



**Universidad de Valladolid**



HOSPITAL UNIVERSITARIO  
RÍO HORTEGA

# Análisis de las características radiómicas de la resonancia magnética en glioblastomas y su relación con la progresión tumoral y supervivencia.

FACULTAD DE MEDICINA · UNIVERSIDAD DE VALLADOLID · HOSPITAL  
UNIVERSITARIO RIO HORTEGA · SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA

## GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Curso 2020-2021

**AUTOR:** Manuel García Galindo

**TUTOR:** Dr. Santiago Cepeda Chafra

**COTUTORA:** Dra. Rosario Sarabia Herrero



# **INDICE DE CONTENIDOS**

## **1. RESUMEN**

## **2. INTRODUCCION**

## **3. OBJETIVOS**

## **4. MATERIALES Y METODOS**

- 4.1. Diseño y población de estudio.
- 4.2. Adquisición de la imagen.
- 4.3. Procesamiento de la imagen.
- 4.4. Segmentación.
- 4.5. Análisis estadístico.

## **5. RESULTADOS**

- 5.1. Pacientes.
- 5.2. Selección de características.
- 5.3. Modelos de clasificación.
- 5.4. Análisis de supervivencia.
- 5.5. Calidad de nuestro estudio.

## **6. DISCUSION**

## **7. CONCLUSION**

## **8. AGRADECIMIENTOS**

## **9. BIBLIOGRAFÍA**

## **ANEXOS**

## **PÓSTER**

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** El GBM es el tumor cerebral primario más frecuente. Su agresividad le confiere un fatídico pronóstico. El objetivo de este estudio es aplicar la radiómica para obtener datos cuantitativos de la RM pre-quirúrgica con el fin de encontrar asociaciones entre las características de textura y la progresión tumoral y supervivencia global (OS) de estos pacientes.

**Materiales y Métodos:** Este estudio retrospectivo fue aprobado por el comité ético del HURH. Las imágenes de RM prequirúrgica de un total de 175 pacientes diagnosticados de GBM tratados con resección completa fueron procesadas para conseguir una muestra homogénea. Los tumores se segmentaron automáticamente mediante el software CaPtk para extraer las características radiómicas. Una vez obtenidas se elaboró un modelo de clasificación de OS con un punto de corte en 10 meses y otro modelo de PFS inferior de tres meses. Por último, se creó un modelo de regresión basado en RFS para predecir la supervivencia.

**Resultados:** Más de 15.000 características fueron extraídas. Se utilizaron las 11 mejores variables para el modelo OS mientras que solo 3 para PFS. Se obtuvo una precisión cerca del 75% para nuestro modelo OS y 95% para el PFS. RFS predijo a partir de las 12 mejores variables la mortalidad con un C-index de 66.3% y un Brier Score de 0.2.

**Conclusión:** este estudio demuestra que la RM preoperatoria de pacientes con GBM contiene información pronóstica a la que se puede acceder mediante análisis radiómico utilizando RFS.

**Palabras Clave:** Glioblastoma, radiómica, supervivencia, resonancia magnética.

## ABREVIATURAS

GBM: Glioblastoma.

HURH: Hospital Río Hortega.

OS: Overall Survival (Supervivencia Global).

PFS: Progression Free Survival (Supervivencia libre de progresión).

RFS: Random Forest Survival.

RM: Resonancia Magnética.

## INTRODUCCIÓN

El Glioblastoma (GBM) es el tumor cerebral primario más frecuente. Es una neoplasia caracterizada por su vascularización [22], heterogeneidad y capacidad para infiltrar la sustancia blanca adyacente. Estas características histopatológicas le confieren un carácter muy agresivo [19] y, por tanto, un ominoso pronóstico. La supervivencia se estima entre 10-14 meses [4,13]. Es más frecuente en varones entre los 45-70 años, y se suele localizar en los hemisferios cerebrales. Entre un 5-10% son multicéntricos, es decir, se originan en más de un lugar. Entre sus factores pronósticos podemos destacar aspectos clínicos: edad y estado funcional, o aspectos moleculares: metilación del promotor de 06-metilguanina DNA-metiltransferasa (MGTM), mutación de la isocitrato deshidrogenasa (IDH) o delección del brazo corto del cromosoma 1 (1p) y brazo largo del cromosoma 9 (9q) [25]. Actualmente el tratamiento de elección es la cirugía seguida del protocolo Stupp, el cual consiste en quimioterapia con temozolamida y radioterapia [29].

El análisis de las imágenes médicas juega un papel clave en el diagnóstico y tratamiento del GBM. Dicho análisis puede ayudar a valorar la progresión y planificar la cirugía. La resonancia magnética (RM) es la prueba diagnóstica más utilizada para diagnosticar los GBM, monitorizar su progresión y evaluar la respuesta al tratamiento. Las diferentes secuencias de RM estructurales, de difusión y perfusión, aportan información adicional y complementaria de gran valor diagnóstico y pronóstico [28]. Además, para los tumores cerebrales en concreto, es muy sensible para diferenciar el tipo de tejido, con excelente capacidad para visualizar los tejidos blandos, proporcionando información anatómica fundamental. Esta ventaja permite utilizar características convencionales como, por ejemplo, el volumen cerebral, donde el uso de características volumétricas derivadas de la RM está significativamente asociado y son predictivas de varias mutaciones de ADN relevantes para el cáncer y dirigidas a fármacos en el GBM [30]. Por otra parte, diferentes secuencias de imágenes pueden ser sensibles a componentes clave de la fisiología tumoral, como el flujo sanguíneo y densidad celular, y puede distinguir regiones del tumor que contiene diferentes dominios (por ejemplo: variaciones del flujo sanguíneo), que es probable que afecten al fenotipo y genotipo de células locales [31]. La sensibilidad y especificidad de la RM aumenta con el uso de contraste de gadolinio. El uso de contraste es una característica importante y útil en la evaluación de tumores cerebrales. La zona tumoral que realza con gadolinio define la región tumoral mejor perfundida con alta densidad de células tumorales, a la vez que indica una ruptura de la barrera hematoencefálica. Comparado con las imágenes sin contraste, las imágenes con contraste se utilizan a menudo para

proporcionar una delineación de los márgenes tumorales macroscópicos. De forma general, el tamaño tumoral observado en estas imágenes con contraste se utiliza para monitorizar la respuesta tumoral al tratamiento. Por lo tanto, los modelos radiómicos para el análisis de tumores cerebrales, a menudo se centran en secuencias post-contraste [31].

Esta capacidad para discriminar entre tejidos y el uso de medidas radiómicas permiten una identificación avanzada de los tumores y sus características. En comparación con el análisis de imágenes convencional, los enfoques de análisis de textura 3D permiten una mejor discriminación entre necrosis y edema versus tumor sólido, lo que aumenta la especificidad y sensibilidad de la caracterización de tumores cerebrales [30]. La heterogeneidad tumoral, especialmente en las resonancias magnéticas, sigue siendo un factor importante para determinar el pronóstico del paciente. La identificación de características de heterogeneidad y otras permiten realizar evaluaciones pronósticas.

La radiómica es un campo emergente que traduce las imágenes médicas en datos cuantitativos aplicando un conjunto de algoritmos de extracción de características de textura para definir el fenotipo del tumor [19, 30, 31]. Las características cuantitativas extraídas son típicamente dentro de un ROI (región de interés) o VOI (volumen de interés), que puede incluir todo el tumor o regiones específicas dentro de él [31]. Dos ventajas de la radiómica son: 1) No es invasiva, y 2) Evalúa la totalidad del tumor visible y cualquier heterogeneidad intratumoral del GBM [19]. En los últimos años, la radiómica ha ganado terreno como método en el que se pueden predecir y asociar los resultados clínicos de muchos pacientes con cáncer como el GBM, el cáncer de mama o el cáncer de cabeza y cuello [30]. Se puede utilizar cualquier imagen médica para derivar características radiológicas y asociarlas con valor clínico como el diagnóstico de la enfermedad, la progresión y la supervivencia general. En pocas palabras, la radiómica permite identificar, diagnosticar y establecer modelos de predicción de la respuesta del paciente a través de técnicas avanzadas de procesamiento de imágenes médicas [30]. Aunque la radiómica puede emplearse para todo tipo de imagen médica, en este estudio vamos a emplear únicamente imágenes obtenidas por RM.

La radiómica tiene tres componentes clave: 1) imagen, 2) análisis, y 3) validación [30]. El procesamiento de la imagen se puede dividir en dos fases: una primera fase de adquisición mediante diversos procesos físicos, parámetros de detección y algoritmos de reconstrucción para crear una imagen del paciente en dos o tres dimensiones; y por último una segunda fase de segmentación en la cual se segmentan únicamente las

áreas o volúmenes de interés para centrarse en la superficie tumoral [30]. A continuación, se aplica un conjunto de datos del paciente y se analiza a través de diferentes algoritmos en busca de características de importancia estadística. El objetivo del análisis radiómico es encontrar características únicas para permitir un mejor enfoque para tomar decisiones clínicas mejor fundamentadas. Los métodos pueden variar desde medidas de primer orden basado en histogramas, segundo orden basado en matrices de coocurrencia, hasta análisis de textura de orden superior basado en matrices para RM [30]. Se ha demostrado que los análisis de textura tienen poder pronóstico en el GBM [4,19,25,30]. Por último, una vez que se ha obtenido una característica de una imagen debe validarse con otra cohorte diferente del conjunto de características originales. A continuación, se resume las distintas etapas para la obtención de los datos radiómicos [32]:

1. Segmentación de la imagen: la delimitación de la región de interés (ROI) en dos dimensiones (2D) o del volumen de interés (VOI) en tres dimensiones (3D), es el primer paso crucial. Los ROI/VOI definen la región en la que se calculan las características radiómicas. La segmentación puede realizarse de forma manual, semiautomática o automática. La evidencia científica recomienda la segmentación automática como mejor opción, puesto que, tanto la forma manual como semiautomática, además de emplear mucho tiempo por parte del investigador, pueden introducir un sesgo de observador. En consecuencia, los estudios que utilicen segmentación manual o semiautomática deberían realizar evaluaciones de reproducibilidad inter-observador y excluir las características no reproducibles.
2. Procesado de la imagen: representa el intento de homogenizar las imágenes de las que se extraerán las características radiómicas posteriormente. Es muy importante anotar cada paso del procesamiento para asegurar la reproducibilidad del método empleado. La RM proporciona datos no isotrópicos con la necesidad de distintos enfoques de interpolación. También se debe interpolar el ROI/VOI. El último paso del procesamiento es la discretización de intensidades de imagen dentro de ROI/VOI. La discretización consiste en agrupar los valores originales según intervalos de rango específicos; el procedimiento es conceptualmente equivalente a la creación de un histograma. Este paso es necesario para realizar el cálculo de las características. Tres parámetros caracterizan la discretización: el rango de la cantidad discretizada (número de contenedores multiplicado por el ancho del contenedor), el número de contenedores y su ancho (tamaño).
3. Extracción de características: cálculo de las características donde se utilizan descriptores para cuantificar los niveles de gris dentro del ROI/VOI.

4. Selección de características/reducción de la dimensión: este paso es fundamental para generar resultados válidos y generalizables. El primer paso es excluir las características no reproducibles. El segundo paso es seleccionar las variables más relevantes.

Aunque la radiómica ha demostrado su potencial para el diagnóstico y predicción pronóstica en numerosos estudios, el campo se enfrenta a varios desafíos. La brecha existente entre el conocimiento y las necesidades clínicas dan como resultado estudios que carecen de utilidad clínica. En caso de que una pregunta clínicamente relevante sea considerada, la reproducibilidad de los estudios radiómicos es a menudo deficiente, debido a la falta de estandarización, informes insuficientes, o códigos y datos de fuente abierta limitados. Además, la falta de validación adecuada y el consiguiente riesgo de falsos positivos en los resultados, dificultan la traducción a la práctica clínica. Además, los estudios radiómicos se basan a menudo en datos recopilados retrospectivamente y, por lo tanto, tienen un bajo nivel de evidencia y sirven principalmente como prueba de concepto [32].

## OBJETIVOS

El objetivo de este estudio es describir la relación entre las características radiómicas de la RM preoperatoria y el comportamiento del GBM en relación a su supervivencia. Dentro de nuestros objetivos no solo es explorar la supervivencia global (OS: Overall Survival), sino también la supervivencia libre de progresión (PFS: Progression Free Survival).

## MATERIALES Y MÉTODOS

Previamente, se realizó una revisión bibliográfica en las plataformas de *Google Scholar* y *Pubmed*. Las palabras clave utilizadas para la búsqueda se representan en la Figura 1. Los operadores booleanos aplicados han sido “AND” para aquellos términos escogidos y “OR” para los que podrían contener alguno de los distintos conceptos elegidos. Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

### a. Criterios de inclusión

- Estudios publicados en los últimos 6 años (2015-2021).

### b. Criterios de exclusión

- Estudios publicados antes del 2015.
- Estudios en idioma diferente al castellano o inglés.

## PALABRAS CLAVE

- Glioblastoma(s).
- Radiomic(s)
- Texture.
- Overall Survival.
- Progression.
- Progression Free Survival.
- MRI.
- Magnetic Resonance Imaging.

**Figura 1. Palabras Clave.**

Aplicando dichos criterios se encontró lo representado en la Figura 2.

Hemos analizado la calidad de los artículos seleccionados [1-28] en base a dos escalas: QUADAS 2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) [48], y Radiomic Quality Score (RQS) (véase Anexo 6) [49]. En el Anexo 8 se muestra una tabla resumen de los artículos que han formado parte de nuestra revisión. Para cerciorar la calidad de este estudio, lo hemos valorado en la RQS que se muestra en el apartado de resultados.

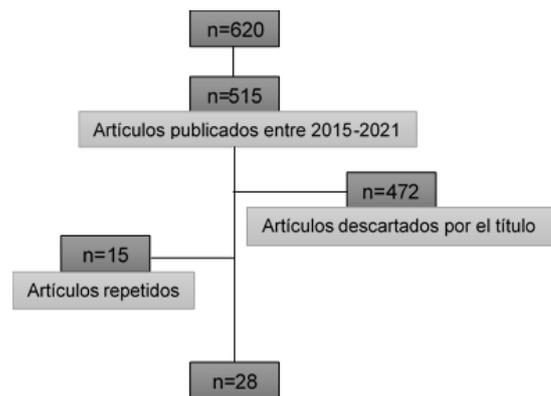


Figura 2. Selección de artículos. Revisión bibliográfica.

### Diseño y población del estudio

Conforme a los objetivos mencionados en el apartado anterior se ha propuesto la realización de este estudio observacional retrospectivo basado en una serie de casos.

La población estudiada está dividida en pacientes atendidos en el servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (HURH) entre enero de 2019 y enero de 2020. Los datos relevantes han sido recogidos de los registros electrónicos en las historias clínicas de dichos pacientes, respetando en todo momento la confidencialidad y teniendo en cuenta los aspectos éticos al respecto siguiendo el protocolo de Helsinki. El proyecto cuenta con el consentimiento informado de los pacientes y ha sido aprobado por el comité ético del HURH (véase Anexo 9: Informe del Comité Ético). Además, se han utilizado datos de pacientes que provienen de bases de datos de acceso público y gratuito, siendo éstas: BRATS (Multimodal Brain Tumor Segmentation) Challenge 2020 [34,35,36] y TCIA (The Cancer Imaging Archive) [37]. De esta última, los datos han sido recogidos de las plataformas Ivy Glioblastoma Atlas Project (Ivy-GAP) [40], y The Cancer Genome Atlas Glioblastoma Multiforme (TCGA-GBM) [41].

Se siguieron los siguientes criterios de selección:

#### a. Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de GBM.
- Pacientes con resonancia magnética (RM) prequirúrgica con todas sus secuencias estructurales: T1, T2, T1 con contraste (T1c) y FLAIR (recuperación de inversión atenuada de fluido).
- Pacientes con resección total o casi total del tumor (más del 95% del volumen tumoral captante).

b. Criterios de exclusión

- Pacientes sin estudio de RM prequirúrgico o estudios incompletos.
- Pacientes en los cuales la presencia de artefactos en RM imposibilita su adecuada interpretación y análisis.

Adquisición de la imagen de RM

Para el estudio preoperatorio de los pacientes seleccionados del HURH se utilizó una 1.5 T MRI scanner (Signa HDxt; GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). Las secuencias de RM incluyeron axial T1-weighted (T1W) y post-contraste (T1WC) con los siguientes parámetros: TR= 7.98 ms; TE = 2.57 ms; FOV = 220 x 220 mm; matrix = 512 x 512; grosor de corte = 1 mm. Axial T2-weighted (T2W) fast spin-echo: TR= 5220 ms; TE= 96.12 ms. Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR): TR= 8002 ms; TE = 130.27 ms.

Las imágenes de RM obtenidas de BRATS 2020 provenían de diferentes proveedores con diferente intensidad de campo (1.5T y 3T) e implementaciones de las secuencias de imágenes (por ejemplo: 2D o 3D). Todas las imágenes comparten las siguientes características: T1-weighted (T1-w): adquisición sagital o axial 2D con un grosor entre 1-6 mm. T1c: T1-weighted con contraste de gadolinio con adquisición en 3D y un tamaño de vóxel isotrópico de 1 mm. T2: imagen axial con un grosor de corte entre 2-6 mm, y FLAIR: imagen axial, coronal o sagital en 2D con un grosor entre 2-6mm.

Para homogeneizar estos datos, BRATS realiza un co-registro de los volúmenes de cada sujeto en T1c y vuelve a muestrear todas las imágenes a una resolución de 1 mm isotrópico en una orientación axial estandarizada con interpolación lineal. Utiliza un modelo de registro rígido con métricas de similitud de información automática implementadas en ITK (“VersorRigid3DTrasnform” con métrica de similitud de “MattesMutualInformation”). Todas las imágenes fueron sometidas al “Skull stripping” (eliminación de los huesos del cráneo) <sup>[50]</sup>.

Con respecto a las imágenes procedentes de TCIA, fueron igualmente co-registradas de acuerdo a un atlas común y se aplicó el “Skull stripping” <sup>[51]</sup>.

Procesamiento de la imagen

Para extraer las características radiómicas de la RM ha sido necesario llevar a cabo una serie de procedimientos sobre las imágenes clínicas, con el fin de que la extracción se realizara de una forma homogénea para todos los estudios de imagen.

Todos nuestros pacientes cuentan con imágenes de RM prequirúrgica con las siguientes secuencias: T1, T2, T1c y FLAIR. Cada una de las secuencias ha sido procesada de manera independiente. Para el procesamiento se ha utilizado el software CaPtk (versión 1.8.1. Center of Biomedical Image Computing & Analytics, CBICA. Pensilvania, Estados Unidos) [38,39], un software totalmente gratuito y disponible para toda la comunidad científica y no científica.

Durante el procesamiento con CaPtk se ha llevado a cabo una sucesión de procesos para, posteriormente, poder extraer las características radiómicas de forma más exacta y con la mínima probabilidad de error. El primer paso fue realizar un co-registro entre las distintas secuencias de RM para compensar las diferencias espaciales producidas durante la adquisición de las imágenes. Seguido de un “resampling”, el cual se fundamenta en ajustar todas las secuencias de todos los pacientes a una misma dimensión de los vóxeles (1x1x1 mm). A continuación, se han eliminado los artefactos más llamativos como el propio movimiento o variaciones provocados durante el momento de adquisición de la imagen. El siguiente paso es el denominado “Skull stripping”, este paso consiste en eliminar de la imagen los huesos del cráneo, de manera que queda totalmente aislado todo el parénquima cerebral. De esta forma se garantiza una mejor precisión a la hora de obtener las propiedades radiómicas, y como consecuencia, un resultado más cercano a la realidad. El último paso de este procesamiento consta en un proceso de normalización con el objeto de que la intensidad de la imagen sea lo más homogénea posible.

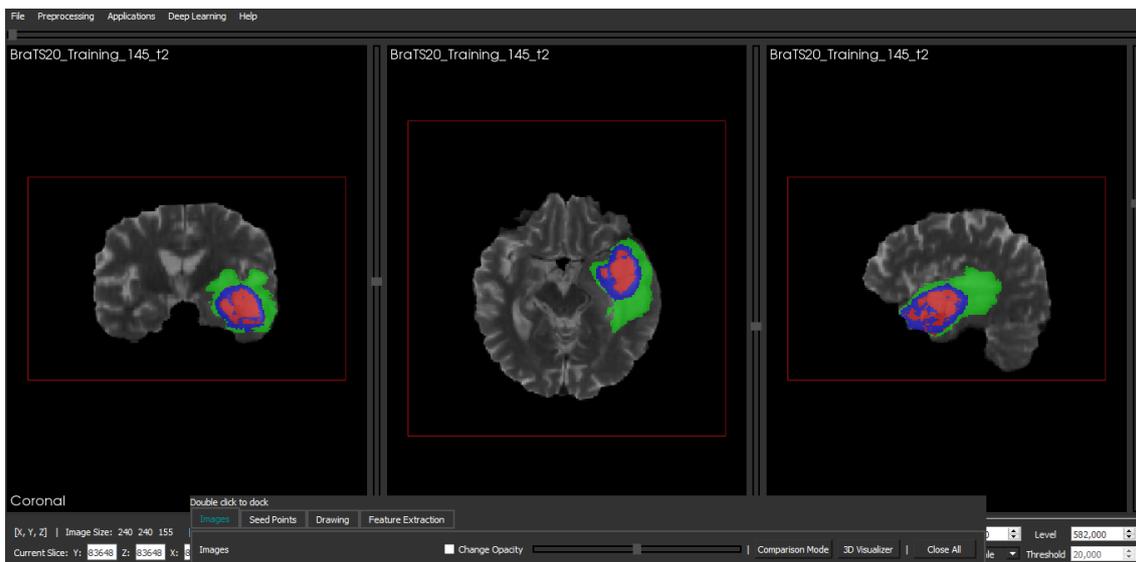
Las imágenes que provienen de bases de datos ya contaban con todos estos procedimientos realizados, por lo que, en dichos pacientes, solo se ha realizado la siguiente fase de segmentación.

### Segmentación

Una vez que las imágenes han sido procesadas y equiparadas en el mismo formato realizamos sobre ellas el proceso o fase de segmentación para el cual también fue utilizado el CaPtk. El método que hemos utilizado a través de este software es el algoritmo de segmentación automática denominado Glistr-Boost [42]. En primer lugar, el programa incorpora un modelo para segmentar la RM en etiquetas de tumor y tejidos sanos. En segundo lugar, emplea una estrategia bayesiana probabilística para refinar el tejido tumoral y segmentarlo en función de las estadísticas de intensidad específicas del paciente.

Cada imagen fue dividida en base a tres zonas diferentes del GBM que constituyen los tres VOIs (volúmenes de interés) de los cuales extraeríamos las características radiómicas. Dichos VOIs son:

1. Volumen de necrosis.
2. Volumen de edema peri tumoral.
3. Volumen de tumor activo.



**Figura 3. Fase de segmentación:** la imagen muestra una secuencia T2 de resonancia magnética en tres proyecciones distintas. En ella se puede observar los tres VOIs de los que se extraerán las características radiómicas: 1) Rojo: necrosis, 2) Verde: zona peri tumoral; y 3) Azul: Tumor activo.

De cada una de los tres VOIs obtenidos se procedió a extraer las características radiómicas, entre las cuales se encontraban las siguientes variables:

- Forma.
- Morfología.
- Primer orden.
- Textura y “lattice computation” (véase *Anexo 1*).

### Análisis estadístico

Como primer paso, se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables disponibles en el total de la muestra. La distribución de las variables se evaluó mediante el test normalidad de Shapiro - Wilk. La comparación entre las medianas de supervivencia y los grupos de los cuales provienen los pacientes (HURH, Bases de datos Públicas) se realizó mediante el test de la U de Mann-Whitney. Dicho análisis se realizó utilizando el programa R version 4.0.5 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Tras haber obtenido todos los datos de las características radiómicas, hemos tenido que llevar a cabo un procesamiento de los mismos con el fin de utilizar los datos más relevantes para el estudio.

En un primer paso de selección, hemos eliminado todas las características con más del 5% de datos perdidos. Nos referimos a “dato perdido” como a la ausencia de un valor para una variable cualquiera en un VOI determinado. Tras este primer paso, calculamos el valor medio para cada variable, y asignamos dicho valor medio a todos los datos perdidos de las variables seleccionadas, lo que se conoce como imputación de datos perdidos. A continuación, realizamos una transformación de los datos mediante un proceso de normalización de forma que cada variable esté comprendida entre 0 y 1. Por último, hemos reducido los datos en base a un filtro formado por dos pasos:

- Primer paso: cálculo del coeficiente de Spearman. Todas aquellas variables con un valor de  $p$  menor a 0.01 fueron eliminadas.
- Segundo paso: algoritmo de selección de características denominado Fast Correlation Based Filter (FCBF): medida basada en la entropía, que también identifica la redundancia debido a correlaciones por pares entre características <sup>[44]</sup>.

Después de finalizar el procesado de los datos, obtuvimos las características definitivas válidas con las que crear nuestro modelo predictivo. Este modelo está fundamentado en métodos de “machine learning” de clasificación para los cuales hemos utilizado distintos modelos: Random forest (combinación de árboles predictores tal que cada árbol depende de los valores de un vector aleatorio probado independientemente y con la misma distribución para cada uno de estos) y Naive Bayes (clasificador bayesiano), para crear una clasificación de supervivencia global (OS) dividiendo a los pacientes en OS inferior o superior a 10 meses en función de las variables seleccionadas. Este modelo fue validado mediante dos procedimientos distintos; 1) 10-Folds-Cross-Validation <sup>[46]</sup>, y 2) Random Sampling <sup>[47]</sup>. Este modelo se aplicó en los 175 pacientes.

Por otra parte, se creó otro modelo de clasificación para estimar la supervivencia libre de progresión (PFS) utilizando el mismo procedimiento de selección (FCBF) y validación. Para valorar la progresión tumoral se utilizaron todas las imágenes de control durante el seguimiento de los pacientes y se validó en base a los criterios RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group) (véase Anexo 5). Tan solo 33 pacientes contaban con la fecha de última progresión tumoral, y es en ellos donde se aplica este modelo, que clasifica a los pacientes en aquellos con un PFS menor a 3 meses y aquellos con PFS mayor a 3 meses.

Por último, hemos realizado un análisis de supervivencia mediante un modelo de regresión basado en Random Forest Survival (RFS) <sup>[43]</sup>, un paquete en R (entorno y lenguaje de programación con enfoque al análisis estadístico) que proporciona un conjunto de funciones para el cálculo eficiente de las curvas de error de predicción; concretamente el paquete RandomForest SRC, donde se ha utilizado la variable “Hunting algorithm-VIMP” para seleccionar las mejores variables para el modelo. Hemos realizado este modelo en la cohorte de entrenamiento para lo cual hemos tenido que volver a muestrear la cohorte con el fin de excluir a los pacientes censurados. Definimos “paciente censurado” a aquel que ha completado el tiempo de estudio sin que ocurra el evento de interés, en nuestro caso, aquellos que no han fallecido. A partir de esta nueva cohorte hemos elaborado nuestro modelo de Random Forest que cuenta con un total de 500 árboles de decisión donde el método de división utilizado ha sido el *LogRank Score* (Véase Anexo 2).

El error fue evaluado usando el C-Index (concordance index), que se refiere a la probabilidad de que, para un par de muestras asignadas al azar, la muestra con la predicción de riesgo más alto experimente el evento antes que la muestra con el riesgo más bajo. Hemos calculado el C-index a partir del “Error Rate” o tasa de error que nos ofrece el programa. De forma que:  $C\text{-index} = 1 - \text{Error Rate}$ . A partir de estos datos, hemos obtenido las curvas OOB (out of bag) de supervivencia y el Brier Score (función de puntuación estrictamente adecuada o una regla de puntuación estrictamente adecuada que mide la precisión de las predicciones probabilísticas, de forma que cuanto menor sea el valor del Brier Score más preciso será la predicción). Para finalizar hemos corroborado los resultados en la cohorte de validación. El software utilizado fue Orange (versión 3.28. Liubiana, Eslovenia) <sup>[45]</sup>.

## RESULTADOS

### Pacientes

Siguiendo el proceso de selección hemos recogido una muestra total formada por 175 pacientes, 22 de los cuales pertenecen al HURH. Los 153 restantes proceden de las bases de datos mencionadas previamente; 119 de ellos pertenecen al BRATS 2020 y los 34 restantes al TCIA (Ivy-GAP más TCGA-GBM).

La edad media de los pacientes en el total de la muestra fue de  $60.07 \pm 11.45$  años. La mediana de supervivencia global (OS) en la muestra fue 385 días y un rango intercuartílico (IQR) de 381 días; la mediana de la supervivencia libre de progresión (PFS) fue de 194 (IQR = 257). La mediana de OS de los pacientes seleccionados en el HURH fue de 451 (IQR = 307); la PFS fue 298 días (IQR = 264); mientras que, en los

pacientes de las bases de datos públicas, la mediana de OS fue de 375 días (IQR = 416) y la PFS fue de 172 días (IQR = 106). No se encontraron diferencias significativas de las medianas de edad y OS entre los grupos de pacientes (HURH, Bases de datos públicas).

Por último, la muestra total se sometió a un proceso de división aleatoria para obtener dos cohortes: una cohorte de validación formada por 52 pacientes y una cohorte de entrenamiento conformada por 123 pacientes.

### Selección de características

Más de 15.000 características radiómicas fueron extraídas en el proceso de segmentación. Tras la limpieza de los datos perdidos y el proceso de imputación obtuvimos 13.265 características. Después de emplear el coeficiente de Spearman las variables radiómicas fueron simplificadas en 105 características.

### Modelos de clasificación

Los modelos empleados son: Naive Bayes y Random Forest. Los resultados de la clasificación de supervivencia (OS) (n=175) se muestran en el *Anexo 3*. Las variables seleccionadas fueron las 11 mejores (Tabla 6, véase *Anexo 4*). Por otro lado, los resultados fueron validados mediante dos procedimientos distintos (véase *Anexo 3*); indicando una precisión cercana al 75%.

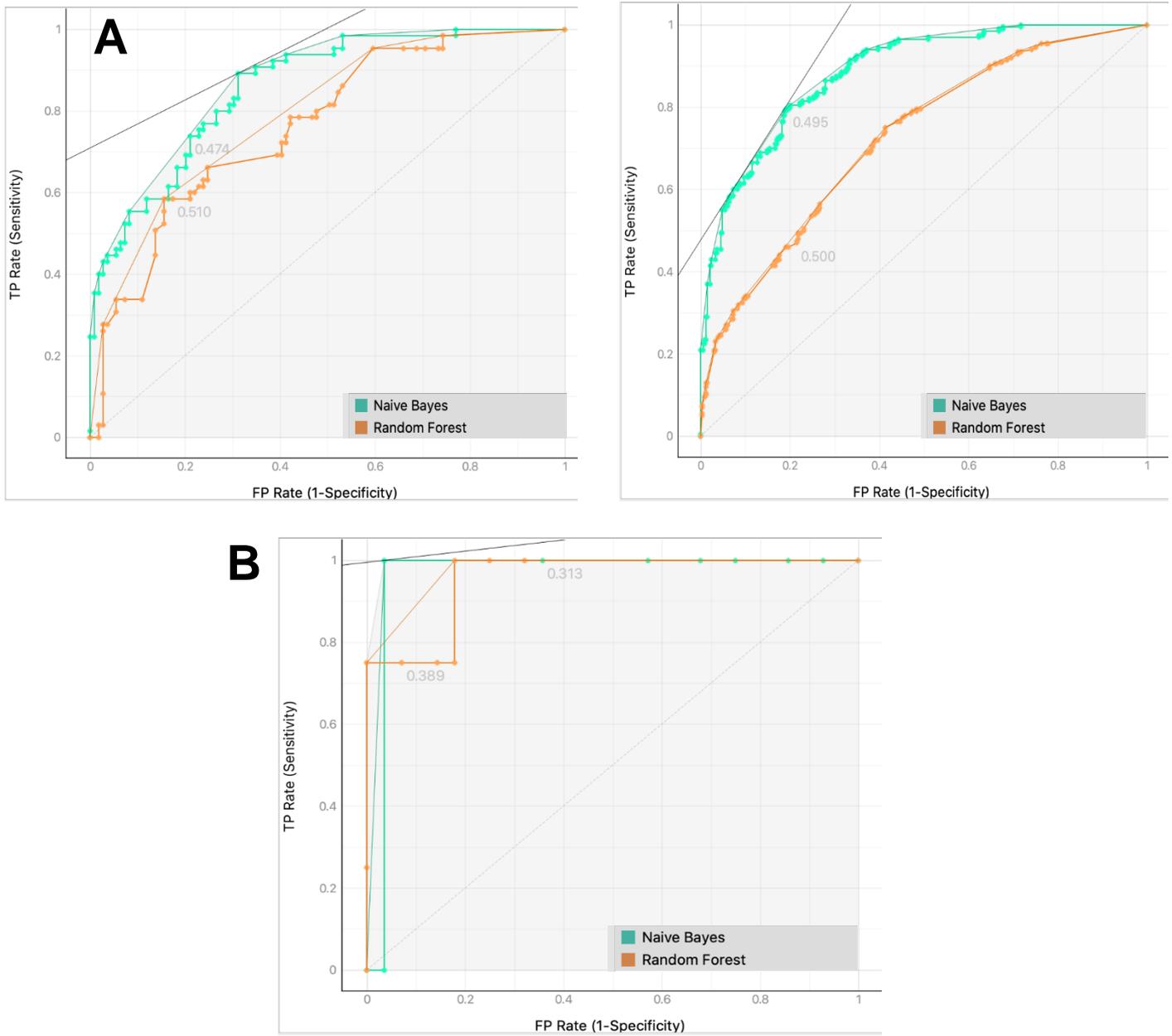
Por otra parte, se creó otro modelo de clasificación basado en supervivencia libre de progresión (PFS) mayor o menor a 3 meses (n=33); utilizando el mismo procedimiento de selección (FCBF) y validación. En contraposición al otro modelo, en este solo se seleccionaron las tres mejores variables (Tabla 7, véase *Anexo 4*). La precisión ronda el 95% (véase *Anexo 3*).

Posteriormente, se construyeron las curvas ROC para ambos modelos de clasificación que se representan en la Figura 4.

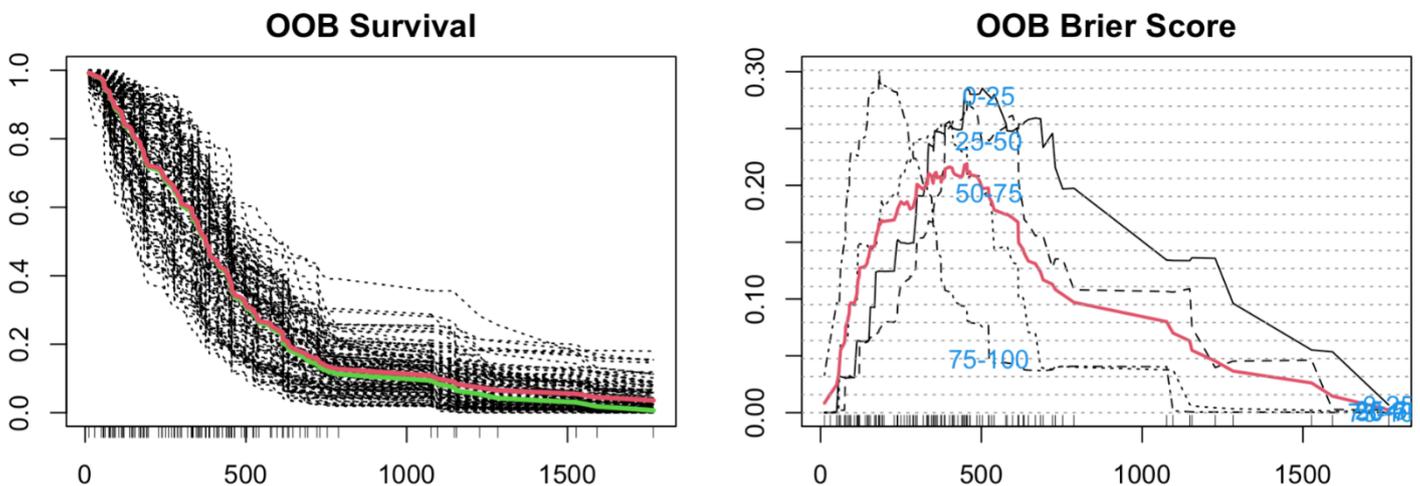
### Análisis de Supervivencia

Cuando aplicamos el Random Forest Survival, el programa utiliza el algoritmo para seleccionar las mejores 12 características que se muestran en el *Anexo 4*.

Tras aplicar el Random Forest Survival en la cohorte de entrenamiento (véase *Anexo 2*), el programa nos ofrece un C-Index de 66.3 y obtenemos las curvas OOB de supervivencia y el Brier Score; que se muestra en la Figura 5. Para finalizar, corroboramos el modelo en la cohorte de validación (véase *Anexo 2*) y obtuvimos un C-Index de 63.9.



**Figura 4. Curvas ROC para los modelos de clasificación:** La imagen A representa OS (a la izquierda se representa el 10-Cross-Validation, y a la derecha el Random Sampling) mientras que la imagen B a PFS (se representa el 10-Cross-Validation).



**Figura 5. Curvas OOB de supervivencia y Brier Score.**

### Calidad de nuestro estudio

Hemos validado nuestro estudio según la escala RQS obteniendo una puntuación total de 23 sobre 30 (véase *Anexo 7*).

### **DISCUSIÓN**

El análisis de las características radiómicas derivadas de las imágenes de RM puede ser utilizado en la elaboración de modelos predictivos de supervivencia (OS y PFS) con un nivel de precisión superior al análisis radiológico convencional. De acuerdo a nuestros resultados, podemos clasificar a los pacientes con una supervivencia inferior a 10 meses en base a sus características radiómicas con una exactitud en torno al 80%. Asimismo, nuestro modelo es capaz de predecir la supervivencia libre de progresión tumoral (PFS) con una fidelidad del 95%.

Igualmente, podemos calcular la probabilidad de supervivencia a lo largo del tiempo. Según nuestro modelo de regresión (Figura 5) podemos determinar dicha probabilidad con un C-Index mayor al 60% y un Brier Score de 0.2. Estos resultados son similares a publicaciones previas [\[5,6 9,17,25\]](#).

Nuestro trabajo apoya la relación existente entre las características radiómicas y su relación con la OS y PFS. Este proyecto ofrece una modalidad de procesamiento y obtención de imágenes y características totalmente automática, lo que favorece su carácter reproducible.

A diferencia de otros estudios [\[5,17\]](#), nuestro trabajo solo incluye pacientes con resección completa del tumor, lo que nos permite evitar sesgos de selección. La extensión de la resección es un factor determinante en la supervivencia de los GBM [\[19\]](#). Por tal motivo, hemos escogido un grupo de pacientes (resecciones totales) para que este factor no condicione los tiempos de supervivencia y sean sus características radiómicas las que nos permitan construir el modelo predictivo.

No podemos concluir qué VOI del GBM aporta mayor relación con la supervivencia. Según nuestros resultados, el VOI más relevante es el propio tumor activo (tanto para OS como RFS). Sin embargo, tanto la región peri-tumoral como la necrosis aportan más variables de forma individual que el propio tumor, siendo ésta última la que más variables contribuye al modelo. Cabe añadir que, entre las variables seleccionadas en nuestro modelo de regresión RFS, gran parte de ellas proceden de la secuencia T1. Por el contrario, T1 no tiene tanto protagonismo para el modelo de clasificación OS, donde es más informativo el FLAIR. M. Ingrish et al [\[5\]](#), solo incluye

secuencias de RM T1c. Nuestros hallazgos apoyan que se debe tener en cuenta todas las secuencias, puesto que todas contienen variables radiómicas destacadas.

En relación a las limitaciones de este trabajo, no cabe duda que sería idóneo conseguir un mayor tamaño muestral. El pequeño tamaño de la muestra unido a la gran cantidad de variables radiómicas obtenidas hace muy complicado elaborar modelos de predicción significativa, razón por la que nuestros resultados puedan estar sobreestimados e incluso las variables seleccionadas para el estudio estadístico no sean las más apropiadas. Por esta razón, hemos aplicado filtros específicos para disminuir la dimensionalidad de los datos y empleado modelos de validación pertinentes para subsanar estas dificultades.

Cabe mencionar que los resultados de nuestro modelo de PFS podrían estar sobreestimados debido a la significativa reducción del tamaño muestral respecto al modelo de OS. Esto se debe a que el tiempo de PFS no fue recogido en los casos provenientes de bases de datos públicas. Si bien la precisión de nuestro modelo ronda el 95%, solo cuenta con 33 pacientes, y únicamente cuatro presentaron una progresión precoz. Sería interesante plantear nuevos estudios con un mayor número de pacientes que aporten esta información. De este modo, podríamos establecer una nueva investigación de progresión tumoral con una muestra favorable donde los resultados serían mucho más prometedores.

La importancia clínica de este trabajo radica en la posibilidad de que, a través de estos modelos predictivos, en un futuro cercano, se pueda determinar el mejor plan terapéutico dado el funesto pronóstico del GBM. De esta forma, aplicando la radiómica, podríamos valorar de forma más completa y no invasiva, la necesidad de medidas agresivas, como la cirugía, en personas con supervivencia baja y, por consiguiente, evitaríamos someter a los pacientes a tratamientos ineficientes y llevar a cabo un mejor empleo de los recursos económicos y sanitarios. Es necesario plantear más estudios ampliando el tamaño muestral y perfeccionando las técnicas de armonización de imágenes para que así, estudios de RM procedentes de diferentes centros, puedan ser analizados de una forma fiable. Así, los resultados serían más reproducibles y se podría comenzar a desarrollar protocolos estandarizados para su posterior aplicación en los distintos servicios de neurocirugía. La misma trascendencia tendría para la progresión tumoral, ya que podríamos predecir la recidiva del tumor y a partir de qué fecha establecer o intensificar medidas paliativas u otro tipo de cuidados a nuestros pacientes y mejorar su calidad de vida en sus últimos instantes.

La rápida tasa de descubrimiento de nuevos biomarcadores de imágenes en radiómica permite integrar información de enfoques interdisciplinarios en radiología, visión por computadora y aprendizaje automático <sup>[31]</sup>. La existencia de softwares de carácter gratuito como los utilizados en este trabajo, permiten un mayor acercamiento del profesional sanitario a la minería de datos, lo que amplía la posibilidad de adquirir nuevos conocimientos en este campo y plantear nuevas hipótesis de efecto clínico. Con el crecimiento de los datos de imágenes de RM, los modelos juegan un papel cada vez más importante para la orientación precisa de diagnóstico y tratamiento en neuro-oncología. Solo cuando estos modelos se alineen bien con la biología tumoral los hallazgos maximizarán su probabilidad de beneficio clínico.

Sigue habiendo desafíos para explorar la heterogeneidad del cáncer. El análisis radiómico también puede revelar nuevos conocimientos sobre la heterogeneidad subyacente de tumores, lo que genera una visión valiosa para ahondar en la perspectiva del GBM <sup>[14]</sup>. Creemos que el diagnóstico de reciente aparición hipotético y algoritmos escalables de “machine learning” tienen el potencial para mejorar el rendimiento actual del diagnóstico predictivo del cáncer y obtención de imágenes cuantitativas para alcanzar su verdadera utilidad clínica <sup>[31]</sup>.

## **CONCLUSIÓN**

En este trabajo abordamos la implicación de la radiómica en el abordaje terapéutico y pronóstico del GBM. Nuestros resultados apoyan que las características de textura obtenidas de la RM son útiles para predecir y clasificar a los pacientes de acuerdo a su supervivencia, así como anticiparnos a una nueva progresión tumoral. De este modo, podríamos plantear un tratamiento más apropiado de esta patología y garantizar una asistencia de calidad.

Son muchas las puertas que abre el estudio de la radiómica para su empleo en medicina. No cabe duda que el avance en computadora y “machine learning” proporciona una cantidad de datos objetivos que pueden ser utilizados para realizar un mejor manejo diagnóstico, terapéutico y pronóstico del cáncer.

## **AGRADECIMIENTOS**

Me gustaría agradecer al Dr. Santiago Cepeda Chafra por su apoyo y ayuda durante todo el curso 2020/2021 para la realización de este proyecto. Quisiera agradecer también a la Dra. Rosario Sarabia Herrero quien fue la que me permitió acceder a este trabajo, así como a todo el servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario Río Hortega.

**BIBLIOGRAFÍA**

- [1]. Yang D, Rao G, Martinez J, Veeraraghavan A, Rao A. Evaluation of tumor-derived MRI-texture features for discrimination of molecular subtypes and prediction of 12-month survival status in glioblastoma. *Med Phys* [Internet]. 2015 Nov [Citado el 2 de febrero de 2021];42(11): 6725-35. doi: 10.1118/1.4934373. PMID: 26520762; PMCID: PMC5148162.
- [2]. Sanghani P, Ti Ang B, Kon Kam King N, Ren H. Overall survival prediction in glioblastoma multiforme patients from volumetric, shape and texture features using machine learning. *Surg Oncol* [Internet]. 2018 Sep [Citado el 2 de febrero de 2021]; 27: 709-714. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2018.09.002>.
- [3]. Lee J, Jain R, Khalil K, Griffith B, Bosca R, Rao G, Rao A. Texture Feature Ratios from Relative CBV Maps of Perfusion MRI Are Associated with Patient Survival in Glioblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2016 Jan [Citado el 2 de febrero de 2021];37(1):37-43. doi: 10.3174/ajnr.A4534. Epub 2015 Oct 15. PMID: 26471746; PMCID: PMC4713240.
- [4]. Liu Y, Xu X, Yin L, Zhang X, Li L, Lu H. Relationship between Glioblastoma Heterogeneity and Survival Time: An MR Imaging Texture Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2017 Sep [Citado el 2 de febrero de 2021];38(9):1695-1701. doi: 10.3174/ajnr.A5279. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28663266.
- [5]. Ingrisich M, Schneider MJ, Nörenberg D, Negrao de Figueiredo G, Maier-Hein K, Suchorska B, Schüller U, Albert N, Brückmann H, Reiser M, Tonn JC, Ertl-Wagner B. Radiomic Analysis Reveals Prognostic Information in T1-Weighted Baseline Magnetic Resonance Imaging in Patients With Glioblastoma. *Invest Radiol* [Internet]. 2017 Jun [Citado el 6 de febrero de 2021];52(6):360-366. doi: 10.1097/RLI.0000000000000349. PMID: 28079702.
- [6]. Kickingeder P, Götz M, Muschelli J, Wick A, Neuberger U, Shinohara RT, Sill M, Nowosielski M, Schlemmer HP, Radbruch A, Wick W, Bendszus M, Maier-Hein KH, Bonekamp D. Large-scale Radiomic Profiling of Recurrent Glioblastoma Identifies an Imaging Predictor for Stratifying Anti-Angiogenic Treatment Response. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2016 Dec 1 [Citado el 6 de febrero de 2021];22(23):5765-5771. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0702. Epub 2016 Oct 10. PMID: 27803067; PMCID: PMC5503450.
- [7]. Suter Y, Knecht U, Alão M, Valenzuela W, Hewer E, Schucht P, Wiest R, Reyes M. Radiomics for glioblastoma survival analysis in pre-operative MRI: exploring feature robustness, class boundaries, and machine learning techniques. *Cancer Imaging* [Internet]. 2020 Aug 5 [Citado el 9 de febrero de 2021]; 20:55-68. <https://doi.org/10.1186/s40644-020-00329-8>.

- [8]. Elshafeey, N., Kotrotsou, A., Hassan, A. *et al.* Multicenter study demonstrates radiomic features derived from magnetic resonance perfusion images identify pseudoprogression in glioblastoma. *Nat Commun* [Internet]. 2019 [Citado el 9 de febrero de 2021]; 10: 3170-3179. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11007-0>.
- [9]. Li Q, Bai H, Chen Y, Sun Q, Liu L, Zhou S, Wang G, Liang C, Li ZC. A Fully-Automatic Multiparametric Radiomics Model: Towards Reproducible and Prognostic Imaging Signature for Prediction of Overall Survival in Glioblastoma Multiforme. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Oct 30 [Citado el 10 de febrero de 2021];7(1):14331-40. doi: 10.1038/s41598-017-14753-7. PMID: 29085044; PMCID: PMC5662697.
- [10]. Chaddad A, P. Daniel, C. Desrosiers, M. Toews and B. Abdulkarim, "Novel Radiomic Features Based on Joint Intensity Matrices for Predicting Glioblastoma Patient Survival Time. *IEEE J Biomed Health Inform* [Internet]. 2019 March [Citado el 10 de febrero de 2021]; 23(2):795-804. doi: 10.1109/JBHI.2018.2825027.
- [11]. Chaddad A, Desrosiers C, Toews M. Radiomic analysis of multi-contrast brain MRI for the prediction of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* [Internet]. 2016 Aug [Citado el 10 de febrero de 2021]; 2016:4035-4038. doi: 10.1109/EMBC.2016.7591612. PMID: 28325002.
- [12]. Um H, Tixier F, Bermudez D, Deasy JO, Young RJ, Veeraraghavan H. Impact of image preprocessing on the scanner dependence of multi-parametric MRI radiomic features and covariate shift in multi-institutional glioblastoma datasets. *Phys Med Biol* [Internet]. 2019 Aug 21 [Citado el 10 de febrero de 2021];64(16):165011-165023. doi: 10.1088/1361-6560/ab2f44. PMID: 31272093.
- [13]. Liu Y, Zhang X, Feng N, Yin L, He Y, Xu X, Lu H. The effect of glioblastoma heterogeneity on survival stratification: a multimodal MR imaging texture analysis. *Acta Radiol* [Internet]. 2018 Oct [Citado el 10 de febrero de 2021];59(10):1239-1246. doi: 10.1177/0284185118756951. Epub 2018 Feb 10. PMID: 29430935.
- [14]. Chaddad A, Sabri S, Niazi T, Abdulkarim B. Prediction of survival with multi-scale radiomic analysis in glioblastoma patients. *Med Biol Eng Comput* [Internet]. 2018 Dec [Citado el 12 de febrero de 2021];56(12):2287-2300. doi: 10.1007/s11517-018-1858-4. Epub 2018 Jun 19. PMID: 29915951.
- [15]. Chaddad A, Tanougast C. Extracted magnetic resonance texture features discriminate between phenotypes and are associated with overall survival in glioblastoma multiforme patients. *Med Biol Eng Comput* [Internet]. 2016 Nov [Citado el 12 de febrero de 2021];54(11):1707-1718. doi: 10.1007/s11517-016-1461-5. Epub 2016 Mar 10. PMID: 26960324.
- [16]. Chen X, Fang M, Dong D, Liu L, Xu X, Wei X, Jiang X, Qin L, Liu Z. Development and Validation of a MRI-Based Radiomics Prognostic Classifier in Patients with

- Primary Glioblastoma Multiforme. *Acad Radiol* [Internet]. 2019 Oct [Citado el 12 de febrero de 2021];26(10):1292-1300. doi: 10.1016/j.acra.2018.12.016. Epub 2019 Jan 17. PMID: 30660472.
- [17]. Choi Y, Ahn KJ, Nam Y, Jang J, Shin NY, Choi HS, Jung SL, Kim BS. Analysis of heterogeneity of peritumoral T2 hyperintensity in patients with pretreatment glioblastoma: Prognostic value of MRI-based radiomics. *Eur J Radiol* [Internet]. 2019 Nov [Citado el 12 de febrero de 2021]; 120:108642-108649. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.108642. Epub 2019 Sep 14. PMID: 31546124.
- [18]. Chang K, Zhang B, Guo X, Zong M, Rahman R, Sanchez D, Winder N, Reardon DA, Zhao B, Wen PY, Huang RY. Multimodal imaging patterns predict survival in recurrent glioblastoma patients treated with bevacizumab. *Neuro Oncol* [Internet]. 2016 Dec [Citado el 12 de febrero de 2021];18(12):1680-1687. doi: 10.1093/neuonc/nov086. Epub 2016 May 4. PMID: 27257279; PMCID: PMC6693191.
- [19]. Grossmann P, Narayan V, Chang K, Rahman R, Abrey L, Reardon DA, Schwartz LH, Wen PY, Alexander BM, Huang R, Aerts HJWL. Quantitative imaging biomarkers for risk stratification of patients with recurrent glioblastoma treated with bevacizumab. *Neuro Oncol* [Internet]. 2017 Nov 29 [Citado el 12 de febrero de 2021];19(12):1688-1697. doi: 10.1093/neuonc/nox092. PMID: 28499022; PMCID: PMC5716072.
- [20]. Osman AFI. A Multi-parametric MRI-Based Radiomics Signature and a Practical ML Model for Stratifying Glioblastoma Patients Based on Survival Toward Precision Oncology. *Front Comput Neurosci* [Internet]. 2019 Aug 27 [Citado el 12 de febrero de 2021]; 13:58-73. doi: 10.3389/fncom.2019.00058. PMID: 31507398; PMCID: PMC6718726.
- [21]. Liao X, Cai B, Tian B, Luo Y, Song W, Li Y. Machine-learning based radiogenomics analysis of MRI features and metagenes in glioblastoma multiforme patients with different survival time. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2019 Jun [Citado el 12 de febrero de 2021];23(6):4375-4385. doi: 10.1111/jcmm.14328. Epub 2019 Apr 18. PMID: 31001929; PMCID: PMC6533509.
- [22]. Molina D, Pérez-Beteta J, Martínez-González A, Sepúlveda JM, Peralta S, Gil-Gil MJ, Reynes G, Herrero A, De Las Peñas R, Luque R, Capellades J, Balaña C, Pérez-García VM. Geometrical Measures Obtained from Pretreatment Postcontrast T1 Weighted MRIs Predict Survival Benefits from Bevacizumab in Glioblastoma Patients. *PLoS One* [Internet]. 2016 Aug 24 [Citado el 14 de febrero de 2021];11(8): 0161484-0161500. doi: 10.1371/journal.pone.0161484. PMID: 27557121; PMCID: PMC4996463.

- [23]. Kim JY, Yoon MJ, Park JE, Choi EJ, Lee J, Kim HS. Radiomics in peritumoral non-enhancing regions: fractional anisotropy and cerebral blood volume improve prediction of local progression and overall survival in patients with glioblastoma. *Neuroradiology* [Internet]. 2019 Nov [Citado el 14 de febrero de 2021];61(11):1261-1272. doi: 10.1007/s00234-019-02255-4. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31289886.
- [24]. Prasanna P, Patel J, Partovi S, Madabhushi A, Tiwari P. Radiomic features from the peritumoral brain parenchyma on treatment-naïve multi-parametric MR imaging predict long versus short-term survival in glioblastoma multiforme: Preliminary findings. *Eur Radiol* [Internet]. 2017 Oct [Citado el 15 de febrero de 2021];27(10):4188-4197. doi: 10.1007/s00330-016-4637-3. Epub 2016 Oct 24. Erratum in: *Eur Radiol*. 2017 Jun 12;; PMID: 27778090; PMCID: PMC5403632.
- [25]. Kickingreder P, Burth S, Wick A, Götz M, Eidel O, Schlemmer HP, Maier-Hein KH, Wick W, Bendszus M, Radbruch A, Bonekamp D. Radiomic Profiling of Glioblastoma: Identifying an Imaging Predictor of Patient Survival with Improved Performance over Established Clinical and Radiologic Risk Models. *Radiology* [Internet]. 2016 Sep [Citado el 15 de febrero de 2021];280(3):880-9. doi: 10.1148/radiol.2016160845. Epub 2016 Jun 20. PMID: 27326665.
- [26]. Zhang X, Lu H, Tian Q, Feng N, Yin L, Xu X, Du P, Liu Y. A radiomics nomogram based on multiparametric MRI might stratify glioblastoma patients according to survival. *Eur Radiol* [Internet]. 2019 Oct [Citado el 15 de febrero de 2021];29(10):5528-5538. doi: 10.1007/s00330-019-06069-z. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30847586.
- [27]. Sanghani P, Ang BT, King NKK, Ren H. Regression based overall survival prediction of glioblastoma multiforme patients using a single discovery cohort of multi-institutional multi-channel MR images. *Med Biol Eng Comput* [Internet]. 2019 Aug [Citado el 15 de febrero de 2021];57(8):1683-1691. doi: 10.1007/s11517-019-01986-z. Epub 2019 May 18. PMID: 31104273.
- [28]. McGarry SD, Hurrell SL, Kaczmarowski AL, Cochran EJ, Connelly J, Rand SD, Schmainda KM, LaViolette PS. Magnetic Resonance Imaging-Based Radiomic Profiles Predict Patient Prognosis in Newly Diagnosed Glioblastoma Before Therapy. *Tomography* [Internet]. 2016 Sep [Citado el 15 de febrero de 2021];2(3):223-228. doi: 10.18383/j.tom.2016.00250. PMID: 27774518; PMCID: PMC5074084.
- [29]. Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphorn MJB, Belanger K, Brandes A, Marosi C, Bodgahn U, Curschmann J, Janzer R, Ludwin S, Grolia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirmanoff R. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N.*

- Engl. J. Med [Internet]. 2005 [Citado el 3 de marzo de 2021]; 352: 987-996. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa043330>
- [30]. Jeong J, Ali A, Liu T, Mao H, Curran WJ, Yang X. Radiomics in cancer radiotherapy: A review. Med Phys [Internet]. 2019 [Citado el 3 de marzo de 2021];1-36. Disponible en: <https://arxiv.org/abs/1910.02102>
- [31]. M. Zhou, J. Scott, B. Chaudhury, L. Hall, D. Goldgof, K.W. Yeom, M. Iv, Y. Ou, J. Kalpathy-Cramer, S. Napel, R. Gillies, O. Gevaert and R. Gatenby. Radiomics in brain tumor: Image Assesment, Quantitative Features Descriptors, and Machine-Learning Approaches. AJNR Am J Neuroradiol [Internet]. 2018 [Citado el 3 de marzo de 2021]; 39(2): 208-2016. Doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5391>
- [32]. Van Timmeren J, Cester D, Tanadini-Lang S, Alkadhi H, Baessler B. Radiomics in medical imaging—"how-to" guide and critical reflection. Insights Imaging [Internet]. 2020 [Citado el 3 de marzo de 2021]; 11: 91-107. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13244-020-00887-2>
- [33]. Scrivener M, De Jong E, van Timmeren J, Pieters T, Ghaye B, Geets X. Radiomics applied to lung cancer: a review [Internet]. 2016 Aug [Citado el 11 de marzo de 2021]; 5(4): 1-12. Disponible en: <https://tcr.amegroups.com/article/view/8536/7742>
- [34]. Menze B, Jakab A, Bauer S, Kalpathy-Cramer J, Farahani K, Kirby J, et al. "The Multimodal Brain Tumor Image Segmentation Benchmark (BRATS)", IEEE Transactions on Medical Imaging [Internet]. 2015 [Citado el 11 de marzo de 2021]; 34(10), 1993-2024. DOI: 10.1109/TMI.2014.2377694
- [35]. Bakas S, Akbari H, Sotiras A, Bilello M, Rozycki M, Kirby J, et al., "Advancing The Cancer Genome Atlas glioma MRI collections with expert segmentation labels and radiomic features", Nature Scientific [Internet]. 2017 [Citado el 11 de marzo de 2021]; 4:170117 DOI: 10.1038/sdata.2017.117
- [36]. Bakas S, Reyes M, Jakab A, Bauer S, Rempfler M, Crimi A, et al., "Identifying the Best Machine Learning Algorithms for Brain Tumor Segmentation, Progression Assessment, and Overall Survival Prediction in the BRATS Challenge" [Internet]. 2018 [Citado el 11 de marzo de 2021]. arXiv preprint arXiv:1811.02629 (2018)
- [37]. Clark K, Vendt B, Smith K, Freymann J, Kirby J, Koppel P, Moore S, Phillips S, Maffitt D, Pringle M, Tarbox L, Prior F. The Cancer Imaging Archive (TCIA): maintaining and operating a public information repository. *Journal of Digital Imaging* [Internet]. 2013 Dec [Citado el 11 de marzo de 2021];26(6):1045-57. DOI: [10.1007/s10278-013-9622-7](https://doi.org/10.1007/s10278-013-9622-7)

- [38]. Davatzikos C, Rathore S, Bakas S, Pati S, Bergman M, Kalarot R, Sridharan P, Gastouniotti A, Jahani N, Cohen E, Akbari H, Tunc B, Doshi J, Parker D, Hsieh M, Sotiras A, Li H, Ou Y, Doot R, Bilello M, Fan Y, Shinohara R, Yushkevich P, Verma R, Kontos D. "Cancer imaging phenomics toolkit: quantitative imaging analytics for precision diagnostics and predictive modeling of clinical outcome". *J Med Imaging* [Internet]. 2018 [Citado el 11 de marzo de 2021]; 5(1):011018. DOI: 10.1117/1.JMI.5.1.011018
- [39]. Pati S, Singh A, Rathore S, Gastouniotti A, Bergman M, Ngo P, Ha S, Bounias D, Minock J, Murphy G, Li H, Bhattarai A, Wolf A, Sridaran P, Kalarot R, Akbari H, Sotiras A, Thakur S, Verma R, Shinohara R, Yushkevich P, Fan Y, Kontos D, Davatzikos C, Bakas S. "The Cancer Imaging Phenomics Toolkit (CaPTk): Technical Overview", *Springer - BrainLes 2019 – LNCS* [Internet]. 2020 [Citado el 18 de marzo de 2021]; 11993: 380-394. DOI:10.1007/978-3-030-46643-5\_38
- [40]. Shah N., Feng X., Lankerovich M., Puchalski R. B, Keogh B. Data from Ivy GAP [Data set]. The Cancer Imaging Archive [Internet]. 2016 [Citado el 18 de marzo de 2021]. <https://doi.org/10.7937/K9/TCIA.2016.XLWAN6NL>
- [41]. Scarpace L, Mikkelsen T, Cha S, Rao S, Tekchandani S, Gutman D, Saltz J. H, Erickson B. J, Pedano N, Flanders A. E, Barnholtz-Sloan J, Ostrom Q, Barboriak D, Pierce L. J. (2016). Radiology Data from The Cancer Genome Atlas Glioblastoma Multiforme [TCGA-GBM] collection [Data set]. The Cancer Imaging Archive [Internet]. 2016 [Citado el 18 de marzo de 2021]. <https://doi.org/10.7937/K9/TCIA.2016.RNYFUYE9>
- [42]. Glistrboost: Boosted Glioma Image Segmentation and Registration. Universidad de Pensilvania. CBICA [Internet]. [Citado el 12 de abril de 2021] Disponible en: [GLISTRboost: Boosted GLioma Image SegmenTation and Registration | CBICA | Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania \(upenn.edu\)](https://www.cbiga.org/GLISTRboost: Boosted GLioma Image SegmenTation and Registration | CBICA | Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania (upenn.edu))
- [43]. Mogensen UB, Ishwaran H, Gerds TA. Evaluating Random Forests for Survival Analysis using Prediction Error Curves. *J Stat Softw* [Internet]. 2012 [Citado el 16 de abril de 2021];50(11):1-23. doi:10.18637/jss.v050.i11
- [44]. Senliol B, Gulgezen G, Yu L, Cataltepe Z. Fast Correlation Based Filter (FCBF) with a different search strategy. *23rd International Symposium on Computer and Information Sciences* [Internet]. 2008 [Citado el 16 de abril de 2021]; pp: 1-4. doi: 10.1109/ISCIS.2008.4717949.
- [45]. Demsar J, Curk T, Erjavec A, Gorup C, Hocevar T, Milutinovic M, Mozina M, Polajnar M, Toplak M, Staric A, Stajdohar M, Umek L, Zagar L, Zbontar J, Zitnik M, Zupan B. [Orange: Data Mining Toolbox in Python](https://www.jmlr.org/papers/volume11/demsar11a.html). *Journal of Machine Learning*

- Research* [Internet]. 2013 Aug [Citado el 16 de abril de 2021]: 2349–2353. Disponible en: <https://orangedatamining.com/download/#windows>
- [46]. Fushiki T. Estimation of prediction error by using *K*-fold cross-validation. *Stat Comput* [Internet]. 2011 [Citado el 16 de abril de 2021]; 21: 137–146. <https://doi.org/10.1007/s11222-009-9153-8>
- [47]. Padilla M, Stehman S, Chuvieco E. Validation of the 2008 MODIS-MCD45 global burned area product using stratified random sampling. *Remote Sensing of Environment* [Internet]. 2014 [Citado el 16 de abril de 2021]; 144: 187-196. <https://doi.org/10.1016/j.rse.2014.01.008>.
- [48]. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM. QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* [Internet]. 2011 Oct 18 [Citado el 16 de abril de 2021];155(8):529-36. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009. PMID: 22007046.
- [49]. Lambin P, Leijenaar R, Deist T, *et al.* Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2017 [Citado el 16 de abril de 2021]; 14: 749–762. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.141>
- [50]. B. H. Menze *et al.*, "The Multimodal Brain Tumor Image Segmentation Benchmark (BRATS)," in *IEEE Transactions on Medical Imaging* [Internet]. 2015 Oct [Citado el 4 de mayo de 2021]; 34 (10): 1993-2024. doi: 10.1109/TMI.2014.2377694.
- [51]. Pati S, Verma R, Akbari H, Bilello M, Hill V.B, Sako C, Correa R, Beig N, Venet L, Thakur S, Serai P, Ha S.M, Blake G.D, Shinohara R.T, Tiwari P, Bakas S. Data from the Multi-Institutional Paired Expert Segmentations and Radiomic Features of the Ivy GAP Dataset [Internet]. 2020 [Citado el 4 de mayo de 2021]. DOI: <https://doi.org/10.7937/9j41-7d44>.

## **ANEXOS**

### **ANEXO 1. VARIABLES RADIÓMICAS** <sup>[38,39]</sup>

Las variables radiómicas extraídas para cada secuencia y VOI denominadas “lattice computation” fueron:

<b>VARIABLES RADIOMICAS</b>
Morfología
Histograma
Intensidad
“Volumetric features”
GLCM (Gray-Level Concurrence Matrix)
GLZSM (Gray-Level Zone Size Matrix)
GLRLM (Gray-Level Run Length Matrix)
LBP (Local Binary Patterns)
NGTDM (Neighboring Gray Tone Difference Matrix)
Edge Enhancing Index
Gabor Wavelets
Power Spectrum

**Tabla 1. Variables radiómicas. Lattice Computation.**

**ANEXO 2. RANDOM FOREST SURVIVAL****A**

Sample size: 123  
Number of deaths: 118  
Number of trees: 500  
Forest terminal node size: 2  
Average no. of terminal nodes: 40.198  
No. of variables tried at each split: 4  
Total no. of variables: 12  
Resampling used to grow trees: swor  
Resample size used to grow trees: 78  
Analysis: RSF  
Family: surv  
Splitting rule: logrankscore \*random\*  
Number of random split points: 10  
Error rate: 33.7%

**B**

Sample size of test (predict) data: 52  
Number of deaths in test data: 50  
Number of grow trees: 500  
Average no. of grow terminal nodes: 40.198  
Total no. of grow variables: 12  
Resampling used to grow trees: swor  
Resample size used to grow trees: 33  
Analysis: RSF  
Family: surv  
Test set error rate: 36.1%

**Figura 6. Random Forest Survival:** Arriba (A) se muestra el modelo en la cohorte de entrenamiento (n=123) y abajo (B) en la cohorte de validación (n=52). En ambos modelos se muestra el "Error Rate" y se corrobora que son muy similares en ambas cohortes, siendo el C-Index (1 – Error Rate) > 60%.

**ANEXO 3. MODELOS DE CLASIFICACIÓN**

Modelo	AUC	CA	F1	Precisión	Recall
<b>Random Forest</b>	0,996	0,996	0,996	0,996	0,996
<b>Naive Bayes</b>	0,927	0,840	0,841	0,845	0,840

**Tabla 2. Modelos de clasificación OS:** para cada modelo se muestra en columnas, el área bajo la curva (AUC), la exactitud (CA), el valor F (F1), la precisión y la exhaustividad (recall). respectivamente.

	10-FOLDS-CROSS-VALIDATION		RANDOM SPLIT (70/30)	
	Random Forest	Naive Bayes	Random Forest	Naive Bayes
<b>AUC</b>	0,765	0,859	0,724	0,884
<b>CA</b>	0,737	0,766	0,674	0,804
<b>F1</b>	0,733	0,767	0,664	0,806
<b>Precisión</b>	<b>0,732</b>	<b>0,770</b>	<b>0,663</b>	<b>0,810</b>
<b>Recall</b>	0,737	0,766	0,674	0,804

**Tabla 3 Validación de los modelos de clasificación OS:** en negrita se resalta la precisión del modelo.

Modelo	AUC	CA	F1	Precisión	Recall
<b>Random Forest</b>	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
<b>Naive Bayes</b>	0,983	0,970	0,971	0,976	0,970

**Tabla 4. Modelos de clasificación PFS:** para cada modelo se muestra en columnas, el área bajo la curva (AUC), la exactitud (CA), el valor F (F1), la precisión y la exhaustividad (recall). respectivamente.

	10-FOLDS-CROSS-VALIDATION		RANDOM SPLIT (70/30)	
	Random Forest	Naive Bayes	Random Forest	Naive Bayes
<b>AUC</b>	0,967	0,966	0,976	0,920
<b>CA</b>	0,970	0,909	0,930	0,860
<b>F1</b>	0,968	0,919	0,934	0,883
<b>Precisión</b>	<b>0,971</b>	<b>0,948</b>	<b>0,941</b>	<b>0,942</b>
<b>Recall</b>	0,970	0,909	0,942	0,860

**Tabla 5. Validación de los modelos de clasificación PFS:** en negrita se resalta la precisión del modelo.

**ANEXO 4. VARIABLES UTILIZADAS EN LOS MODELOS**

VARIABLE	FCBF
FLAIR_TUM_Lattice_Histogram_Bins-20_Radius-1_Bins-20_CoefficientOfVariation_Median	<b>0,084</b>
T2_NEC_Lattice_Histogram_Bins-20_Radius-1_Bins-20_Bin-15_Probability_Min	<b>0,070</b>
FLAIR_NEC_Lattice_GLSZM_Bins-20_Radius-1_SmallZoneEmphasis_Max	<b>0,067</b>
T2_PER_Lattice_Histogram_Bins-20_Radius-1_Bins-20_Bin-15_Probability_Kurtosis	<b>0,066</b>
T2_PER_Lattice_Histogram_Bins-20_Radius-1_Bins-20_Bin-2_Probability_StdDev	<b>0,057</b>
FLAIR_PER_Lattice_GLSZM_Bins-20_Radius-1_ZoneSizeNonUniformity_StdDev	<b>0,055</b>
T1_TUM_Lattice_GLSZM_Bins-20_Radius-1_LowGreyLevelEmphasis_Max	<b>0,055</b>
T1_NEC_Lattice_Intensity_Bins-20_Radius-1_Minimum_Mean	<b>0,040</b>
FLAIR_PER_Lattice_GLSZM_Bins-20_Radius-1_HighGreyLevelEmphasis_Mean	<b>0,037</b>
FLAIR_NEC_Lattice_Histogram_Bins-20_Radius-1_Bins-20_Bin-14_Probability_Median	<b>0,032</b>
FLAIR_PER_Lattice_GLSZM_Bins-20_Radius-1_ZonePercentage_Kurtosis	<b>0,028</b>

**Tabla 6. Variables para el modelo de clasificación OS:** las variables se muestran ordenadas de mejor a peor según la FCBF.

VARIABLE	FCBF
T1_NEC_Lattice_Histogram_Bins-20_Radius-1_Bins-20_TenthPercentile_Skewness	<b>0,299</b>
T2_PER_Lattice_Histogram_Bins-20_Radius-1_Bins-20_Bin-18_Frequency_Kurtosis	<b>0,298</b>
T1Gd_PER_Lattice_Histogram_Bins-20_Radius-1_Bins-20_Bin-10_Probability_Kurtosis	<b>0,298</b>

**Tabla 7. Variables para el modelo de clasificación PFS:** las variables se muestran ordenadas de mejor a peor según la FCBF.

VARIABLE
T1_TUM_Lattice_Histogram_Bins-20_Bins-20_Bin-13_Frequency_Min
T1Gd_NEC_Lattice_Intensity_Bins-20_Radius-1_CoefficientOfVariation_Max
T2_NEC_Lattice_Histogram_Bins-20_Radius-1_Bins-20_CoefficientOfVariation_StdDev
T1_TUM_Lattice_Histogram_Bins-20_Bins-20_Bin-12_Probability_Median
T1_NEC_Lattice_GLSZM_Bins-20_Radius-1_ZoneSizeEntropy_Skewness
T1_PER_Lattice_Intensity_Bins-20_Radius-1_MedianAbsoluteDeviation_Kurtosis
T1_NEC_Lattice_Histogram_Bins-20_Radius-1_Bins-20_Mean_Skewness
T1_NEC_Lattice_GLSZM_Bins-20_Radius-1_SmallZoneEmphasis_Kurtosis
T2_NEC_Lattice_Histogram_Bins-20_Radius-1_Bins-20_CoefficientOfVariation_Variance
T1Gd_NEC_Lattice_Intensity_Bins-20_Radius-1_Mean_Max
T1_PER_Lattice_Morphologic_LargestComponentSize_Kurtosis
T1Gd_TUM_Lattice_Histogram_Bins-20_Radius-1_Bins-20_Bin-12_Frequency_Min

**Tabla 8. Variables para el modelo de regresión. Random Forest Survival.**

**ANEXO 5. CRITERIOS RANO**

<b>Tipo de respuesta</b>	<b>Criterios</b>
<b>Respuesta Completa</b>	Requiere cumplir todas las siguientes condiciones: <ol style="list-style-type: none"> <li>1.-Desaparición completa de todas las lesiones que captan contraste, sean medibles o no. La desaparición de las lesiones debe mantenerse, al menos, 4 semanas.</li> <li>2.-No hay nuevas lesiones.</li> <li>3.-Estabilidad o reducción de las lesiones hiperintensas en T2/FLAIR. que no captan contraste</li> <li>4.-El paciente está mejor o estable desde el punto de vista clínico.</li> <li>5.-El paciente no requiere tomar corticoides o toma dosis sustitutivas fisiológicas.</li> </ol>
<b>Respuesta Parcial</b>	Requiere cumplir todas las siguientes condiciones: <ol style="list-style-type: none"> <li>1.-Reducción <math>\geq 50\%</math>, comparando con la RM basal o aquella RM en la que se haya objetivado un menor tamaño del tumor, de la suma de productos de los diámetros transversos de las lesiones medibles que captan contraste. La reducción en el tamaño debe mantenerse al menos 4 semanas.</li> <li>2.-No hay nuevas lesiones.</li> <li>3.-Estabilidad o reducción de las lesiones hiperintensas en T2/FLAIR que no captan contraste</li> <li>4.-El paciente está mejor o estable desde el punto de vista clínico.</li> <li>5.-El paciente toma una dosis de esteroides igual o inferior a la que tomaba en el momento de realizar la RM basal.</li> <li>6.- No hay progresión de lesiones no medibles</li> </ol>
<b>Enfermedad Estable</b>	Requiere cumplir todas las siguientes condiciones: <ol style="list-style-type: none"> <li>1.-No cumple los criterios de RC, RP o PE.</li> <li>2.- Estabilidad o reducción de las lesiones hiperintensas en T2/FLAIR que no captan contraste.</li> <li>3.-En el caso de que la dosis de esteroides se haya aumentado respecto a la basales, debe realizarse un seguimiento estrecho clínico radiológico. Si finalmente se confirma una progresión radiológica, la fecha de la progresión será la de la RM en la que se aumentó la dosis de esteroides.</li> <li>4. Dosis de esteroides igual o inferior a la del estudio basal.</li> </ol>
<b>Progresión</b>	Requiere cumplir una de las siguientes condiciones: <ol style="list-style-type: none"> <li>1.-Aumento <math>\geq 25\%</math>, comparando con la RM basal o aquella RM en la que se haya objetivado un menor tamaño del tumor, de la suma de productos de los diámetros perpendiculares de las lesiones que captan contraste. El paciente toma una dosis de esteroides igual o superior a la que tomaba al realizar la RM basal.</li> <li>2.-Aumento significativo de las lesiones no captantes en T2/FLAIR no atribuible a comorbilidad (isquemia, RT, infección...) con dosis de esteroides iguales o superiores a las de la RM basal.</li> <li>3.-Aparición de alguna lesión nueva.</li> <li>4.-Deterioro clínico no atribuible a otras causas que no sea directamente al tumor o a cambios en la dosis de esteroides.</li> <li>5.-Aumento del número o tamaño de las lesiones no medibles.</li> <li>6.-Fallecimiento o deterioro clínico severo.</li> </ol>

**Nota:** los pacientes con enfermedad no medible no pueden tener respuesta total o parcial. La mejor respuesta esperable es la estabilidad de la enfermedad.

**Tabla 9. Criterios clínico-radiológicos de respuesta RANO.** Fuente: Grupo de Neurooncología. Sociedad Española de Neuroradiología. SENR [Internet]. 2011[Citado el 9 de mayo de 2021] ; 1-16. Disponible en: [https://www.senr.org/wp-content/uploads/2015/05/Criterios\\_respuesta\\_Neuroon2011.pdf](https://www.senr.org/wp-content/uploads/2015/05/Criterios_respuesta_Neuroon2011.pdf)

<b>Criterio</b>	<b>RC</b>	<b>RP</b>	<b>EE</b>	<b>PE</b>
<b>Lesiones captantes en T1</b>	No hay	↓ ≥ 50%	↓ < 50% pero ↑ < 25%	↑ ≥ 25%
<b>Lesiones en T2/FLAIR</b>	Estables o ↓	Estables o ↓	Estables o ↓	↑
<b>Lesiones nuevas</b>	No hay	No hay	No hay	Están presentes
<b>Corticoides</b>	No	Estables o ↓	Estables o ↓	No Aplicable
<b>Situación clínica</b>	Estable o ↑	Estable o ↑	Estable o ↑	↓
<b>Condiciones para la respuesta</b>	Todas	Todas	Todas	Alguna

**Tabla 10. Resumen de los criterios RANO.** Fuente: Grupo de Neuro-oncología. Sociedad Española de Neurorradiología. SENR [Internet]. 2011 [Citado el 9 de mayo de 2021]; 1-16. Disponible en: [https://www.senr.org/wp-content/uploads/2015/05/Criterios\\_respuesta\\_Neuroon2011.pdf](https://www.senr.org/wp-content/uploads/2015/05/Criterios_respuesta_Neuroon2011.pdf)

**ANEXO 6. RADIOMIC QUALITY SCORE (RQS) [49]**

Criteria	Points
1 Image protocol quality - well-documented image protocols (for example, contrast, slice thickness, energy, etc.) and/or usage of public image protocols allow reproducibility/replicability	+ 1 (if protocols are well-documented) + 1 (if public protocol is used)
2 Multiple segmentations - possible actions are: segmentation by different physicians/algorithms/software, perturbing segmentations by (random) noise, segmentation at different breathing cycles. Analyse feature robustness to segmentation variabilities	+ 1
3 Phantom study on all scanners - detect inter-scanner differences and vendor-dependent features. Analyse feature robustness to these sources of variability	+ 1
4 Imaging at multiple time points - collect images of individuals at additional time points. Analyse feature robustness to temporal variabilities (for example, organ movement, organ expansion/shrinkage)	+ 1
5 Feature reduction or adjustment for multiple testing - decreases the risk of overfitting. Overfitting is inevitable if the number of features exceeds the number of samples. Consider feature robustness when selecting features	- 3 (if neither measure is implemented) + 3 (if either measure is implemented)
6 Multivariable analysis with non radiomics features (for example, EGFR mutation) - is expected to provide a more holistic model. Permits correlating/inferencing between radiomics and non radiomics features	+ 1
7 Detect and discuss biological correlates - demonstration of phenotypic differences (possibly associated with underlying gene-protein expression patterns) deepens understanding of radiomics and biology	+ 1
8 Cut-off analyses - determine risk groups by either the median, a previously published cut-off or report a continuous risk variable. Reduces the risk of reporting overly optimistic results	+ 1
9 Discrimination statistics - report discrimination statistics (for example, C-statistic, ROC curve, AUC) and their statistical significance (for example, p-values, confidence intervals). One can also apply resampling method (for example, bootstrapping, cross-validation)	+ 1 (if a discrimination statistic and its statistical significance are reported) + 1 (if a resampling method technique is also applied)
10 Calibration statistics - report calibration statistics (for example, Calibration-in-the-large/slope, calibration plots) and their statistical significance (for example, P-values, confidence intervals). One can also apply resampling method (for example, bootstrapping, cross-validation)	+ 1 (if a calibration statistic and its statistical significance are reported) + 1 (if a resampling method technique is also applied)
11 Prospective study registered in a trial database - provides the highest level of evidence supporting the clinical validity and usefulness of the radiomics biomarker	+ 7 (for prospective validation of a radiomics signature in an appropriate trial)
12 Validation - the validation is performed without retraining and without adaptation of the cut-off value, provides crucial information with regard to credible clinical performance	- 5 (if validation is missing) + 2 (if validation is based on a dataset from the same institute) + 3 (if validation is based on a dataset from another institute) + 4 (if validation is based on two datasets from two distinct institutes) + 4 (if the study validates a previously published signature) + 5 (if validation is based on three or more datasets from distinct institutes)  *Datasets should be of comparable size and should have at least 10 events per model feature
13 Comparison to 'gold standard' - assess the extent to which the model agrees with/is superior to the current 'gold standard' method (for example, TNM-staging for survival prediction). This comparison shows the added value of radiomics	+ 2
14 Potential clinical utility - report on the current and potential application of the model in a clinical setting (for example, decision curve analysis).	+ 2
15 Cost-effectiveness analysis - report on the cost-effectiveness of the clinical application (for example, QALYs generated)	+ 1
16 Open science and data - make code and data publicly available. Open science facilitates knowledge transfer and reproducibility of the study	+ 1 (if scans are open source) + 1 (if region of interest segmentations are open source) + 1 (if code is open source) + 1 (if radiomics features are calculated on a set of representative ROIs and the calculated features and representative ROIs are open source)
Total points (36 = 100%)	

**ANEXO 7. VALORACIÓN DE ESTE ESTUDIO SEGÚN LA RQS ~ Elaboración propia**

<b>CRITERIO</b>	<b>PUNTUACIÓN</b>
1.- Protocolos de imagen	2
2.- Segmentación múltiple	1
3.- Estudio fantasma de escáneres	0
4.- Imágenes en varios puntos de tiempo	1
5.- Reducción de ajuste	3
6.- Análisis con multivariable no radiómicas	0
7.- Discusión de correlaciones biológicas	1
8.- Análisis de corte	1
9.- Estadística discriminativa	2
10.- Estadística de calibración	2
11.- Estudio prospectivo registrado	0
12.- Validación	4
13.- Comparación con el gold standard	0
14.- Posible utilidad clínica	2
15.- Análisis coste-efectividad	0
16.- Datos públicos	4
<b>TOTAL</b>	<b>23/36</b>

**ANEXO 8. TABLA RESUMEN REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA ~ Elaboración propia**

Autor	Año	Tipo de Estudio	Tamaño de la muestra	Casos de bases de datos públicas (SÍ/NO)	RM (fabricante e intensidad de campo)	RM Modalidad y secuencia utilizada para el análisis radiómico	Método de segmentación y etiquetas	Pre-procesado de la imagen	Software para la extracción radiómica	Número de características extraídas	Tipo de características	Método de selección de características	Método de Validación	Función del modelo
Choi	2019	R	114	Sí, TCIA = 53	Siemens 3.0 T	T2W,	Manual. Solo región peritumoral.	No	Pyradiomics	106	GLCM, GLRLM, GLSZM, Primer orden y forma	No	Validation dataset= 34	C-index 0.659, p = .006 KM
Zhang	2020	R	104	Sí, TCIA	N/A	T1W, T1C, T2W, FLAIR	Manual Tumor macroscópico y región intratumorales	Co-registro Remuestreo Normalización	MATLAB	180	GLCM, GLRLM, GLSZM), y primer orden.	Multiple instance learning, SVM	Validation dataset= 33	Accuracy 87.88, Sensitive 85.71, Specificity 89.47
Bae	2018	R	217	No	Philips 3.0 T	T1C, T2W, FLAIR, DTI	Manual. Necrosis, tumor que realza y no realza en contraste	Co-registro, despojado de cráneo, corrección de sesgo N4, normalización	Pyradiomics	796	GLCM, GLRLM, GLSZM, forma	Variable hunting-algorithm, Random Survival Forest	Validation dataset, n=54	AUC 0.652, CI 0.524 – 0.769 KM
Tixier	2019	R	159	Sí, TCIA= 47	GE 3.0 T	T1W, T1C, FLAIR	Semi-automático. Todo el tumor.	Co-registro, filtrado de Gabor, Binning	CERR	286	GLCM, GLSZM, primer orden, forma y gabor features	LASSO	Validation dataset, n=61	KM
Shboul	2019	R	224	Sí, BRATS 2017 - 2018	N/A	T1, T1C, T2W, FLAIR	Automatico. Todo el tumor. Edema, tumor captante y necrosis	Co-registro, corrección de sesgo, normalización	No	31000	Textura, volumétrica, Euler, Histograma	Univariate, Recursiv e feature selection , RF, XGBoost	Validation dataset, n=61	Accuracy 73, MSE 91.58 KM

Chaddad	2019	R	200	Sí, TCIA=71	N/A	T1C, FLAIR	Manual Todo el tumor	Remuestreo	MATLAB	45	Primer orden, forma, GLCM, NGTDM, GLSZM	No	Validation dataset=100	AUC 75.24 KM
Bakas	2020	R	101	No	Siemens 3.0 T	T1, T1C, T2, FLAIR, DTI, DSC	Automatico. Tumor captante de contraste y no captante. edema.	Co-registro, remuestreo, despojado de cráneo, eliminación de ruido, coincidencia de histograma	CaPTk	1612	Primer orden, Volumétrico, forma, Wavelet, GLCM, GLRLM, GLSZM, NGTDM, información espacial, difusión.	Forward selección, SVM clasificador	5 fold cross validation	Accuracy advanced MRI 72.77, basic MRI 74.26 ROC KM
Park	2020	R	216	No	Philips 3.0 T	T1C, FLAIR, DWI, DSC	Semiautomático. Tumor captante.	Co-registro. Remuestreo Normalización.	MATLAB	1618	Primer orden, forma, GLCM, GLRLM, Wavelet	LASSO	Validation dataset=58	C-index 0.64 (0.59 – 0.68) KM Nomogram
Lao	2017	R	112	Sí, TCIA=75	N/A	T1, T1C, T2, FLAIR	Manual Necrosis, tumor captante, edema	N4 Corrección de sesgo, extracción de cráneo, remuestreo, co-registro, coincidencia de histograma	MATLAB	1403 handcrafted features 98304 deep features	Primer orden, forma, GLSM, GLRLM, GLSZM, NGTDM, características profundas	Median absolute deviations, C-index, LASSO	Validation dataset=37	C-index 0.71 (0.59 – 0.93) HR= 5.13 (2.03 – 12.96) KM Nomogram
Chen	2019	R	127	Sí, TCIA=127	N/A	T1C	Manual Tumor captante de contraste	normalización	MATLAB	3824	Primer orden, forma GLCM, GLRLM	mRMR		HR 3.65 (1.71-7.78) AUC 0.82 KM
Sanghani	2018	R	163	Sí, BRATS 2017 = 163	N/A	T1, T1C, T2, FLAIR	Manual, tumor captante y no captante. Edema.	Co-registro. Remuestreo	Pyradiomics	2200	Volumétrico, Forma, Primer orden, GLCM, Gabor texture	RFE-SVM	5-fold cross validation	Accuracy 98.7 %
Um	2019	R	161	Sí, TCIA=50	GE, Siemens, Philips 1.5 and 3.0 T	T1, T1C, FLAIR	Semiautomático. Todo el tumor.	Co-registro, cambio de escala,	CEER	420	Primer orden, forma (Laplacian of	LASSO	Validation dataset = 47	HR: 3.61 (1.37 - 9.56) KM

								corrección de campo de sesgo, estandarización de histograma, remuestreo			Gaussian, Sober, Gabor, Wavelet), GLCM, GLSZM, Haralick			
Zhang	2018	R	105	Sí, TCIA=105	N/A	T1, T1C, T2, FLAIR	Manual Anomalía completa en FLAIR, realce del tumor, necrosis, edema	Co-registro, remuestreo, normalización de Collewet	MATLAB	4000	Primer orden, Wavelet, GLCM, GLRLM, GLSZM	LASSO,LR	Validation dataset = 35	C-index 0.94 (0.93-0.95) Nomogram
Kickingere der	2016	R	119	No	Siemens 3.0 T	T1, T1C, FLAIR, DWI, DSC	Tumor con realce semiautomático, tumor sin realce	Co-registro, extracción de cráneo, corrección de sesgo N4, normalización de intensidad	MITK	12190	Primer orden volumétrico, forma, wavelet, Haralick, GLCM, GLRLM,	SPC	Validation dataset= 40	C-index 0.61 HR 3.45 (1.50-7.93) KM
Prasanna	2017	R	65	Sí, TCIA = 65	1.5 T – 3.0 T manufacturer N/A	T1C, T2, FLAIR	Manual Tumor captante. Necrosis, edema	Co-registro, estandarización de intensidad, extracción de cráneo, corrección de campo de sesgo	MATLAB	134	Haralick, características de leyes, orientaciones de gradiente de histograma, pirámides laplacianas	mRMR, FR	3-fold cross validation	KM C-index 0.70
Kim	2019	R	83	No	Philips 3.0 T	T1, T1C, T2, FLAIR, DTI, DSC	Semiautomático Tumor potenciador, tumor no potenciador	Co-registro, normalización de intensidad, remuestreo	MATLAB	6472	Primer orden, volumen, forma, wavelet, GLCM, GLRLM	LASSO	10-fold cross validation	FA radiomics AUC 0.70 (0.54-0.87), C-index 0.63 (0.52-0.74). nCBV AUC 0.76 (0.64-0.88), C-index 0.55 (0.44-0.66)

Liao	2018	R	137	Sí, TCIA=137	N/A	FLAIR	Manual	N/A	Pyradiomics	72	Primer orden, forma, GLCM, GLSZM, GLRLM, NGTDM, GLDM	GBDT, SVM, kNN	Validation dataset=41	Accuracy 0.81, AUC short survival 0.79, long survival 0.81
Osman	2019	R	163	Sí, BRATS 2018=163	N/A	T1, T1C, T2, FLAIR	Manual, tumor captante y no captante, edema	Co-registro, suavizado, interpolación, estandarización de intensidad, reescalado de intensidad	MATLAB	147	Primer orden, Geometry/forma, GLCM, Histogram of oriented gradients, Local binary pattern.	LASSO, SVM, kNN, Discriminant analysis, Ensemble learning	Validation dataset=54	Accuracy 57.8 %, AUC short 0.81, medium 0.47, long survivors 0.72
Chaddad	2018	R	40	Sí, TCIA=40	N/A	T1, FLAIR	Manual Necrosis, tumor captante, edema	Co-registro, remuestreo, normalización de intensidad	MATLAB	9	Texture features based Laplacian-of Gaussian filter	RF	5-fold crossvalidation	AUC 74.38
Chaddad	2016	R	40	Sí, TCIA=40	GE 3.0 T	T1W, FLAIR	Manual, Necrosis, tumor captante, edema	Co-registro, estandarización de intensidad	MATLAB	22	GLCM	DA, NB,DT,SVM	LOOCV	KM From enhancing tumor
Chaddad	2016	R	39	Sí, TCIA=39	GE 3.0 T	T1C, FLAIR	Manual, necrosis, tumor captante, edema	Co-registro	MATLAB	20	GLCM	Univariate analysis	No	KM
Chaddad	2019	R	73	Sí, TCIA=73	N/A	T1C, FLAIR	Manual, necrosis, tumor captante, edema	Co-registro, remuestreo, normalización de intensidad	MATLAB	11	Joint intensity matrices, GLCM	Spearman correlation RF	LOOCV	JIM features: HR 1.88 (1.1-3.1), AUC 70.35
Liu	2018	R	119	Sí, TCIA=119	N/A	T1, T1C, T2, FLAIR	Manual, tumor captante	Co-registro, remuestreo	MATLAB	54	Primer orden, GLCM, GLRLM	SVM-RFE	No	T1C AUC 0.79, Accuracy 80.67% KM

Li	2017	R	92	Sí, TCIA=60	Siemens 3.0 T	T1, T1C, T2, FLAIR	Automatico, necrosis, edema, tumor captante y no captante	Corrección de sesgo N4, extracción de cráneo, remuestreo, co-registro, coincidencia de histograma	MATLAB	45792	Primer orden, GLCM, GLRLM, GLSZM, NGTDM	LASSO	Validation dataset=32	C-index 0.71 (0.67-0.74), HR=3.29 (1.40 – 7.70) KM
Suter	2020	R	109	Sí, TCIA=76	N/A	T1, T1C, T2, FLAIR	Automatico, tumor captante y no captante, edema	Co-registro, extracción de cráneo, remuestreo, corrección de sesgo N4	Pyradiomics	8327	Primer orden, forma, GLCM, GLSZM, GLRLM, NGTDM, GLDM, características profundas.	Relieff, FSCR, GINI, CHSQ, JMI, CIFE, DISR, MIM, CMIM, ICAP, TSCR, MRMR, MIFS. ML: kNN, SVC, Gaussian processes, decision trees, RF, multilayer perceptrons, AdaBoost, NB, QDA, XGBoost, LR.	Validation dataset=76	2 classes: AUC 0.66, accuracy 64% 3 classes: AUC 58, accuracy 38%

Ingrisch	2017	R	66	No	Siemens 1.5 T	T1C	Semiautomático, tumor (necrosis+ tumor captante)	Remuestreo, normalización	Pyradiomics	208	Primer orden, forma, Haralick, Parameter-free threshold adjacency statistics	Minimal depth variable selection, RSF	10-fold cross validation	KM C-index 0.67 HR 1.04 (1.012 – 1.06)
Liu	2017	R	133	Sí, TCIA=133	N/A	T1C	Manual, tumor captante	Remuestreo	MATLAB	56	Primer orden, GLCM, GLRLM	RFE-SVM, SVM	10-fold cross validation	AUC 0.81, accuracy 0.78 KM
Lee	2016	R	24	Sí, TCIA=24	N/A	DSC	Manual, tumor captante y no captante, normal WM	Co-registro, normalización	MATLAB	18	Primer orden, GLCM, Haralick	Univariate analysis	No	AUC 0.83 (0.54-0.99) KM HR 0.019 (0.001 – 0.272)
Yang	2015	R	82	Sí, TCIA=82	N/A	T1C, FLAIR	Manual, Tumor captante. Todo el tumor	Normalización de intensidad (corrección N3), rebanado	MATLAB	976	Segmentation based fractal texture, GLRLM, local binary patterns, histogram of oriented gradients, Haralick	No feature selection RF	Out-of-bag validation	SFTA T1C AUC 0.69 (0.56 – 0.79)
Sasaki	2019	R	182	No	1.5 T & 3.0 T	T1, T1C, T2	Manual, tumor captante. Todo el tumor	Coregistro, normalización de intensidad	MATLAB	489	Primer orden, GLCM, GLRLM, forma	SPCA LASSO	10-fold cross validation	HR 1.62 (1.04 – 2.52)
Lu	2020	R	181	No	Siemens 1.5 T & 3.0 T, GE 1.5 T	T1C	Semiautomático, tumor completo, tumor realzado, necrosis, tumor sin realce	Normalización de intensidad, corrección de sesgo N4	Pyradiomics	333	forma, Primer orden, GLCM, GLDM, GLRLM, GLSZM, NGTDM	Variable importance adn variable-hunting algorithm RFS	Validation dataset = 78	AUC 96.2 +- 1.7, C-index 90.0 +- 0.3
Kickingender	2018	R	181	No	Siemens 3.0 T	T1, T1C, FLAIR, T2	Semiautomático, tumor captante y no captante, necrosis	Normalización de intensidad, co-registro	MITK	1043	Primer orden, forma, GLCM, GLRLM, GLSZM	LASSO	Validation dataset= 61	IBS 0.137 HR 2.72

Baid	2020	R	346	Sí, BRATS=346	N/A	T1, T1C, FLAIR, T2	Automatico. Mejora del tumor, núcleo del tumor. Tumor completo	Extracción del cráneo, co-registro, corrección de sesgo N4, normalización	MATLAB	678	Wavelet decomposition, primer orden, forma, GLCM	Spearman's correlation Multilayer perceptron, RF	Validation dataset=53	Accuracy 0.571
Tan	2019	R	147	Sí, TCIA=112	GE 3.0 T	T1C, FLAIR	Manual Tumor completo, edema, contralateral normal y sustancia blanca	Co-registro, corrección de sesgo N4, extracción de cráneo, remuestreo, normalización de intensidad	MATLAB	1456		LASSO	Validation dataset = 35	C-index 0.71 (0.61 – 0.81) HR: 2.18 (1.36 – 3.51) Nomogram

# ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS RADIÓMICAS DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN GLIOBLASTOMAS Y SU RELACIÓN CON LA PROGRESIÓN TUMORAL Y SUPERVIVENCIA



AUTOR: MANUEL GARCÍA GALINDO

TUTOR: DR. SANTIAGO CEPEDA CHAFLA

## INTRODUCCIÓN



EL GBM es el tumor cerebral primario más frecuente. La radiómica traduce las imágenes clínicas en datos objetivos para definir el fenotipo del tumor. Su uso actual guarda relación con el pronóstico de la patología.



## OBJETIVOS

Describir la relación existente entre las características radiómicas y

Supervivencia global (OS)

Progresión tumoral (PFS)

con el fin de

Cuestionar utilidad de tratamientos agresivos

Anticiparnos a la recidiva

Tener un mayor conocimiento del comportamiento del GBM y poder asociar un manejo más eficiente

## METODOLOGÍA

SELECCIÓN DE POBLACION DE ESTUDIO

- Pacientes HURH y Bases de datos (BRATS 2020 y TCIA)
- Estudio completo de RM prequirúrgica y tratados con resección completa del tumor

PROCESAMIENTO DE LA IMAGEN

- Co-registro más resampling (1x1x1 mm)
- Skull stripping y normalización de intensidad

SEGMENTACION

- Necrosis/Edema peri tumoral/ Tumor activo
- Extracción de características



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Estadística descriptiva
- Procesamiento de los datos
- Modelo de clasificación: OS y PFS
- Análisis de supervivencia: Random Forest Survival (RFS)



## RESULTADOS

- 175 pacientes (22 HURH + 119 BRATS 2020 + 34 TCIA). No se encontraron diferencias significativas respecto a la mediana y OS.
- Más de 15.000 características fueron extraídas. Tras el procesamiento fueron simplificadas en 105 variables.
- MODELO DE CLASIFICACIÓN  
Utilizamos las 11 mejores variables para OS y las 3 mejores para PFS. Se halló un Current Accuracy (CA) del 80% para OS y 95% para PFS.

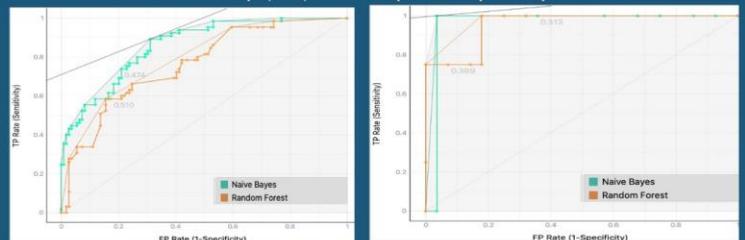
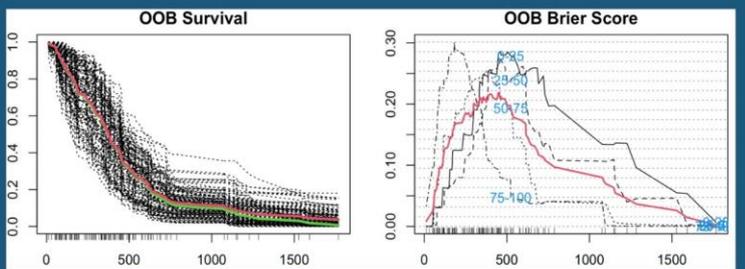


Figura 1. Curvas ROC para los modelos de clasificación: la gráfica de la izquierda representa el modelo OS mientras que la derecha al PFS. Para ambos se representa la 10-Cross-Validation.

- ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA RFS

Utilizamos las 12 mejores variables. Se halló un C-Index del 66.3% y un Brier Score de 0.2.



## CONCLUSIONES

- Nuestros resultados apoyan que la RM contiene información pronóstica en GBM a la que se puede acceder mediante análisis radiómico.
- Se puede predecir supervivencia y progresión tumoral y plantear un plan terapéutico más eficiente del GBM.

## BIBLIOGRAFÍA

□ Ingrisch M, Schneider MJ, Nörenberg D, Negro de Figueiredo G, Maier-Hein K, Suchorska B, Schüller U, Albert N, Brückmann H, Reiser M, Tonn JC, Ertl-Wagner B. Radiomic Analysis Reveals Prognostic Information in T1-Weighted Baseline Magnetic Resonance Imaging in Patients With Glioblastoma. Invest Radiol [Internet]. 2017 Jun [Citado el 6 de febrero de 2021];52(6):360-366. doi: 10.1097/RLI.0000000000000349. PMID: 28079702.

□ Kickingeder P, Burth S, Wick A, Gotz M, Eidel O, Schlemmer HP, Maier-Hein KH, Wick W, Bendzus M, Radbruch A, Bonekamp D. Radiomic Profiling of Glioblastoma: Identifying an Imaging Predictor of Patient Survival with Improved Performance over Established Clinical and Radiologic Risk Models. Radiology [Internet]. 2016 Sep [Citado el 15 de febrero de 2021];280(3):880-9. doi: 10.1148/radiol.2016160845. Epub 2016 Jun 20. PMID: 27326665.

□ M. Zhou, J. Scott, B. Chaudhury, L. Hall, D. Goldof, K.W. Yeom, M. Iv, Y. Ou, J. Kalpathy-Cramer, S. Napel, R. Gillies, O. Gevaert and R. Gatenby. Radiomics in brain tumor: Image Assessment, Quantitative Features Descriptors, and Machine-Learning Approaches. AJNR Am J Neuroradiol [Internet]. 2018 [Citado el 3 de marzo de 2021]; 39(2): 208-2016. Doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5391>