante la adquisición.

Para la ejecución de todos los registros realizados en este proyecto se utilizó *Elastix* (Klein et al., 2010; Shamonin et al., 2014). *Elastix* se trata de un paquete software con una amplia variedad de posibilidades de registro, desde registros sencillos utilizando transformaciones geométricas lineales, hasta registros utilizando complejas transformaciones no lineales.

Para este primer registro entre los distintos dinámicos de la secuencia DCE y entre los distintos *valores b* de la secuencia DWI se hizo uso de una transformación afín, tal y como se muestra en la ecuación (7).

$$T(x) = A \cdot (x - c) + t + c \quad (7)$$

donde la matriz de transformación  $A$  no presenta restricciones,  $t$  es el vector de traslación y  $c$  es el centro de rotación. Esto significa que cada imagen puede ser trasladada, rotada, escalada isotrópicamente y transformada mediante una transvección.

Una vez registrados tanto *valores b* de la secuencia DWI entre sí, como dinámicos de la secuencia DCE entre sí, es necesario trasladar ambas secuencias a un espacio común. En este caso, se decidió tomar la secuencia T2 como espacio común al cual registrar las imágenes DWI y DCE. Esto es debido a que el espacio T2 proporciona un valioso contexto anatómico del cual carecen las secuencias fisiológicas DWI y DCE. Este registro permitirá, además de tener correctamente correspondidas vóxel a vóxel las variables calculadas con los análisis de difusión y perfusión, superponer los resultados, tanto de los análisis de difusión y perfusión como los mapas nosológicos, a la imagen de T2 y facilitar la tarea diagnóstica al facultativo.

Para el registro de las secuencias DWI y DCE a la secuencia T2 se utilizó una combinación de transformaciones comenzando por una transformación afín para alinear ambos espacios y una transformación no lineal basada en B-splines. Esta segunda transformación permite un registro preciso, difícilmente alcanzable con una transformación lineal debido a la complejidad anatómica de la glándula prostática. Dicha transformación basada en B-splines se encuentra descrita en la ecuación (8).

$$T(x) = x + \sum_{x_k \in N_x} p_k \beta^3 \left( \frac{x - x_k}{\sigma} \right) \quad (8)$$

donde  $x_k$  son los puntos de control,  $\beta^3(x)$  es el polinomio multidimensional B-spline cúbico,  $p_k$  se trata del vector de coeficientes de las B-splines,  $\sigma$  es el espaciado entre los puntos de control y  $N_x$  es el conjunto de todos los puntos de control en el interior del soporte compacto de las B-splines en  $x$ . En concreto, los puntos de control  $x_k$  son definidos sobre una malla regular, superpuesta a la imagen

fija. Además, las B-splines tienen soporte local, es decir, la transformación de un punto puede ser derivada de tan solo un par de puntos control de su cercanía.

Del mismo modo, es necesario la definición de un interpolador para poder extraer la transformación necesaria para aquellas posiciones en las que no existe un vóxel concreto al aplicar el registro. En este estudio se decidió utilizar un interpolador de tercer orden basado en B-splines.

En todo registro automático basado en intensidad es necesario el establecimiento de una función o métrica que te permita obtener un criterio de parada cuando el resultado del registro sea óptimo. En el presente trabajo se decidió utilizar como métrica la información mutua. Esta función, descrita en la ecuación (9), asume que existe una relación entre las distribuciones de probabilidad de las imágenes fijas y móviles. Esta métrica fue utilizada tanto para el caso de registro entre los distintos valores  $b$  y dinámicos en las secuencias DWI y DCE, respectivamente, como para el registro multimodal.

$$MI(\mu; I_F, I_M) = \sum_{m \in L_M} \sum_{f \in L_F} p(f, m; \mu) \log_2 \left( \frac{p(f, m; \mu)}{p_F(f)p_M(m; \mu)} \right) \quad (9)$$

donde  $L_F$  y  $L_M$  son conjuntos de centros de intervalos de intensidad espaciados regularmente,  $p$  es la probabilidad de unión discreta, y  $p_F$  y  $p_M$  son las probabilidades marginales discretas de la imagen fija y móvil, obtenidas sumando  $p$  sobre  $m$  y  $f$ , respectivamente.

Como se ha podido percibir, el registro automático basado en intensidades es un proceso iterativo de búsqueda de la transformación exacta que alinea la imagen móvil con la imagen referencia. Para lograr este objetivo es necesario establecer una estrategia para encontrar la solución de una forma óptima y eficiente. La estrategia utilizada para la optimización del registro de este estudio se trata del método piramidal, por el cual se reduce la resolución de los datos en diferentes niveles (de menos resolución a más resolución) para aproximarse más rápidamente al máximo/mínimo global. En este trabajo se utilizó un total de cuatro resoluciones. El máximo/mínimo global de la función de coste se calculó a lo largo de todas las resoluciones utilizando el método adaptativo de gradiente descendiente estocástico (Klein, Pluim, Staring, & Viergever, 2009). El resultado final del registro se muestra en la Figura 23, en la cual se puede observar las secuencias DWI y DCE superpuestas a la secuencia T2 sin registrar, en las imágenes a y b respectivamente, y las mismas secuencias correctamente registradas a la secuencia T2, en las imágenes c y d. De este modo, existe una correspondencia anatómica de la glándula prostática entre las secuencias funcionales y la secuencia anatómica potenciada en T2, como se aprecia en las imágenes c y d.

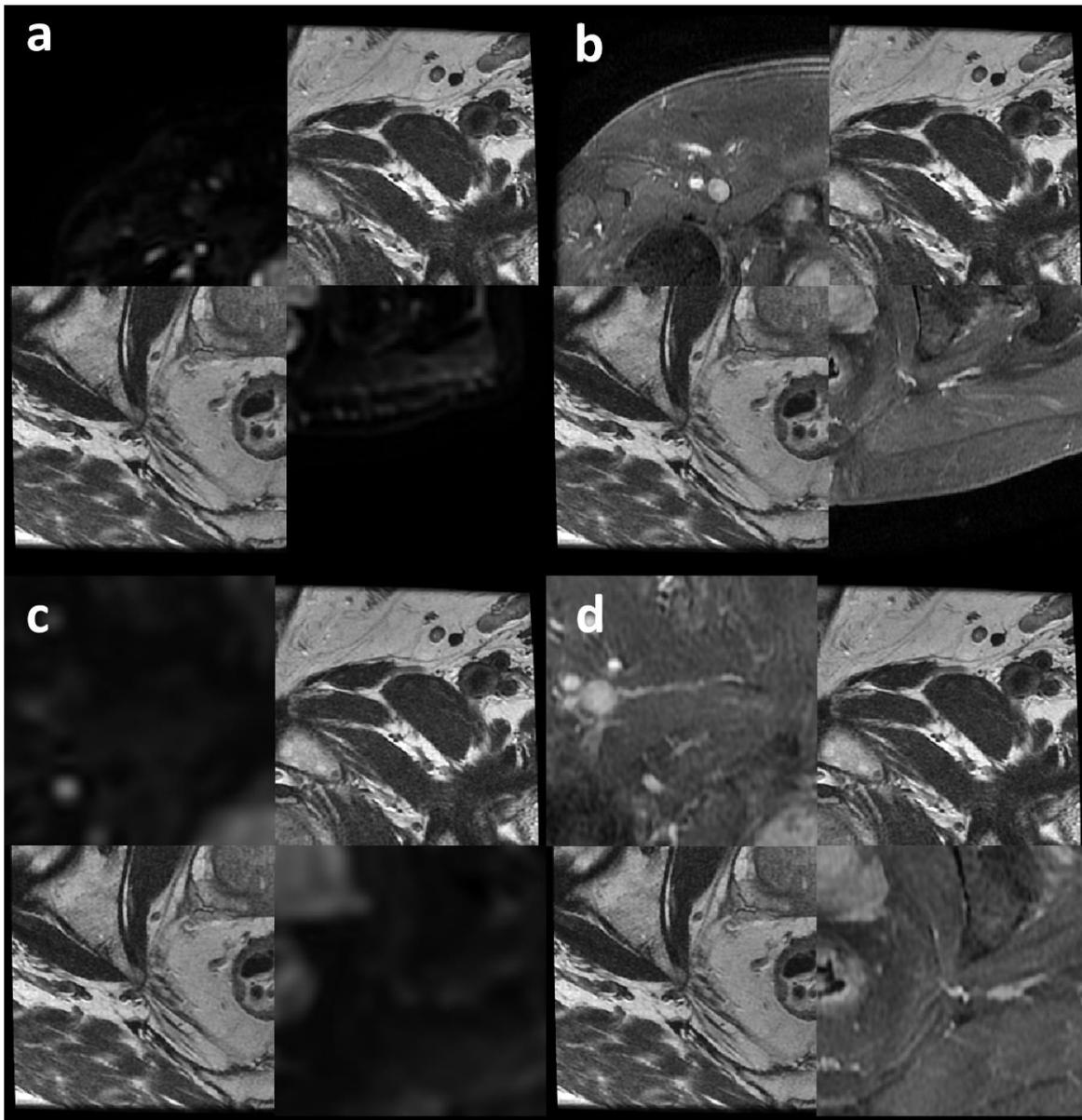


Figura 23. Registro de las secuencias DWI (b0) y DCE (4 min) a la secuencia T2. **a** Montaje de las secuencias T2 y DWI sin registrar; **b** montaje de las secuencias T2 y DCE sin registrar; **c** montaje de las secuencias T2 y DWI registradas; **d** montaje de las secuencias T2 y DCE registradas.

#### 4.5. Obtención de la máscara de segmentación de la próstata

Para la obtención de la máscara de la próstata se realizó una segmentación manual de la totalidad de la glándula utilizando ITK-SNAP 3.6.0 (Yushkevich et al., 2006). De este modo, la segmentación de la próstata era exportada en formato NiftI y posteriormente cargada durante el procesamiento de las imágenes.

Esta segmentación era realizada para disminuir el tiempo de cómputo del procesado al disminuir considerablemente el número de vóxeles a analizar. Además, gracias a esta segmentación era posible proporcionar unos resultados más atractivos para el usuario superponiendo los mapas paramétricos obtenidos a las imágenes potenciadas en T2, como se observará más adelante.

#### 4.6. Procesado de las secuencias DWI

Todas las operaciones de procesado de las imágenes potenciadas en difusión fueron realizadas utilizando MATLAB (2015a, The MathWorks, Natick, Massachusetts).

El procesado de las secuencias DWI fue llevado a cabo mediante el ajuste de los puntos obtenidos vóxel a vóxel de las adquisiciones de DWI de  $b_0$  y  $b_{1000}$  a una función monoexponencial negativa, descrita en la ecuación (2), mediante un método de ajuste de curvas no lineal por mínimos cuadrados. Este procesado se encuentra resumido en la Figura 24.

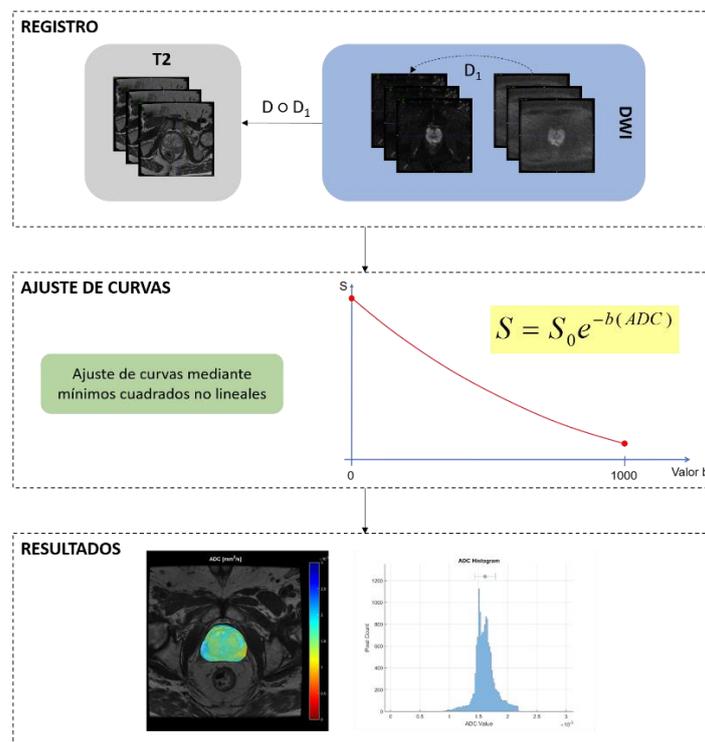


Figura 24. Diagrama de bloques del análisis de difusión mediante el ajuste de curvas monoexponencial negativo.

En este proceso se decidió utilizar un modelo monoexponencial, tal y como se muestra en la Figura 25, en vez del modelo biexponencial (IVIM) debido a que el protocolo de resonancia llevado a

cabo en los estudios retrospectivos no incluía más de tres *valores b*. Para obtener buenos resultados a partir del ajuste biexponencial se precisa de un conjunto de *valores b* mayor de modo que se muestree de manera adecuada la caída inicial de la señal.

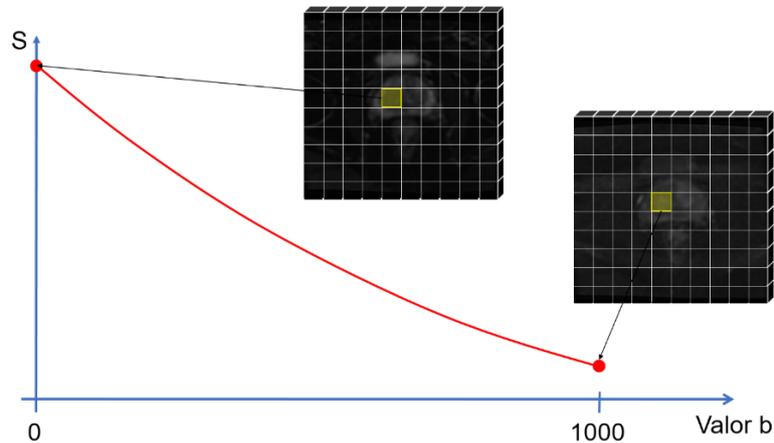


Figura 25. Ajuste monoexponencial voxel a voxel de las secuencias DWI.

Una vez ajustada la curva, es posible obtener un valor de ADC para cada uno de los vóxeles de la máscara de segmentación de la próstata. En este punto es donde entra en juego el registro entre la secuencia DWI y las imágenes potenciadas en T2 realizado previamente. Los valores de ADC fueron superpuestos a las imágenes potenciadas en T2 utilizando un mapa de color que comienza con colores rojos (valores de ADC bajos) y avanza hasta colores azules (valores de ADC altos), dando como resultado el mapa paramétrico mostrado en la Figura 26.

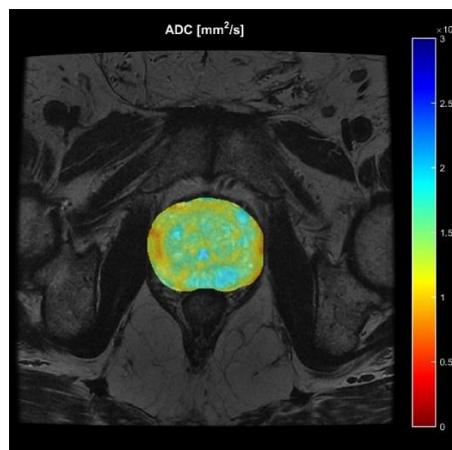


Figura 26. Mapa paramétrico de ADC mostrando una zona con el ADC disminuido en la ZP derecha de la glándula prostática media.

#### 4.7. Procesado de las secuencias DCE

Del mismo modo que en las secuencias DWI, todas las operaciones de procesamiento de las imágenes potenciadas en perfusión fueron realizadas utilizando MATLAB (2015a, The MathWorks, Natick, Massachusetts).

En el caso de las secuencias DCE, el análisis continúa siendo vóxel a vóxel, pero en este caso se obtienen 30 volúmenes distintos para cada adquisición, correspondientes a 30 instantes temporales distintos. De este modo, para cada vóxel se dispone de 30 puntos temporales distintos, los cuales se utilizarán para ajustar a una curva mediante mínimos cuadrados no lineales. Esta curva viene definida por un modelo farmacocinético, descrito en la ecuación (6). Todo el proceso de análisis se encuentra resumido en la Figura 27.

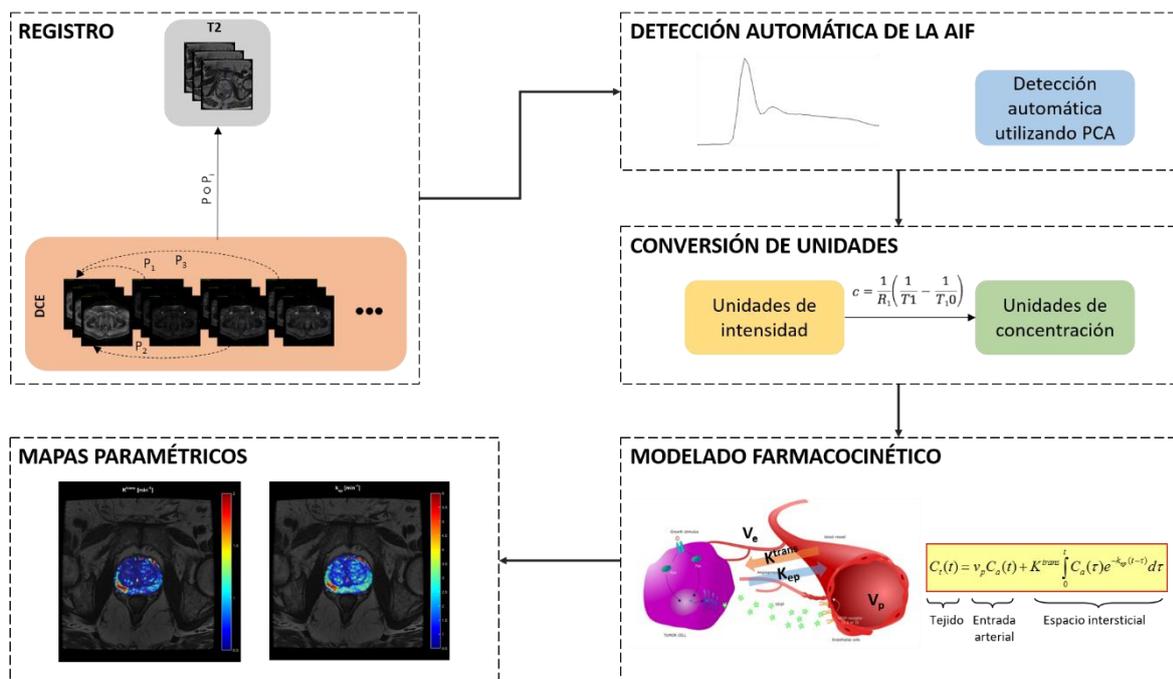


Figura 27. Diagrama de bloques del análisis de perfusión mediante modelado farmacocinético.

Partiendo de las imágenes de perfusión correctamente registradas a la T2, el primer paso a realizar en el análisis de las secuencias DCE es el de detectar la AIF. En este trabajo se decidió utilizar un método automático basado en el análisis de componentes principales (PCA) para la detección de la AIF, descrito en el trabajo realizado por Sanz-Requena et al. (2015). Este método consiste en la extracción automática de la AIF en cada caso concreto aplicando PCA al volumen DCE y encontrando la máxima correlación entre las componentes principales con una AIF de referencia. La detección de la

AIF automática no solo facilitaba la tarea de análisis, sino que minimizaba la variabilidad asociada a la obtención de la AIF de forma manual (Sanz-Requena et al., 2015).

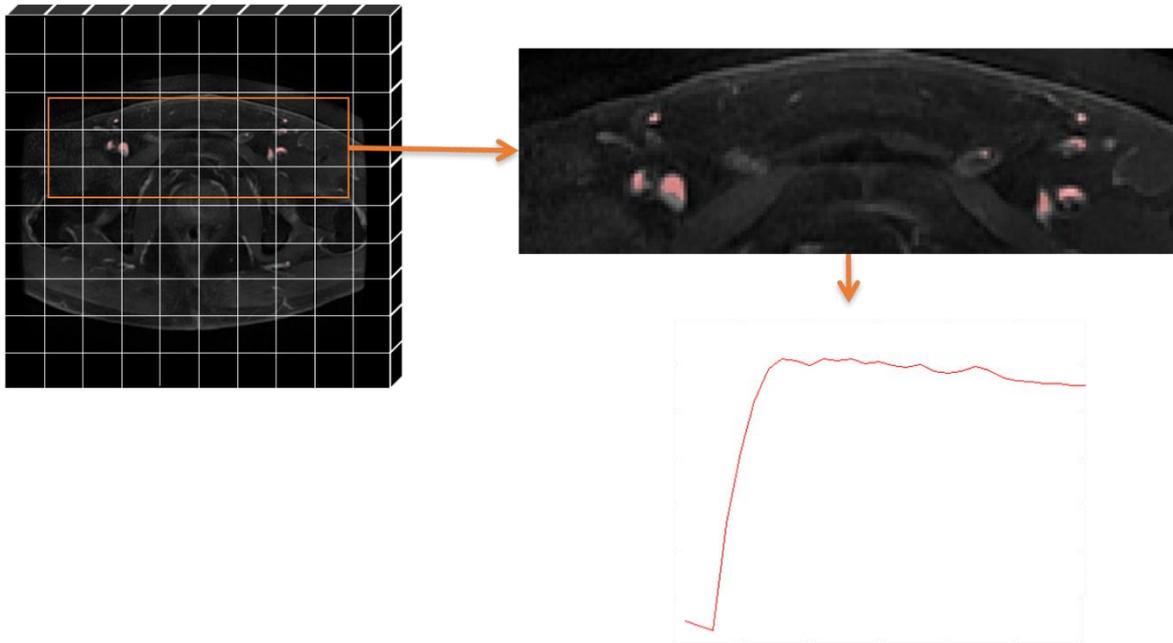


Figura 28. Obtención automática de la AIF utilizando PCA.

Antes de realizar el análisis farmacocinético es necesario convertir la imagen de unidades de intensidad a unidades de concentración de gadolinio (Gd). Para ello se precisa de tres parámetros: el valor de  $T_1$  disminuido tras la presencia del agente de contraste; la relajatividad ( $r_1$ ) o constante de proporcionalidad entre la concentración de gadolinio y el incremento en el ratio de relajación  $R_1 = 1/T_1$ ; y el valor de  $T_1$  de los tejidos antes de aplicar el contraste ( $T_{10}$ ) (Tofts, 2010). El primero de estos parámetros, el valor  $T_{10}$  es conveniente que sea calculado a partir de una adquisición multiángulo tras ser procesada y obtenidos los mapas de  $T_1$ . No obstante, la falta de esta secuencia en el protocolo de RM aplicado en las imágenes que se disponían impidieron este cálculo y el valor utilizado de  $T_{10}$  fue un valor global de toda la glándula prostática de 1.3 segundos. El valor  $T_1$  es directamente extraído de cada vóxel y el valor de  $r_1$  se mide a partir de fantasmas acuosos y en este estudio fue utilizado un valor in-vitro de  $4.39 \text{ s}^{-1}\text{mM}^{-1}$ . La relación entre el contraste en cada vóxel ( $c$ ) y los parámetros comentados se encuentra descrita en la ecuación (10).

$$c = \frac{1}{r_1} \cdot \left( \frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_{10}} \right) \quad (10)$$

A continuación, una vez detectada la AIF y obtenidos los valores de concentración de gadolinio por vóxel, se aplicó el modelo farmacocinético bicompartimental con una entrada descrito por Tofts (2010), pero en su vertiente simplificada, definido en la ecuación (6). A partir de este modelado es posible obtener el  $K^{trans}$  y el  $k_{ep}$  de cada uno de los vóxeles incluidos en la máscara.

Finalmente, los resultados son superpuestos sobre la imagen de T2 para proporcionar una mayor información anatómica, al igual que se describió en el apartado 4.6.

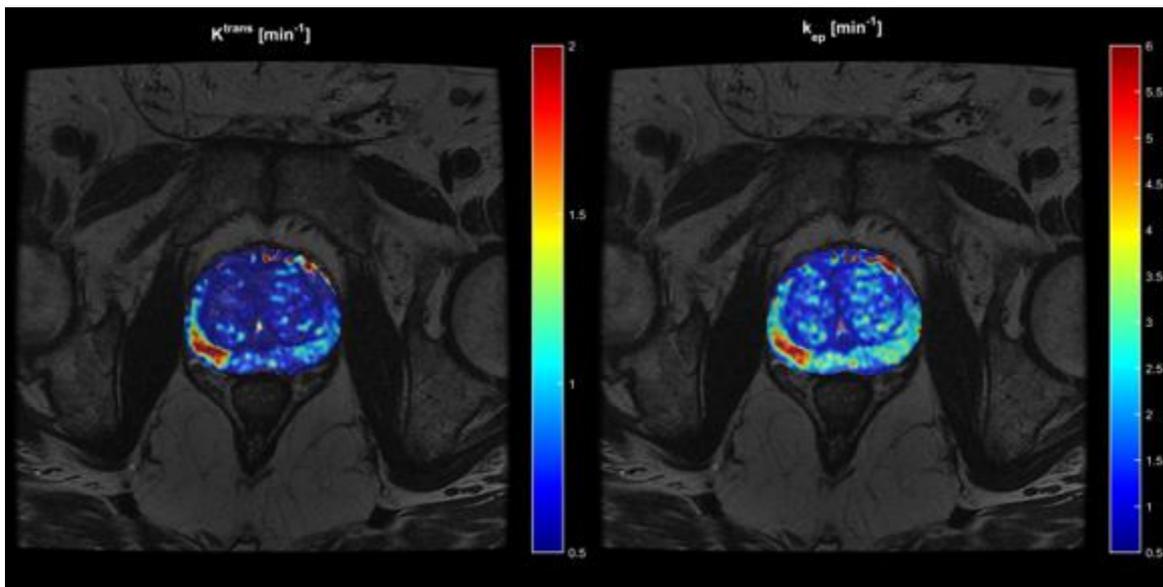


Figura 29. Mapas paramétricos de  $K^{trans}$  y  $k_{ep}$  obtenidos tras el modelado farmacocinético.

#### 4.8. *Clustering* de los datos

Una vez realizados los análisis de difusión y perfusión, y tras el correspondiente registro entre secuencias, cada píxel se encuentra caracterizado por tres parámetros principalmente: ADC,  $K^{trans}$  y  $k_{ep}$ . Con esta información es posible aplicar técnicas de análisis multivariante para obtener información en conjunto de los parámetros obtenidos. Para la realización de este estudio se decidió incluir únicamente los valores de ADC y  $K^{trans}$  en el análisis multivariante.

Al igual que con el resto de pasos de postproceso de las imágenes, todos los análisis fueron realizados utilizando MATLAB (2015a, The MathWorks, Natick, Massachusetts).

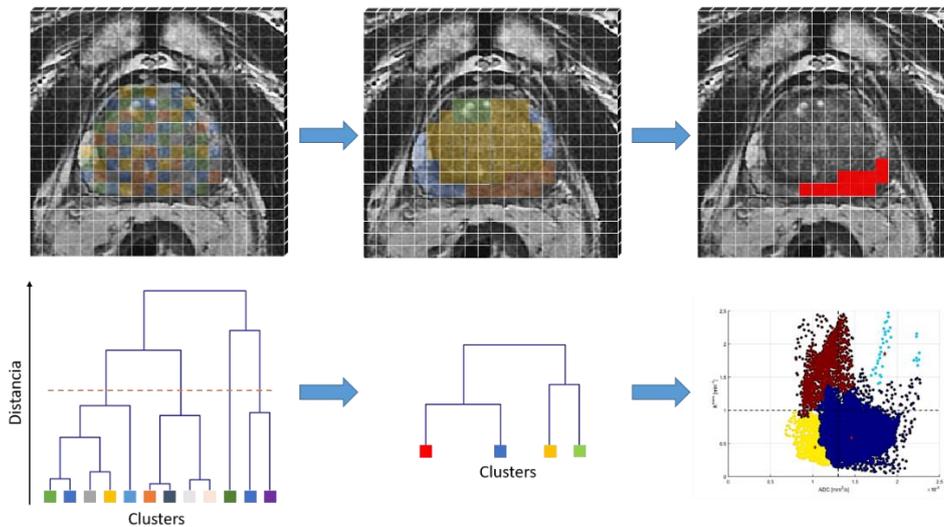


Figura 30. Ejemplo ilustrativo del proceso de *clustering* jerárquico aglomerativo de los datos.

La técnica de análisis multivariante elegida para este estudio fue el *clustering* jerárquico aglomerativo. En general, las técnicas de *clustering* tienen una naturaleza descriptiva de los datos y su principal objetivo es el de descubrir nuevos conjuntos de características, nuevos grupos que son de interés por sí mismos y de realizar un estudio de estos de forma intrínseca. En concreto, los métodos de *clustering* jerárquico construyen los grupos o *clusters* particionando el conjunto total de píxeles recursivamente. Existen dos aproximaciones a este tipo de *clustering*: aglomerativo y divisivo. La aproximación aglomerativa trata inicialmente cada píxel individual como un *cluster* distinto y posteriormente va uniendo estos *clusters* hasta encontrar la estructura de agrupación deseada (Rokach & Maimon, 2005), tal y como se aprecia en la Figura 30.

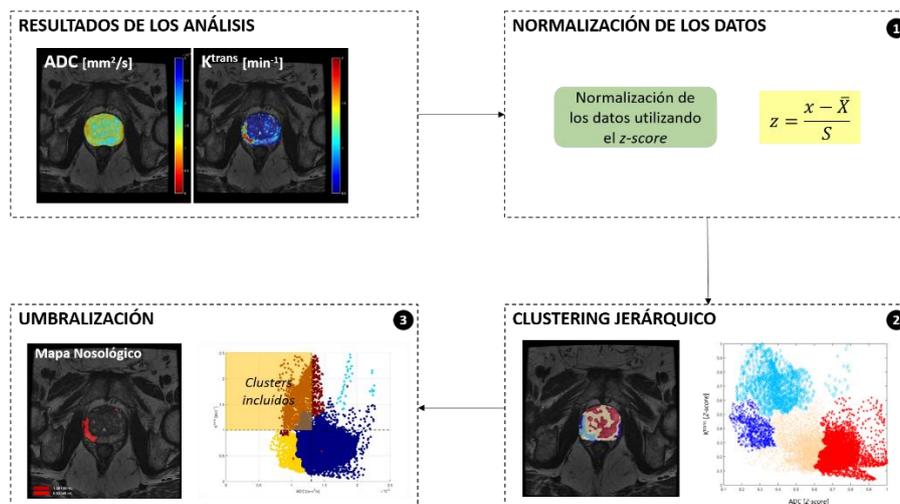


Figura 31. Diagrama de bloques del proceso de creación de los mapas nosológicos.

El proceso de análisis se divide en tres partes, resumidas en la Figura 31 . En primer lugar, es necesario normalizar los datos con el fin de eliminar el sesgo introducido debido a las diferentes escalas en las que se encuentran las variables, ya que los valores de  $K^{\text{trans}}$  son alrededor de 1.000 veces mayores que los valores de ADC. Con este fin, se utilizó el *Z-score* para normalizar los datos, el cual se encuentra descrito en la ecuación (11).

$$z = \frac{x - \bar{X}}{S} \quad (11)$$

donde  $z$  es el *Z-score*,  $x$  es cada observación del conjunto de datos,  $\bar{X}$  es la media muestral y  $S$  es la desviación estándar muestral, descrita en la ecuación (12).

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n - 1}} \quad (12)$$

Mediante el uso de este operador, los datos son estandarizados de modo que ambas características ( $K^{\text{trans}}$  y ADC) presentan, una vez aplicado el *Z-score*, una media igual a cero y una desviación estándar igual a uno. Con el *Z-score* se está obteniendo la distancia de cada observación  $x$  de una característica a la media  $\bar{X}$  de esa característica, medida en múltiplos de la desviación estándar muestral  $S$  (Kreyszig, 2010). En el caso de no realizar esta estandarización, los *clusters* eran obtenidos única y exclusivamente por el valor de  $K^{\text{trans}}$  debido a su mayor orden de magnitud, tal y como se muestra en la Figura 32.

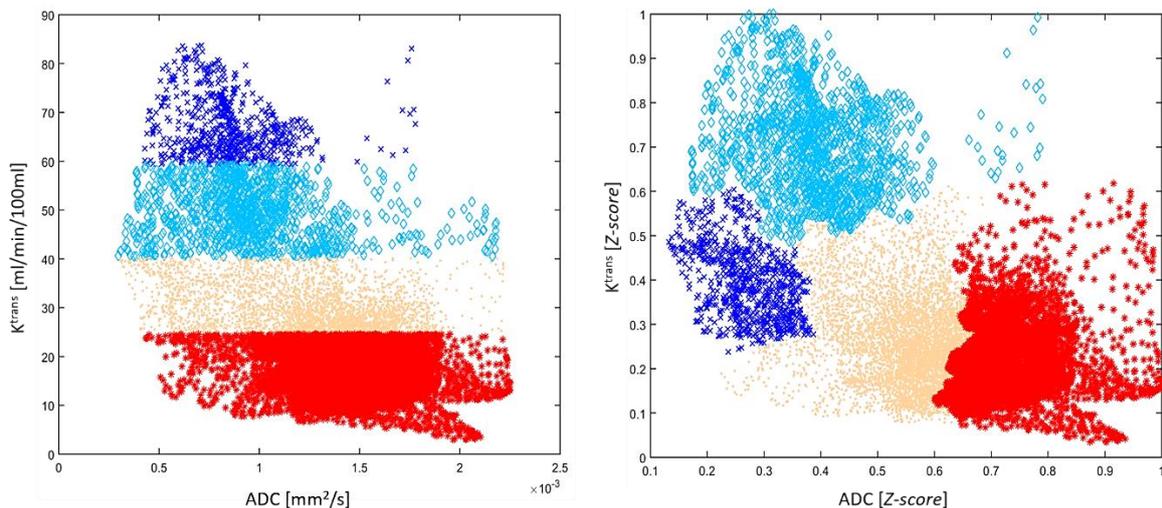


Figura 32. Efecto de la normalización en el *clustering* de los datos.

El siguiente paso se trata del *clustering* de los datos propiamente dicho. Mediante el agrupamiento jerárquico de los datos se busca extraer aquellos grupos donde la similitud entre observaciones es mayor para aquellas pertenecientes a un mismo grupo que para el resto de observaciones de otros grupos. De este modo, es necesario especificar dos parámetros al algoritmo para poder llevar a cabo el *clustering*. El primero de ellos se trata de la distancia a utilizar para computar la similitud entre observaciones, y el segundo de ellos se trata del método utilizado por el algoritmo para agrupar los datos.

La clase de distancia utilizada para este trabajo se trata de la distancia euclídea estandarizada, descrita en la ecuación (13). Esta distancia es semejante a la distancia euclídea convencional, pero añade una matriz de estandarización basada en las desviaciones estándares de las características.

$$d_{ij}^2 = (x_i - x_j)V^{-1}(x_i - x_j)' \quad (13)$$

donde  $d_{ij}$  es la distancia entre dos observaciones  $i$  y  $j$  caracterizadas por su ADC y su  $K^{\text{trans}}$ ,  $x_i$  y  $x_j$  son dos vectores filas extraídos de la matriz de datos  $X$  de dimensiones  $m \times n$  pertenecientes a dos observaciones distintas que recogen los valores de ADC y  $K^{\text{trans}}$  de cada observación, y  $V$  es una matriz diagonal de dimensiones  $n \times n$  cuyo elemento diagonal  $j$  es la  $S(j)^2$ , donde  $S$  es el vector de desviaciones estándar (MathWorks, 2017).

Otro de los parámetros a especificar es el método de agrupamiento utilizado por el algoritmo. En este caso se utilizó el método ponderado (*weighted method*), descrito en la ecuación (14). Este método asume que la distancia de un *cluster* existente a otro nuevo *cluster* computado como la unión de dos anteriores, es igual a la media de la distancia entre el *cluster* existente y los *clusters* que forman el nuevo.

$$d(r, s) = \frac{d(p, s) + d(q, s)}{2} \quad (14)$$

donde  $r$  es un *cluster* formado por la unión de los *clusters*  $p$  y  $q$ ,  $d(c_1, c_2)$  es la distancia entre los *clusters*  $c_1$  y  $c_2$ .

A continuación, a partir de estos dos parámetros el algoritmo elabora un árbol de jerarquía, denominado dendrograma, donde se encuentran definidos cada uno de los *clusters*, así como los *clusters* por los que está formado tras ser unidos. Este tipo de gráfico se encuentra ejemplificado en la Figura 30.

Tal y como se ha comentado, en un primer momento, cada vóxel representa un *cluster* aislado y es el algoritmo el que va computando las relaciones y combinando *clusters* hasta formar el dendrograma. Es en este punto donde entra en juego otro parámetro, el número de *clusters* a particionar los datos. Existen dos modos de especificar al algoritmo el número de *clusters* en los que debe particionar los datos, bien especificando un número de *clusters* directamente o bien

especificando una distancia umbral. En el primer caso, es el propio algoritmo el que decide cual es la distancia umbral por donde cortar el dendrograma para obtener el número de *clusters* deseados. En este estudio se decidió utilizar un número final de cuatro *clusters*, ya que clínicamente carecía de sentido el particionar los datos en más grupos con la información que se disponía (ADC y  $K^{trans}$ ).

Finalmente, era necesario plasmar estos grupos sobre la glándula prostática para construir los mapas nosológicos. Para ello, se actuó como anteriormente, superponiendo los resultados sobre la imagen de T2. No obstante, en este caso, era necesario un paso previo y era el de aportar únicamente la información realmente relevante, ya que un exceso de información puede dificultar la tarea diagnóstica al facultativo en vez de facilitársela. Con este fin, se decidió establecer dos umbrales, uno para ADC y otro para  $K^{trans}$ , de modo que, si la mediana de ADC de un *cluster* era superior al umbral de ADC y/o la mediana de  $K^{trans}$  era inferior a la del umbral establecido, el *cluster* no sería considerado a la hora de realizar el mapa nosológico.

Para establecer estos umbrales, se realizó un pequeño estudio bibliográfico para encontrar los valores óptimos de ADC y  $K^{trans}$  en los que se debía poner estos umbrales. Este estudio bibliográfico de los valores de ADC se encuentra recogido en la Tabla 6.

Tabla 6. Valores tumorales y normales de ADC.

Referencia	Valores Tumorales ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	Valores Normales ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	Muestras
Weinreb et al. (2016)	0,75-0,9	-	-
Langer et al. (2009)	1,275 <sup>a</sup> [0,937 , 1,637]	1,467 <sup>a</sup> [1,012 , 2,069]	25
Styles et al. (2014)	0,913 $\pm$ 0,176	1,493 $\pm$ 0,191	38
Yuan et al. (2016)	0,89 <sup>b</sup> $\pm$ 0,30	1,68 <sup>b</sup> $\pm$ 0,35 <sup>c</sup> 2,15 <sup>b</sup> $\pm$ 0,29 <sup>p</sup>	43
Langer et al., (2010)	1,28 <sup>a</sup> [0,85 , 1,69]	1,56 <sup>a</sup> [1,05 , 2,09]	22

[ ] Rango, a Mediana, b Media, c Glándula central,  $\pm$  Sd, p Zona periférica.

De este modo, se decidió establecer el umbral de ADC en  $1.3 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s, asegurando la inclusión del *cluster* con verdadera restricción en la difusión. Respecto al  $K^{trans}$ , establecer un umbral para este parámetro era una tarea más complicada. Realizar comparaciones estrictas entre los distintos valores de  $K^{trans}$  en tejido normal y tejido tumoral reportados es realmente difícil debido a la

diferencia en la metodología de análisis así como el solape de valores entre tejido normal y tumoral (Sanz-Requena, Martí-Bonmatí, Pérez-Martínez, & García-Martí, 2016). Además, esta técnica posee un papel secundario en la clasificación PI-RADS, asumiendo esta variabilidad. Es por ello por lo que se decidió utilizar un umbral  $1 \text{ min}^{-1}$  asumiendo que los valores tumorales de los estudios registrados en el Hospital La Fe presentaban valores superiores a este umbral.

Gracias a estos umbrales, todos aquellos *clusters* que lograban sobrepasarlos eran incluidos en el mapa nosológico. Adicionalmente, a cada *cluster* se le asignó un peso, descrito en la ecuación (15), con el fin de estudiar las diferencias entre aquellos *clusters* que superaban los umbrales. Este peso será tanto mayor cuanto más le aleje la mediana de cada *cluster* de los umbrales descritos. Los valores de  $K^{\text{trans}}$  y ADC por *cluster* fueron posteriormente almacenados para ser analizados.

$$W = \frac{\frac{M_{K^{\text{trans}}}}{th_{K^{\text{trans}}}} + \frac{th_{ADC}}{M_{ADC}}}{2} \quad (15)$$

donde  $W$  es el peso asociado a cada *cluster* que supera los umbrales,  $M_v$  corresponde con la mediana de la variable  $v$  del *cluster* en cuestión, y  $th_v$  corresponde con el umbral elegido para la variable  $v$ .

Por último, con el fin de dotar a la imagen nosológica de mayor coherencia espacial, de todos aquellos *clusters* incluidos en el mapa nosológico se representaron con colores distintos aquellos cúmulos de vóxeles no conectados, mediante una conectividad de 26, en el conjunto global de la próstata en 3D. De este modo, se obtenía un mapa nosológico en el cual se podían apreciar distintas lesiones, así como la continuidad de las mismas en 3D. Además, se aplicó un filtrado por tamaño de las lesiones, eliminando aquellas que contenían un número inferior a 100 píxeles, debidas a variaciones espurias de los valores de ADC y  $K^{\text{trans}}$ .

#### 4.9. Informe estructurado

Con el fin de ilustrar los resultados obtenidos con los análisis anteriormente expuestos se propuso un modelo de informe estructurado para el estudio del CaP a partir de RMmp.

El informe estructurado se trata de una parte importante del proceso ya que va a ser la que plasme los resultados de todo el trabajo e interactúe directamente con el facultativo. Por ello, toda la información recogida en estos debe estar correctamente estructurada, consensuada previamente con el facultativo y perfectamente explotable.

De este modo, este documento estará formado por cuatro secciones, tal y como se muestra en la Figura 33. La primera de ellas se corresponde con la cabecera, en la cual se recogerá el título del tipo de análisis realizado, la zona anatómica analizada y la imagen corporativa del GIBI2<sup>30</sup>. Esta sección va

sucedida por los datos demográficos de la adquisición, entre los cuales se encontrarán datos del paciente como número de historia clínica o identificación, siempre y cuando el informe sea para uso diagnóstico del propio hospital, así como la descripción del estudio. La tercera sección se trata del contenido visual de los resultados de los análisis efectuados, es decir, los mapas paramétricos de ADC y  $K^{trans}$  junto con el mapa nosológico y la imagen anatómica de T2. Debido a que el objetivo principal de estos informes es el de mostrar de forma resumida y concisa la información útil para el diagnóstico, los mapas mostrados en él corresponderán únicamente al corte donde se encuentre la lesión dominante, ya que el personal facultativo dispondrá de los resultados para todos los cortes de forma adicional. Finalmente, la última sección mostrará una tabla resumen con los estadísticos de los parámetros calculados para cada una de las lesiones detectadas por el algoritmo.

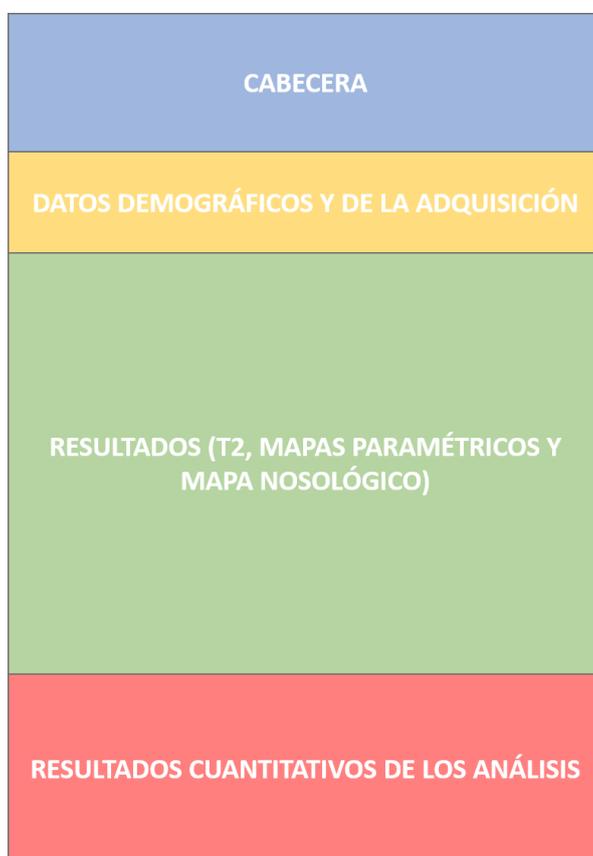


Figura 33. Estructura del informe estructurado.

Respecto a la tercera sección, la lesión dominante será detectada en base al peso otorgado según la ecuación (15). De este modo, la lesión más significativa será aquella que presente un peso mayor en base a los resultados de difusión y perfusión obtenidos.

4.10. Validación cualitativa contra histopatología y PI-RADS

Para la validación de la herramienta de mapas nosológicos descrita en este trabajo se decidió realizar una validación cualitativa, dados los materiales disponibles para realizar la comparativa entre los resultados obtenidos por los mapas nosológicos, la anatomía patológica (AP) y los informes PI-RADS.

Si bien es cierto que se podría obtener con exactitud la posición de las lesiones detectadas por los mapas nosológicos, esto no era posible en el caso de los informes de histopatología y PI-RADS, tal y como se muestran en la Figura 34.

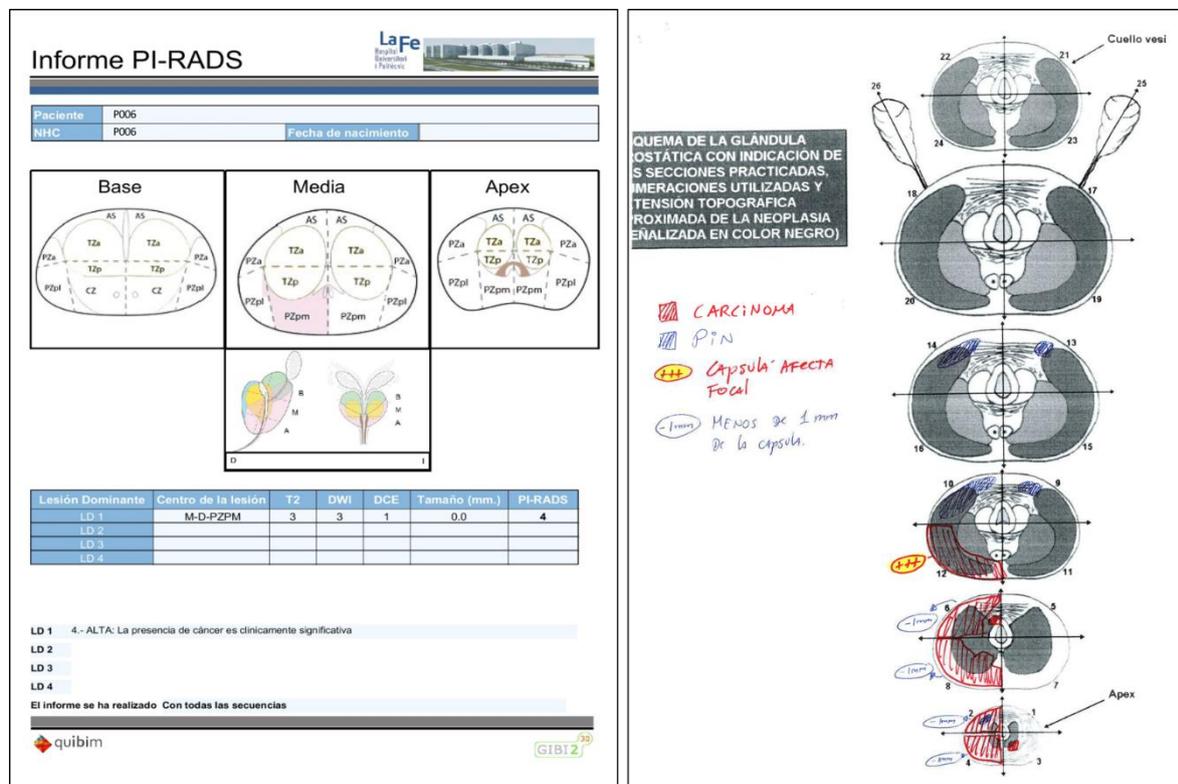


Figura 34. Informe PI-RADS (izquierda) y de AP (derecha) realizados en el Hospital La Fe.

Por todo lo anterior, el tipo de evaluación que se decidió realizar fue una validación basada en la correspondencia de la lesión dominante en los mapas nosológicos, AP y PI-RADS, mediante el estudio visual realizado por un radiólogo experto. Esta evaluación visual realizada por un experto se trata de uno de los métodos utilizados en bibliografía, tal y como se muestra en el estudio realizado por Petrick et al. (2013), cuando las muestras a comparar no pueden ser estudiadas cuantitativamente. Tras el estudio realizado por el radiólogo, los resultados fueron estratificados en función del índice Gleason

con el fin de estudiar la capacidad del algoritmo implementado para distintos grados de significación de cáncer.

## 5.RESULTADOS Y DISCUSIONES

En el presente capítulo se presentarán los resultados obtenidos en el proyecto, así como las conclusiones más relevantes que se pueden extraer de ellos. Por ello, el capítulo comenzará exponiendo los mapas nosológicos obtenidos, continuará con la propuesta de informe estructurado e integración de la herramienta con el PACS y finalizará con los resultados y conclusiones de la validación clínica realizada para los 25 pacientes con CaP incluidos en el estudio.

### 5.1. Mapas nosológicos obtenidos y validación clínica

Tal y como se ha comentado en los capítulos anteriores, la creación de los mapas nosológicos se trata del último paso tras un laborioso proceso de análisis que incluye tanto tareas de preproceso de la señal como de modelado de la misma. De este modo, los mapas nosológicos tratan de sintetizar toda la información obtenida de los análisis y mostrar las zonas de la glándula prostática con sospecha de malignidad, con el fin de facilitar y mejorar la tarea diagnóstica del personal facultativo y servir como guía para la biopsia prostática para mejorar su sensibilidad.

Los mapas nosológicos fueron obtenidos de todos los individuos con CaP incluidos en la base de datos. Esta base de datos contiene tanto individuos con CaP localizado de bajo riesgo (Gleason 6), como individuos con CaP de riesgo intermedio (Gleason = 7) y con CaP de alto riesgo (Gleason > 7). De este modo, la tasa de acierto de detección de CaP fue calculada para cada grupo de pacientes tanto para el mapa nosológico como para la clasificación PI-RADS.

Si se analiza la totalidad de los casos, sin hacer distinción por grupos de riesgo, el PI-RADS proporciona mejores resultados en el cómputo global con un 72% (18/25 pacientes) de acierto en la detección de la lesión dominante en comparación con el estándar de oro (AP). En el caso de los mapas nosológicos, la tasa de acierto alcanza un nivel ligeramente inferior con un 68% (17/25 pacientes), tal y como se muestra en la Tabla 7 .

De los resultados globales expuestos, comparando los resultados obtenidos, ambas técnicas coincidieron en su diagnóstico en 18 casos, discrepando en 7 de 25 pacientes. De estos 7 casos restantes donde el diagnóstico PI-RADS y el mapa nosológico no coinciden, en 4 casos el score PI-RADS correlaciona con los resultados obtenidos por AP y el mapa nosológico no lo hace, mientras que en los otros 3 es el mapa nosológico la técnica que coincide con AP.

## GENERACIÓN NO SUPERVISADA DE IMÁGENES NOSOLÓGICAS USANDO ANÁLISIS MULTIVARIANTE PARA EL ESTUDIO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Tabla 7. Tasa de acierto y error global de los mapas nosológicos y PI-RADS.

	Mapa nosológico	PI-RADS
Nº de muestras	25	25
Nº de aciertos	17	18
Nº de errores	8	7
Tasa de acierto (%)	68,00	72,00
Tasa de error (%)	32,00	28,00

A la vista de los resultados globales se pueden obtener las siguientes conclusiones. La clasificación PI-RADS posee una mayor capacidad diagnóstica que los mapas nosológicos cuando estas técnicas se emplean de forma aislada. No obstante, los mapas nosológicos se perfilan como una herramienta de utilidad en aquellos casos en los que la clasificación PI-RADS presenta limitaciones, pudiendo mejorar el diagnóstico radiológico del facultativo haciendo un uso conjunto de ambas técnicas.

Debido a la naturaleza meramente cualitativa de la clasificación PI-RADS, esta técnica se encuentra sujeta a algunas limitaciones técnicas. Es por ello necesario el estudio del desempeño de ambas técnicas en función del grupo de riesgo al cual pertenece el paciente.

Respecto a aquellos pacientes pertenecientes al grupo de bajo riesgo, los cuales presentan un índice Gleason inferior a 7, el estudio radiológico mediante PI-RADS logra una tasa de acierto del 20% (1/5 pacientes), mientras que en el caso de los mapas nosológicos la tasa de acierto es del 60%. De este modo, en casos en los que el paciente presenta un tumor no clínicamente significativo el PI-RADS no debe ser considerado como única técnica para tomar la decisión de realizar una biopsia al paciente o no, tal y como se afirma en el PI-RADS v2 (Weinreb et al., 2016). En estos casos el mapa nosológico puede ser utilizado como técnica diagnóstica adicional para la toma de decisión de realizar o no biopsia prostática, así como herramienta para la guía de la punción de los cilindros de biopsia, dada su riqueza anatómica. Estos resultados se encuentran resumidos en la Tabla 8 y ejemplificados en la Figura 35.

Tabla 8. Tasa de acierto y error de los mapas nosológicos y PI-RADS para pacientes con Gleason<7.

	Mapa nosológico	PI-RADS
Nº de muestras	5	5
Nº de aciertos	3	1
Nº de errores	2	4
Tasa de acierto (%)	60,00	20,00
Tasa de error (%)	40,00	80,00

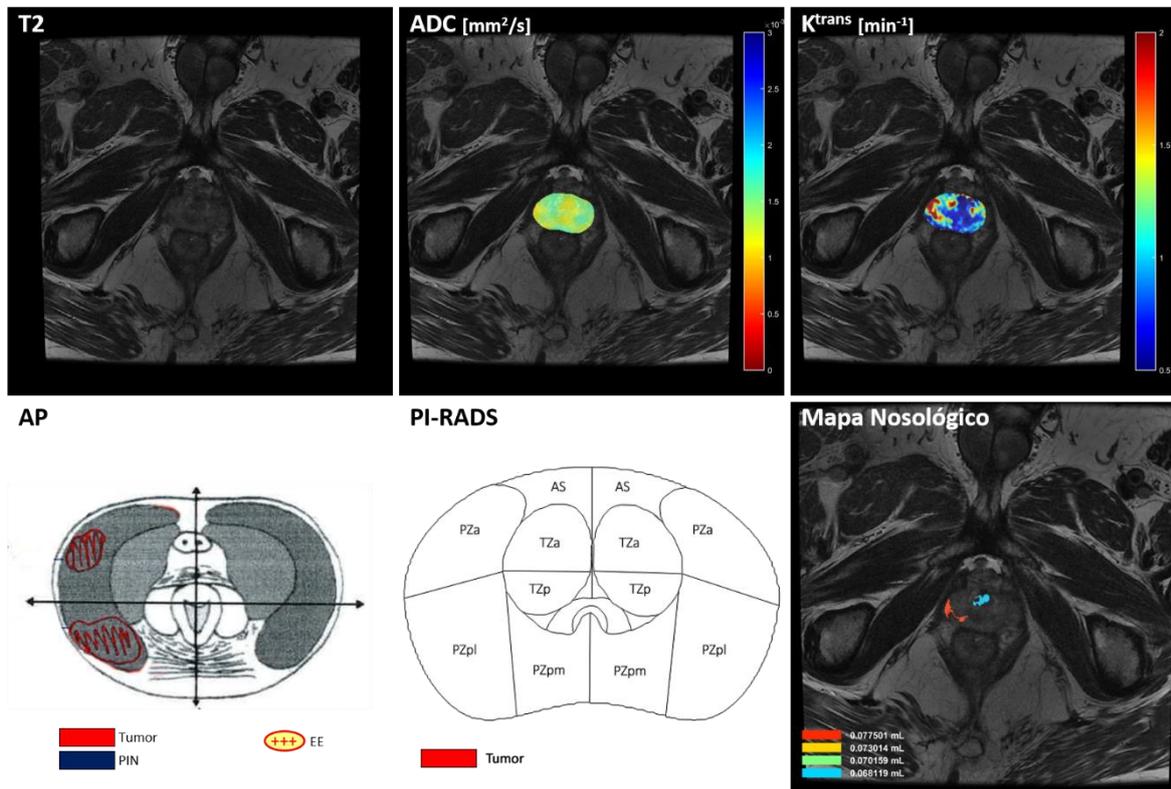


Figura 35. Comparativa entre mapa nosológico, PI-RADS y AP en un caso con Gleason 6.

Seleccionando los pacientes pertenecientes a un grupo de riesgo intermedio con un índice Gleason de 7, la clasificación PI-RADS presenta una tasa de acierto del 80% (12/15 pacientes), mientras que los mapas nosológicos presentan un desempeño inferior, con una tasa de acierto del 66,67% (10/15 pacientes), tal y como se muestra en Tabla 9. En la Figura 36 muestra un ejemplo de un caso en el que ambos, PI-RADS y mapa nosológico, coinciden con anatomía patológica, aunque el mapa nosológico proporciona una mejor delimitación anatómica que PI-RADS. En este caso el paciente fue etiquetado con un PI-RADS 4 y el estudio radiológico no fue capaz de detectar la EE.

Tabla 9. Tasa de acierto y error de los mapas nosológicos y PI-RADS para pacientes con Gleason 7.

	Mapa nosológico	PI-RADS
Nº de muestras	15	15
Nº de aciertos	10	12
Nº de errores	5	3
Tasa de acierto (%)	66,67	80,00
Tasa de error (%)	33,33	20,00

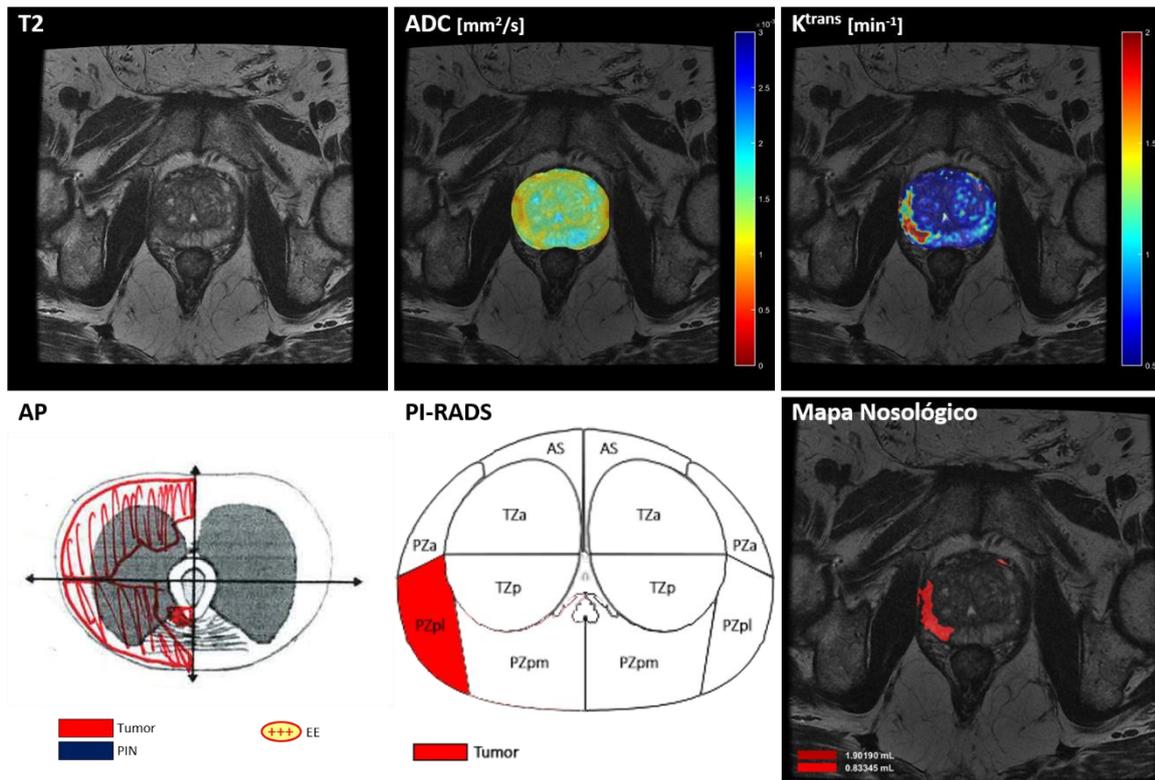


Figura 36. Comparativa entre mapa nosológico, PI-RADS y AP en un caso con Gleason 7.

Finalmente, para aquellos casos con un Gleason mayor que 7, es decir, aquellos pacientes pertenecientes a un grupo de alto riesgo, los resultados obtenidos para la clasificación PI-RADS son muy positivos, detectando el 100% (5/5 pacientes) de tumores en estos casos, mientras que los mapas nosológicos fallan en un 20% de los casos (1/5 pacientes) acertando el 80% (4/5 pacientes), tal y como se resume en la Tabla 10. En la Figura 37 se muestra un ejemplo de Gleason 9, etiquetado como PI-RADS 5, en el cual el CaP se encuentra en la glándula periférica lateral derecha y coincide con la región representada en rojo en el mapa nosológico. Como se puede apreciar, en el mapa nosológico se observan otras dos zonas en glándula central, en verde y amarillo, no obstante, se trata de una hiperplasia benigna de próstata y no CaP. Esto es debido a que la hiperplasia benigna de próstata presenta una restricción en la difusión junto con un realce temprano del contraste en las adquisiciones DCE, tal y como se muestra en los mapas paramétricos de ADC y  $K^{trans}$ . Como el método de creación de mapas nosológicos únicamente utiliza los valores de ADC y  $K^{trans}$  para alimentar el algoritmo de *clustering*, estas zonas son también representadas como lesión, si bien es cierto que los tumores en glándula central no han sido considerados en este estudio.

# GENERACIÓN NO SUPERVISADA DE IMÁGENES NOSOLÓGICAS USANDO ANÁLISIS MULTIVARIANTE PARA EL ESTUDIO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Tabla 10. Tasa de acierto y error de los mapas nosológicos y PI-RADS para pacientes con Gleason > 7.

	Mapa nosológico	PI-RADS
Nº de muestras	5	5
Nº de aciertos	4	5
Nº de errores	1	0
Tasa de acierto (%)	80,00	100,00
Tasa de error (%)	20,00	0,00

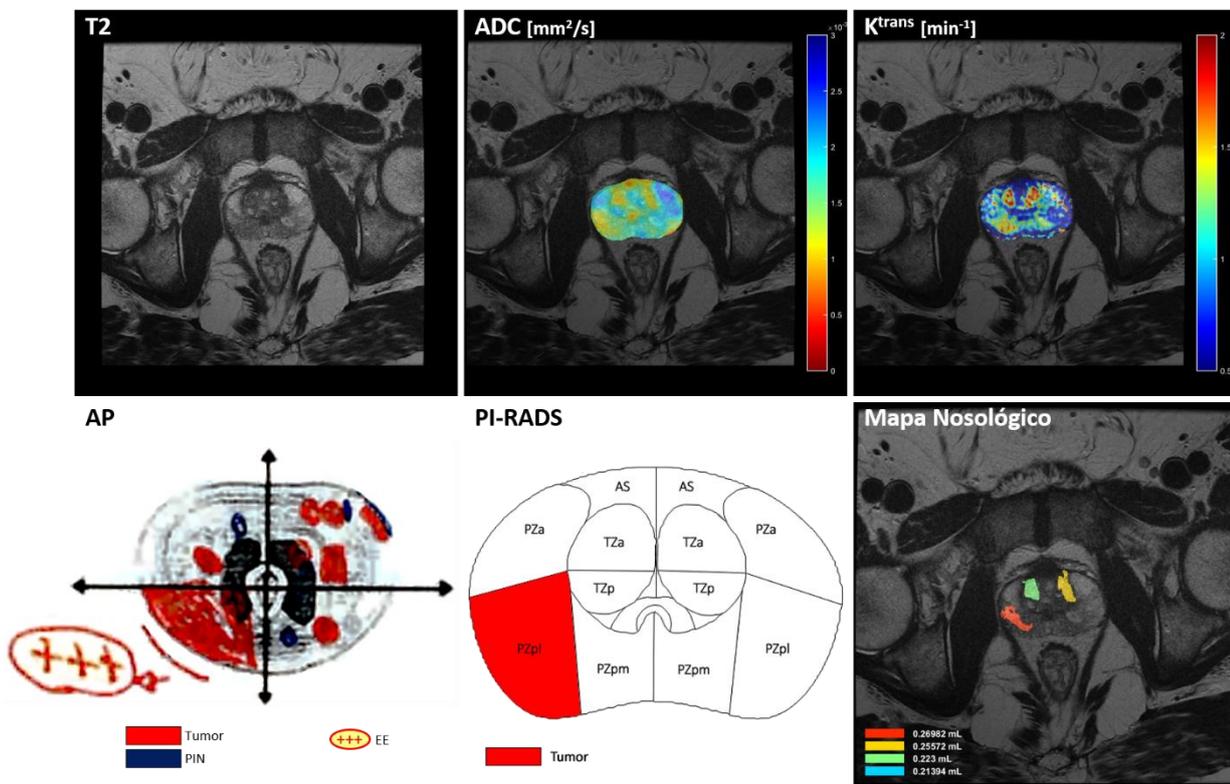


Figura 37. Comparativa entre mapa nosológico, PI-RADS y AP en un caso con Gleason > 7.

A la vista de los resultados obtenidos se obtienen las siguientes conclusiones. Teniendo en cuenta las limitaciones del estudio, plasmadas en el capítulo 6, los mapas nosológicos proporcionan una metodología objetiva de evaluación de lesiones malignas en la glándula prostática, aportando valor a la toma de decisiones mediante el estudio de RM convencional en pacientes con sospecha de CaP. De este modo, los mapas nosológicos pueden servir al radiólogo como un primer filtro para el estudio radiológico previo al informe del mismo.

Por el contrario, en aquellos casos en los que el paciente pertenece a un grupo de alto riesgo, los mapas nosológicos tienen un desempeño inferior al estudio PI-RADS, establecido actualmente

como método diagnóstico para el CaP mediante el estudio convencional de RM. Es por ello que en estos casos el mapa nosológico no aporta información adicional al estudio del CaP.

## 5.2. Propuesta de informe estructurado y ayuda al facultativo

Con el fin de proporcionar los resultados de forma rápida e intuitiva al facultativo, se decidió plasmar los mismos en un informe estructurado con la información más relevante y con los mapas del corte anatómico con la lesión dominante de la glándula prostática, como se muestra en la Figura 38. Además de ello, las series completas de mapas paramétricos y mapas nosológicos serán facilitadas en formato DICOM con el fin de poder ser navegables en los visores radiológicos comunes. De este modo, la actividad asistencial del facultativo se verá mínimamente modificada.

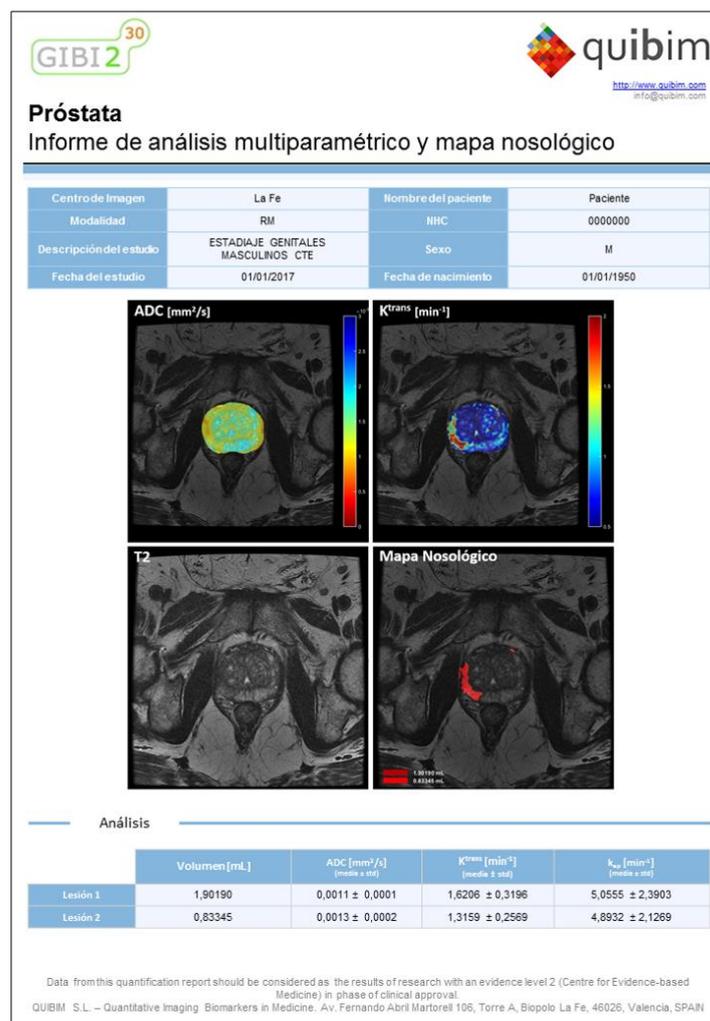


Figura 38. Informe estructurado (izquierda) y su estructura de secciones (derecha).

Tal y como se aprecia en la Figura 38, el informe está compuesto por las secciones descritas en el apartado 4.9 y permite caracterizar rápidamente el estado del paciente mediante la visualización de la lesión dominante hallada en la glándula así como los valores cuantitativos de los análisis de difusión y perfusión para cada una de las lesiones encontradas por el algoritmo y mostradas en los mapas paramétricos y mapas nosológicos proporcionados en formato DICOM.

## 6.LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS

En el presente capítulo se van a describir las limitaciones del estudio realizado, así como las posibles líneas futuras para la continuación de este trabajo y posibles acciones para solventar las limitaciones aquí presentadas.

La principal limitación del estudio se trata de la falta de pacientes sanos o que no padezcan CaP en el estudio. Este problema no es fácil de solventar ya que el estudio se organizó desde un primer momento para comparar los resultados obtenidos por los mapas nosológicos con los cortes histológicos de las piezas anatómicas de la glándula prostática extraídas tras la prostatectomía radical. Ésta técnica no se realiza a ningún paciente salvo que haya evidencia clínica de que el procedimiento ofrezca una mejora en el estado de salud del mismo, teniendo en cuenta todas las comorbilidades que ella conlleva. Es por ello que en futuros trabajos se incluirán individuos sanos en el estudio con el fin de evaluar la especificidad del algoritmo, y se tomará como referencia los resultados de la biopsia prostática, técnica que es determinante en la decisión de realizar o no procedimiento quirúrgico al paciente.

Por otro lado, el estudio se centró única y exclusivamente a la detección de la lesión dominante en la ZP de la glándula prostática, ignorando la glándula central. No obstante, lesiones benignas como la HBP aparecen conjuntamente en pacientes con CaP. Este tipo de hallazgo benigno es detectado por el algoritmo como lesión, sin diferenciarse del CaP salvo por su localización en la glándula central. Esto es debido, tal y como se recoge en el estudio realizado por Rosenkrantz & Taneja (2014), a que la HBP presenta comúnmente restricción en la difusión y aumento de la perfusión en la zona en la que se localiza, además de presentarse de forma simétrica en la zona derecha e izquierda, tal y como se muestra en Figura 39.

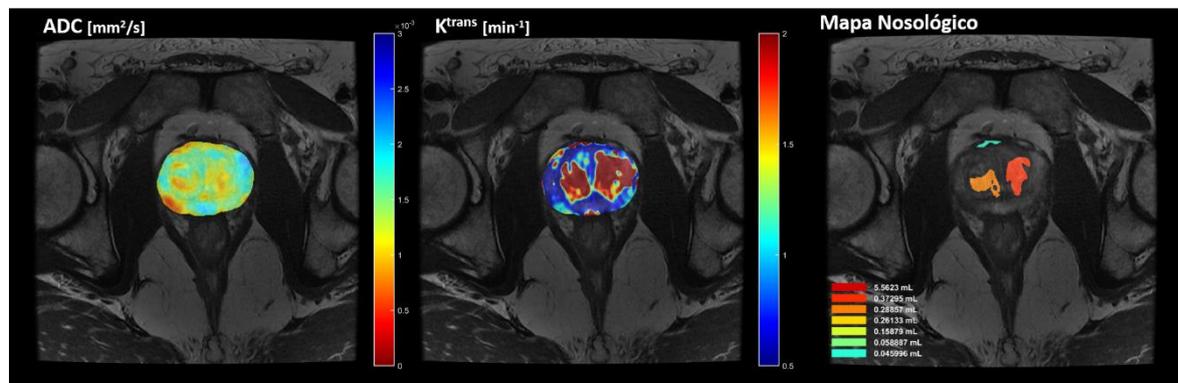


Figura 39. Identificación de la HBP como lesión.

Con el fin de ser aumentar la especificidad del algoritmo, en futuras versiones se incluirán nuevas características como aquellas extraídas del análisis de texturas, las cuales presentan gran potencial en el estudio del cáncer de próstata tal y como se muestra en estudios como los realizados por Nketiah et al. (2016) y Viswanath et al. (2012). Además, otras posibilidades como la segmentación automática de la próstata y sus diferentes zonas, con técnicas del estado del arte como la metodología basada en multi-atlas, pueden ser utilizadas para diferenciar la glándula periférica de la central y aplicar distintos criterios de clasificación.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Alpaydin, E. (2014). Introduction to machine learning. MIT press.
- Angulo, J. C., Montie, J. E., Bukowsky, T., Chakrabarty, A., Grignon, D. J., Sakr, W., ... Edson Pontes, J. (1995). Interobserver consistency of digital rectal examination in clinical staging of localized prostatic carcinoma. *Urologic Oncology*, 1(5), 199–205.
- Avants, B. B., Epstein, C. L., Grossman, M., & Gee, J. C. (2008). Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: Evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Medical Image Analysis*, 12(1), 26–41. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.media.2007.06.004>
- Barentsz, J. O., Richenberg, J., Clements, R., Choyke, P., Verma, S., Villeirs, G., ... Futterer, J. J. (2012). ESUR prostate MR guidelines 2012. *European Radiology*, 22(4), 746–757. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2377-y>
- Bonmatí, L. M., Alberich-bayarri, A., García-martí, G., & Requena, R. S. (2012). Biomarcadores de imagen, imagen cuantitativa y bioingeniería. *Radiología*, 54(3), 269–278. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2010.12.013>
- Boone, J. M., Sigillito, V. G., & Shaber, G. S. (1990). Neural networks in radiology: an introduction and evaluation in a signal detection task. *Medical Physics*, 17(2), 234–241. <https://doi.org/10.1118/1.596501>
- Bubendorf, L., Schöpfer, A., Wagner, U., Sauter, G., Moch, H., Willi, N., ... Mihatsch, M. J. (2017). Metastatic patterns of prostate cancer: An autopsy study of 1,589 patients. *Human Pathology*, 31(5), 578–583. <https://doi.org/10.1053/hp.2000.6698>
- Cancer of the Prostate - Cancer Stat Facts. (n.d.). Retrieved May 22, 2017, from <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
- Catalona, W. J., Smith, D. S., Ratliff, T. L., Dodds, K. M., Coplen, D. E., Yuan, J. J., ... Andriole, G. L. (1991). Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*, 324(17), 1156–1161. <https://doi.org/10.1056/NEJM199104253241702>
- Crawford, E. D., DeAntoni, E. P., Etzioni, R., Schaefer, V. C., Olson, R. M., & Ross, C. A. (1996). Serum prostate-specific antigen and digital rectal examination for early detection of prostate cancer in a national community-based program. The Prostate Cancer Education Council. *Urology*, 47(6), 863–869.
- De Edelenyi, F. S., Rubin, C., Esteve, F., Grand, S., Decorps, M., Lefournier, V., ... Remy, C. (2000). A new approach for analyzing proton magnetic resonance spectroscopic images of brain tumors: nosologic images. *Nat Med*, 6(11), 1287–1289. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1038/81401>
- De Vos, M., Laudadio, T., Simonetti, A. W., Heerschap, A., & Van Huffel, S. (2007). Fast nosologic imaging of the brain. *Journal of Magnetic Resonance (San Diego, Calif. : 1997)*, 184(2), 292–301. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2006.10.017>
- Draisma, G., Boer, R., Otto, S. J., Crujisen, I. W. Van Der, Damhuis, R. A. M., & Schro, F. H. (2003). Lead

- Times and Overdetection Due to Prostate-Specific Antigen Screening : Estimates From the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, *95*(12).
- Dunn, M. W., Practitioner, N., Hill, C., Practitioner, A. N., & Comprehensive, L. (2011). Rostate ancer verview, *27*(4), 241–250. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2011.07.002>
- Ferlay, J., Steliarova-foucher, E., Lortet-tieulent, J., & Rosso, S. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe : Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*, *49*(6), 1374–1403. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027>
- Fitzmaurice, C., Allen, C., Barber, R. M., Barregard, L., Bhutta, Z. A., Brenner, H., ... Naghavi, M. (2017). Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncology*, *3*(4), 524–548. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>
- García Mónaco, R. (2013). *Avances en Diagnóstico por Imágenes: Oncología*. (M. Stoopen & R. García Mónaco, Eds.) (1º). Buenos Aires: Journal.
- Garisto, J. D., & Klotz, L. (2017). Active Surveillance for Prostate Cancer: How to Do It Right. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, *31*(5).
- Ghai, S., & Haider, M. A. (2015). Multiparametric-MRI in diagnosis of prostate cancer. *Indian Journal of Urology : IJU : Journal of the Urological Society of India*. India. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.159606>
- Guidi, G., Maffei, N., Vecchi, C., Gottardi, G., Ciarmatori, A., Mistretta, G. M., ... Costi, T. (2017). Expert system classifier for adaptive radiation therapy in prostate cancer. *Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s13246-017-0535-5>
- Gundem, G., Van Loo, P., Kremeyer, B., Alexandrov, L. B., Tubio, J. M. C., Papaemmanuil, E., ... Bova, G. S. (2015). The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature*, *520*(7547), 353–357. <https://doi.org/10.1038/nature14347>
- Gupta, G. P., & Massagué, J. (2006). Review Cancer Metastasis : Building a Framework, 679–695. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.11.001>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Review Hallmarks of Cancer : The Next Generation. *Cell*, *144*(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hansford, B. G., Thomas, S., & Mccann, S. (2015). Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging Curve-type Analysis : Is It Helpful in the Differentiation of Prostate Cancer from Healthy Peripheral Zone ? 1, *275*(2).
- Humphrey, P. A. (2004). Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol*, *17*(3), 292–306. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.3800054>
- Johnson, L. M., Turkbey, B., Figg, W. D., & Choyke, P. L. (2014a). Multiparametric MRI in prostate cancer management. *Nature Publishing Group*, 1–8. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.69>
- Johnson, L. M., Turkbey, B., Figg, W. D., & Choyke, P. L. (2014b). Multiparametric MRI in prostate cancer management. *Nat Rev Clin Oncol*, *11*(6), 346–353. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.69>
- Jordan, E. J., Fiske, C., Zagoria, R. J., & Westphalen, A. C. (2017). Evaluating the performance of PI-RADS

- v2 in the non-academic setting. *Abdominal Radiology*. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1169-5>
- Juan-Albarracín, J., Fuster-Garcia, E., Manjón, J. V, Robles, M., Aparici, F., Martí-Bonmatí, L., & García-Gómez, J. M. (2015). Automated Glioblastoma Segmentation Based on a Multiparametric Structured Unsupervised Classification. *PLOS ONE*, *10*(5), e0125143. Retrieved from <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125143>
- Key Statistics for Prostate Cancer | Prostate Cancer Facts. (n.d.). Retrieved May 22, 2017, from <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/about/key-statistics.html>
- Klein, S., Pluim, J. P. W., Staring, M., & Viergever, M. A. (2009). Adaptive Stochastic Gradient Descent Optimisation for Image Registration, 227–239. <https://doi.org/10.1007/s11263-008-0168-y>
- Klein, S., Staring, M., Murphy, K., Viergever, M. A., & Pluim, J. P. W. (2010). elastix: a toolbox for intensity-based medical image registration. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *29*(1), 196–205. <https://doi.org/10.1109/TMI.2009.2035616>
- Kreyszig, E. (2010). *Advanced Engineering Mathematics*. John Wiley & Sons. Retrieved from <https://books.google.es/books?id=UnN8DpXI74EC>
- Langer, D. L., van der Kwast, T. H., Evans, A. J., Plotkin, A., Trachtenberg, J., Wilson, B. C., & Haider, M. A. (2010). Prostate tissue composition and MR measurements: investigating the relationships between ADC, T2, K(trans), v(e), and corresponding histologic features. *Radiology*, *255*(2), 485–494. <https://doi.org/10.1148/radiol.10091343>
- Langer, D. L., Van Der Kwast, T. H., Evans, A. J., Trachtenberg, J., Wilson, B. C., & Haider, M. A. (2009). Prostate cancer detection with multi-parametric MRI: Logistic regression analysis of quantitative T2, diffusion-weighted imaging, and dynamic contrast-enhanced MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *30*(2), 327–334. <https://doi.org/10.1002/jmri.21824>
- Laudadio, T., Martinez-Bisbal, M. C., Celda, B., & Van Huffel, S. (2008). Fast nosological imaging using canonical correlation analysis of brain data obtained by two-dimensional turbo spectroscopic imaging. *NMR in Biomedicine*, *21*(4), 311–321. <https://doi.org/10.1002/nbm.1190>
- Le Bihan, D., Breton, E., Lallemand, D., Aubin, M. L., Vignaud, J., & Laval-Jeantet, M. (1988). Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology*, *168*(2), 497–505. <https://doi.org/10.1148/radiology.168.2.3393671>
- MathWorks. (2017). Statistics and Machine Learning Toolbox. User's Guide. Retrieved June 4, 2017, from [https://es.mathworks.com/help/pdf\\_doc/stats/stats.pdf](https://es.mathworks.com/help/pdf_doc/stats/stats.pdf)
- McNeal, J. E. (1988). Normal histology of the prostate. *The American Journal of Surgical Pathology*, *12*(8), 619–633.
- Mcneal, J. E., & Hospital, H. (2001). The Zonal Anatomy of the Prostate, *49*(1981), 35–49.
- Micheel, C. M., Nass, S. J., Omenn, G. S., & Policy, H. S. (2012). *Evolution of Translational Omics: Lessons Learned and the Path Forward*.
- Misión, visión y valores | UPV - Universitat Politècnica de València. (n.d.). Retrieved June 30, 2017, from <http://www.upv.es/organizacion/la-institucion/misionvisionvalores-plan-upv-es.html>
- Modat, M., Ridgway, G. R., Taylor, Z. A., Lehmann, M., Barnes, J., Hawkes, D. J., ... Ourselin, S. (2010). Fast free-form deformation using graphics processing units. *Computer Methods and Programs in*

- Biomedicine*, 98(3), 278–284. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2009.09.002>
- Nam, S. Y., Ricles, L. M., Suggs, L. J., & Emelianov, S. Y. (2015). Imaging Strategies for Tissue Engineering Applications, 21(1), 88–102. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2014.0180>
- Nketiah, G., Elschot, M., Kim, E., Teruel, J. R., Scheenen, T. W., Bathen, T. F., & Selin??s, K. M. (2016). T2-weighted MRI-derived textural features reflect prostate cancer aggressiveness: preliminary results. *European Radiology*, 1–10. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4663-1>
- Olvera-Posada, D., Welk, B., McClure, J. A., Winick-Ng, J., Izawa, J. I., & Pautler, S. E. (2017). The Impact of Multiple Prostate Biopsies on Risk for Major Complications Following Radical Prostatectomy: a Population-Based Cohort Study. *Urology*. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.03.048>
- Petrick, N., Sahiner, B., Armato, S. G., Bert, A., Correale, L., Delsanto, S., ... Chan, H.-P. (2013). Evaluation of computer-aided detection and diagnosis systems. *Medical Physics*, 40(8), 087001–n/a. <https://doi.org/10.1118/1.4816310>
- Prescott, J. W. (2013). Quantitative Imaging Biomarkers : The Application of Advanced Image Processing and Analysis to Clinical and Preclinical Decision Making, 97–108. <https://doi.org/10.1007/s10278-012-9465-7>
- Ramsey, S. D., Zeliadt, S. B., Blough, D. K., Moinpour, C. M., Hall, I. J., Smith, J. L., ... Penson, D. F. (n.d.). Impact of Prostate Cancer on Sexual Relationships : A Longitudinal Perspective on Intimate Partners ' Experiences, 3135–3143. <https://doi.org/10.1111/jsm.12295>
- Riches, S. F., Payne, G. S., Morgan, V. A., Dearnaley, D., Morgan, S., Partridge, M., ... deSouza, N. M. (2015). Multivariate modelling of prostate cancer combining magnetic resonance derived T2, diffusion, dynamic contrast-enhanced and spectroscopic parameters. *European Radiology*, 25(5), 1247–1256. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3479-0>
- Roehrborn, C. G., & Black, L. K. (2011). The economic burden of prostate cancer, 806–813. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10365.x>
- Rokach, L., & Maimon, O. (2005). Clustering Methods. In O. Maimon & L. Rokach (Eds.), *Data Mining and Knowledge Discovery Handbook* (pp. 321–352). Boston, MA: Springer US. [https://doi.org/10.1007/0-387-25465-X\\_15](https://doi.org/10.1007/0-387-25465-X_15)
- Rosenkrantz, A. B., & Taneja, S. S. (2014). Radiologist, be aware: Ten pitfalls that confound the interpretation of multiparametric prostate MRI. *American Journal of Roentgenology*, 202(1), 109–120. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.10699>
- Sanz-Requena, R., Martí-Bonmatí, L., Pérez-Martínez, R., & García-Martí, G. (2016). Dynamic contrast-enhanced case-control analysis in 3T MRI of prostate cancer can help to characterize tumor aggressiveness. *European Journal of Radiology*, 85(11), 2119–2126. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.09.022>
- Sanz-Requena, R., Prats-Montalbán, J. M., Martí-Bonmatí, L., Alberich-Bayarri, Á., García-Martí, G., Pérez, R., & Ferrer, A. (2015). Automatic individual arterial input functions calculated from PCA outperform manual and population-averaged approaches for the pharmacokinetic modeling of DCE-MR images. *Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI*, 42(2), 477–87. <https://doi.org/10.1002/jmri.24805>
- Selman, S. H. (2011). The McNeal Prostate: A Review. *URL*, 78(6), 1224–1228. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.07.1395>

- Shamonin, D., Bron, E., Lelieveldt, B., Smits, M., Klein, S., & Staring, M. (2014). Fast Parallel Image Registration on CPU and GPU for Diagnostic Classification of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroinformatics*, 7, 50. <https://doi.org/10.3389/fninf.2013.00050>
- Smith, D. S., & Catalona, W. J. (1995). Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology*, 45(1), 70–74.
- Stejskal, E. O., & Tanner, J. E. (1965). Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *The Journal of Chemical Physics*, 42(1), 288–292. <https://doi.org/10.1063/1.1695690>
- Styles, C., Ferris, N., Mitchell, C., Murphy, D., Frydenberg, M., Mills, J., ... Duchesne, G. (2014). Multiparametric 3T MRI in the evaluation of intraglandular prostate cancer: Correlation with histopathology. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, 58(4), 439–448. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12189>
- Sunshine Coast Urology » What is prostate cancer? (n.d.). Retrieved May 10, 2017, from <http://sunshinecoasturology.com.au/useful-info/urological-conditions/what-is-prostate-cancer/>
- Tofts, P. (2010). T1-weighted DCE Imaging Concepts: Modelling, Acquisition and Analysis. *Signal*, 500(450), 400.
- Vargas, H. A., Franiel, T., Goldman, D. A., Touijer, K. A., & Reuter, V. E. (2012). Normal Central Zone of the Prostate and Central Zone Involvement by Prostate Cancer: Clinical and MR Imaging Implications 1, 262(3).
- Viswanath, S. E., Bloch, N. B., Chappelow, J. C., Toth, R., Rofsky, N. M., Genega, E. M., ... Madabhushi, A. (2012). Central gland and peripheral zone prostate tumors have significantly different quantitative imaging signatures on 3 Tesla endorectal, in vivo T2-weighted MR imagery. *Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI*, 36(1), 213–224. <https://doi.org/10.1002/jmri.23618>
- Walsh, A. L., Considine, S. W., Thomas, A. Z., & Lynch, T. H. (2014). Digital rectal examination in primary care is important for early detection of prostate cancer :, (December), 783–787. <https://doi.org/10.3399/bjgp14X682861>
- Wang, R., Wang, J., Gao, G., Hu, J., Jiang, Y., Zhao, Z., ... Wang, X. (2017). Prebiopsy mp-MRI Can Help to Improve the Predictive Performance in Prostate Cancer: A Prospective Study in 1,478 Consecutive Patients. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2884>
- Wang, S., & Summers, R. M. (2012). Machine learning and radiology. *Medical Image Analysis*, 16(5), 933–951. <https://doi.org/10.1016/j.media.2012.02.005>
- Weinreb, J. C., Barentsz, J. O., Choyke, P. L., Cornud, F., Haider, M. A., Macura, K. J., ... Verma, S. (2016). PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *European Urology*, 69(1), 16–40. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.052>
- Yuan, Q., Costa, D. N., S n egas, J., Xi, Y., Wiethoff, A. J., Rofsky, N. M., ... Pedrosa, I. (2016). Quantitative diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced characterization of the index lesion with multiparametric MRI in prostate cancer patients. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 1–9. <https://doi.org/10.1002/jmri.25391>
- Yushkevich, P. A., Piven, J., Hazlett, H. C., Smith, R. G., Ho, S., Gee, J. C., & Gerig, G. (2006). User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and

reliability. *NeuroImage*, 31(3), 1116–1128. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.015>

Zhao, K., Wang, C., Hu, J., Yang, X., Wang, H., Li, F., ... Wang, X. (2015). Prostate cancer identification: quantitative analysis of T2-weighted MR images based on a back propagation artificial neural network model. *Science China. Life Sciences*, 58(7), 666–673. <https://doi.org/10.1007/s11427-015-4876-6>

# PRESUPUESTO

---

DOCUMENTO II

Alfredo Torregrosa Lloret

Curso 2016-2017



# 1. PRESUPUESTO DESGLOSADO

## 1.1. Costes de recursos humanos

El grueso del presupuesto de este proyecto lo constituye el coste en recursos humanos necesario para la ejecución del mismo. De este modo, el proyecto fue realizado por un ingeniero biomédico tutorizado por dos doctores, además de contar con la colaboración del personal facultativo del Hospital Universitari y Politècnic La Fe. El ingeniero biomédico se trata del encargado del diseño, desarrollo, optimización e implementación del algoritmo de generación de imagen nosológica, así como la obtención y justificación de los resultados obtenidos de la validación clínica junto al personal facultativo. Los tutores desempeñaron la labor de supervisión, apoyo y guía durante toda la ejecución del proyecto. Finalmente, el personal facultativo se encargó del reclutamiento de la base de datos y de la validación del algoritmo descrito en el presente proyecto.

El número de horas total realizadas por cada integrante del proyecto, y desglosado por tareas, se encuentran descrito en la Tabla 11, Tabla 12, Tabla 13 y Tabla 14. La descripción detallada de estas tareas se ha definido con anterioridad en el documento de la memoria en el apartado 2.2.

Tabla 11. Tiempo empleado por el ingeniero biomédico en la realización del proyecto.

CONCEPTO	UNIDAD	Nº DE UNIDADES
Aprendizaje y recopilación de la información	Horas	80
Planificación del proyecto	Horas	20
Diseño, implementación y optimización del algoritmo	Horas	100
Realización de los análisis	Horas	35
Análisis de los resultados	Horas	50
Redacción del proyecto	Horas	60
Revisión final	Horas	10
Presentación	Horas	5
<b>TOTAL</b>	Horas	<b>360</b>

GENERACIÓN NO SUPERVISADA DE IMÁGENES NOSOLÓGICAS USANDO ANÁLISIS MULTIVARIANTE PARA EL ESTUDIO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Tabla 12. Tiempo empleado por los tutores en la realización del proyecto

CONCEPTO	UNIDAD	Nº DE UNIDADES
Supervisión, apoyo y guía	Horas	50
<b>TOTAL</b>	Horas	50

Tabla 13. Tiempo empleado por el urólogo en la realización del proyecto.

CONCEPTO	UNIDAD	Nº DE UNIDADES
Recopilación de la BBDD	Horas	5
Análisis de los resultados	Horas	2
<b>TOTAL</b>	Horas	7

Tabla 14. Tiempo empleado por el radiólogo en la realización del proyecto.

CONCEPTO	UNIDAD	Nº DE UNIDADES
Diagnóstico de los pacientes de la BBDD	Horas	25
Análisis de los resultados	Horas	10
<b>TOTAL</b>	Horas	35

Para el computo del coste total de cada uno de los participantes del proyecto se obtuvieron los costes por hora de cada uno de ellos. De este modo, un facultativo realiza un total de 1631 horas laborales al año remuneradas por la cantidad de 71.995€, expresadas como coste de empresa<sup>1</sup> según las tablas retributivas de la Consellería de Sanitat y Salut Pública para personal facultativo con complemento específico B. Por lo tanto, el coste hora de un facultativo es de 44,14€, tal y como se muestra en la ecuación (17).

$$55.000 \frac{\text{€}}{\text{año}} \cdot 1,3090 = 71.995 \frac{\text{€}}{\text{año}} \quad (16)$$

$$71.995 \frac{\text{€}}{\text{año}} \cdot \frac{1 \text{ año}}{1631 \text{ horas}} = 44,14 \frac{\text{€}}{\text{horas}} \quad (17)$$

Respecto a los tutores y el ingeniero biomédico, el coste empresa anual recomendado de cada tutor es de 39.630,00€ y el del ingeniero es de 31.704,00€, según la tabla salarial de 2017 del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IISLF) publicadas en el Boletín Oficial de la Provincia de Valencia

<sup>1</sup> Incluyendo el 33% del coste asociado a la seguridad social.

adjuntada en los anexos del presupuesto. Las horas anuales laborales según el IISLF son 1780, obteniendo un coste hora de 22,26€ para cada tutor y 17,81€ para el ingeniero.

$$39.630,00 \frac{\text{€}}{\text{año}} \cdot \frac{1 \text{ año}}{1780 \text{ horas}} = 22,26 \frac{\text{€}}{\text{horas}} \quad (18)$$

$$31.704,00 \frac{\text{€}}{\text{año}} \cdot \frac{1 \text{ año}}{1780 \text{ horas}} = 17,81 \frac{\text{€}}{\text{horas}} \quad (19)$$

Finalmente, el coste de los recursos humanos necesarios para la realización del proyecto se encuentra descrito en la Tabla 15.

Tabla 15. Coste total de recursos humanos.

CONCEPTO	UNIDAD	PRECIO UNITARIO (€/hora)	Nº DE UNIDADES	TOTAL (€)
Coste ingeniero biomédico	Horas	17,81	360	6.411,60
Coste tutores	Horas	22,26	50	1.113,00
Coste radiólogo	Horas	44,84	33	1.479,72
Coste urólogo	Horas	44,84	7	313,88
<b>TOTAL</b>	Horas		450	9.318,20

## 1.2. Coste de equipamiento

Respecto al coste de equipamiento, en este proyecto se han empleado principalmente elementos informáticos, tanto *hardware* como *software*. El coste en material *software* radica principalmente en la licencia de MATLAB (2015a, The MathWorks, Natick, Massachusetts) y todas las licencias de las *toolbox* asociadas utilizadas para el desempeño del algoritmo, consumiendo la mayor parte de los recursos dedicados a equipamiento. Estos costes y los relacionados al equipamiento *hardware* se encuentran descritos en la Tabla 16 y en la Tabla 17, respectivamente.

GENERACIÓN NO SUPERVISADA DE IMÁGENES NOSOLÓGICAS USANDO ANÁLISIS MULTIVARIANTE PARA EL ESTUDIO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Tabla 16. Coste del equipamiento software utilizado durante el proyecto.

CONCEPTO	UNIDAD	Nº DE UNIDADES	PERIODO DE USO (años)	DURACIÓN DE LA LICENCIA (años)	PRECIO UNITARIO (sin IVA)	PRECIO UNITARIO (con IVA)
Licencia MATLAB R2015a	Euros	1	1	1	2.000,00	2.420,00
Licencia MATLAB Parallel Toolbox	Euros	1	1	1	1.000,00	1.210,00
Licencia MATLAB Statistics and Machine Learning Toolbox	Euros	1	1	1	1.000,00	1.210,00
Licencia MATLAB Optimization Toolbox	Euros	1	1	1	1.000,00	1.210,00
Licencia MATLAB Image Processing Toolbox	Euros	1	1	1	1.000,00	1.210,00
Licencia educativa de Microsoft Office 365 (Alumno UPV)	Euros	1	1	1	0,00	0,00
SO Windows 10 Pro	Euros	1	1	-	230,58	279,00
<b>TOTAL</b>	Euros	1			6.230,58	7.539,00

Tabla 17. Coste del equipamiento hardware utilizado durante el proyecto.

CONCEPTO	UNIDAD	Nº DE UNIDADES	PRECIO UNITARIO (sin IVA)	PRECIO UNITARIO (con IVA)
PC (Core i7, 16Gb RAM)	Euros	1	805,79	975,00
<b>TOTAL</b>	Euros	1	805,79	975,00

### 1.3. Amortizaciones

El coste de amortización del presente proyecto, descrito en la Tabla 18, fue calculado de acuerdo a las tablas de amortización del IISLF. Respecto al equipamiento informático, solo considera como imputable el coste de amortización del material *hardware* y aquel material *software* con un precio

GENERACIÓN NO SUPERVISADA DE IMÁGENES NOSOLÓGICAS USANDO ANÁLISIS MULTIVARIANTE PARA EL ESTUDIO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

---

superior a 3.000€. De este modo, el IISLF atribuye una amortización del 15% por año a todo el material que cumple las condiciones anteriores.

Tabla 18. Tabla de amortizaciones del proyecto.

CONCEPTO	UNIDAD	Nº DE UNIDADES	PERIODO DE USO (años)	PRECIO UNITARIO (con IVA)	COSTE DE AMORTIZACIÓN
Licencia MATLAB R2015a + <i>toolbox</i>	Euros	1	1	7.260,00	1.089,00
PC (Core i7, 16Gb RAM)	Euros	1	1	975,00	146,25
<b>TOTAL</b>	Euros	1		8.235,00	1.235,25

## 2. RESUMEN DEL PRESUPUESTO

El presupuesto final de este proyecto, resumido en la Tabla 19, se calcula como la suma de todos los valores obtenidos en el apartado 1 del documento del presupuesto, compuesto por coste en recursos humanos, material y amortizaciones. El coste del proyecto sumó un total de 19.067,45€.

Tabla 19. Coste total del proyecto.

CONCEPTO	UNIDAD	TOTAL (€)
Coste de recursos humanos	Euros	9.318,20
Coste de material	Euros	8.514,00
Coste de amortizaciones	Euros	1.235,25
<b>TOTAL</b>	Euros	<b>19.067,45</b>

Tal y como se puede apreciar, la mayor parte del coste del proyecto (48,87%) equivale a la parte de recursos humanos, ya que requiere de la participación de facultativos, ingenieros y doctorados. El coste de material en el proyecto también supone una gran parte del coste total (44,65%) debido principalmente a las licencias relacionadas con el paquete informático MATLAB. Finalmente, los costes debidos a las amortizaciones de los recursos materiales suponen únicamente un 6,48% del coste total. Estos costes se encuentran resumidos en la Figura 40.

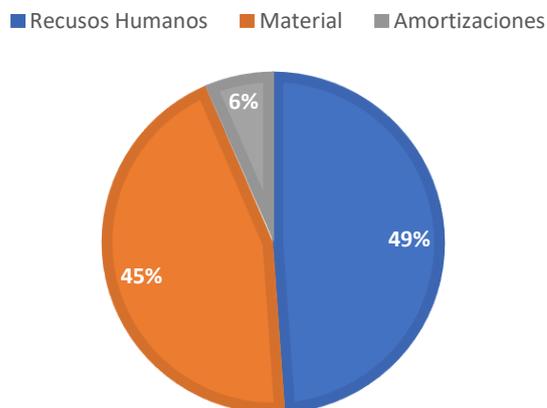


Figura 40. Resumen de los costes del proyecto.

### 3. ANEXOS

TABLA SALARIAL 2017					
CATEGORIA LABORAL		ENTIDAD FINANCIADORA	COSTE ANUAL (Incluye SS)	SUELDO BRUTO Anual	BRUTO MENSUAL (12 Pagas)
ADJUNTO HOSPITAL		Adjunto Hospital	58.197,35 €	44.746,24 €	3.728,85 €
INVESTIGADOR DOCTOR (Tesis Leida)	Valores de Referencia	HOSPITAL *	57.092,64 €	43.896,00 €	3.658,00 €
		ISCI-III-Miguel Servet	53.500,50 €	40.500,00 €	3.375,00 €
		MINISTERIO RYC	41.743,60 €	31.600,00 €	2.633,33 €
		ISCI-III-PI-Redes	36.000,00 €	27.252,08 €	2.271,01 €
		ISCI-III-Sara Borell	35.489,99 €	26.866,00 €	2.238,83 €
		MINISTERIO JDC	31.704,00 €	24.000,00 €	2.000,00 €
	Propuesta IIS La Fe	Valor medio organimos	42.588,45 €	32.352,35 €	2.696,03 €
	Valor recomendado	39.630,00 €	30.000,00 €	2.500,00 €	
	Valor mínimo	33.685,50 €	25.500,00 €	2.125,00 €	
INVESTIGADOR PREDOCTORAL (LICENCIADO)	Valores de Referencia	ISCI-III-Rio Hortega	35.489,99 €	26.866,00 €	2.238,83 €
		ISCI-III-PI-Redes	29.500,00 €	22.331,52 €	1.860,96 €
		ISCI-III-PFIS	27.212,60 €	20.600,00 €	1.716,67 €
		MINISTERIO FPU prácticas	21.693,46 €	16.422,00 €	1.368,50 €
		HOSPITAL *	47.471,11 €	35.935,74 €	2.994,65 €
		Valor medio organimos	32.273,43 €	24.431,05 €	2.035,92 €
	Propuesta IIS La Fe	Valor recomendado	31.704,00 €	24.000,00 €	2.000,00 €
	Valor mínimo	26.948,40 €	20.400,00 €	1.700,00 €	
AYUDANTE DE INVESTIGACION (DIPLOMADO)	Valores de Referencia	ISCI-III-PI-Redes	24.500,00 €	18.546,48 €	1.545,54 €
		HOSPITAL *	33.631,87 €	25.459,40 €	2.121,62 €
		Valor medio organimos	29.065,94 €	22.002,94 €	1.833,58 €
	Propuesta IIS La Fe	Valor recomendado	28.533,60 €	21.600,00 €	1.800,00 €
	Valor mínimo	24.263,56 €	18.360,00 €	1.530,00 €	
AUXILIAR LABORATORIO (TECNICO FP)	Valores de Referencia	ISCI-III-PI-Redes	20.500,00 €	15.518,52 €	1.293,21 €
		MINISTERIO PTA infraestructuras	19.815,00 €	15.000,00 €	1.250,00 €
		MINISTERIO PTA empresas	26.420,00 €	20.000,00 €	1.666,67 €
		HOSPITAL *	24.834,80 €	18.800,00 €	1.566,67 €
		Valor medio organimos	22.892,45 €	17.329,63 €	1.444,14 €
		Valor recomendado	22.906,14 €	17.340,00 €	1.445,00 €
	Propuesta IIS La Fe	Valor mínimo	20.875,16 €	15.802,54 €	1.316,88 €
	* s/ complementos				
BECA		ENTIDAD FINANCIADORA	COSTE ANUAL (Incluye Seguro )	SUELDO BRUTO Anual	SUELDO BRUTO Mensual
LICENCIADO		FUNDACION	14.822,88 €	14.400,00 €	1.200,00 €
DIPLOMADO		FUNDACION	13.439,52 €	13.200,00 €	1.100,00 €
AUXILIAR LABORATORIO/TECNICO FP		FUNDACION	11.039,52 €	10.800,00 €	900,00 €

Figura 41. Tabla salarial de 2017 del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe.