

MÁSTER UNIVERSITARIO EN BIOINFORMÁTICA



VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

APLICACIÓN DEL ANÁLISIS RADIÓMICO EN EL ESTUDIO DE CARACTERÍSTICAS BIOMÉDICAS DE INTERÉS EN GLIOMAS DE GRADO BAJO

AUTOR:
ADOLFO LÓPEZ Cerdán

TUTORES:
FRANCISCO GARCÍA GARCÍA
MARÍA DE LA IGLESIA VAYÁ

MAYO, 2019

MÁSTER UNIVERSITARIO EN BIOINFORMÁTICA

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

APLICACIÓN DEL ANÁLISIS RADIÓMICO EN EL ESTUDIO DE CARACTERÍSTICAS BIOMÉDICAS DE INTERÉS EN GLIOMAS DE GRADO BAJO

**AUTOR:
ADOLFO LÓPEZ Cerdán**

**TUTORES:
FRANCISCO GARCÍA GARCÍA
MARÍA DE LA IGLESIA VAYÁ**

MAYO, 2019

TRIBUNAL:

PRESIDENTE/A:

VOCAL 1:

VOCAL 2:

FECHA DE DEFENSA:

CALIFICACIÓN:

Resumen

Los gliomas de grado bajo constituyen un conjunto de tumores cerebrales con una capacidad enorme de invasión de los tejidos sanos adyacentes. Dentro de este grupo existen tres perfiles moleculares distintos con un pronóstico y una respuesta a tratamiento significativamente diferentes. Sin embargo, la dilucidación de estos perfiles moleculares, así como del grado de un glioma, requiere de métodos particularmente invasivos, como la resección quirúrgica o la biopsia.

Los recientes avances en imagen médica cuantitativa han permitido la aparición de una gran cantidad de biomarcadores basados en imagen. La extracción y análisis masivo de dichos biomarcadores, englobados en la radiómica, promete expandir la capacidad informativa de las técnicas de imagen médica.

En este trabajo, se ha hecho uso del análisis radiómico para desentrañar, de forma no invasiva, las relaciones existentes entre rasgos de enorme relevancia biomédica, como la presencia de determinadas mutaciones, y su fenotipo a nivel de imagen médica. Para ello, se han aplicado distintas herramientas de análisis estadístico univariante y multivariante a un conjunto de características radiómicas, extraídas de una colección pública de resonancias magnéticas de estos tumores.

Los resultados obtenidos revelan una clara vinculación entre subconjuntos de características radiómicas y diferentes características biomédicas declaradas como de interés, aportando información altamente valiosa tanto en el conocimiento de esta enfermedad como en el potencial predictivo de la radiómica.

Palabras clave: Gliomas de grado bajo, Radiómica, Imagen médica, Resonancia magnética, análisis inferencial, análisis predictivo.

Abstract

Lower-grade gliomas arises as a set of brain tumors with a highly invasive nature of adjacent tissues. This group comprises three robust and nonoverlapping molecular profiles with significantly different prognosis and treatment response. However, both molecular profile and glioma grade assessment require the use of highly invasive methods such as chirurgical resection or biopsy.

Recent advances in quantitative medical imaging have led to the development of a huge set of imaging based biomarkers. Extraction and analysis of these biomarkers, comprised in radiomics, promise a substantial increase of the informative capacity of medical imaging.

In this project, we have made use of radiomics analysis in order to shed light to the relationship between some highly biomedical relevant features, such as some mutational status, and their imaging level phenotype, without any kind of invasive tests. To achieve this goal we have applied several statistical analytic tools, that comprises both univariate and multivariate methods, to a radiomics features set, extracted from a public collection of magnetic resonance images of gliomas.

Results obtained reveal an evident link between some subsets of radiomic features and both clinical and molecular features of interest, contributing with highly valuable information about both knowledge of the nature of gliomas and the predictive potential of radiomics.

Keywords: Lower-grade Glioma, Radiomics, Medical Imaging, Magnetic resonance imaging, Inferential analysis, Predictive analysis.

Índice general

1	Introducción	1
1.1	Gliomas difusos de grado bajo	1
1.1.1	Relevancia	1
1.1.2	Clasificación	1
1.1.3	Perfil Molecular	3
1.1.4	Tratamiento	5
1.2	Imagen médica	7
1.2.1	Concepto y papel en la medicina de precisión	7
1.2.2	Imagen por Resonancia Magnética (MRI)	7
1.3	Radiómica	11
1.3.1	Flujo de trabajo	12
1.3.2	Adquisición y procesado de las imágenes	12
1.3.3	Extracción de características	13
1.3.4	Estrategias de análisis	14
2	Hipótesis y Objetivos	17
2.1	Hipótesis	17
2.2	Objetivos	17
2.2.1	Objetivo General	17
2.2.2	Objetivos específicos	17
3	Material y métodos	19
3.1	Adquisición de los datos	19
3.1.1	Colección	19
3.1.2	Procesado y segmentación de imagen	20
3.1.3	Datos clínicos y ómicos	21
3.2	Extracción de características radiómicas	22
3.2.1	PyRadiomics	22
3.2.2	Empleo de PyRadiomics	23
3.2.3	Parámetros de extracción	23
3.3	Análisis estadístico	25
3.3.1	Procesamiento y análisis exploratorio	25
3.3.2	Análisis inferencial	25
3.3.3	Análisis supervisado	26
3.3.3.1	Separación de los datos	26
3.3.3.2	Filtrado de características	26
3.3.3.3	Generación del modelo	27
3.3.3.4	Predicción y evaluación	28

4	Resultados	29
4.1	Extracción de características radiómicas	29
4.2	Análisis exploratorio	29
4.3	Análisis inferencial	31
4.4	Análisis supervisado	33
4.4.1	Grado del tumor	33
4.4.2	Mutación en IDH	35
5	Discusión	39
6	Conclusiones	43
	Bibliografía	45
7	Reconocimientos	51
8	Anexo I	53
9	Anexo II	55

Índice de figuras

1.1	Clasificación de los gliomas difusos en función de sus características histológicas y genéticas.	2
1.2	Contexto metabólico de IDH y posible inicio de la tumorigénesis causado por la mutación en IDH1.	4
1.3	Representación de los caminos moleculares que llevan a la formación de tres grupos de gliomas claramente diferenciados en su perfil molecular. . .	5
1.4	Representación del fenómeno de relajación longitudinal de los spins de átomos con un número impar de neutrones y protones.	9
1.5	Representación del fenómeno de relajación transversal de los spins de átomos con un número impar de neutrones y protones.	10
1.6	Mismo corte axial del cráneo de un paciente de glioma bajo las cuatro secuencias distintas de MRI.	11
1.7	Flujo de trabajo típico de un proyecto de radiómica.	12
1.8	Transformación de los datos mediante la aplicación de una función kernel.	15
1.9	Algoritmo de K-Nearest Neighbors (KNN).	16
3.1	Segmentación del glioma y sus regiones tumorales.	21
3.2	Estructura de la plataforma <i>PyRadiomics</i>	22
3.3	Diagrama de flujo del <i>script parallel_pandas.py</i>	24
3.4	Diagrama esquemático de la aplicación del análisis supervisado para la generación y evaluación de modelos predictivos.	27
4.1	Histogramas de las categorías contenidas en las variables de interés: Estatus de IDH, Codeleción de 1p19q, Tipo histológico y Grado del tumor.	30
4.2	Representación gráfica de los Análisis de Componentes Principales (PCA) realizados antes y después de eliminar los <i>outliers</i>	31
4.3	Características radiómicas significativamente diferenciadas entre gliomas mutantes en IDH y gliomas no mutantes.	32
4.4	Características radiómicas significativamente diferenciadas entre el conjunto formado por astrocitomas y oligodendrogliomas y el conjunto de oligoastrocitomas.	33
4.5	Representación gráfica de los diagramas de error de las métricas AUC-ROC, sensibilidad y especificidad para los cuatro modelos generados para la clasificación del grado de los gliomas.	34
4.6	Curvas ROC del desempeño de los modelos de predicción del grado sobre los datos de prueba.	35

- 4.7 Representación gráfica de los diagramas de error de las métricas AUC-ROC, sensibilidad y especificidad para los cuatro modelos generados para la clasificación de gliomas mutantes y no mutantes en IDH. 36
- 4.8 Curvas ROC del desempeño de los modelos de predicción de mutación/no mutación en IDH sobre los datos de prueba. 38
-

Índice de tablas

3.1	Resumen de los datos de MRI pertenecientes a la colección TCGA-LGG.	20
3.2	Configuración de las extracciones realizadas mediante el empleo del script <i>parallel_pandas.py</i>	24
3.3	Resumen de los métodos univariantes empleados.	26
4.1	Subconjuntos de características radiómicas en función de la región del tumor y la secuencia de MRI empleada.	29
4.2	Resumen de las características radiómicas significativamente distintas entre pares de grupos de interés mediante la aplicación de t-test.	31
4.3	Resultado de la aplicación de t-test por pares de grupos a las características determinadas como significativas mediante la aplicación de múltiples ANOVA.	32
4.4	Exactitud y coeficiente kappa de los cuatro modelos de clasificación del grado de los gliomas.	35
4.5	Exactitud y coeficiente kappa de los cuatro modelos de clasificación de gliomas mutantes y no mutantes en IDH.	37

Acrónimos

1p19q brazos corto del cromosoma 1 y largo del cromosoma 19.

AUC-ROC área bajo la curva ROC.

ED *Peritumoral edema.*

ET *Enhancing tumor.*

GBM glioblastomas.

GDC *Genomic Data Commons.*

IDH Isocitrato deshidrogenasa.

KNN *K-nearest neighbors.*

LGG *lower-grade gliomas* o gliomas de grado bajo (grados II y III en este trabajo).

MRI imagen por resonancia magnética.

NET *Non-enhancing tumor.*

OMS Organización Mundial de la Salud.

RF *Random forest.*

ROC *Receiver operating characteristic* o Característica operativa del receptor.

ROI *region of interest* o región de interés.

SNC Sistema nervioso central.

SVM *Support vector machine.*

T1 secuencia T1 de resonancia magnética.

T1c secuencia T1 de resonancia magnética con empleo de agentes de contraste.

T2 secuencia T2 de resonancia magnética.

T2-FLAIR secuencia T2-FLAIR de resonancia magnética.

TCGA *The Cancer Genome Atlas.*

TCIA *The Cancer Imaging Archive.*

1 Introducción

1.1 Gliomas difusos de grado bajo

1.1.1 Relevancia

El término glioma difuso engloba un conjunto muy heterogéneo de tumores con características histológicas propias de células de la glía del sistema nervioso central [1]. Estas neoplasias constituyen casi el 80% de los tumores intracraneales primarios, causando un grave impacto en la salud y calidad de vida del paciente [2].

A pesar de su enorme variabilidad, todos los gliomas difusos tienen en común una gran capacidad de infiltración en tejidos sanos adyacentes. Esta capacidad conlleva, por un lado la disolución de tejido sano, afectando en mayor o menor medida a las funciones cerebrales del paciente. Por otro lado, la invasión imposibilita la completa eliminación del tejido tumoral mediante intervención quirúrgica, radioterapia o quimioterapia, facilitando la aparición de tumores secundarios con un peor pronóstico [3].

Por ello, si bien presentan una incidencia baja en comparación con otros tumores mucho más frecuentes [4], la alta tasa de mortalidad en sus grados más altos [5] sumada a la frecuente recurrencia y los daños cognitivos, hacen de este conjunto de tumores una enfermedad temible.

1.1.2 Clasificación

La clasificación internacional de tumores humanos, publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), fue iniciada a partir de 1956 con la intención de unificar y estandarizar los criterios de clasificación y gradación de tumores humanos en todo el mundo. De esta manera, la definición de las características histopatológicas y clínicas más relevantes en la caracterización de un tumor, ha hecho posibles los estudios clínicos y epidemiológicos de ámbito internacional en estas enfermedades [6].

Respecto a los tumores del Sistema nervioso central (SNC), la primera edición de sus criterios de clasificación fue publicada por Zülch en el año 1979 [7]. Estos criterios, fundamentalmente de carácter histológico, fueron complementados en posteriores ediciones con la introducción de mejoras técnicas en el diagnóstico patológico (inmunohistoquímica) [8] y nuevos criterios basados en información clínica y genética de las patologías [9].

La cuarta edición de esta clasificación supuso la culminación de la caracterización del tumor en base a sus características histológicas (similitud con los distintos tipos de celu-

lares de la glía), dejando en un segundo orden de importancia sus características clínico-patológicas y genéticas. Estas características, no obstante, se reflejaron en la gradación del tumor, como medida de respuesta a terapia y supervivencia frente a estas patologías [6]. Como consecuencia de ello, tumores con pronósticos y características clínicas similares eran situados en diferentes grupos únicamente en función del fenotipo de sus células.

La quinta edición, vigente en la actualidad, surge como respuesta a esta problemática y con el objetivo de integrar los nuevos avances en biología molecular de estos tumores. En ella, aunando parámetros fenotípicos y genotípicos se define por primera vez el grupo de gliomas difusos, basado en un comportamiento invasivo del parénquima cerebral y en la presencia de mutaciones clave como las correspondientes a los genes IDH1 e IDH2 [1].

Dentro de este conjunto de gliomas, encontramos en primera instancia una clara división entre los denominados *lower-grade gliomas* o gliomas de grado bajo (grados II y III en este trabajo) (LGG) y los gliomas de grado alto o glioblastomas (GBM) (figura 1.1).

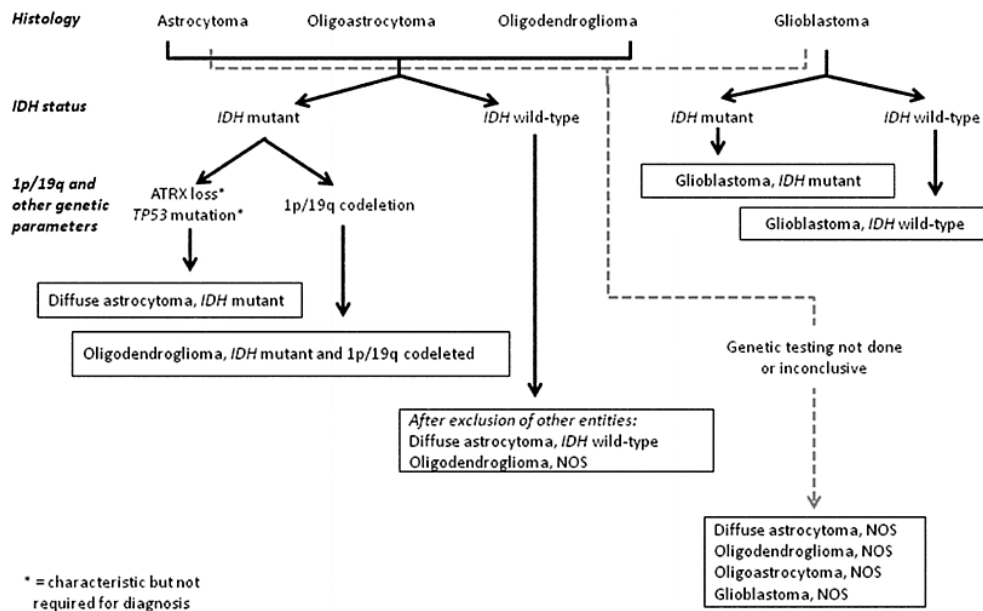


Figura 1.1: Clasificación de los gliomas difusos en función de sus características histológicas y genéticas. Extraído de Louis *et al.* (2016) [1]. Quinta edición de la clasificación internacional de tumores del sistema nervioso de la OMS.

En primer lugar, los LGG, que contienen los gliomas de grados II y III, comprenden tres tipos histológicos de tumores en función a la similitud fenotípica con los diferentes tipos celulares de la glía: astrocitomas (similares a astrocitos diferenciados), oligodendrogliomas (similares a oligodendrocitos) y oligoastrocitomas (similares tanto a astrocitos como a oligodendrocitos, difíciles de clasificar). Estos gliomas, además, pueden dividirse en dos grupos en función de la presencia o ausencia de mutaciones no sinónimas en los genes Isocitrato deshidrogenasa (IDH), con un pronóstico claramente diferenciado para ambos

subgrupos. Otras mutaciones como la co-delección de los brazos corto del cromosoma 1 y largo del cromosoma 19 (1p19q) o la mutación de genes como ATRX o TP53 permiten alcanzar un grado mayor de clasificación con sentido clínico y molecular.

En cuanto a los glioblastomas, se trata de gliomas especialmente agresivos considerados de grado IV cuyas células muestran fenotipo a nivel histológico semejante a las células de la glía poco diferenciadas. Estos gliomas pueden clasificarse, también, en función de la presencia o ausencia de la mutación en los genes IDH, destacando que los glioblastomas IDH mutantes suelen ser tumores secundarios derivados de LGG primarios.

Puesto que se trata de dos grupos muy bien diferenciados, en este trabajo hemos optado por centrarnos en los gliomas difusos de grado bajo.

1.1.3 Perfil Molecular

Como se ha visto, las mutaciones en los genes IDH permiten discriminar entre subgrupos de gliomas en la última edición de la clasificación de tumores del SNC de la OMS [1]. Estos genes codifican para dos de tres isoenzimas de la Isocitrato Deshidrogenasa dependiente de NADP⁺, participante en el metabolismo central de la célula al transformar isocitrato en alfa-cetoglutarato (α -KG). Las mutaciones encontradas en IDH en los gliomas suelen afectar al centro activo de la proteína, confiriendo la capacidad de sintetizar el oncometabolito 2-hidroxiglutarato (2-HG) [10]. La alta concentración de esta molécula es capaz de inducir grandes cambios en la expresión génica que llevan a la tumorigénesis (figura 1.2). Precisamente, el hecho de ser, de lejos, la mutación más frecuente en gliomas y su acción directa sobre el metiloma celular indica que es uno de los mecanismos más probables para el origen de gran parte de los gliomas difusos [11].

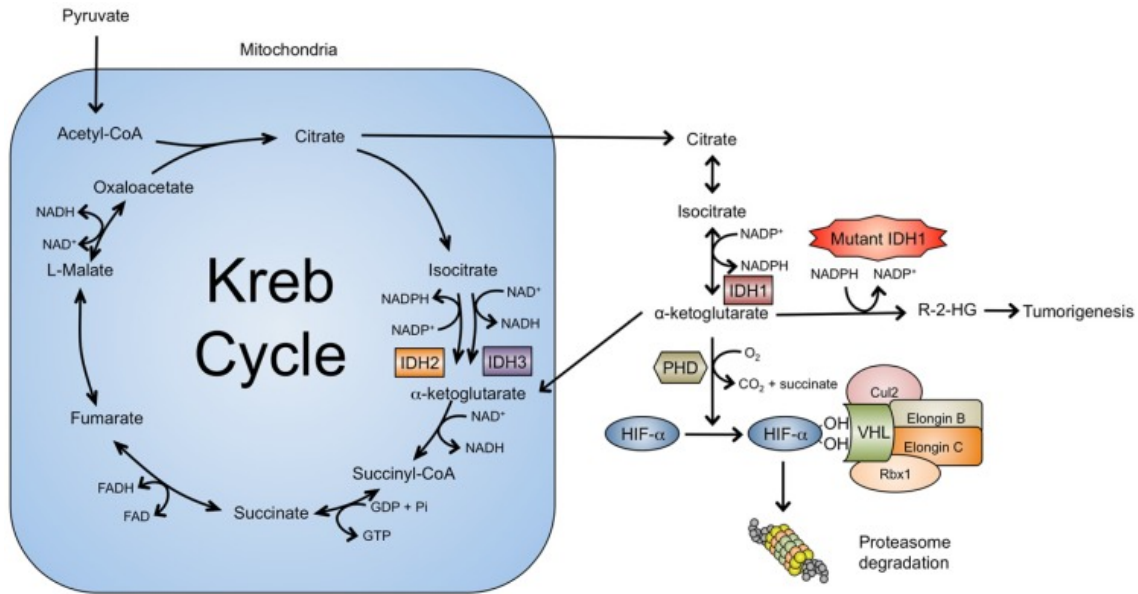


Figura 1.2: Contexto metabólico de IDH y posible inicio de la tumorigénesis causado por la mutación en IDH1. Extraído de Dimitrov *et al.* (2015) [10].

Si la mutación de IDH divide los LGG en dos grupos claramente diferenciados, la codeleción del brazo corto del cromosoma 1 (1p) y del brazo largo del cromosoma 19 (19q) divide en dos, a su vez, a los gliomas IDH mutantes (IDHmut). En efecto, una extensa investigación multiómica del *Cancer Genome Atlas Research The Cancer Genome Atlas* (TCGA) determinó que, a efectos moleculares, existe una clara diferenciación entre tres subtipos de gliomas: gliomas IDH mutantes con codeleción 1p19q (1p19q-codel), gliomas IDH mutantes sin codeleción y gliomas no mutados en IDH (IDHwt) [2]. Estos subtipos presentan características moleculares excluyentes entre distintos subtipos, indicando dinámicas mutacionales discretas y claramente diferenciadas para cada subtipo (figura 1.3).

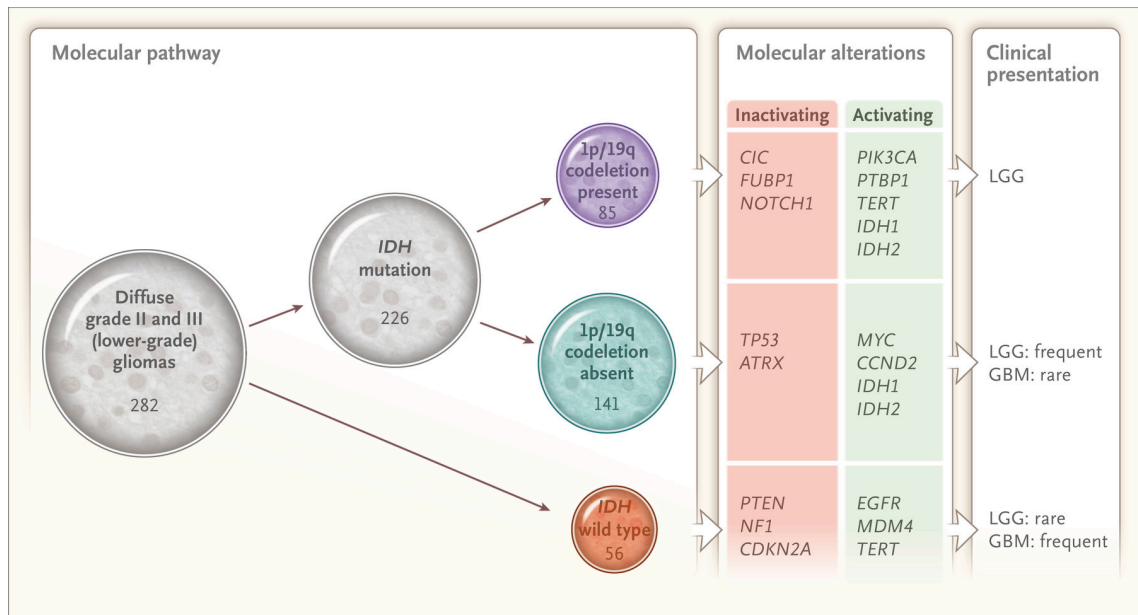


Figura 1.3: Representación de los caminos moleculares que llevan a la formación de tres grupos de gliomas claramente diferenciados en su perfil molecular. Extraído de TCGA (2015) [2].

El estudio demostró, además, que las diferencias moleculares entre estos subtipos derivaban en pronósticos diferentes, revelando una mayor supervivencia para los gliomas que presentan estas mutaciones y un pronóstico devastador, similar al de los GBM, para los gliomas sin mutación en IDH.

Precisamente, el perfil molecular de estos gliomas resultó ser semejante al de GBM no mutantes en IDH, compartiendo el mismo conjunto de mutaciones y grandes reordenaciones claves para la tumorigénesis [12, 13] y apuntando a una probable progresión de estos gliomas a GBM.

Por todo ello, se puede concluir que la sola determinación de las mutaciones en **IDH** y la **codeleción 1p19q** aporta una información molecular fundamental para el diagnóstico y tratamiento de los LGG, haciendo necesaria su evaluación con la mayor rapidez posible.

1.1.4 Tratamiento

El tratamiento de los LGG constituye un tema particularmente controvertido en neuro-oncología. La gran heterogeneidad de estos tumores y la potencial toxicidad de ciertas metodologías de tratamiento redundan en la dificultad de establecer consensos en la aplicación de estas [14].

En primer lugar, la primera evidencia de presencia de estas enfermedades se suele dar a

través de imagen médica. Sin embargo, tradicionalmente ha sido imposible caracterizar la neoplasia por completo empleando únicamente este conjunto de técnicas. Es necesaria la extracción de tejido tumoral para su análisis histológico y molecular y evaluar los potenciales tratamientos [15].

Este tejido puede ser obtenido de dos maneras: mediante cirugía o biopsia. Normalmente se recurre a la resección completa del tumor por cirugía como tratamiento para eliminar la totalidad de la masa tumoral, que puede causar síntomas por presión como convulsiones, náuseas, dolor, ataxia o vértigo [15]. De este modo, se puede obtener el tejido tumoral aprovechando el tratamiento de los síntomas.

Sin embargo, cuando por localización o extensión del tumor resulta imposible hacer uso de la cirugía se puede recurrir a la biopsia, que, no obstante, presenta una precisión realmente baja a la hora de diagnosticar gliomas, debido a la naturaleza heterogénea de estas neoplasias [16]. Los métodos de diagnóstico y caracterización de LGG son, claramente, muy susceptibles de ser mejorados.

Una vez realizada o no la intervención quirúrgica, se suele recurrir a radioterapia o a quimioterapia para eliminar, en la medida de lo posible, los remanentes de la masa tumoral.

Tradicionalmente se ha empleado radioterapia para el tratamiento de gliomas especialmente agresivos traduciéndose en mejoras significativas en el pronóstico de la enfermedad [17]. Sin embargo, la radioterapia presenta múltiples efectos adversos como problemas cognitivos y de memoria, daño vascular, déficits endocrinos o la aparición de tumores secundarios [18].

La quimioterapia, por otra parte, ha demostrado presentar una efectividad dependiente del subtipo molecular de gliomas. Por un lado, se ha comprobado un aumento significativo de la supervivencia en pacientes con la codeleción 1p19q tratados con quimioterapia [19]. Por otro, la combinación de radioterapia seguida por quimioterapia ha demostrado ser más efectiva en pacientes con IDH mutado [20].

Estas diferencias ponen de manifiesto nuevamente el enorme interés que tiene la caracterización molecular de los LGG a efectos de adecuación del tratamiento desde sus primeras etapas. La dificultad de obtener tejido tumoral, por su parte, apremia el desarrollo de **nuevas técnicas con un carácter menos invasivo**, como las basadas en los nuevos avances en **imagen médica** de estos tumores.

1.2 Imagen médica

1.2.1 Concepto y papel en la medicina de precisión

Nos referimos a imagen médica como un conjunto de técnicas y procesos empleados en la creación imágenes del cuerpo humano con objetivos tanto clínicos como de investigación médica [21].

Esta disciplina constituye uno de los avances más prometedores en biomedicina debido a su capacidad para obtener información de tejidos humanos de forma no invasiva [22], resultando clave en el diagnóstico oncológico y seguimiento de patologías [23, 24]. Su rol, no obstante, está evolucionando desde la consideración de herramienta de diagnóstico a tener un papel fundamental en el contexto de la medicina de precisión o personalizada [25].

En cuanto a esta, gran parte de la expectación por la medicina de precisión se ha basado, con razón, en la caracterización molecular mediante el empleo de las tecnologías ómicas. Sin embargo la aplicación de estas técnicas requiere de pruebas altamente invasivas, como cirugías o biopsias. La imagen médica, sin embargo, posibilita la obtención de información cuantitativa del tumor entero de forma no invasiva, permitiendo su aplicación durante las distintas etapas de tratamiento y seguimiento de la enfermedad [22]. Además, la aparición de nuevas formas de explotar de forma masiva los datos producidos por estas imágenes como la radiómica, ha dotado a la medicina de precisión de un nivel adicional de caracterización de ciertas patologías [26].

1.2.2 Imagen por Resonancia Magnética (MRI)

Existe una gran variedad de técnicas de imagen médica aplicadas en cáncer. Estas técnicas están basadas en diferentes principios físicos y obtienen imágenes de mayor o menor calidad en función de las propiedades de los tejidos de la zona de estudio.

Entre ellas, la imagen por resonancia magnética (MRI) es la opción más empleada para el estudio de gliomas, proporcionando una gran cantidad de información funcional y anatómica de gran relevancia para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad [27].

Esta técnica se basa en el fenómeno de la resonancia magnética nuclear (RMN) que, a su vez, se sustenta en el principio físico del spin nuclear. Según este principio, los núcleos atómicos con un número impar de neutrones o protones (como el hidrógeno) poseen un momento angular intrínseco, denominado spin, equivalente al movimiento de rotación del núcleo sobre sí mismo.

Como consecuencia del spin, los núcleos impares también poseen propiedades magnéticas, a través de su momento magnético. Ambos momentos son representados por vectores,

siendo el momento magnético de un conjunto de átomos de hidrógeno la suma vectorial de los spins de todos sus átomos.

En ausencia de campos magnéticos externos, esta suma vectorial será nula, pues cada spin apuntará a una dirección y en promedio se anularán los unos a los otros (figura 1.4a). Sin embargo, si se exponen a un campo magnético, los spins tenderán a alinearse con dicho campo en dos sentidos o posiciones: paralelo, en la inmensa mayoría de núcleos por ser una posición menos energética, y antiparalelo, en sentido opuesto (figura 1.4b). De esta manera la suma vectorial resulta en un momento magnético distinto de cero, en dirección paralela al campo magnético. Este fenómeno es aprovechado de formas particularmente distintas para generar diferentes tipos de imagen de MRI.

En primer lugar, si un conjunto de núcleos sometidos a un campo magnético externo recibe un pulso de energía adecuado, sus spins, en estado paralelo o de baja energía en su mayoría, pasarán a un estado antiparalelo o de alta energía. La energía necesaria para provocar esta transición depende del núcleo susceptible de ser excitado y del campo magnético externo, y es aportada a través de una onda electromagnética de frecuencia adecuada. Si se expone un determinado conjunto de átomos a un pulso electromagnético suficiente, la proporción de spins en estado antiparalelo será igual a la de spins en estado paralelo, igualando a cero el momento magnético (figura 1.4c).

En el momento en el que cesa el pulso electromagnético, los spins tienden a volver a la posición paralela en un proceso denominado relajación longitudinal. El tiempo ocupado por este proceso está asociado con una constante de tiempo denominada T1, que depende de las propiedades magnéticas del medio en el que se encuentran los núcleos excitados. De esta manera, midiendo el tiempo de relajación es posible obtener las constantes T1 de todos los medios distintos contenidos en la región examinada y mapearlas, dando lugar a una imagen compuesta por niveles de gris, dependientes de las constantes T1. De este modo, se puede obtener una imagen anatómica de la región de interés, conocida como **secuencia T1 de resonancia magnética (T1)**.

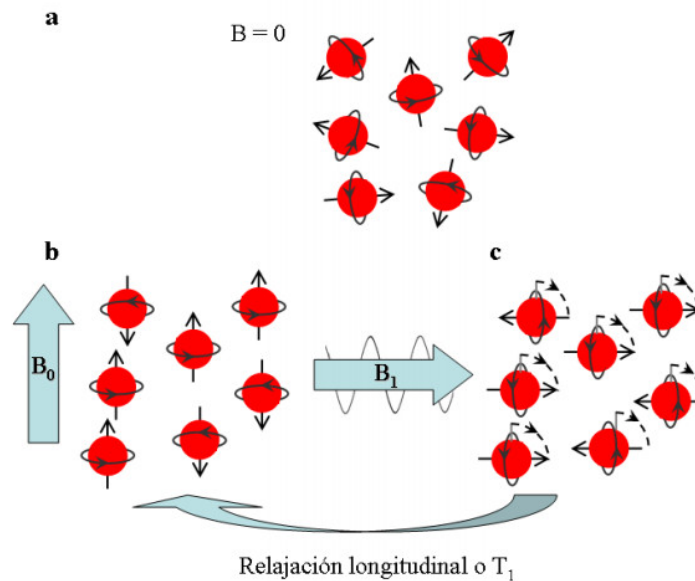


Figura 1.4: Representación del fenómeno de relajación longitudinal de los spins de átomos con un número impar de neutrones y protones. Extraído de Armory *et al.* (2012) [28]. a) Momento magnético nulo en ausencia de campo magnético externo. b) Alineamiento paralelo y antiparalelo de los spins con un campo magnético externo. c) Equilibrio de spins en estados paralelo y antiparalelo al recibir un pulso electromagnético de energía adecuada. El cese del pulso electromagnético provoca el fenómeno de relajación longitudinal de los spins.

En el estudio de ciertas patologías, como los gliomas, puede interesar mejorar el contraste de ciertas estructuras anatómicas en la secuencia T1. Para ello, se suelen emplear los llamados agentes de contraste basados en gadolinio (GBCA) [29]. Estos compuestos aprovechan las propiedades magnéticas del gadolinio, elemento químico que reduce enormemente la constante T1 de los núcleos de hidrógeno de las regiones próximas [21]. De este modo, las regiones donde se acumulen estos compuestos producirán una señal mucho más intensa en la imagen.

En el caso de los gliomas, se emplean agentes que no atraviesan las paredes de los vasos sanguíneos y que sólo se acumulan en las regiones donde hay rotura de la barrera hematoencefálica, marcando claramente la lesión producida por el tumor [30]. De este modo, se obtiene la **secuencia T1 de resonancia magnética con empleo de agentes de contraste (T1c)**.

Además del fenómeno de relajación longitudinal, existen modalidades de imagen basadas en otro fenómeno derivado del principio de spin nuclear, la relajación transversal. Ese fenómeno se basa en el movimiento de rotación de los spins en torno a un eje alineado con un campo magnético externo, similar al movimiento de una peonza (figura 1.5a). A

pesar de existir, en estas circunstancias, un momento magnético longitudinal distinto de cero (que es aprovechado en la secuencia T1), el momento magnético en la componente transversal es nulo porque las rotaciones de los spins están desfasadas (figura 1.5b). Sin embargo, el mismo tipo de pulso electromagnético que invierte los spins en T1 hace que sus movimientos de rotación entren en fase, generando un momento magnético neto en esta componente (figura 1.5c). Cuando este pulso cesa, las rotaciones vuelven gradualmente a desfasarse en un fenómeno conocido como relajación transversal. Nuevamente, el tiempo empleado en esta relajación se relaciona con una constante de tiempo, la constante T2, dependiente del medio en el que se encuentran los núcleos. De este modo, el mapeo de esta constante en los tejidos de la región de interés proporciona una modalidad de imagen complementaria a la secuencia T1, la **secuencia T2 de resonancia magnética (T2)**.

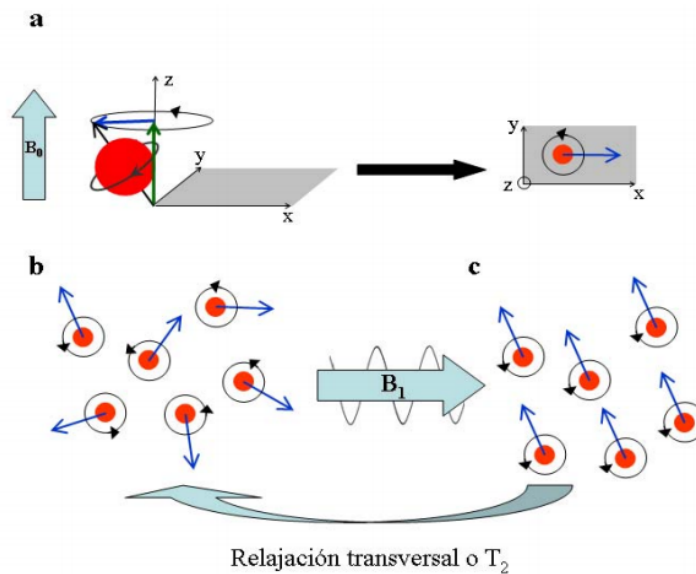


Figura 1.5: Representación del fenómeno de relajación transversal de los spins de átomos con un número impar de neutrones y protones. Extraído de Armory *et al.* (2012) [28]. a) Movimiento de rotación transversal del spin en presencia de un campo magnético externo. b) Momento magnético nulo debido al desfase del movimiento de rotación los spins. c) Momento magnético neto consecuencia del estado de los spins en fase al recibir un pulso electromagnético de energía adecuada. El cese del pulso electromagnético provoca el fenómeno de relajación transversal de los spins.

Por último, a partir del mismo fundamento de relajación transversal deriva otra secuencia de MRI conocida como **Recuperación de la Inversión Atenuada de Fluido o secuencia T2-FLAIR de resonancia magnética (T2-FLAIR)**. Esta secuencia presenta un contraste mayor entre tejidos y lesiones al eliminar la señal procedente del líquido cefalorraquídeo mediante el ajuste de los tiempos de exposición y relajación transversal

[31].

Las cuatro modalidades de MRI presentadas aportan información complementaria y relevante en el estudio y caracterización de los gliomas difusos [32]. Por ello, todas ellas serán consideradas en este trabajo.

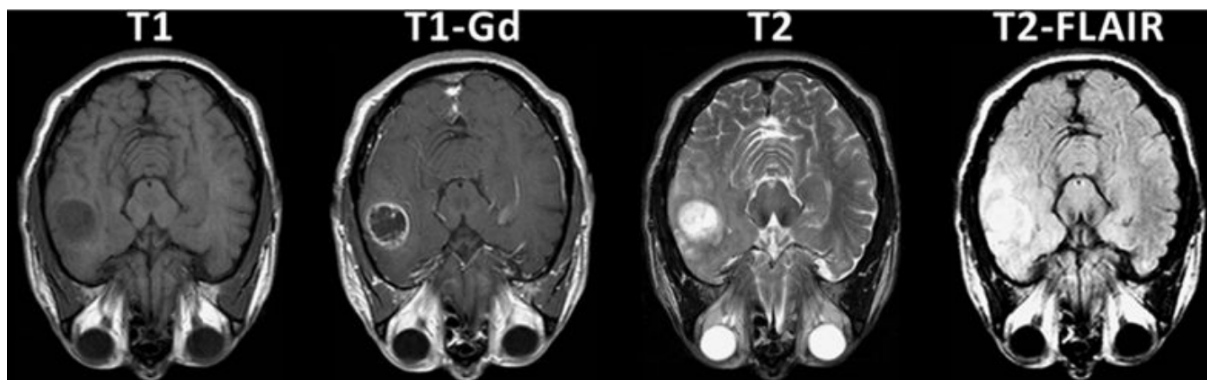


Figura 1.6: Mismo corte axial del cráneo de un paciente de glioma bajo las cuatro secuencias distintas de MRI. Extraído y modificado de Bakas *et al.* (2017) [33].

1.3 Radiómica

En los últimos tiempos, los grandes avances en el campo de la imagen médica han permitido la obtención de imágenes de una calidad cada vez mayor, protocolos estandarizados, herramientas de análisis cada vez más potentes y, sobretodo, la transformación de la propia disciplina desde un enfoque puramente cualitativo a uno cuantitativo [34].

Este cambio de enfoque ha permitido el desarrollo de una gran cantidad de biomarcadores de imagen, es decir, indicadores cuantitativos de procesos biológicos, patológicos o respuestas farmacológicas [35]. La extracción y el análisis de grandes volúmenes de estos biomarcadores, conocidos como características radiómicas o *radiomics features*, constituye lo que se conoce como *radiomics* o radiómica.

El término que define a esta disciplina procede de la analogía con las llamadas ómicas (genómica, transcriptómica...). Esto se debe a que son campos que generan una cantidad enorme de datos cuantitativos mediante el estudio global de un problema biológico y que, por tanto, comparten un gran número metodologías de trabajo [26].

Su hipótesis fundamental se basa en que el conjunto de características extraídas de la imagen de una lesión puede proporcionar una gran cantidad de información de alta calidad con la que se puede inferir características clínicas y moleculares de la misma [36].

Se trata, pues, de una disciplina incipiente que puede resultar clave en el toma de deci-

siones clínicas y uno de los principales caballos de batalla de la perseguida **medicina de precisión** [37].

1.3.1 Flujo de trabajo

Puesto que el objetivo de cualquier proyecto de radiómica se basa en el análisis de datos procedentes de un conjunto de imágenes de un amplio grupo de pacientes, toda investigación en esta disciplina presenta un flujo de trabajo consistente, a grandes rasgos, en una misma estructura (figura 1.7). Esta estructura típica contiene las siguientes tres fases: la adquisición y procesado de las imágenes, la extracción de las características radiómicas y el análisis de los datos extraídos [26, 38].

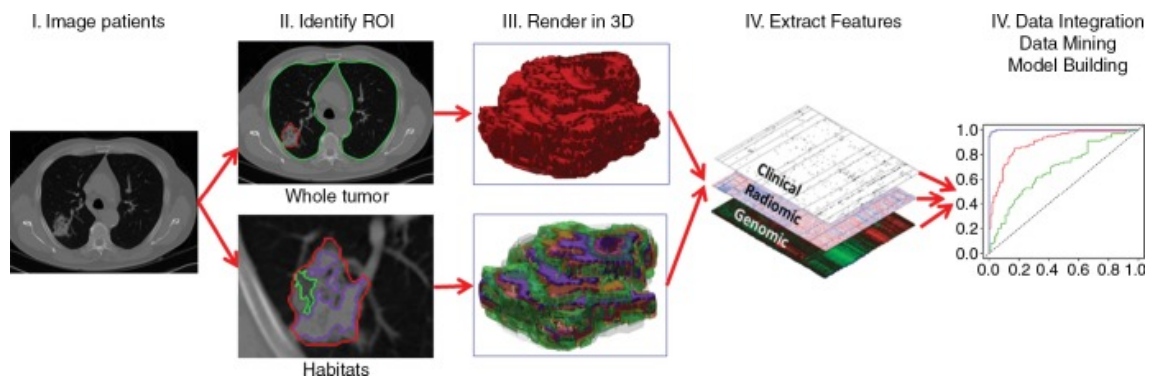


Figura 1.7: Flujo de trabajo típico de un proyecto de radiómica. Extraído y modificado de Gillies *et al.* (2016) [26].

1.3.2 Adquisición y procesado de las imágenes

El primer paso de un proyecto radiómico corresponde siempre a la obtención de una colección de imágenes de estudio. Estas imágenes pueden obtenerse por medio de diferentes modalidades de imagen médica, destacando tres de ellas: la Tomografía Computarizada (CT), la Imagen por Resonancia Magnética Nuclear (MRI) y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) [36].

Puesto que la adquisición de imágenes es un proceso costoso en tiempo y dinero, gran parte de los proyectos radiómicos recurren a colecciones de imágenes de repositorios públicos para sus experimentos. Existen varios repositorios dedicados a imagen médica entre los que destaca TCGA (<https://www.cancerimagingarchive.net/>) [39]. Este repositorio presenta las imágenes agrupadas en colecciones dedicadas a distintos tipos de cáncer, facilitando su adquisición y posterior uso.

Una vez adquiridas, es necesario procesar las imágenes con un doble objetivo: normalizar

las imágenes y delimitar la región de interés a estudiar.

En efecto, debido a que las imágenes de una colección suelen haber sido tomadas con diferentes equipos con ajustes distintos, es necesario normalizar las intensidades de señal para que los valores tomen los mismos intervalos en todas las imágenes [40].

Además, la extracción de características radiómicas de una lesión requiere la delimitación de *region of interest* o región de interés (ROI) que contiene dicha lesión. Esta etapa, conocida como segmentación resulta ser la más compleja y desafiante en los estudios radiómicos de tumores, debido a la dificultad de identificación del contorno de la gran mayoría de lesiones [26].

1.3.3 Extracción de características

La etapa central de cualquier estudio radiómico reside en la extracción de las características de la ROI delimitada en el paso anterior. En esta etapa se aplican una serie de operaciones y métodos automáticos que producen un gran número de variables numéricas para cada uno de los pacientes estudiados. Estas variables o características radiómicas, descritas en el manual de referencia de la *Image Biomarker Standardisation Initiative* [35], se agrupan en las siguientes familias:

- *Shape features* o características de forma: Describen propiedades geométricas de la ROI, como pueden ser el volumen, la esfericidad o el máximo diámetro. No tienen en cuenta los valores de intensidad de la señal, sino la forma de la ROI.
- *First-order statistics features* o características estadísticas de primer orden: Describen la distribución de los valores de intensidad de los vóxeles (equivalente tridimensional al píxel) sin tener en cuenta su posición. Son propiedades basadas en el histograma de intensidades de una imagen como la media, la mediana, la curtosis o la asimetría.
- *Textural features* o características de textura: Obtenidas a partir de las relaciones de cercanía o vecindad entre vóxeles. Proporcionan una medida de la distribución espacial de las intensidades y representan la densidad en el interior de la lesión.

A su vez, la extracción de estas características puede combinarse con la aplicación de filtros o tratamientos, como la transformada de ondícula o *wavelet* para disminuir el ruido de fondo [41], o el laplaciano de gaussianas (LoG) para realzar esquinas y bordes en la imagen [42]. Así, de esta manera, se multiplica el número de características radiómicas calculables y, por tanto, la capacidad informativa de una imagen.

1.3.4 Estrategias de análisis

La alta capacidad de extracción de características de imagen de la radiómica suele resultar en un enorme número de variables para el número de individuos del que se dispone (problema del “*large p, small n*”). Esta condición, compartida con datos procedentes de otras ómicas, condiciona el conjunto de métodos de análisis estadísticos aplicables a estos datos [43].

Entre los métodos empleados en análisis radiómico se encuentran los test univariantes, los métodos de reducción de la dimensionalidad/selección de características y el análisis multivariante supervisado [36, 38].

Gran parte de los métodos de análisis empleados en los problemas de alta dimensionalidad se basan en la aplicación de múltiples test estadísticos univariantes. En efecto, resulta muy usual someter a todas las variables disponibles a pruebas que determinan si existen, para cada una de ellas, diferencias estadísticamente significativas entre grupos de muestras. De esta manera, en el caso del análisis radiómico, se puede comprender en qué aspectos basados en imagen difieren dos o más grupos experimentales [36].

Debido no solo a la enorme dimensión de los datos radiómicos, sino a la gran redundancia que existe entre muchas de sus características, los métodos de reducción de dimensionalidad y de selección de características son ampliamente utilizados en radiómica [44]. Ambos tipos de métodos buscan reducir, con importantes diferencias, el número de variables para facilitar el empleo de otros métodos de análisis.

Los métodos de reducción de dimensionalidad, por un lado, buscan un conjunto más pequeño de nuevas variables o grupos que sean función, lineal o no lineal, del total de variables de partida. Dentro de este tipo se encontraría el Análisis de Componentes Principales (PCA).

Los métodos de selección de características, por otro lado, buscan un subconjunto de las características originales que resulten esenciales en algún aspecto determinado, como la explicación de una determinada variable. Un ejemplo sería el método de Mínima Redundancia, Máxima Relevancia (MRMR).

Por último, con un número de variables menor producto de la aplicación de los métodos anteriores, los estudios en radiómica suelen concluir en el análisis supervisado multivariante, cuyo objetivo es la construcción y validación de modelos predictivos de una determinada variable respuesta (como el estadio de un tumor o el pronóstico) en función de las características radiómicas. Para ello, hace uso de un amplio rango de métodos que abarca desde modelos de regresión, hasta métodos de aprendizaje automático, o *machine learning* [38].

Por su implicación en este trabajo, a continuación se describen brevemente tres algoritmos de análisis supervisado para la generación de modelos predictivos: los *Support vector machine* (SVM), *Random forest* (RF) y *K-nearest neighbors* (KNN).

Los algoritmos SVM consisten, a grandes rasgos, en la búsqueda de líneas, planos o hiperplanos de $n - 1$ dimensiones (siendo n el número de variables predictoras del modelo) que separen mejor en el espacio los individuos según los grupos de interés [45]. Previamente, los datos pueden ser o no transformados mediante funciones conocidas como kernel, que permiten la generación de clasificadores no lineales mediante métodos lineales (figura 1.8).

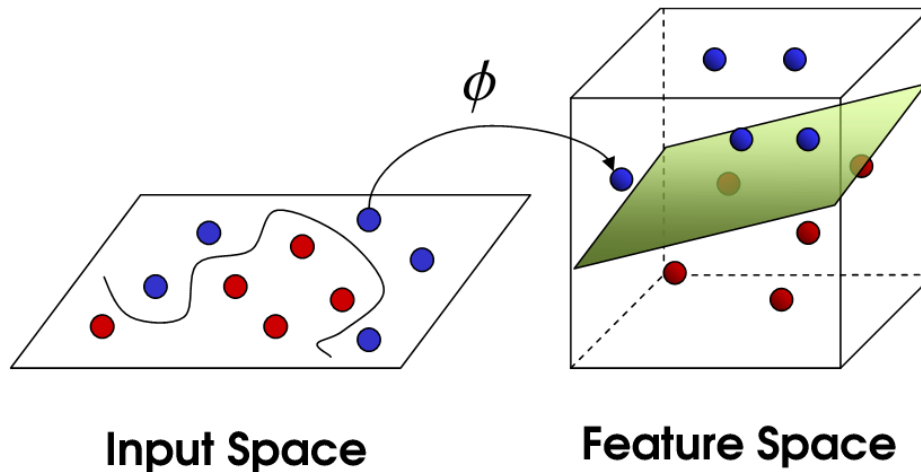


Figura 1.8: Transformación de los datos mediante la aplicación de una función kernel. Extraído de (<https://www.jeremyjordan.me/support-vector-machines/>.) La transformación permite la obtención de un clasificador mediante SVM.

Por su parte, el algoritmo RF se basa en la construcción de un gran número de árboles de decisión a partir de subconjuntos aleatorios de variables del modelo. Estos árboles de decisión “votan” una determinada clase, constituyéndose la clase mayoritaria como la predicción del modelo completo [46].

Por último, mediante el KNN la generación del modelo consiste únicamente en almacenar la posición de los individuos de entrenamiento en el espacio de n dimensiones o variables del modelo, además de la clase de cada individuo. La predicción de nuevos individuos se realiza en función de los K vecinos más cercanos en el espacio, de tal forma que la predicción sobre el nuevo individuo dependerá de la clase mayoritaria de dichos vecinos [47].

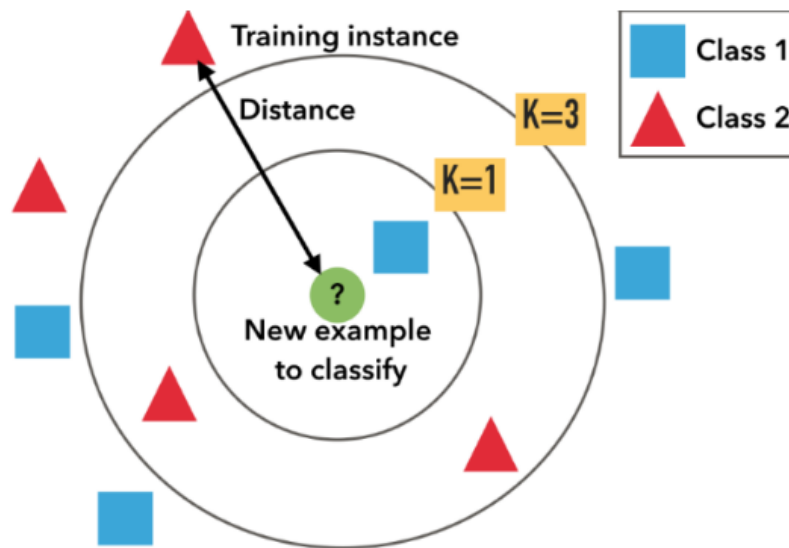


Figura 1.9: Algoritmo de K-Nearest Neighbors (KNN). Extraído de (<https://towardsdatascience.com/>.) La clasificación del nuevo individuo depende de el número k de vecinos escogido. En este caso, la clase predicha es diferente si se tienen en cuenta 1 o 3 vecinos.

2 Hipótesis y Objetivos

2.1 Hipótesis

En este trabajo, planteamos la hipótesis que mediante el análisis radiómico se pueden inferir, sin aplicar métodos invasivos, características clave en el pronóstico y la respuesta al tratamiento de los LGG. Para ello, se van a emplear diferentes abordajes estadísticos que evaluarán las capacidad informativa de las características radiómicas, extraídas de imágenes de MRI, y su capacidad para discriminar gliomas en función de características de gran interés biomédico. La refutación de esta hipótesis pondrá de manifiesto el enorme potencial de la radiómica dentro de la medicina de precisión.

2.2 Objetivos

2.2.1 Objetivo General

Se pretende demostrar la capacidad informativa y predictiva de la radiómica para la determinación de biomarcadores clave en el tratamiento de LGG.

2.2.2 Objetivos específicos

- Desarrollo de un análisis de las características que incluirá el procesamiento de los datos y la aplicación de métodos estadísticos descriptivos e inferenciales univariantes.
- Generación y evaluación de modelos predictivos multivariantes de rasgos clínicos y moleculares de LGG a partir de sus características radiómicas.

3 Material y métodos

En este proyecto se ha aplicado un flujo de trabajo que incluye las siguientes etapas:

- Etapa 1: Adquisición de las imágenes y otros datos de interés.
- Etapa 2: Extracción de las características radiómicas de las imágenes. Esta extracción se ha llevado a cabo mediante el lenguaje de programación *Python*.
- Etapa 3: Análisis estadístico de los datos. Llevado a cabo en el lenguaje de programación *R*.

3.1 Adquisición de los datos

3.1.1 Colección

Para la consecución de los objetivos de este estudio, se ha hecho uso de la colección pública de datos de LGG del proyecto *The Cancer Genome Atlas* (TCGA-LGG) [2].

Esta colección, perteneciente al *National Cancer Institute* (NCI), incluye un amplio rango de datos moleculares, clínicos y de imagen médica referentes a dichas lesiones. Estos datos están contenidos en dos repositorios:

- *Genomic Data Commons* (GDC), para los datos clínicos y ómicos (<https://portal.gdc.cancer.gov/>).
- *The Cancer Imaging Archive* (TCIA), para los datos de imagen médica (<https://www.cancerimagingarchive.net/>).

En total, la colección TCGA-LGG contiene información relativa a 516 pacientes, de los cuales únicamente se disponen imágenes de MRI de 199. Todos los pacientes disponen de un indicador propio del TCGA dependiente de la institución de la que proceden sus datos (tabla 3.1), mediante el cual se vincula la información contenida en los dos repositorios.

Tabla 3.1: Resumen de los datos de MRI pertenecientes a la colección TCGA-LGG. Extraído y modificado de Bakas *et al.* (2017) [33].

Colección	n	Instituciones que contribuyen (n)	TCGA ID	Escáner MRI (Potencia en Teslas)
TCGA-LGG	199	St Joseph Hospital/Medical Center, Phoenix, AZ (98)	TCGA-HT	GE (1.5, 3): Signa Excite, Signa HDx, Signa HDxt
		Henry Ford Hospital, Detroit, MI (57)	TCGA-DU	Hitachi (1.16): Oasis GE (1.5, 3): Genesis, Signa Excite, Signa HDxt, Philips (1.5, 3): Intera, Ingenia
		Case Western Reserve University, Cleveland, OH (22)	TCGA-FG	Siemens (1.5, 3): Avanto, Symphony, Skyra, Verio
		Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA (20)	TCGA-CS	GE (1.5): Genesis Signa, Signa HDxt Philips (1.5, 3): Achieva Siemens (1.5): Magnetom Vision
		University of North Carolina, Chapel Hill, NC (2)	TCGA-EZ	Siemens (3): TrioTim

3.1.2 Procesado y segmentación de imagen

El análisis radiómico requiere de un preprocesamiento de las imágenes. Como etapa fundamental de este procesamiento cabe destacar la segmentación de la Región de Interés ROI para la extracción de las características radiómicas. En este trabajo, no obstante se ha partido de imágenes ya pre-procesadas y segmentadas.

En efecto, de los 199 pacientes de la colección TCGA-LGG, un estudio seleccionó 108 por disponer imágenes de las modalidades de MRI T1, T1c, T2 y T2-FLAIR de los gliomas previas al tratamiento de la enfermedad [33]. Estas imágenes fueron procesadas y normalizadas para segmentar, posteriormente, sus tumores.

El preprocesamiento consistió en primer lugar en la reorientación de todas las imágenes a un mismo sistema de coordenadas para permitir la comparación entre múltiples imágenes de un mismo paciente. El tamaño de los vóxeles fue adaptado a un volumen de 1 mm^3 y la señal procedente del hueso fue eliminada de todas las secuencias. Por último, se suavizaron las imágenes para eliminar el ruido y se normalizó la intensidad de señal de cada modalidad en función de histogramas de referencia.

La segmentación fue llevada a cabo por el método de segmentación automática *GLISTRboost* [48] a partir de las cuatro modalidades de MRI disponibles para cada imagen. De este modo, se obtuvieron las delimitaciones de tres regiones tumorales: la parte realzada en imagen del tumor sólido o *Enhancing tumor* (ET), correspondiente a la región de rotura de la barrera hematoencefálica; la parte no realzada del tumor sólido o *Non-enhancing tumor* (NET) y el edema consecuencia de la rotura de la barrera hematoencefálica o *Peritumoral edema* (ED) (figura 3.1).

Las imágenes procesadas y las segmentaciones de tumores resultantes fueron dispuestas

en el repositorio de imagen médica de cáncer TCIA, desde donde fueron descargadas para este trabajo.

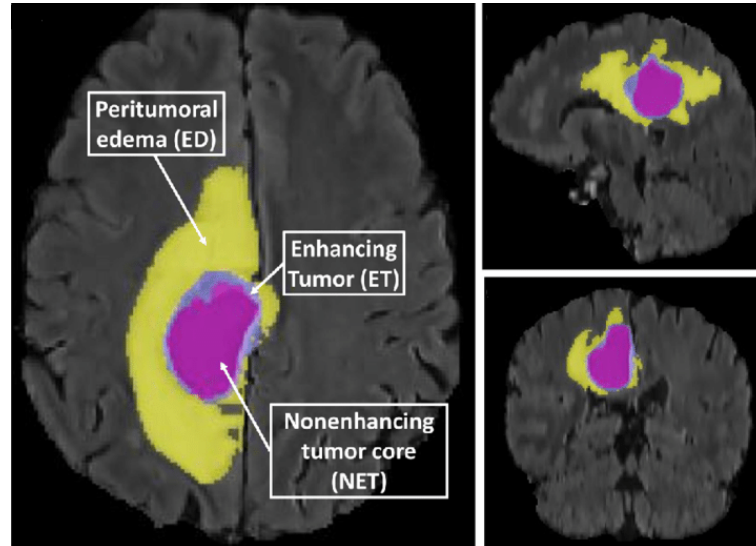


Figura 3.1: Segmentación del glioma y sus regiones tumorales. Extraído y modificado de Ratore *et al.* (2018) [49]. Cortes axial (izquierda), sagital (derecha, arriba) y coronal (derecha, abajo).

3.1.3 Datos clínicos y ómicos

Como se ha comentado, los datos clínicos y, especialmente, los datos ómicos referentes a la colección TCGA-LGG están disponibles en el repositorio GDC. Entre estos datos se encuentra información referente a mutaciones puntuales (SNVs), grandes reordenaciones del genoma (CNVs), expresión génica (transcriptoma) y metilación de las células tumorales. Se trata, pues, de una gran cantidad de información molecular a tener en cuenta.

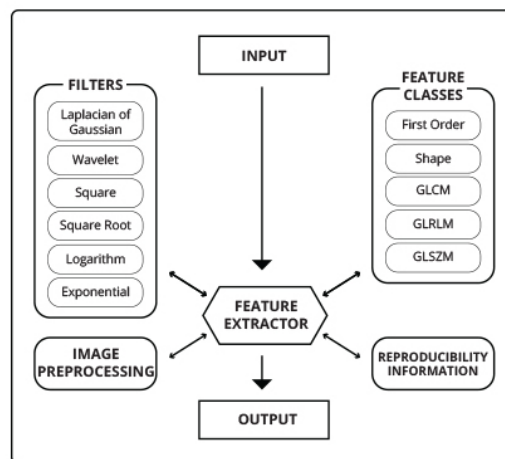
En este trabajo, no obstante, se ha aprovechado la integración de estos datos en el análisis de los perfiles moleculares de los gliomas de esta colección llevada a cabo en un estudio ya publicado [12].

Puesto que en el material suplementario de dicho estudio se exponen gran parte de las conclusiones de sus análisis junto a características clínicas de interés, se ha considerado preferible partir de estos resultados. Por ello, se ha descargado la tabla S1 de dicha publicación en la que se incluyen características clínicas como la supervivencia, el grado o el diagnóstico histológico de cada tumor, y características moleculares como el estatus de mutaciones clave (como IDH y 1p19q), el número de mutaciones o los perfiles moleculares de cada uno de los tumores de la colección, marcados con su identificador del TCGA.

3.2 Extracción de características radiómicas

3.2.1 PyRadiomics

La extracción del conjunto de datos radiómicos se ha llevado a cabo mediante la aplicación de la plataforma *open-source*, *PyRadiomics*.



PyRadiomics Toolbox

Figura 3.2: Estructura de la plataforma *PyRadiomics*. Extraído de (<http://www.radiomics.io/pyradiomics.html>). La clase *feature extractor* constituye el elemento central al que se le proporciona el input y las condiciones y produce como output las características radiómicas.

PyRadiomics es una plataforma, implementada en el lenguaje de programación *Python*, que integra una enorme cantidad de métodos para extraer características radiómicas a partir de cualquier modalidad de imagen médica [70]. Las herramientas programadas en *PyRadiomics* permiten aplicar filtros y métodos de preprocesamiento a la imagen, así como calcular un gran número de características agrupadas en clases (figura 3.2).

La extracción de características radiómicas mediante *PyRadiomics* se lleva a cabo en cuatro etapas:

1. Carga y preprocesamiento: En esta etapa las imágenes y las segmentaciones son cargadas en la plataforma. Se puede indicar la aplicación de varios métodos de preprocesamiento.
2. Filtrado: Se generan nuevas imágenes mediante la aplicación de filtros disponibles en *PyRadiomics*.

3. Cálculo de características: Las características indicadas a la plataforma son calculadas a partir de la imagen original y cada una de las imágenes generadas mediante el empleo de filtros.
4. Resultados: La plataforma devuelve los resultados del cálculo contenidos en un objeto propio de *Python*, el diccionario.

3.2.2 Empleo de PyRadiomics

Se ha elaborado un *script ad hoc* en el lenguaje de programación *Python 3* (*parallel_pandas.py*) con el objetivo de emplear *PyRadiomics* para extraer las características radiómicas deseadas. Este *script* permite el ajuste y ejecución de una extracción de características radiómicas de un conjunto de imágenes y sus segmentaciones.

Como entrada, este script recibe un fichero “*csv*” cuyas columnas corresponden a los identificadores de los pacientes, a las rutas absolutas de las imágenes y segmentaciones y a la región de la que extraer las características radiómicas. Además, los métodos de preprocesado, filtros y características extraídas son indicados mediante un fichero de texto plano tipo “*yaml*”, que contiene toda la información requerida para la configuración de la extracción.

Los parámetros de configuración son procesados y enviados al objeto central del paquete, el feature extractor, que ejecuta sobre la imagen y la segmentación todos los métodos de extracción indicados. Se generan tantos *feature extractor* simultáneos como número de CPUs dispone la máquina menos 1 empleando un abordaje concurrente por multiprocesos. De esta manera la extracción de las características es ejecutada de la forma más rápida posible sin bloquear la máquina.

Finalmente, las características calculadas para cada uno de los pacientes son agrupadas y ordenadas en un objeto propio del paquete *pandas*, el *pandas data frame* [75]. Este *data frame* es procesado para separar información no relevante y es guardado como fichero *csv* con los pacientes como filas y las características radiómicas como columnas (figura 3.3).

Cabe destacar, además, que se hizo uso de un *script* auxiliar para generar el *csv* de entrada con los identificadores de los pacientes y las rutas absolutas hacia sus imágenes. Ambos *scripts* se incluyen en el anexo II de este trabajo.

3.2.3 Parámetros de extracción

Se han llevado a cabo cinco extracciones de características radiómicas para las distintas regiones tumorales indicadas en la segmentación y para el volumen total del tumor (WT o *whole-tumor*) (tabla 3.2).

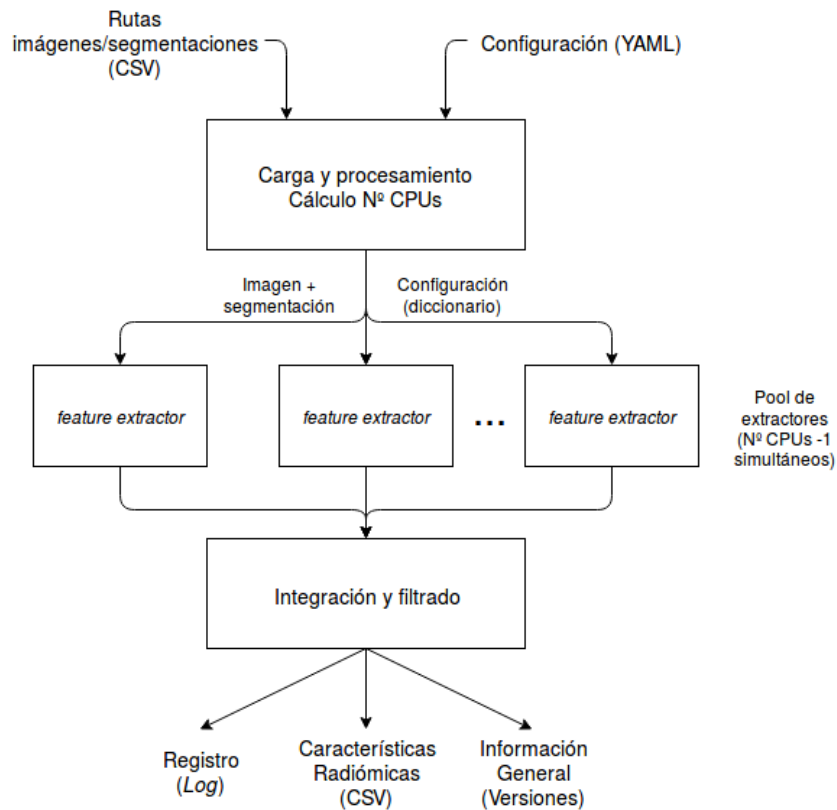


Figura 3.3: Diagrama de flujo del *script parallel_pandas.py*. A partir de las rutas absolutas de las imágenes y segmentaciones y de la configuración de extracción indicada, se genera un pool de extractores que calculan y vuelcan las características radiómicas de cada paciente en el mismo objeto de *Python*.

Tabla 3.2: Configuración de las extracciones realizadas mediante el empleo del *script parallel_pandas.py*. Las familias de características GLCM, GLRLM, GLSZM y GLDM corresponden a grupos de características de textura.

Región del tumor	Modalidad MRI	Filtros	Características
ED	T2-FLAIR	Original, Wavelet, LoG	Shape, First-Order, GLCM, GLRLM, GLSZM, GLDM
ET	T1c	Original, Wavelet, LoG	Shape, First-Order, GLCM, GLRLM, GLSZM, GLDM
NET	T1c	Original, Wavelet, LoG	Shape, First-Order, GLCM, GLRLM, GLSZM, GLDM
WT	T1c, T2, T2-FLAIR	Original, Wavelet, LoG	First-Order, GLCM, GLRLM, GLSZM, GLDM
WT	T2-FLAIR	Original	Shape

Las distintas extracciones han sido ejecutadas con los mismos parámetros de extracción.

Estos corresponden a los parámetros por defecto sin ningún tipo de preprocesado o normalización de las imágenes puesto que éstas ya han sido procesadas anteriormente.

3.3 Análisis estadístico

Una vez extraídas todas las características radiómicas, se llevó a cabo el análisis estadístico haciendo uso del lenguaje de programación *R*. Dicho análisis consistió en el procesamiento y exploración de los datos, el empleo de métodos estadísticos univariantes y la generación y evaluación de modelos predictivos multivariantes.

3.3.1 Procesamiento y análisis exploratorio

Los características procedentes del análisis radiómico, fueron cargadas desde los ficheros csv generados y se integraron en la misma matriz de datos para su análisis conjunto.

Debido a los problemas que generan los valores de *NA* (sin valor) en la aplicación de gran cantidad de métodos de análisis, las características con *NAs* fueron eliminadas. Por su parte, las características con el mismo valor numérico para todas las muestras (varianza nula) fueron eliminadas por no aportar información relevante.

Asimismo, se llevó a cabo un análisis exploratorio condicionado por la alta dimensionalidad de los datos radiómicos. Se determinaron rasgos de los datos como distribución de individuos entre clases de interés, valores atípicos o outliers, concentraciones de valores o dispersión mediante, fundamentalmente, representación gráfica y análisis de componentes principales (PCA).

3.3.2 Análisis inferencial

Con el objetivo de determinar la relación de las variables radiómicas con variables clínicas y moleculares de interés, se hicieron uso de métodos de inferencia estadística univariante. Estos métodos se basan en la comparación de conjuntos de muestras, definidos por variables categóricas, respecto a los valores que toma una determinada variable. Se definieron cuatro variables categóricas clínicas y moleculares de interés (tabla 3.3) y se aplicaron el test de la *t* de student (*t*-test), en caso de dos grupos, y el análisis de la varianza (ANOVA), en caso de tres grupos, a todas las variables radiómicas disponibles. La aplicación del ANOVA fue, además, sucedida por la evaluación de las características significativas resultantes mediante comparaciones múltiples. De esta manera, se determinaron qué características eran significativamente diferentes para cada pareja de grupos. Debido a la realización de múltiples pruebas estadísticas, el rechazo de las hipótesis nulas teniendo en cuenta el *p*-valor obtenido en estas pruebas podría llevar a un gran número

de errores de tipo I (falsos positivos). Por ello, se aplicó el método de corrección de los p-valores de Benjamini-Hochberg [61] y se seleccionaron las variables radiómicas con un p-valor ajustado menor a 0,05.

Tabla 3.3: Resumen de los métodos univariantes empleados.

Variable Categórica	Grupos	Método estadístico
Grado del tumor	Grado 2 y grado 3	Test de la t de Student
Mutación IDH	IDH mutante e IDH <i>wild-type</i>	Test de la t de Student
Codeleción 1p19q	Codeleción y No Codeleción	Test de la t de Student
Tipo histológico	Astrocitoma, Oligodendroglioma y Oligoastrocitoma	ANOVA

3.3.3 Análisis supervisado

Para evaluar la capacidad predictiva de las características radiómicas se procedió a la generación y validación de modelos predictivos basados en dichas características. Para ello, se emplearon métodos de análisis supervisado multivariante, consistentes en la creación de modelos apoyados en más de una covariable y que tienen en cuenta el conocimiento previo de los grupos experimentales. En concreto, esta metodología fue aplicada para la clasificación de grupos de interés como el grado del tumor o la mutación de IDH. La estructura seguida en la construcción de ambos clasificadores fue muy similar, siguiendo las siguientes etapas: separación de los datos, filtrado de las características, generación del modelo y la predicción y evaluación del mismo (figura 3.4).

3.3.3.1 Separación de los datos

El conjunto completo de los pacientes fue separado en dos subconjuntos, uno primero de entrenamiento y otro de prueba, manteniendo aproximadamente la misma proporción de las dos clases en ambos conjuntos. Se reservó el 70% de los individuos como datos de entrenamiento y el 30% como datos de prueba.

La separación fue realizada mediante el empleo de funcionalidades del paquete *caret* de R [73]. Este paquete contiene una enorme cantidad de herramientas dirigidas a la generación y evaluación de modelos predictivos, por lo que ha sido ampliamente utilizado en este trabajo.

3.3.3.2 Filtrado de características

Para reducir la enorme dimensión de los datos radiómicos disponibles, se aplicó el algoritmo de filtrado de características por mínima Redundancia, Máxima Relevancia (mRMR), implementado en el paquete de R *mRMRe* [65].

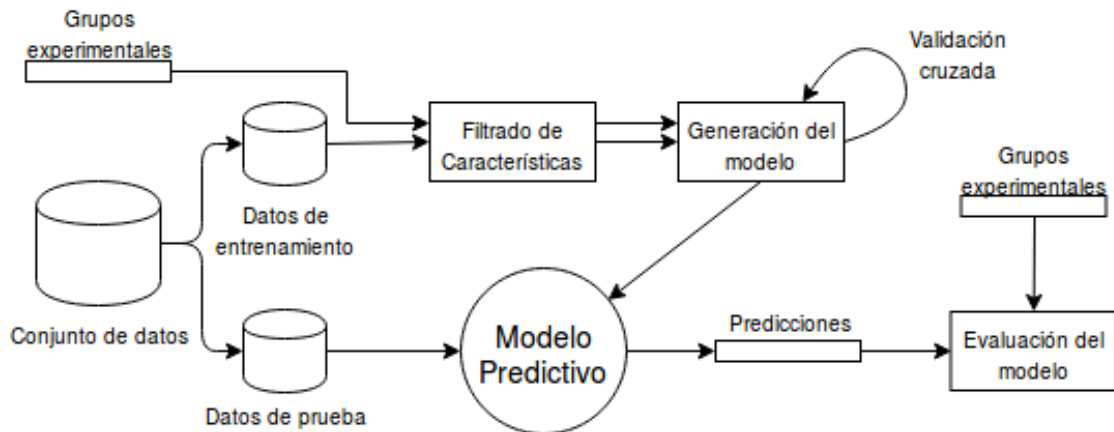


Figura 3.4: Diagrama esquemático de la aplicación del análisis supervisado para la generación y evaluación de modelos predictivos. El conjunto de datos es dividido entre los datos de entrenamiento y los datos de prueba. Se filtran las características de los datos de entrenamiento teniendo en cuenta los grupos experimentales para obtener un pequeño número de variables altamente predictivas. Éstas son empleadas para generar un modelo predictivo, que es evaluado con la calidad de sus predicciones en los datos de prueba.

Este algoritmo se basa en la obtención de un determinado subconjunto de variables que cumplen un compromiso entre mínima redundancia entre variables y la máxima relevancia respecto a la variable respuesta o las categorías a predecir. De este modo, la aplicación de mRMR lleva a la obtención de características altamente correlacionadas con la variable a predecir pero muy poco correlacionadas entre ellas, aumentando la eficiencia de los modelos predictivos generados [66].

3.3.3.3 Generación del modelo

Con las características filtradas para los datos de entrenamiento y la información de los grupos experimentales se volvieron a emplear las herramientas contenidas en el paquete *caret* para la construcción de modelos predictivos. Entre las opciones proporcionadas por este paquete, se escogieron cuatro algoritmos distintos para su generación: *Support Vector Machine lineal* (SVMl) y con función kernel radial (SVMr), *Random Forest* (RF) y *K-Nearest Neighbors* (KNN).

Mediante la función *train*, *caret* genera varios modelos con diferentes configuraciones (distintos parámetros según el algoritmo) y los compara para obtener el mejor modelo posible dados unos datos de entrenamiento. Para poder comparar modelos es necesario, no obstante, indicar un método de evaluación y un parámetro que mida la capacidad predictiva del modelo.

Como método de evaluación se escogió una validación cruzada de 10 iteraciones, consis-

tente en dividir el conjunto de individuos de entrenamiento en 10 subconjuntos y generar en cada iteración un modelo con 9 subconjuntos, dejando uno como conjunto de prueba. Este método se repitió 5 veces para cada configuración, calculando siempre la misma métrica.

Como métrica o parámetro para evaluar el desempeño de un modelo se escogió el área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic* o Característica Operativa del Receptor).

Esta curva se obtiene mediante la representación de la sensibilidad frente a la especificidad de un modelo de clasificación binario en función del umbral de detección. Por ello, la curva ROC constituye un método gráfico muy fiable para determinar el desempeño de un clasificador binario. Sin embargo, su formato dificulta la comparación entre modelos, por lo que se recurre al área bajo la curva ROC (AUC-ROC), que facilita las comparaciones al ser un valor escalar [68].

3.3.3.4 Predicción y evaluación

Los modelos generados fueron empleados para predecir los grupos de los datos de prueba. A continuación, las predicciones obtenidas fueron contrastadas con los grupos experimentales reales mediante la aplicación de tablas de contingencia. A partir de éstas se extrajeron la exactitud o accuracy y el coeficiente *kappa* de Cohen [63] como medidas de concordancia entre predicciones y grupos reales.

La divergencia entre predicciones y clases reales fue empleada, además, para la generación de las curvas ROC haciendo uso de funcionalidades propias del paquete de *R pROC* [80]. Este paquete se empleó también en el cálculo de las AUC-ROC como medida de la capacidad predictiva de los modelos.

4 Resultados

4.1 Extracción de características radiómicas

Como consecuencia de las distintas extracciones, se obtuvieron 6316 características radiómicas, repartidas en 7 subconjuntos distintos (tabla 4.1).

Tabla 4.1: Subconjuntos de características radiómicas en función de la región del tumor y la secuencia de MRI empleada. En las columnas Forma, Primer Orden y Textura se indica el número de características de cada subconjunto correspondientes a cada familia de características.

Código	Región	Mod. MRI	Pacientes	Forma	Primer Orden	Textura
ED	ED	T2-FLAIR	108	13	216	828
ET	ET	T1c	88	13	216	828
NET	NET	T1c	106	13	216	828
T1c	WT	T1c	108	-	216	828
T2	WT	T2	108	-	216	828
FLAIR	WT	T2-FLAIR	108	-	216	828
WShape	WT	T2-FLAIR	108	13	-	-

Puesto que únicamente 88 pacientes presentaban la región ET en sus segmentaciones, la extracción de este subconjunto de características falló en 20 pacientes. Consecuentemente, se descartaron las características de la ET del total de características y no fueron incluidas en los análisis posteriores.

Además, debido a que la extracción no pudo realizarse en 2 pacientes para el subconjunto NET, se eliminaron dichos pacientes del conjunto de datos.

La integración de los resultados de las extracciones dio lugar, por tanto, a un *dataset* compuesto por 106 pacientes y 5259 características radiómicas, que finalmente quedaron en 5214 después de la eliminación de características sin valor numérico para alguno de los pacientes.

4.2 Análisis exploratorio

En primer lugar, el análisis de las variables categóricas de interés revela la segregación en dos grupos de gliomas para las variables estatus de IDH (IDH mutado e IDH no mutado), codeleción de 1p19q (codeleción y no codeleción) y grado del tumor (grado 2 y grado 3)

(figura 4.1). Por su parte, la variable tipo histológico distingue tres conjuntos de tumores (astrocitomas, oligoastrocitomas y oligodendrogliomas). En cuanto al número de individuos por grupo, las variables moleculares estatus de IDH y codeleción de 1p19q presentan grupos claramente desequilibrados, mientras que las variables clínicas tipo histológico y grado del tumor presentan un mayor equilibrio entre clases.

Existe, además, un individuo sin clase asignada respecto a la presencia o ausencia de mutación en IDH. Este individuo será excluido en los análisis posteriores en los que el estatus de IDH tenga relevancia.

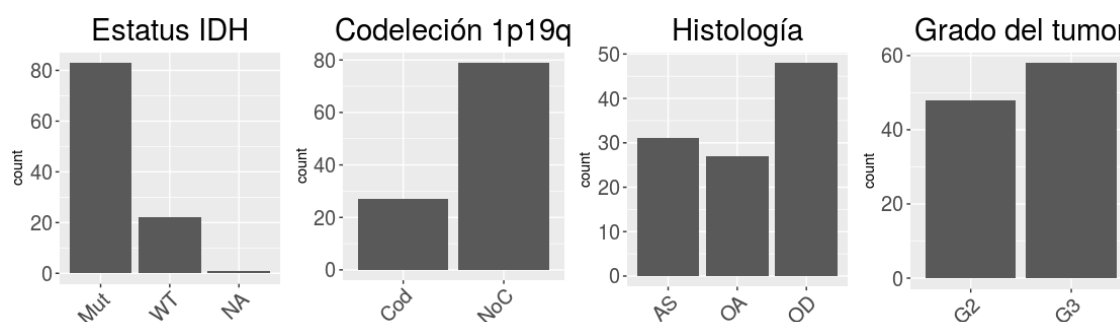


Figura 4.1: Histogramas de las categorías contenidas en las variables de interés: Estatus de IDH, Codeleción de 1p19q, Tipo histológico y Grado del tumor. Se han abreviado las categorías: mutante (Mut), *Wild-Type* (WT), codeleción (Cod), no codeleción (NoC), Astrocitoma (AS), Oligoastrocitoma (OA), Oligodendroglioma (OD), grado 2 (G2) y grado 3 (G3).

Respecto a las variables radiómicas, su alto número (5214) dificulta el estudio individualizado de las mismas. Por ello, se ha optado por aplicar el Análisis de Componentes Principales (PCA) como método no supervisado de reducción de la dimensionalidad (figura 4.2). Los resultados de dicho análisis reflejan la presencia de cinco individuos anómalos o *outliers* claramente separados del resto de individuos, provocando la aglomeración de estos últimos. La supresión de los outliers, previa a la generación de un nuevo PCA, dió lugar a una nube de puntos mucho más dispersa en las dos primeras componentes que, sin embargo, no reflejaba ningún tipo de segregación en grupos acordes con las variables categóricas de interés.

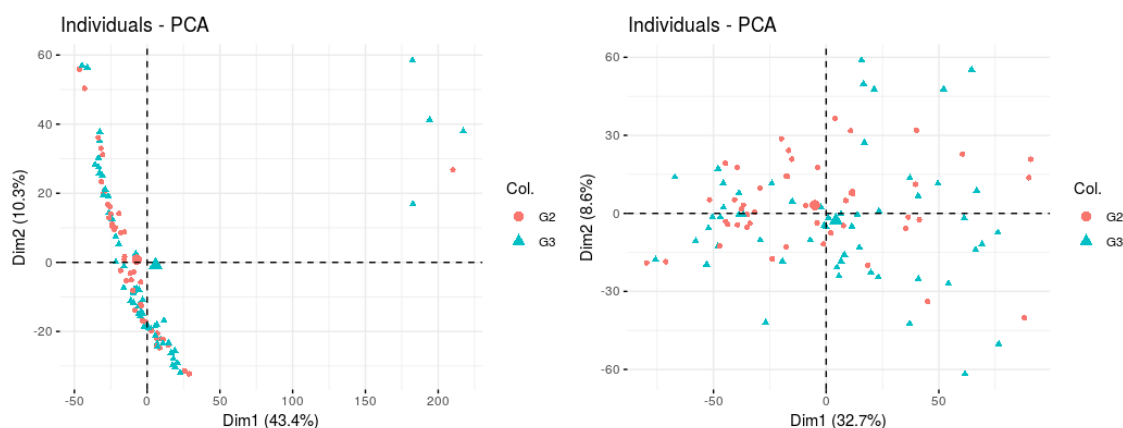


Figura 4.2: Representación gráfica de los Análisis de Componentes Principales (PCA) realizados antes y después de eliminar los *outliers*. Los puntos corresponden a los distintos individuos, coloreados en función del grado del tumor.

4.3 Análisis inferencial

La aplicación de múltiples t-test a las características radiómicas produjo resultados muy desiguales en función de los grupos examinados (tabla 5). En efecto, el número de características consideradas como significativamente diferentes varió enormemente desde las 321 variables entre los grupos IDH mutante e IDH wild-type a las 0 variables entre los gliomas con presencia o ausencia de la codeleción de 1p19q.

Tabla 4.2: Resumen de las características radiómicas significativamente distintas entre pares de grupos de interés mediante la aplicación de t-test.

Variable Categórica	Grupos	Características p-valor <0.05	Características p-valor ajustado <0.05
Grado del tumor	Grado 2 y grado 3	376	1
Mutación IDH	IDH mutante e IDH wild-type	826	321
Codeleción 1p19q	Codeleción y No Codeleción	445	0

El análisis univariante referente a los grupos de tumores de grado 2 y grado 3 reveló una única característica radiómica diferente significativamente entre grupos. Esta característica fue la *NET.original_shape_Sphericity*, que hace referencia a la esfericidad de la región NET del tumor.

Por su parte, el análisis de los grupos constituídos por la presencia o la ausencia de la mutación IDH demostró diferencias significativas entre ambos grupos para un conjunto de **321 características radiómicas**. Dentro de este conjunto, se encontraron características de las 6 categorías dependientes de la región del tumor y de la secuencia de MRI, y de las 3 familias de características radiómicas existentes (figura 4.3). Resulta particularmente destacable el escaso peso de la región del edema peritumoral (ED) en este subconjunto,

dominado por características de la región NET (tumor sólido) y del tumor completo (T1c, T2 y T2-FLAIR, principalmente). Por otro lado, las características relacionadas con la textura del tumor constituyen la gran mayoría de todas las características de este conjunto.

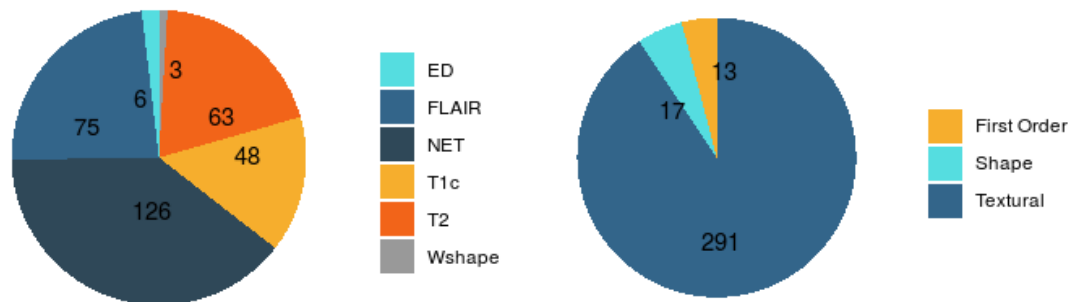


Figura 4.3: Características radiómicas significativamente diferenciadas entre gliomas mutantes en IDH y gliomas no mutantes clasificadas por: **Izquierda: Secuencia o Región. Derecha: Familia de características.** Los subgrupos FLAIR, T1c, T2 y WShape hacen referencia al tumor completo.

Por último, respecto a los grupos formados por tumores con las regiones 1p y 19q delecionadas o no, **no se encontraron diferencias significativas.**

Respecto a la variable categórica tipo histológico, la aplicación de múltiples ANOVA desveló un total de 234 variables radiómicas significativas, a las cuales se les aplicó un test para cada pareja de categorías (tabla 4.3).

Tabla 4.3: Resultado de la aplicación de t-test por pares de grupos a las características determinadas como significativas mediante la aplicación de múltiples ANOVA.

Grupos	Características p-valor <0.05	Características p-valor ajustado <0.05
Astrocitoma y Oligodendroglioma	56	0
Oligoastrocitoma y Oligodendroglioma	122	109
Oligoastrocitoma y Astrocitoma	164	134

Los resultados de los múltiples tests y su corrección posterior determinaron la existencia de variables radiómicas diferencialmente expresadas **en dos de los tres pares** de categorías, quedando el binomio Astrocitoma-Oligodendroglioma sin ningún tipo de diferenciación.

La intersección de las características que difieren en los dos binomios restantes resultó comprender a 95 de éstas, indicando grandes diferencias radiológicas entre el grupo de oligoastrocitomas respecto a un posible grupo conformado por astrocitomas y oligoden-

drogliomas (figura 4.4).

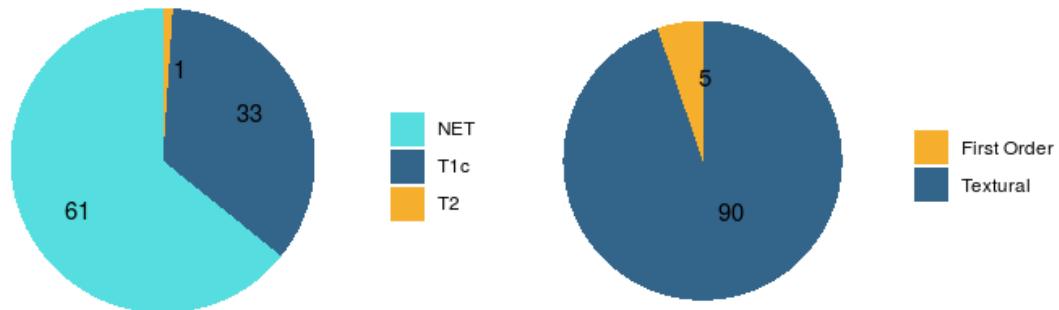


Figura 4.4: Características radiómicas significativamente diferenciadas entre el conjunto formado por astrocitomas y oligodendrogliomas y el conjunto de oligoastrocitomas por: Izquierda: Secuencia o Región. Derecha: Familia de características. Los subgrupos T1c, T2 y hacen referencia al tumor completo.

4.4 Análisis supervisado

Una vez estudiadas la relación entre los grupos de interés y las características radiómicas mediante métodos univariantes, se hizo uso del análisis supervisado. Mediante este enfoque, se trató de evaluar la potencial capacidad de predicción de dichas características respecto al grado del tumor y al estatus de la mutación IDH.

4.4.1 Grado del tumor

Partiendo de las características radiómicas integradas y filtradas, se seleccionó el grado del tumor como la variable categórica a predecir.

La aplicación del algoritmo de filtrado de características mRMR devolvió un subconjunto de **9 variables radiómicas** con gran relevancia respecto al grado del tumor y escasa redundancia entre ellas (anexo I). Entre éstas se encontraron 2 características de forma, 4 de primer orden y 3 de textura. De éstas, las 2 características de forma hacían referencia directa a la esfericidad de los tumores (tanto de la NET como del tumor completo) y 3 de las 4 características de primer orden hacían referencia a la asimetría del histograma de intensidades (*Skewness*) bajo diferentes filtros aplicados a las imágenes. Estas características fueron empleadas para la generación de modelos de clasificación binaria mediante la aplicación de los algoritmos KNN, RF, SVM lineal y SVM de kernel radial. Como consecuencia de la validación cruzada se obtuvieron los valores de las AUC-ROC

como medidas del desempeño de los modelos generados con los datos de entrenamiento. Atendiendo a este criterio, se obtuvieron cuatro modelos con valores del AUC-ROC muy similares y próximos a 0,8, considerándose este valor como aceptable (Figura 4.5).

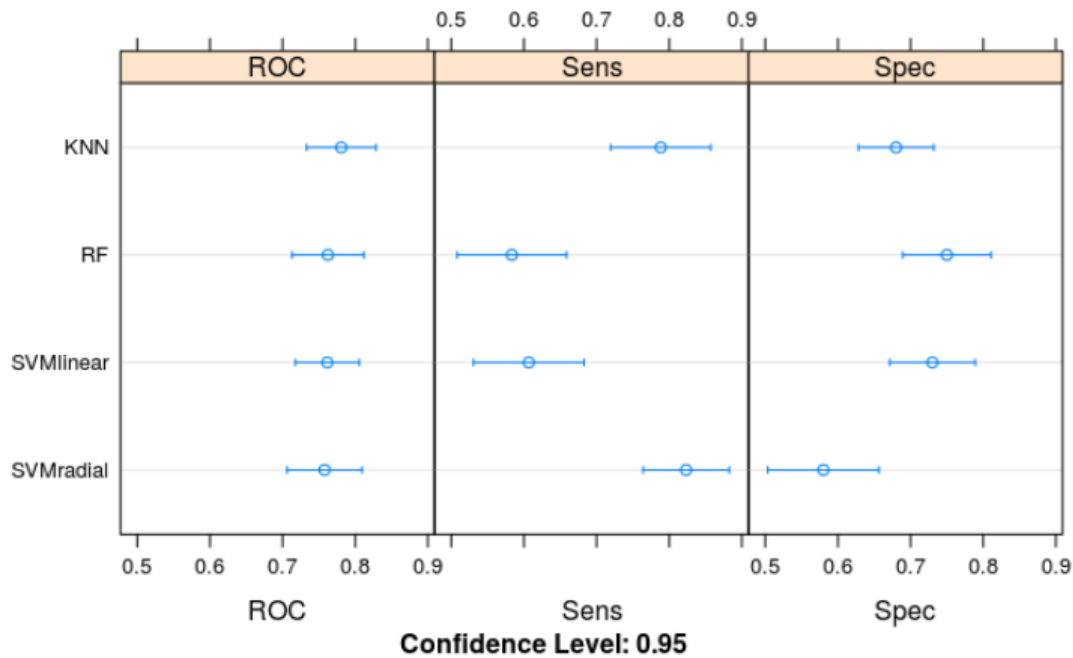


Figura 4.5: Representación gráfica de los diagramas de error de las métricas AUC-ROC, sensibilidad y especificidad para los cuatro modelos generados para la clasificación del grado de los gliomas. Las tres medidas toman valores de 0 a 1, siendo mejores, a efectos de desempeño del modelo, los valores más cercanos a 1.

Estos modelos se emplearon para generar predicciones a partir de los datos de prueba, obteniéndose una clase predicha para cada individuo por cada modelo. El contraste de las clases predichas con las clases reales permitió calcular medidas de la capacidad predictiva de los modelos como la exactitud o el coeficiente *kappa* (tabla 4.4). Estas medidas reflejaron resultados similares para los modelos generados por KNN y SVM lineal, mientras que el modelo generado por RF demostró la mayor capacidad predictiva de los cuatro modelos, con un valor de exactitud muy aceptable, **alrededor del 0,8**.

La predicción del modelo sobre los datos de prueba también dio lugar a la generación de las curvas ROC (figura 19). Sorprendentemente, los valores de las AUC-ROC apuntaron a una mejor ejecución del modelo generado por SVM con kernel radial (el peor a efectos de Exactitud y *kappa*) junto con KNN, obteniéndose un valor aceptable para RF y una peor ejecución del SVM lineal.

Tabla 4.4: Exactitud y coeficiente kappa de los cuatro modelos de clasificación del grado de los gliomas. Medidas calculadas a partir de las predicciones realizadas en los datos de prueba.

	KNN	RF	SVMlinear	SVMradial
Exactitud	0,7419	0,8065	0,7419	0,6452
Kappa	0,4855	0,5991	0,4655	0,3055

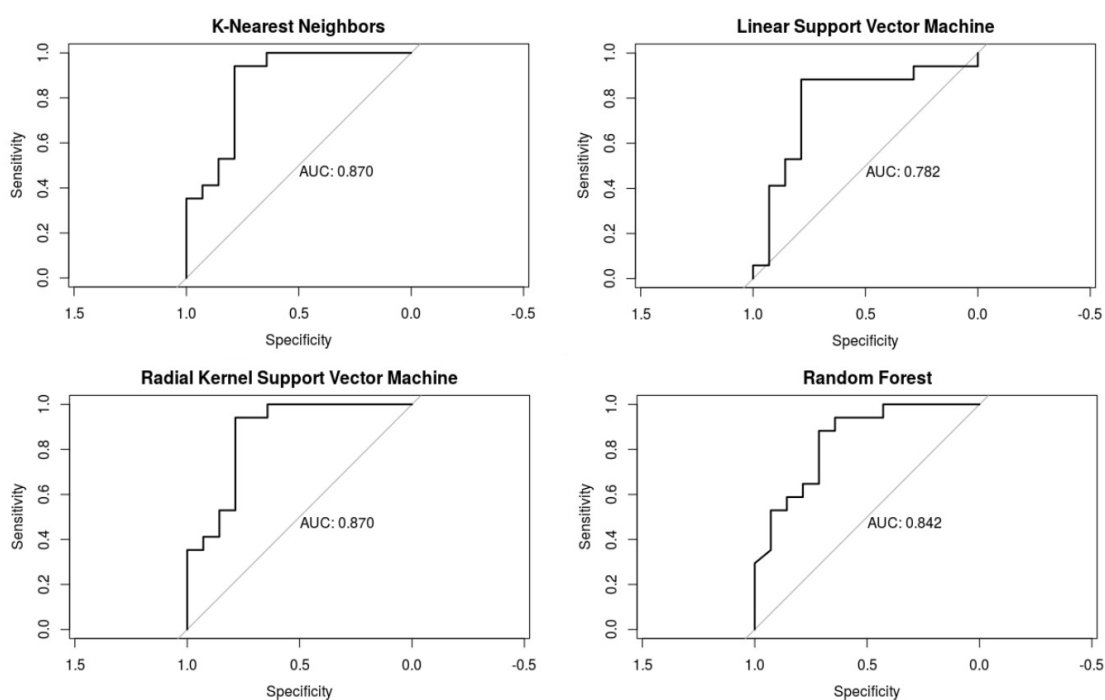


Figura 4.6: Curvas ROC del desempeño de los modelos de predicción del grado sobre los datos de prueba. Se incluye la AUC calculada a partir de cada curva ROC.

En base a estos resultados se determinó que el **mejor modelo** para la clasificación de gliomas entre los grados 2 y 3 fue el generado por el algoritmo *Random Forests*, seguido por *K-Nearest Neighbors*.

4.4.2 Mutación en IDH

Respecto a la mutación de la Isocitrato Deshidrogenasa (IDH), la aplicación del algoritmo mRMR para el filtrado de las características más relevantes resultó en un nuevo subconjunto de **9 variables radiómicas altamente relevantes**. En este caso, la representación mayoritaria de características correspondió a familia de características de

textura, con 6 variables seleccionadas. A éstas les siguieron 2 características de forma y 1 única característica de primer orden. La distribución por familias de este subconjunto apuntó, por tanto, a una gran importancia de la heterogeneidad del tejido tumoral en la discriminación entre mutantes y no mutantes en IDH.

Nuevamente, se empleó este subconjunto de características para la construcción de modelos predictivos mediante la aplicación de los algoritmos KNN, RF, SVM lineal y SVM de kernel radial. Su evaluación mediante la validación cruzada dio lugar a medidas muy similares de la métrica AUC-ROC (figura 4.7). Los valores de la AUC obtenidos, en torno a 0,9, indicaron un gran desempeño de los cuatro modelos para los datos de entrenamiento. Sin embargo, el modelo correspondiente al algoritmo KNN obtuvo valores de especificidad extremadamente bajos, siendo esto un indicio de un pobre modelo para la discriminación de una de las clases.

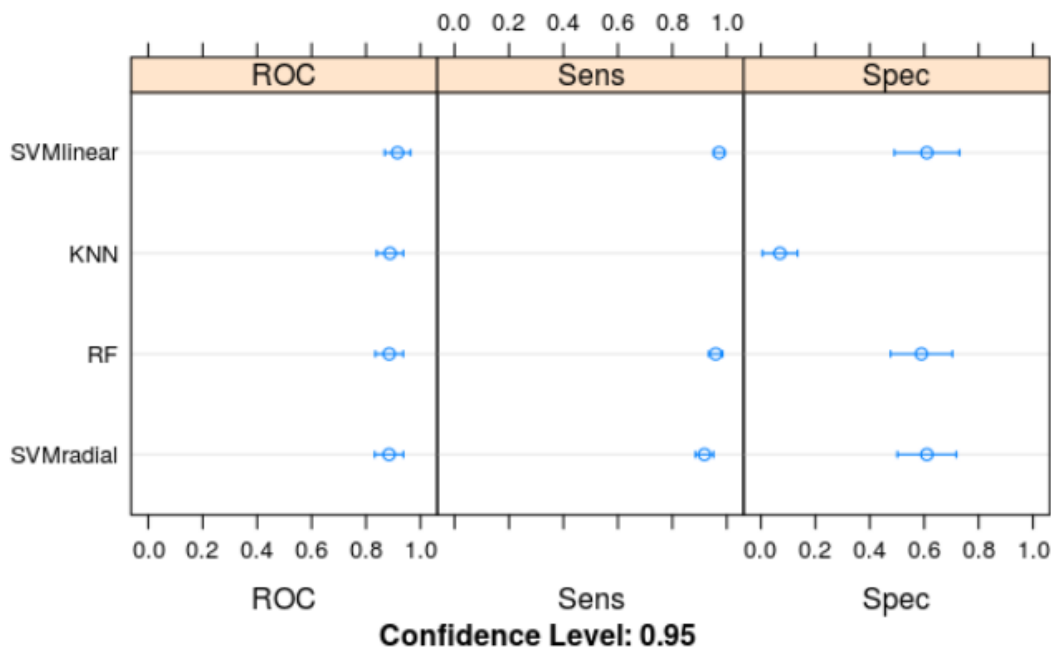


Figura 4.7: Representación gráfica de los diagramas de error de las métricas AUC-ROC, sensibilidad y especificidad para los cuatro modelos generados para la clasificación de gliomas mutantes y no mutantes en IDH. Las tres medidas toman valores de 0 a 1, siendo mejores, a efectos de desempeño del modelo, los valores más cercanos a 1.

En cuanto a la predicción de las clases de los datos de prueba, el contraste de las clases predichas con las clases reales se reflejó, nuevamente, en las medidas de exactitud y coeficiente *kappa* (tabla 4.5). En ellas se pudo observar la gran diferencia a efectos de calidad de predicción por parte del modelo generado por RF, con una **exactitud del 0,9**.

Resultaron especialmente llamativos los valores de ambas medidas para KNN puesto que se trata de un valor muy alto de exactitud para un valor de $kappa$ de 0. Sin embargo, estos resultados se explican en cuanto a que hay un gran desequilibrio entre la representación de ambas clases en la generación y evaluación del modelo. Puesto que los mutantes en IDH son mucho más numerosos que los no mutantes (con una relación aproximada de 4:1), este modelo obtiene valores muy altos de exactitud clasificando todos los tumores como mutantes, acertando así en el 80% de los casos.

Tabla 4.5: Exactitud y coeficiente kappa de los cuatro modelos de clasificación de gliomas mutantes y no mutantes en IDH. Medidas calculadas a partir de las predicciones realizadas en los datos de prueba.

	KNN	RF	SVMLlinear	SVMradial
Exactitud	0,8	0,9	0,8333	0,8333
Kappa	0	0,6667	0,4275	0,5098

En cuanto a las curvas ROC de los cuatro modelos, se puede observar un mejor desempeño reflejado en la AUC de los modelos generados por SVMLlinear y Random Forest. El valor más pequeño de la AUC-ROC correspondería a las predicciones del modelo generado por SVM radial (figura 4.8).

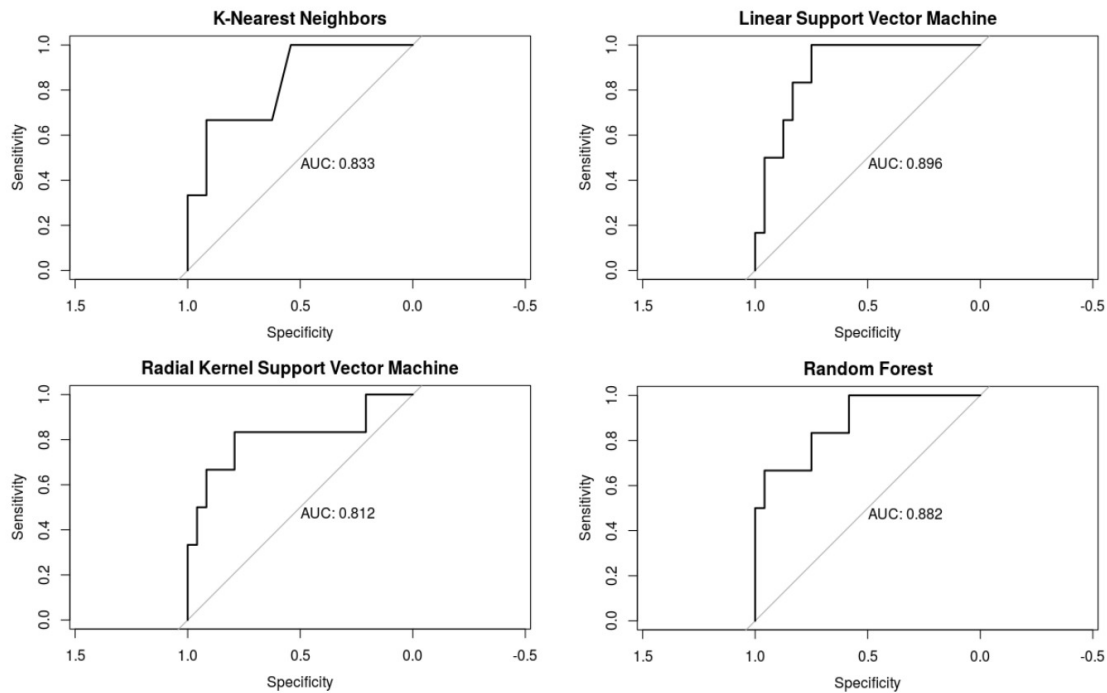


Figura 4.8: Curvas ROC del desempeño de los modelos de predicción del grado sobre los datos de prueba. Se incluye la AUC calculada a partir de cada curva ROC.

En base a estos resultados, el modelo generado mediante *Random Forest* fue, indiscutiblemente, el mejor para la clasificación de gliomas en función de su **estatus mutacional en IDH**.

5 Discusión

Este trabajo ha sido planteado con el objetivo de demostrar el potencial de la radiómica como una **herramienta informativa y predictiva** de características de alto interés biomédico como **biomarcador no invasivo** en general y de los gliomas difusos de grado bajo en particular. Dicho potencial ha sido ampliamente demostrado en tipos de tumores tan diversos como el glioblastoma [50] o el cáncer de pulmón [51], además de obtener prometedores resultados en LGG [52, 53].

En primer lugar, la aplicación de la plataforma *PyRadiomics* ha permitido la obtención de un enorme número de características radiómicas únicas de un número importante de pacientes de LGG. La disponibilidad de la colección empleada, así como la riqueza de datos de clínicos y moleculares ha facilitado la selección de cuatro variables categóricas de alto interés biomédico: El tipo histológico, el grado de los gliomas, el estatus de IDH y la codeleción de 1p19q, estos últimos marcadores de los tres perfiles moleculares propios de gliomas [2].

Como es habitual en los estudios radiómicos [38], la **alta dimensionalidad** de los datos ha condicionado la metodología de análisis empleada. En efecto, para llevar a cabo el estudio exploratorio de las variables radiómicas se ha recurrido al PCA, que ha sido particularmente útil para la detección de posibles outliers. Su aplicación, no obstante, no ha permitido vislumbrar ningún tipo de segregación / discriminación de los individuos en función de ninguno de los grupos de interés, indicando que la variabilidad contenida en la mayor parte de las características radiómicas no es relevante en la distinción de los grupos marcados.

Esta deducción es apoyada por los resultados de la aplicación de los métodos inferenciales. No en vano, la aplicación de múltiples test de la t de Student y ANOVA mostró diferencias significativas de muy pocas variables radiómicas para los grupos marcados. En concreto, **no se encontraron diferencias significativas** entre los grupos de gliomas con y sin **codeleción de 1p19q** y únicamente una variable radiómica, **la esfericidad de la región NET del tumor**, resultó presentar valores significativamente distintos entre los **gliomas de grado II y grado III**.

En el caso de la **mutación en IDH**, sin embargo, el número de variables radiómicas que difieren significativamente entre grupos **asciende a las 321 características**, estando representadas en este subconjunto las tres familias de características (forma, primer orden y texturas) y todas las modalidades de imagen y regiones de los tumores. Estas enormes diferencias son el reflejo de **considerables divergencias a nivel radiológico** y son consistentes con la **gran diferenciación molecular y de pronóstico** entre los gliomas mutantes en IDH y los gliomas *wild-type* [2, 54, 11].

Respecto al **tipo histológico**, las comparaciones binarias entre los tres grupos señala-

ron diferencias significativas en los pares astrocitomas-oligoastrocitomas (134 variables) y oligodendrogliomas-oligoastrocitomas (109 variables), pero no en el par astrocitomas-oligodendrogliomas. Sorprendentemente, la gran mayoría de las variables diferenciadas eran **comunes a ambos binomios** (95 características) apuntando a la segregación un grupo de gliomas compuesto por astrocitomas y oligodendrogliomas, por un lado, y uno formado únicamente por oligoastrocitomas, por otro lado.

Esta segregación resulta especialmente llamativa teniendo en cuenta que, a nivel histológico, los oligoastrocitomas muestran un **fenotipo intermedio o mixto** entre los fenotipos propios de astrocitomas (células similares a astrocitos) y oligodendrogliomas (células similares a oligodendrocitos), claramente diferenciados [1]. Incluso, se ha llegado a plantear que la práctica totalidad de gliomas etiquetados como oligoastrocitomas podrían ser realmente astrocitomas o oligodendrogliomas mal clasificados [55].

Es importante destacar, no obstante, que la gran mayoría de las características radiómicas significativamente diferenciadas en estos binomios corresponden a **características de textura**, que podrían estar reflejando diferencias en cuanto a la **homogeneidad de los tumores**. De esta manera, los astrocitomas y oligodendrogliomas, con una mayor homogeneidad histológica, podrían presentar valores similares para estas variables y muy diferentes respecto a los oligoastrocitomas, más heterogéneos al presentar regiones con diferentes características histológicas o, incluso, moleculares [56].

Respecto a los resultados del análisis supervisado, se generaron modelos predictivos multivariantes con el objetivo de obtener clasificadores de gliomas para el grado de estas lesiones (entre grados II y III) y el estatus de IDH (entre mutantes y *wild-type*).

En primer lugar, respecto a la gradación de LGGs, la aplicación del algoritmo de filtrado de características mRMR permitió obtener un subconjunto de características radiómicas potencialmente relevantes respecto a dicha variable categórica. Entre ellas, se encontró la única característica que había mostrado diferencias significativas en el análisis univariante, la esfericidad de la región NET. Si bien, en base al análisis univariante, este subconjunto de variables no parecía poder aportar una gran capacidad predictiva respecto al grado de los gliomas, la evaluación de los modelos generados en los datos de prueba ha revelado un desempeño aceptable. Las tasas de acierto o exactitud de los distintos modelos han tomado valores de 0,8 a 0,68, destacando el modelo generado por **glsrf** como el de mayor capacidad predictiva, con una **exactitud del 0,8065 y AUC-ROC del 0,842**. Este resultado es ligeramente inferior al único modelo publicado para la clasificación entre gliomas de grado II y de grado III, con un AUC-ROC del 0,9 [57]. Sin embargo, la falta de medida de la exactitud de dicho modelo impide una comparación más exhaustiva entre el desempeño de ambos. En cualquier caso, se puede considerar probado el **potencial predictivo del análisis radiómico** sobre los **gliomas de grados II y III**.

En segundo lugar, se generaron modelos predictivos con la intención de discriminar entre gliomas mutantes en IDH y gliomas *wild-type*. En este caso, dadas las enormes diferencias entre las clases encontradas en el análisis univariante, se esperaba un mejor desempeño

de los clasificadores. Sin embargo, existía un factor que podía llevar a ejecuciones pobres de los modelos: las clases estaban claramente desbalanceadas, con una relación de 4 a 1 entre mutantes y no mutantes. Este factor condicionó la generación de modelos, dando lugar a un modelo de KNN que clasificó a todos los individuos como mutantes en IDH. No obstante, el algoritmo *Random Forests* demostró una gran robustez frente a este desequilibrio entre clases, obteniendo su modelo **una exactitud del 0,9 y un AUC-ROC del 0,882** en una predicción muy semejante a la obtenida en un estudio publicado recientemente [58]. Precisamente, en este estudio se hizo uso del mismo método de filtrado de características (mRMR) y se obtuvo, mediante RF, un valor del AUC-ROC de 0,928, aportando validez la estrategia seguida en este trabajo.

Estos resultados ponen de manifiesto la potente capacidad del **análisis no invasivo radiómico** como herramienta predictiva de características de interés biomédico en LGG, únicamente obtenibles actualmente mediante técnicas altamente invasivas.

Sin embargo, existen aspectos muy susceptibles de ser mejorados en esta disciplina, como la falta de estandarización de nomenclaturas y métodos de extracción de características, o la disponibilidad de un escaso número de grandes colecciones de imagen médica. Es en estos aspectos donde se hace necesaria la voluntad, por parte de la comunidad científica, de adoptar una serie de medidas, principios y buenas prácticas que faciliten la disposición y reutilización de los datos generados. En este sentido, la publicación de los **principios FAIR** (encontrables, accesibles, interoperables y reusables) para el manejo y administración de datos públicos [59] constituye un prometedor conjunto de medidas para garantizar la disposición de unos **datos científicos libres, reutilizables y de calidad**.

La aplicación de estos principios, o de iniciativas semejantes, supondrá un enorme impulso a la radiómica y permitirá, con seguridad, que esta disciplina tome un papel relevante en la llamada **medicina de precisión**.

6 Conclusiones

Para finalizar este trabajo, se proponen las siguientes conclusiones:

1. La radiómica constituye un potente conjunto de métodos y herramientas con capacidad de extraer grandes volúmenes de información altamente valiosa a partir de imagen médica.
2. El análisis estadístico de las características radiómicas constituye una adecuada herramienta informativa y predictiva de características clínicas y moleculares de interés en gliomas de grado bajo.
3. La aparición temprana de una mutación en el gen de la Isocitrato Deshidrogenasa (IDH) determina enormemente las características clínicas, moleculares y radiológicas de los LGG.
4. La esfericidad del tumor sólido constituye un importante marcador del grado del glioma y, por tanto, de su pronóstico.
5. Los oligoastrocitomas constituyen un grupo de gliomas claramente diferenciados a nivel radiómico debido a su heterogeneidad histológica.
6. La combinación de métodos de filtrado de características y la generación de modelos de clasificación binaria multivariantes, constituye una potente herramienta de predicción de características obtenibles, hasta ahora, únicamente mediante pruebas altamente invasivas.
7. La combinación de métodos de filtrado de características y la generación de modelos de clasificación binaria multivariantes, constituye una potente herramienta de predicción de características obtenibles, hasta ahora, únicamente mediante pruebas altamente invasivas.

Bibliografía

- [1] Louis, D. N. *et al.* The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica* **131**, 803–820 (2016).
- [2] The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *New England Journal of Medicine* **372**, 2481–2498 (2015).
- [3] Zong, H., Verhaak, R. G. & Canoll, P. The cellular origin for malignant glioma and prospects for clinical advancements. *Expert Review of Molecular Diagnostics* **12**, 383–394 (2012).
- [4] Bray, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **68**, 394–424 (2018).
- [5] Schwartzbaum, J. A., Fisher, J. L., Aldape, K. D. & Wrensch, M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nature Clinical Practice Neurology* **2**, 494–503 (2006).
- [6] Louis, D. N. *et al.* The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica* **114**, 97–109 (2007).
- [7] Zülch, K. J. *Histological typing of tumours of the central nervous system / K.J. Zülch, in collaboration with pathologists in 14 countries* (World Health Organization Geneva, 1979).
- [8] Kleihues, P., Burger, P. C. & Scheithauer, B. W. The new who classification of brain tumours. *Brain Pathology* **3**, 255–268 (1993).
- [9] Kleihues, P. *et al.* The WHO Classification of Tumors of the Nervous System. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* **61**, 215–225 (2002).
- [10] Dimitrov, L., Hong, C. S., Yang, C., Zhuang, Z. & Heiss, J. D. New Developments in the Pathogenesis and Therapeutic Targeting of the IDH1 Mutation in Glioma. *International Journal of Medical Sciences* **12**, 201–213 (2015).
- [11] Turcan, S. *et al.* IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature* **483**, 479–483 (2012).
- [12] Ceccarelli, M. *et al.* Molecular Profiling Reveals Biologically Discrete Subsets and Pathways of Progression in Diffuse Glioma. *Cell* **164**, 550–563 (2016).

-
- [13] Suzuki, H. *et al.* Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nature Genetics* **47**, 458–468 (2015).
- [14] Laack, N. N., Sarkaria, J. N. & Buckner, J. C. Radiation Therapy Oncology Group 9802: Controversy or Consensus in the Treatment of Newly Diagnosed Low-Grade Glioma? *Seminars in Radiation Oncology* **25**, 197–202 (2015).
- [15] Reni, M., Mazza, E., Zanon, S., Gatta, G. & Vecht, C. J. Central nervous system gliomas. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* **113**, 213–234 (2017).
- [16] Muragaki, Y. *et al.* Low-Grade Glioma on Stereotactic Biopsy: How Often is the Diagnosis Accurate? *min - Minimally Invasive Neurosurgery* **51**, 275–279 (2008).
- [17] Laperriere, N., Zuraw, L. & Cairncross, G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiotherapy and Oncology* **64**, 259–273 (2002).
- [18] Oberheim Bush, N. A. & Chang, S. Treatment Strategies for Low-Grade Glioma in Adults. *Journal of Oncology Practice* **12**, 1235–1241 (2016).
- [19] Kaloshi, G. & Benouaich-Amiel, A. Temozolomide for low-grade gliomas. *Neurology* **7** (2007).
- [20] Wick, W. *et al.* Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation. *Neurology* **81**, 1515–1522 (2013).
- [21] Gulani, V., Calamante, F., Shellock, F. G., Kanal, E. & Reeder, S. B. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *The Lancet Neurology* **16**, 564–570 (2017).
- [22] Aerts, H. J. W. L. *et al.* Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nature Communications* **5**, 4006 (2014).
- [23] Buckler, A. J., Bresolin, L., Dunnick, N. R., Sullivan, D. C. & For the Group. Quantitative Imaging Test Approval and Biomarker Qualification: Interrelated but Distinct Activities. *Radiology* **259**, 875–884 (2011).
- [24] The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *New England Journal of Medicine* **365**, 395–409 (2011).
- [25] Hood, L. & Friend, S. H. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology* **8**, 184–187 (2011).
- [26] Gillies, R. J., Kinahan, P. E. & Hricak, H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* **278**, 563–577 (2016).
-

-
- [27] Puttick, S., Bell, C., Dowson, N., Rose, S. & Fay, M. PET, MRI, and simultaneous PET/MRI in the development of diagnostic and therapeutic strategies for glioma. *Drug Discovery Today* **20**, 306–317 (2015).
- [28] Dailett Hernández, J. L. A. & Trejo-Martínez, D. Resonancia Magnética Funcional (RMf): Principios y aplicaciones en Neuropsicología y Neurociencias Cognitivas. *Revista Neuropsicología Latinoamericana* **4**, 36–50 (2012).
- [29] Kim, H.-K., Lee, G. H. & Chang, Y. Gadolinium as an MRI contrast agent. *Future Medicinal Chemistry* **10**, 639–661 (2018).
- [30] Liu, X. *et al.* MRI contrast agent for targeting glioma: interleukin-13 labeled liposome encapsulating gadolinium-DTPA. *Neuro-Oncology* **18**, 691–699 (2016).
- [31] White, S. J., Hajnal, J. V., Young, I. R. & Bydder, G. M. Use of Fluid-Attenuated Inversion-Recovery Pulse Sequences for Imaging the Spinal Cord. *Magnetic Resonance in Medicine* **28**, 153–162 (1992).
- [32] Hyare, H., Thust, S. & Rees, J. Advanced MRI Techniques in the Monitoring of Treatment of Gliomas. *Current Treatment Options in Neurology* **19**, 11 (2017).
- [33] Bakas, S. *et al.* Advancing The Cancer Genome Atlas glioma MRI collections with expert segmentation labels and radiomic features. *Scientific Data* **4**, 170117 (2017).
- [34] Lambin, P. *et al.* Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *European Journal of Cancer* **48**, 441–446 (2012).
- [35] Zwanenburg, A., Leger, S., Vallières, M. & Löck, S. Image biomarker standardisation initiative. *arXiv:1612.07003 [cs]* (2016). ArXiv: 1612.07003.
- [36] Kumar, V. *et al.* Radiomics: the process and the challenges. *Magnetic Resonance Imaging* **30**, 1234–1248 (2012).
- [37] Lambin, P. *et al.* Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology* **14**, 749–762 (2017).
- [38] Rizzo, S. *et al.* Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *European Radiology Experimental* **2**, 36 (2018).
- [39] Clark, K. *et al.* The Cancer Imaging Archive (TCIA): Maintaining and Operating a Public Information Repository. *Journal of Digital Imaging* **26**, 1045–1057 (2013).
- [40] Patyk, M. *et al.* Radiomics – the value of the numbers in present and future radiology. *Polish Journal of Radiology* **83**, 171–174 (2018).
- [41] Bullmore, E. *et al.* Wavelets and functional magnetic resonance imaging of the human brain. *NeuroImage* **23**, S234–S249 (2004).
-

-
- [42] Osadebey, M. E., Pedersen, M., Arnold, D. L. & Wendel-Mitoraj, K. E. Blind blur assessment of MRI images using parallel multiscale difference of Gaussian filters. *BioMedical Engineering OnLine* **17**, 76 (2018).
- [43] Johnstone, I. M. & Titterington, D. M. Statistical challenges of high-dimensional data. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* **367**, 4237–4253 (2009).
- [44] Parmar, C., Grossmann, P., Bussink, J., Lambin, P. & Aerts, H. J. W. L. Machine Learning methods for Quantitative Radiomic Biomarkers. *Scientific Reports* **5**, 13087 (2015).
- [45] Cortes, C. & Vapnik, V. Support-vector networks. *Machine Learning* **20**, 273–297 (1995).
- [46] Breiman, Leo (last). Random Forests. *Machine Learning* **45**, 5–32 (2001).
- [47] Cover, T. & Hart, P. Nearest neighbor pattern classification. *IEEE Transactions on Information Theory* **13**, 21–27 (1967).
- [48] Bakas, S. *et al.* GLISTRboost: Combining Multimodal MRI Segmentation, Registration, and Biophysical Tumor Growth Modeling with Gradient Boosting Machines for Glioma Segmentation. In Crimi, A., Menze, B., Maier, O., Reyes, M. & Handels, H. (eds.) *Brainlesion: Glioma, Multiple Sclerosis, Stroke and Traumatic Brain Injuries*, vol. 9556, 144–155 (Springer International Publishing, Cham, 2016).
- [49] Rathore, S. *et al.* Radiomic signature of infiltration in peritumoral edema predicts subsequent recurrence in glioblastoma: Implications for personalized radiotherapy planning. *Journal of Medical Imaging* **5**, 1 (2018).
- [50] Artzi, M., Bressler, I. & Ben Bashat, D. Differentiation between glioblastoma, brain metastasis and subtypes using radiomics analysis: Radiomics Classification of Brain Tumors. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* (2019).
- [51] Wei, H. *et al.* Application of computed tomography-based radiomics signature analysis in the prediction of the response of small cell lung cancer patients to first-line chemotherapy. *Experimental and Therapeutic Medicine* (2019).
- [52] Liu, X. *et al.* A radiomic signature as a non-invasive predictor of progression-free survival in patients with lower-grade gliomas. *NeuroImage: Clinical* **20**, 1070–1077 (2018).
- [53] Lu, C.-F. *et al.* Machine learning-based radiomics for molecular subtyping of gliomas. *Clinical Cancer Research* **9** (2018).
-

-
- [54] Yan, H. *et al.* IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *The New England Journal of Medicine* **9** (2009).
- [55] Sahm, F. *et al.* Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathologica* **128**, 551–559 (2014).
- [56] Wilcox, P. *et al.* Oligoastrocytomas: throwing the baby out with the bathwater? *Acta Neuropathologica* **129**, 147–149 (2015).
- [57] Su, C. *et al.* Radiomics based on multicontrast MRI can precisely differentiate among glioma subtypes and predict tumour-proliferative behaviour. *European Radiology* **29**, 1986–1996 (2018).
- [58] Wu, S., Meng, Jin, Yu, Qi, Li, Ping & Fu, Shen. Radiomics-based machine learning methods for isocitrate dehydrogenase genotype prediction of diffuse gliomas. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* **8** (2019).
- [59] Wilkinson, M. D. *et al.* The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Scientific Data* **3**, 160018 (2016).
- [60] Avanzo, M., Stancanello, J. & El Naqa, I. Beyond imaging: The promise of radiomics. *Physica Medica* **38**, 122–139 (2017).
- [61] Benjamini, Y. & Hochberg, Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)* **57**, 289–300 (1995).
- [62] Carabenciov, I. D. & Buckner, J. C. Controversies in the Therapy of Low-Grade Gliomas. *Current Treatment Options in Oncology* **20**, 25 (2019).
- [63] Cohen, J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educational and Psychological Measurement* **20**, 37–46 (1960).
- [64] Collins, C. M. *Electromagnetics in Magnetic Resonance Imaging Physical Principles, Related Applications, and Ongoing Developments* (IOP Publishing, 2016).
- [65] De Jay, N. *et al.* mRMRe: an R package for parallelized mRMR ensemble feature selection. *Bioinformatics* **29**, 2365–2368 (2013).
- [66] Ding, C. & Peng, H. Minimum Redundancy Feature Selection from Microarray Gene Expression Data. *Computational Systems Bioinformatics* **8** (2003).
- [67] Erickson, B. J., Korfiatis, P., Akkus, Z. & Kline, T. L. Machine Learning for Medical Imaging. *RadioGraphics* **37**, 505–515 (2017).
-

-
- [68] Fawcett, T. An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition Letters* **27**, 861–874 (2006).
- [69] Ganguly, D., Chakraborty, S., Balitanas, M. & Kim, T.-h. Medical Imaging: A Review. In Kim, T.-h., Stoica, A. & Chang, R.-S. (eds.) *Security-Enriched Urban Computing and Smart Grid*, vol. 78, 504–516 (Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2010).
- [70] van Griethuysen, J. J. *et al.* Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Research* **77**, e104–e107 (2017).
- [71] Hanchuan Peng, Fuhui Long & Ding, C. Feature selection based on mutual information criteria of max-dependency, max-relevance, and min-redundancy. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* **27**, 1226–1238 (2005).
- [72] Hartmann, W. M. Dimension Reduction vs. Variable Selection. In Hutchison, D. *et al.* (eds.) *Applied Parallel Computing. State of the Art in Scientific Computing*, vol. 3732, 931–938 (Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2006).
- [73] Kuhn, M. Building Predictive Models in *R* Using the **caret** Package. *Journal of Statistical Software* **28** (2008).
- [74] Limkin, E. J. *et al.* Promises and challenges for the implementation of computational medical imaging (radiomics) in oncology. *Annals of Oncology* **28**, 1191–1206 (2017).
- [75] McKinney, W. Data Structures for Statistical Computing in Python. *Proceedings of the 9th Python in Science Conference (SciPy 2010)* 6 (2010).
- [76] Parekh, V. S. & Jacobs, M. A. Deep learning and radiomics in precision medicine. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development* **4**, 59–72 (2019).
- [77] Perry, A. & Wesseling, P. Histologic classification of gliomas. In *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 134, 71–95 (Elsevier, 2016).
- [78] Rao, J. S. Molecular mechanisms of glioma invasiveness: the role of proteases. *Nature Reviews Cancer* **3**, 489–501 (2003).
- [79] Rasmussen, B. K. *et al.* Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I–IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry. *Journal of Neuro-Oncology* **135**, 571–579 (2017).
- [80] Robin, X. *et al.* pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics* **12**, 77 (2011).
- [81] Traverso, A., Wee, L., Dekker, A. & Gillies, R. Repeatability and Reproducibility of Radiomic Features: A Systematic Review. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* **102**, 1143–1158 (2018).
-

7 Reconocimientos

Este proyecto ha sido cofinanciado por la Consellería de Sanidad Universal y Salud Pública de la Generalitat Valenciana a través del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

8 Anexo I

Subconjuntos de características radiómicas filtradas por el método mRMR para los grupos definidos por el grado del tumor y por el estatus de IDH.

Grado del tumor	Estatus de IDH
WShape.original_shape_Sphericity NET.original_shape_Sphericity	WShape.original_shape_LeastAxis WShape.original_shape_Surface-VolumeRatio
NET.wavelet.LHH_firstorder_Skewness T1c.wavelet.LHH_glcm_Imc1	NET.wavelet.LLH_glcm_Idn T2.wavelet.HLH_glszm_SmallArea-LowGrayLevelEmphasis
T1c.wavelet.HLL_glcm_Correlation NET.wavelet.HHH_firstorder_Mean T1c.original_firstorder_Skewness	T2.original_glcm_Correlation FLAIR.wavelet.LLH_firstorder_Kurtosis NET.wavelet.HHL_gldm_Dependence-NonUniformity
ED.log.sigma.5.0.mm.3D_gldm_Small-DependenceLowGrayLevelEmphasis ED.wavelet.HLL_firstorder_Skewness	NET.wavelet.LLH_glrIm_ShortRun-LowGrayLevelEmphasis T2.wavelet.LHL_glcm_Idmn

9 Anexo II

Los script generados para la consecución de los objetivos de este trabajo pueden consultarse y descargarse en el siguiente enlace: <https://github.com/adlpecer/TFM>.