

Programa de Doctorado en Fisiología



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Análisis de Imágenes y el Aporte de la Radiómica en el estudio del Cáncer de Mama

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR

Paulina Melisa Cárcamo Ibarra

DIRIGIDA POR

Sergio Díez Domingo

Octubre 2023



"Análisis de Imágenes y el Aporte de la Radiómica en el estudio del Cáncer de Mama" ©
2023 by Paulina Melisa Cárcamo Ibarra is licensed under CC BY-NC-SA 4.0. To view a copy
of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



D/Dña **SERGIO DIEZ DOMINGO**, Profesor del Dpto. de Fisiología de la Universitat de València, Jefe/a del Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica del Hospital Clínico de Valencia

CERTIFICA/N:

Que la presente memoria, titulada "*ANÁLISIS DE IMÁGENES Y EL APOORTE DE LA RADÍOMICA EN EL ESTUDIO DEL CÁNCER DE MAMA*", corresponde al trabajo realizado bajo su dirección por D/Dña. **PAULINA MELISA CÁRCAMO IBARRA**, para su presentación como Tesis Doctoral en el Programa de Doctorado en Fisiología de la Universitat de València.

Y para que conste firma/n el presente certificado en Valencia, a 30 octubre 2023.

Fdo.:

Director

**La mejor arma contra el cáncer es la detección temprana. Por ti,
por mí, por todas...**

[19 de octubre, "Día Mundial contra el Cáncer de Mama"]

Con todo mi cariño, dedico este trabajo a mi querida tía Sandra Ibarra Tello

¡Más investigación para más vida!

Lista de abreviaturas más relevantes

[¹⁸F]FDG	18 Flúor- Fluorodesoxiglucosa
BSGC	Biopsia selectiva de ganglio centinela
CEIm	Comité Ético de Investigación con Medicamentos
CM	Cáncer de mama
CMR	Cáncer de mama recidivado
CT	Tomografía computarizada (<i>Computerized tomography scan</i>)
GLCM	Matriz de coocurrencia del nivel de gris (<i>Gray Level Co-occurrence Matrix</i>)
GLSZM	Matriz de tamaño de zona de nivel de gris (<i>Gray Level Size Zone</i>)
GLRLM	Matriz de longitud de ejecución de niveles de grises (<i>Gray Level Run Length Matrix</i>)
HCE	Historias clínicas electrónicas
HCUV	Hospital Clínico Universitario de Valencia
HPLF	Hospital Politécnico la Fe
HUDP	Hospital Universitario Doctor Peset
IA	Inteligencia artificial
IBSI	Iniciativa de estandarización de biomarcadores de imagen (<i>Image Biomarker Standardization Initiative</i>)
MTV	Volumen tumoral metabólico (<i>Metabolic tumor volumen</i>)
nCRM	Cáncer de mama no recidivado
NGTDM	Matriz de diferencia de tono gris de vecindario (<i>Neighbouring Gray Tone Difference Matrix</i>)
OMS	Organización Mundial de la Salud
PACS	Sistema de Archivo y Comunicación de Imágenes (<i>Picture Archiving and Communication System</i>)

PET	Tomografía por emisión de positrones (<i>Positron emission tomography scan</i>)
PRISMA	Elementos de notificación preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis (<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>)
QIBA	Alianza de Biomarcadores de Imagen Cuantitativa (<i>Quantitative Imaging Biomarker Alliance</i>)
QT	Quimioterapia
QUADAS	Evaluación de la calidad de los estudios de exactitud diagnóstica (<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies</i>)
RE	Receptores hormonales de estrógeno
RM	Resonancia magnética
ROC	Característica operativa del receptor (<i>Receiver operating characteristic</i>)
ROI	Región de interés (<i>Region of interest</i>)
RP	Receptores hormonales de progesterona
RT	Radioterapia
SG	Supervivencia global
SLP	Supervivencia libre de progresión
SUV	Valor de captación normalizado (<i>Standardized Uptake Value</i>)
TNM	Sistema de estadiaje Tumor-Nódulo-Metástasis
TLG	Glucólisis total de la lesión (<i>Total lesion glycolysis</i>)

Índice

ÍNDICE	1
1. RESUMEN.....	5
2. INTRODUCCIÓN.....	8
2.1 Contexto y justificación	8
2.2 Conflicto de intereses	8
2.3 Objetivo de estudio.....	9
2.3.1 Objetivo principal	9
2.3.2 Objetivos específicos	9
3. MARCO TEÓRICO	12
3.1 La Radiómica como técnica diagnóstica	12
3.1.1 Características radiómicas y marcadores radiómicos	17
3.1.2 Tipos de características radiómicas.....	17
3.1.3 Importancia práctica de la radiómica	21
3.1.4 El proceso radiómico o flujo radiómico	21
3.1.5 Construcción de un biomarcador de imagen	33
3.2 El cáncer y la oncogénesis	34
3.2.1 El cáncer como un conjunto de enfermedades	34
3.2.2 Heterogeneidad tumoral y comportamiento del cáncer	41
3.3 El cáncer de mama	43
3.3.1 Factores de riesgo individuales.....	44
3.3.2 Clasificaciones del cáncer de mama	46
3.3.3 Diagnóstico del cáncer de mama	49
4. PRIMERA PARTE: CONOCIMIENTO Y OPINIÓN SOBRE LA RADIÓMICA DE LOS PROFESIONALES RELACIONADOS CON EL CÁNCER DE MAMA	57

4.1	Metodología	58
4.1.1	Diseño	58
4.1.2	Confección del instrumento	58
4.1.3	Tamaño muestral.....	59
4.1.4	Participantes	59
4.1.5	Análisis estadístico	60
4.2	Resultados.....	61
4.2.1	Población encuestada	61
4.2.2	Conocimientos de los encuestados acerca de la radiómica	63
4.2.3	Opinión de los encuestados acerca de la radiómica	63
4.3	Conclusiones	66
5.	SEGUNDA PARTE: EVIDENCIA SOBRE LA UTILIDAD DE LA RADIÓMICA EN EL CÁNCER DE MAMA	67
5.1	Metodología	68
5.1.1	Diseño	68
5.1.2	Búsqueda sistemática y criterios de selección de estudios.....	68
5.1.3	Extracción de información a partir de los artículos seleccionados.....	70
5.1.4	Evaluación de la calidad de los estudios diagnósticos.....	72
5.2	Resultados.....	73
5.2.1	Características de los estudios radiómicos	73
5.2.2	Estudio de la validez diagnóstica de la radiómica	74
5.2.3	Uso de datos radiómicos para la caracterización tumoral	75
5.2.4	Utilidad de la radiómica para la valoración pronóstica y la respuesta al tratamiento	78
5.2.5	Calidad metodológica de los estudios	79
5.2.6	Sesgo derivado de la selección de pacientes	79
5.2.7	Sesgo derivado de las pruebas índice y de referencia.....	80
5.2.8	Sesgo derivado del flujo de pacientes y tiempos de evaluación	83
5.2.9	Aplicabilidad de los resultados a esta revisión	84
5.3	Conclusiones	84

6. TERCERA PARTE: CAPACIDAD PREDICTIVA DE LAS CARACTERÍSTICAS RADIÓMICAS DEL COMPORTAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA	87
6.1 Metodología	88
6.1.1 Diseño	88
6.1.2 Población de estudio	88
6.1.3 Variables recogidas.....	90
6.1.4 Obtención de las imágenes	95
6.1.5 Preprocesamiento de las imágenes.....	95
6.1.6 Extracción de marcadores radiómicos de mamografías	96
6.1.7 Análisis estadístico	129
6.2 Resultados.....	132
6.2.1 Descripción de la muestra.....	132
6.2.2 Evolución de los marcadores tumorales	135
6.2.3 Supervivencia libre de progresión y supervivencia global	138
6.2.4 Probabilidad de recidiva	143
6.3 Conclusión	151
7. DISCUSIÓN.....	153
7.1 Acerca de la opinión de los especialistas sobre de la utilidad de la radiómica en oncología.....	153
7.1.1 Conocimientos generales sobre radiómica	153
7.1.2 Opinión sobre la utilidad de la radiómica	155
7.1.3 Limitaciones y fortalezas.....	159
7.2 Sobre la utilidad de la radiómica en cáncer de mama no metastásico	162
7.2.1 Calidad de la evidencia y estandarización del proceso radiómico.....	162
7.2.2 Generación de evidencia sobre la precisión de las pruebas diagnósticas	165
7.2.3 Aplicación de las conclusiones a la práctica clínica.....	166
7.3 Respecto a la capacidad predictiva de la radiómica en el mundo real	167
7.3.1 Características de los casos estudiados	169

7.3.2	Seguimiento y supervivencia libre de enfermedad	171
7.3.3	Capacidad predictiva de la radiómica	173
7.3.4	Limitaciones y fortalezas.....	174
8.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	179
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	183
10.	MATERIAL ANEXO	215
Anexo 1.	Parámetros radiómicos relacionados con la textura	215
Anexo 2.	Clasificación TNM del cáncer de mama.....	216
Anexo 3.	Encuesta radiómica	218
Anexo 4.	Aplicación de la lista de verificación PRISMA 2020* a la Revisión Sistemática	222
Anexo 5.	Marcadores radiómicos evaluados en la Revisión Sistemática	227
Anexo 6.	Listado de artículos seleccionados para la Revisión Sistemática	229
Anexo 7.	Aplicación QUADAS2 (I): evaluación del riesgo de sesgo en la Revisión Sistemática (selección de pacientes y prueba índice)	231
Anexo 8.	Aplicación QUADAS2 (II): evaluación del riesgo de sesgo en la Revisión Sistemática (prueba de referencia, flujo y tiempos)	232
Anexo 9.	Informe CEIm Hospital Clínico Universitario de Valencia .	233
Anexo 10.	Marcadores radiómicos extraídos de las mamografías digitales de las mujeres con cáncer de mama HER 2 localizado o localmente avanzado.....	234

1. Resumen

Antecedentes: El cáncer de mama (CM) es el cáncer más comúnmente diagnosticado en el mundo y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres. Entre sus subtipos, el CM-HER2 destaca por su agresividad y alta tasa de recurrencia. En este contexto, la radiómica emerge como una novedosa herramienta que permite la obtención de biomarcadores a partir de imágenes médicas digitales capaces de predecir la evolución de la enfermedad. Este estudio evalúa la eficacia de la radiómica en la predicción de la evolución del CM con información disponible a partir de la práctica clínica habitual.

Métodos: El estudio se dividió en tres fases. En la primera se evaluó el conocimiento y opinión de profesionales relacionados con la oncología acerca de la radiómica mediante una encuesta exploratoria. En la segunda se hizo una revisión sistemática de la literatura sobre la utilidad de la radiómica en el manejo del CM. La tercera consistió en un estudio observacional multicéntrico en mujeres con CM-HER2 en el que se extrajeron biomarcadores de imagen de mamografías digitales. La capacidad predictiva se valoró mediante modelos de regresión logística construidos con variables radiómicas y clínicas disponibles en las historias clínicas electrónicas (HCE).

Resultados: Pese a las diferencias en cuanto al conocimiento, los profesionales que respondieron la encuesta tuvieron una opinión general positiva sobre la utilidad de la radiómica. Las principales desventajas identificadas incluyeron la falta de estandarización, la posibilidad de error y la posible pérdida de puestos de trabajo. La evidencia actual indica que la radiómica es un método capaz de identificar diferentes subtipos de CM, estimar el riesgo de recurrencia y predecir la respuesta al tratamiento. Sin embargo, existieron sesgos significativos, principalmente asociados a la selección de pacientes y la falta de sistematización del procedimiento, que limitan la generalización de los resultados de los estudios. Al analizar las HC de 100 mujeres con CM-HER2, se observó que el 60% tuvo una recidiva durante su seguimiento. Variables clínicas como la edad y la respuesta al tratamiento se asociaron a un mayor riesgo de recidiva. Biomarcadores relacionados con la intensidad y la textura de la imagen también mostraron una asociación significativa con la recidiva. El modelo de regresión que combinó variables clínicas y radiómicas mostró un buen rendimiento diagnóstico.

Conclusiones: Desde hace años la radiómica se perfila como una herramienta en la toma de decisiones clínicas en pacientes con CM. Aunque la evidencia respalda la utilidad de esta herramienta, existen limitaciones que impiden generalizar sus resultados. Nuestro estudio muestra la capacidad de la radiómica para la estratificación de pacientes y estimar el riesgo de recidiva en casos de CM-HER2 con datos disponibles en los registros médicos habituales. Se requiere aumentar la formación de los profesionales para favorecer la investigación y la implementación de las técnicas radiómicas en la práctica clínica habitual.

2. Introducción

2.1 Contexto y justificación

Durante el siglo XX la mayor eficacia en el tratamiento de enfermedades infecciosas y el control de su transmisión ha producido un cambio epidemiológico global, llevando al cáncer a convertirse en una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Con el aumento de la esperanza de vida de la población, el cáncer de mama se ha transformado en el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado a nivel mundial. Ante este panorama, la radiómica surge como una técnica de imagen emergente que permite el análisis de imágenes médicas a nivel celular y molecular, y que ha mostrado su potencial para mejorar la precisión en la detección, diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer de mama en la práctica clínica. Por lo tanto, la evaluación de la utilidad de la radiómica en el cáncer de mama se presenta como una necesidad en la investigación médica actual.

El presente trabajo está construido en tres partes en función de los objetivos propuestos. Cada una de estas etapas se ha llevado a cabo como un estudio independiente con un diseño específico.

2.2 Conflicto de intereses

Declaro que este trabajo de investigación no ha recibido financiación específica de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

2.3 Objetivo de estudio

2.3.1 Objetivo principal

El objetivo de este estudio es evaluar la capacidad de la radiómica para predecir el comportamiento del **cáncer de mama** en la práctica clínica habitual.

2.3.2 Objetivos específicos

1. Evaluar el conocimiento sobre la radiómica de los especialistas implicados en el diagnóstico y/o tratamiento del CM.
2. Evaluar la evidencia actual sobre la utilidad de la radiómica en el CM.
3. Identificar las características radiómicas más relevantes para la predicción del comportamiento del CM, a partir del análisis de imágenes médicas disponibles en la práctica clínica habitual.

A continuación, se proporcionará una base teórica que enmarca esta investigación. Esta base teórica comprenderá:

- **Análisis radiómico:** Se explicará en detalle en qué consiste el análisis radiómico y cómo se aplicará a las imágenes médicas en el contexto de esta investigación.
- **Fisiopatología del cáncer:** Se explorará la fisiopatología del cáncer en términos generales, para comprender los procesos subyacentes comunes a varias formas de cáncer.

- **Fisiopatología del cáncer de mama:** Se analizará la fisiopatología específica del cáncer de mama, lo que permitirá comprender las características únicas de esta enfermedad.
- **Manejo clínico del cáncer de mama:** Se describirá de manera concisa el manejo clínico de la enfermedad, incluyendo los enfoques diagnósticos y terapéuticos empleados en la práctica clínica.
- **Pruebas de imagen en el cáncer de mama:** Finalmente, se presentarán las pruebas de imagen más relevantes para el diagnóstico y seguimiento del cáncer de mama.

3. Marco teórico

Para comprender la utilidad de la radiómica en el cáncer de mama (CM), es necesario entender en qué consiste la radiómica y conocer el estado actual del conocimiento sobre el CM. La presente revisión bibliográfica aborda en primer lugar la descripción de la radiómica, su fundamentación teórica y los principales conceptos y herramientas utilizadas en su aplicación clínica. A continuación, se revisa la evidencia actual sobre el CM, incluyendo su epidemiología, clasificación, diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Este análisis permitirá identificar las principales necesidades y desafíos en la atención clínica del CM, y establecer las bases para la evaluación de la utilidad de la radiómica en este contexto. Por lo tanto, la presente revisión se enfoca en proporcionar una visión general y actualizada de la radiómica y el CM, con el objetivo de orientar y fundamentar el desarrollo de la investigación en este campo.

3.1 La Radiómica como técnica diagnóstica

La “radiómica” (*radiomics* en inglés) corresponde al análisis de propiedades de un tejido, órgano o tumor mediante un proceso de extracción de características de una imagen (que no pueden ser detectadas mediante una inspección visual o métrica simple) y su asociación con variables clínicas o biológicas[1–3].

En otras palabras, la radiómica permite el desarrollo de herramientas diagnósticas basadas en la evaluación cuantitativa, la interpretación y

la clasificación clínica de las características morfológicas de las imágenes diagnósticas para complementar la toma de decisiones médicas[4]. Estas características no son susceptibles de ser captadas por el ojo entrenado de los especialistas debido a las limitaciones de la biología humana.

A diferencia de las clásicas películas de rayos X, la disponibilidad de imágenes radiológicas digitales abre nuevas posibilidades debido a que ahora las imágenes son un conjunto de datos numéricos[5]. Los avances en el campo de la inteligencia artificial (IA) y el aprendizaje automático son la base metodológica del proceso radiómico en busca de que una evaluación específica de estos datos imagenológicos conduzca a una mayor adquisición de conocimientos[4].

Los datos de imágenes radiológicas están contenidos en millones de píxeles. Por ejemplo, una tomografía computarizada de cráneo con una resolución de 512x512x128 contiene aproximadamente 33,6 millones de píxeles. A cada punto de la imagen, en píxeles 2D, llamados vóxeles en 3D, se le asigna un valor numérico. En el caso de las imágenes por tomografía computarizada (CT de *computerized tomography*) estos valores numéricos pueden ser 4096 gradaciones por píxel. Al mismo tiempo, se supone que el ojo humano solo es capaz de distinguir unos 30 tonos diferentes de gris[6]. Por lo tanto, el uso de diferentes ventanas de lectura (p.ej., ventana de hueso y ventana de tejido blando) es un intento de reducir la amplia gama de niveles de gris y permitir una mejor interpretación.

Se sabe a partir de varios experimentos psicofísicos que el sistema visual está sujeto a ilusiones que se basan en áreas vecina de valores de color o grises que se influyen mutuamente. Los colores y las diferencias de color se perciben en relación con los colores circundantes y las imágenes en escala de grises se comportan en consecuencia[4]. En la **Figura 1** se muestra un ejemplo de una matriz de píxeles como la que podría obtenerse en cualquier imagen digital en escala de grises. La matriz está dividida en 9 campos, en cada uno de los cuales los píxeles centrales son igualmente brillantes. Sin embargo, el sistema visual es engañado por los píxeles circundantes, lo que dificulta la evaluación del brillo[4]. En la figura destaca la ilusión óptica que se produce debido a la influencia de los píxeles circundantes en la percepción visual del brillo. La imagen muestra una matriz de píxeles con igual brillo en su centro, pero nuestro sistema visual los ve distintos (error de juicio), debido a los píxeles circundantes.

En efecto, la interacción de regiones adyacentes de niveles de gris y las reducciones o aumentos asociados en el contraste existente, conducen a errores de juicio[4]. Esto puede ser importante, por ejemplo, al evaluar lesiones oncológicas a lo largo del tiempo. Si la luminosidad del entorno cambia en la misma medida que la lesión (p. ej., fase diferente del medio de contraste), la estructura parece no cambiar, incluso si su densidad cambia, por ejemplo, ha cambiado como parte de una terapia.

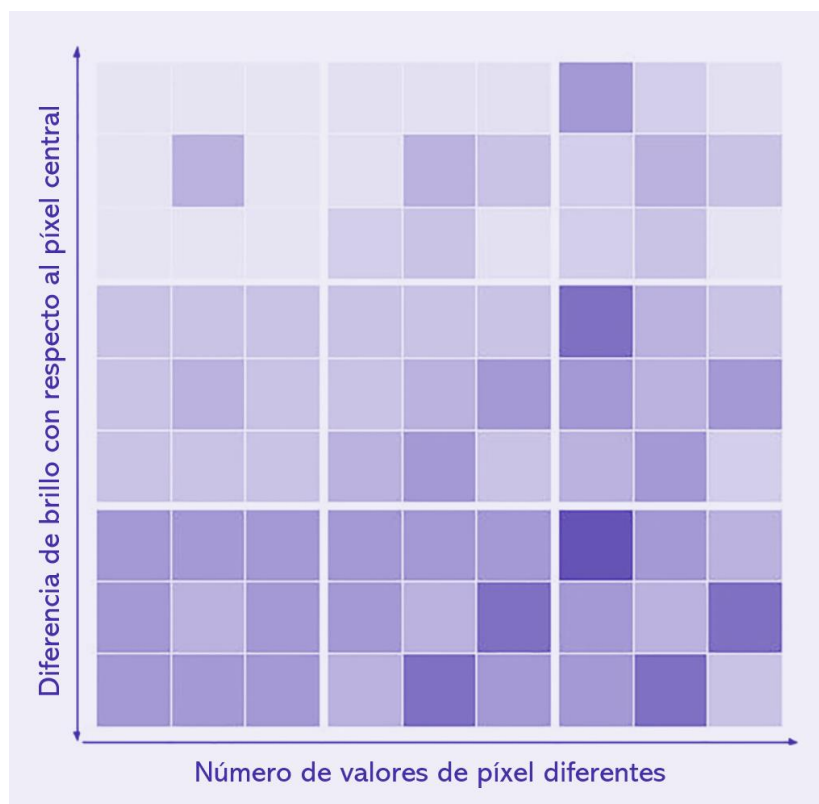


Figura 1. Ejemplo de una matriz de pixeles en escala de grises.

La radiómica es una disciplina que se apoya en la idea de que los datos obtenidos a partir de observaciones fenotípicas en imágenes médicas pueden arrojar luz sobre características genotípicas y parámetros clínicos cruciales, como el éxito de las terapias y la supervivencia a largo plazo, mediante la aplicación de modelos estadísticos y métodos de aprendizaje automático.

Para comprender esta premisa esencial, es fundamental definir el concepto de 'características radiómicas'. Estas características son

medidas cuantitativas extraídas de imágenes médicas, tales como tomografías computarizadas, resonancias magnéticas o radiografías, que capturan información detallada sobre la textura, forma y patrones presentes en las estructuras o lesiones dentro de la imagen. Estas medidas permiten describir y cuantificar aspectos específicos de una región de interés en la imagen, incluyendo detalles como la intensidad de los píxeles, la forma de las estructuras y la distribución de los valores de píxeles, entre otros.

En este contexto, un modelo radiómico se convierte en una valiosa herramienta de predicción de parámetros clínicos, basada en la riqueza de información proporcionada por estas características radiómicas[4].

Se postula que la radiómica y el perfeccionamiento de la inteligencia artificial serán clave a la hora de desarrollar una medicina personalizada en el futuro próximo. La extracción de información de imagen fenotípica con imágenes no invasivas promete la clasificación genética de tumores sin biopsia (“biopsia virtual”), apoyo en diagnósticos, así como pronósticos individualizados y planificación de terapias. El aumento de información cuantitativa y su interpretación interdisciplinaria representan un desafío y una oportunidad para la radiología.

A continuación, se presenta una breve descripción del proceso y una definición de los conceptos sobre los cuales se basa este trabajo.

3.1.1 Características radiómicas y marcadores radiómicos

Partiendo de la base que podemos superar las limitaciones de la percepción humana con la ayuda de métodos asistidos por computadora, en las características radiómicas se puede describir una jerarquía basada en la complejidad para la extracción de datos desde una imagen, desde las que pueden ser percibidas por la visión y han sido tradicionalmente utilizadas para extraer información (como las formas y tamaños de las lesiones sospechosas), pasando por aquellos datos que se extraen de cada píxel y pueden ser analizados a través de estadística descriptiva, hasta aquella información que solo puede obtenerse a través de métodos que se basan en el cálculo de funciones matemáticas superiores[7].

3.1.2 Tipos de características radiómicas

Las características se pueden extraer de regiones de interés bidimensionales (2D) o volúmenes de interés tridimensionales (3D), utilizamos "ROI" (*region of interest*) como un término general para ambos para mejorar la comprensión. Por otra parte, las características radiómicas se pueden dividir en diferentes categorías (**Tabla 1**).

A continuación, explicamos los tipos más importantes para entender este trabajo: las relacionadas con la intensidad y la textura.

Características de histograma

Las descripciones estadísticas más simples se basan en el histograma global de niveles de gris e incluyen la media de nivel de gris, el valor máximo, el mínimo, la varianza y los percentiles[8]. Dado que estas

características se basan en análisis de píxeles individuales o vóxeles individuales, se les llama características de primer orden.

Tabla 1. Categorías de características radiómicas

Categoría	Descripción
Características de forma	Propiedades geométricas de la ROI, se utilizan dimensiones como el tamaño de la superficie, diámetro, elongación y volumen.
Estadísticas de primer orden	Distribución de los valores de píxeles individuales sin considerar aspectos espaciales. Hay propiedades basadas en histogramas, como la mediana, el máximo y el mínimo de Melert, y otras medidas estadísticas de vóxel basado en la intensidad.
Estadísticas de segundo orden	Estos incluyen características de textura que se obtienen mediante el cálculo de relaciones estadísticas entre valores de píxeles adyacentes, una medida de la disposición espacial y, por lo tanto, de la heterogeneidad dentro de la ROI.
Estadísticas de orden superior	Cálculo de lo anterior con categorías de características en imágenes derivadas de la imagen principal, por ejemplo, aplicando ajuste para suavizar, detección de bordes o análisis de textura.

ROI: región de interés

En el caso de PET, el SUVmax, SUVmean y SUVpeak comúnmente utilizados pertenecen a esta categoría. Características más sofisticadas incluyen la asimetría (*skewness*) y la curtosis (*kurtosis*), que describen la forma de la distribución de intensidad de datos: la asimetría refleja la simetría o falta de ella en la curva de distribución de datos a la izquierda (asimetría negativa, por debajo de la media) o a la derecha (asimetría positiva, por encima de la media), mientras que la curtosis refleja la cola de una distribución de datos en comparación con una distribución gaussiana debido a valores atípicos. Otras características incluyen la entropía y la uniformidad del histograma (también llamada

energía). Es importante destacar que estas características son distintas de sus contrapartes en la matriz de coocurrencia con el mismo nombre.

Características de Textura

La construcción de matrices de textura, como GLCM, GLRLM y GLSZM, se crean para describir la textura en una imagen. Cada una utiliza un enfoque diferente[9]. A continuación, describiremos a modo de ejemplo algunas de ellas las cuales se explicarán de forma más visual en la **Figura 2**.

- **GLCM (Matriz de Coocurrencia de Niveles de Gris):** GLCM captura relaciones espaciales de pares de vóxeles de píxeles con intensidades de nivel de gris predefinidas, en diferentes direcciones (horizontal, vertical o diagonal), y con una distancia predefinida entre los píxeles o vóxeles. Mide cuántas veces aparece cada par de niveles de gris adyacentes en la imagen. Por ejemplo, en la **Figura 2**, la coocurrencia 4-2 (secuencia enmarcada en el rectángulo verde) se repite 3 veces en la imagen (enmarcada en un círculo verde), dándonos una noción de textura de esta.
- **GLRLM (Matriz de Longitud de Carrera de Niveles de Gris):** GLRLM se enfoca en secuencias de píxeles con el mismo nivel de gris que están uno al lado del otro. Mide la longitud de estas secuencias y cómo están distribuidas en la imagen.
- **GLSZM (Matriz de Zona de Tamaño de Nivel de Gris):** GLSZM se centra en áreas de píxeles vecinos que tienen el mismo

nivel de gris. Mide cuántas de estas áreas existen en diferentes tamaños en la imagen.

Cada una de estas matrices proporciona información sobre diferentes aspectos de la textura en la imagen, como la relación entre niveles de gris adyacentes, la longitud de las secuencias de niveles de gris y el tamaño de las áreas con el mismo nivel de gris. Estas matrices se utilizan en radiómica para analizar y caracterizar la textura de las imágenes médicas de manera cuantitativa.

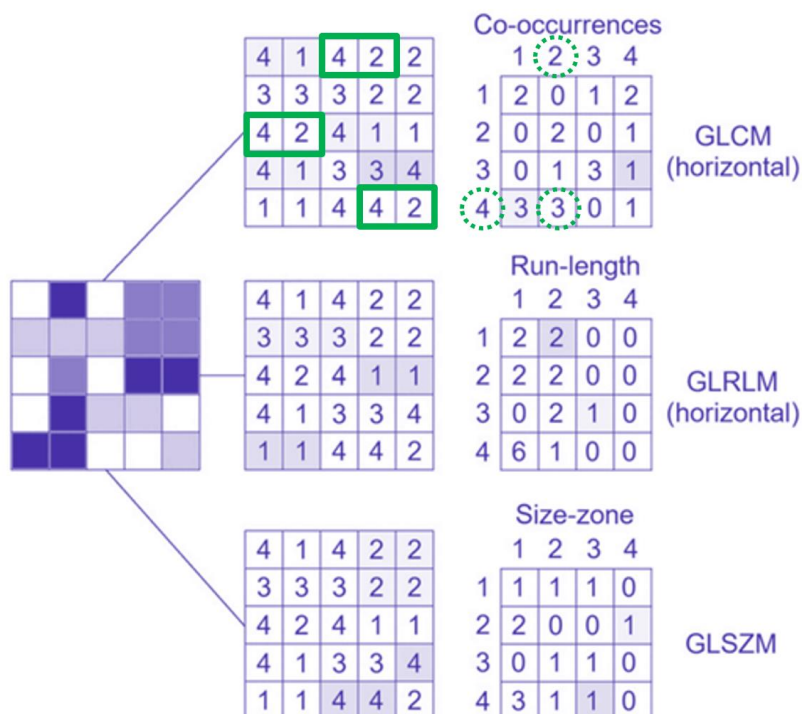


Figura 2 Cálculo de las características de textura radiómica.

Mientras que GLCM se basa en pares de píxeles (aquí, distancia entre píxeles de 5 unidades), GLRLM se basa en secuencias, y GLSZM se basa en áreas de píxeles vecinos con el mismo nivel de gris.

3.1.3 Importancia práctica de la radiómica

Las variaciones biológicas intratumorales se traducen en diferentes patrones de intensidad espacial en imágenes médicas, que pueden cuantificarse mediante diferentes métodos de procesamiento y análisis de imágenes, incluyendo análisis de textura[10], análisis fractal[11], modelos de forma[12,13], histograma de análisis de intensidad[14] y filtrado combinado con métodos estadísticos y basados en frecuencia[15]. A modo de guía para facilitar la lectura de este trabajo y otros relacionados con la radiómica, en el [Anexo 1](#) se muestra el nombre completo de los marcadores radiómicos texturales más utilizados.

Estos “biomarcadores de imágenes” (haciendo referencia a que su utilidad puede equipararse a la de los biomarcadores de laboratorio, como se explica en el apartado *Construcción de un biomarcador*) brindan información que podría ayudar a los médicos a adaptar las opciones de terapia para cada paciente (medicina personalizada). Para este trabajo se ha optado por utilizar el concepto “marcador radiómico” para referirse a ellos.

3.1.4 El proceso radiómico o flujo radiómico

El proceso radiómico, también conocido como “*radiomics-pipeline*” en inglés, se refiere a la secuencia de etapas necesarias para obtener los biomarcadores radiómicos. Este proceso implica una serie de pasos rigurosos que siguen un orden cronológico específico.

- 1°. En primer lugar, se obtiene la imagen médica de los sistemas informáticos.
- 2°. Luego, se procede a la segmentación de la imagen para delimitar la región de interés.
- 3°. A continuación, se extraen las características radiómicas utilizando algoritmos diseñados para este propósito.
- 4°. Posteriormente, se integran los datos radiómicos con información clínica relevante.
- 5°. Por último, se aplican técnicas de modelado estadístico para desarrollar modelos predictivos.

En conjunto, estos pasos permiten la identificación de patrones radiómicos asociados al comportamiento tumoral por ejemplo del cáncer de mama, lo que contribuye a mejorar la precisión y eficacia del diagnóstico, pronóstico y tratamiento de esta enfermedad. Cada uno de estos pasos debe ser estandarizado para asegurar la comparabilidad y reproducibilidad y para minimizar las posibles fuentes de error[16].

En la **Figura 3** se muestran de forma esquemática los pasos del proceso radiómico desde el preprocesamiento hasta el despliegue. La segmentación de la imagen incluye la identificación de la lesión relevante, su delimitación y la extracción de los valores de píxel. Al calcular las características (abajo a la derecha de la figura), se calculan valores definidos matemáticamente para los píxeles (en el esquema, la varianza y energía). En el siguiente apartado, explicaremos en detalle cada uno de los de pasos dentro del proceso radiómico.

Paso 1: Adquisición de datos

La obtención de los datos es la parte más importante del proceso radiómico[17]. Los datos de imagen utilizados en el trabajo de radiómica pueden tener diferentes orígenes. Lo que todas las modalidades de examen tienen en común es que las diferencias del fabricante se manifiesten en los resultados de la medición y, por lo tanto, pueden influir en los resultados de las evaluaciones radiológicas[18]. Por ejemplo, el grosor del corte seleccionado y el núcleo de reconstrucción utilizado en las imágenes TC son importantes para el análisis de los datos radiómicos[19]. También pueden surgir diferencias producto de las dosis del medio de contraste aplicado[20]. Las imágenes de resonancia magnética (RM) mostraron que existen diferencias significativas en la reproducibilidad de las características radiómicas con respecto a las diferentes secuencias[21].

Existe una iniciativa de plataforma de Imagen Conjunta, la Traslacional del Cáncer (DKTK, del alemán *Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung*)[22] que busca mejorar la reproducibilidad de los marcadores de imagen cuantitativos mediante la armonización de los protocolos de medición, lo que permitiría estudios radiómicos oncológicos multicéntricos en el futuro.

Paso 2: Procesamiento y gestión de datos

La gestión de conjuntos de datos multidimensionales es un desafío para las nuevas tecnologías de la información. La fuente de datos de los casos hospitalarios suele corresponder a su Sistema de Comunicación y Archivado de Imágenes (*Picture Archiving and*

Communication System o PACS), pero lo habitual es que los datos son traspasados a una base independiente cuando se trata de datos que serán utilizados para la investigación, teniendo en cuenta entre otras cosas, la anonimización-encryptación y almacenamiento a largo plazo prestando atención al marco ético y de protección de datos de las y los pacientes. Varios paquetes de software de radiómica[23,24] incluyen funciones para preprocesamiento de datos. No obstante, puede ser necesario un preprocesamiento especialmente adaptado para algunos casos particulares. El análisis de valores atípicos es importante para evaluar la calidad del material de la imagen. La normalización de datos y el cambio de tamaño por interpolación también son pasos comunes de preprocesamiento, y se ha demostrado que estos pasos pueden influir en el cálculo de las características radiómicas y, por lo tanto, en los resultados de un análisis radiómico[25].

Paso 3: Segmentación de regiones de imágenes relevantes

Para la extracción de datos primero se debe definir la región de interés (ROI, del inglés *region of interest*) que será analizada. Elegir la ROI correcta es esencial para un proyecto de radiómica. Varios programas gratuitos de código abierto y soluciones comerciales están disponibles para la segmentación manual[26–28]. Las delineaciones creadas de esta manera pueden exhibir una alta variabilidad entre distintos expertos o un incluso en un mismo experto, lo que influye en los marcadores radiómicos calculados[29]. Las segmentaciones automatizadas, a menudo utilizando métodos de IA, tienen el

potencial de ayudar a mejorar la consistencia de los resultados y se utilizan cada vez más[30,31].

Paso 4: Cálculo y selección de los marcadores radiómicos

Como se describió anteriormente, este paso consiste en calcular el marcador o características radiómicas dentro de un ROI, como la media y la varianza, pero también características basadas en funciones matemáticas de nivel superior. Además de calcular las características de las imágenes primarias, también es posible calcularlas de las imágenes derivadas de ellas. En este caso, se habla de características de “orden superior”. Se pueden utilizar varios métodos para el procesamiento inicial de las imágenes (suavizado, detección de bordes o análisis de textura), aplicando distintos filtros sobre la imagen inicial tal como se muestra en la **Figura 4**.

En el caso del análisis de textura, estos son procesos matemáticos que pueden examinar imágenes para detectar la aparición de patrones específicos. Las frecuencias altas corresponden a bordes y las bajas frecuencias a regiones homogéneas en la imagen. Esto se puede ilustrar en analogía con los tonos. Los tonos altos corresponden a frecuencias altas (períodos cortos) y los tonos bajos a frecuencias bajas (períodos más largos). Los valores de gris cambian en el área de bordes en la imagen rápidamente entre píxeles, mientras que en regiones homogéneas sólo se pueden observar pequeños cambios de los píxeles. La transformada de Fourier, que es de importancia central para el cálculo de imágenes en CT y MRT, proporciona la base teórica para estas descripciones.

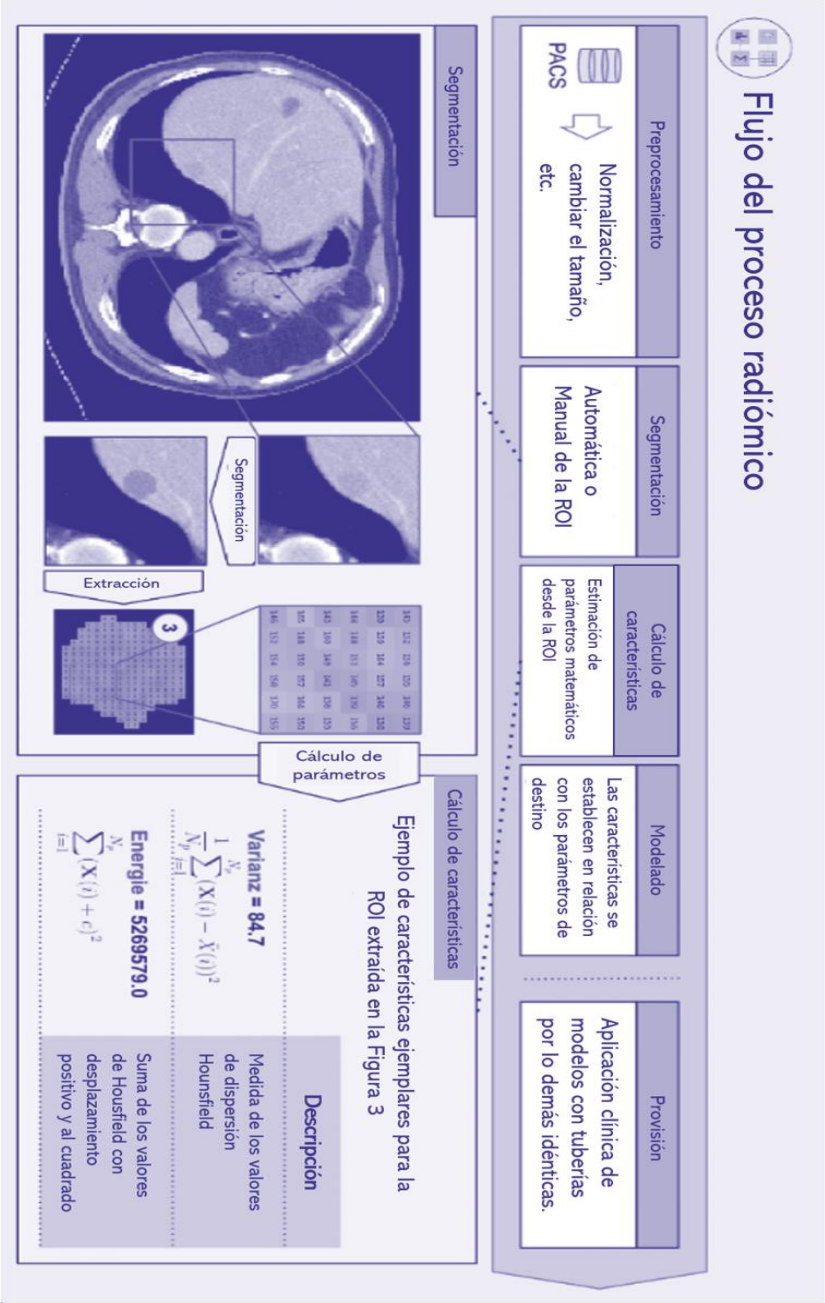


Figura 3. Flujo de pasos dentro del proceso radiómico (Radiomics Pipeline)

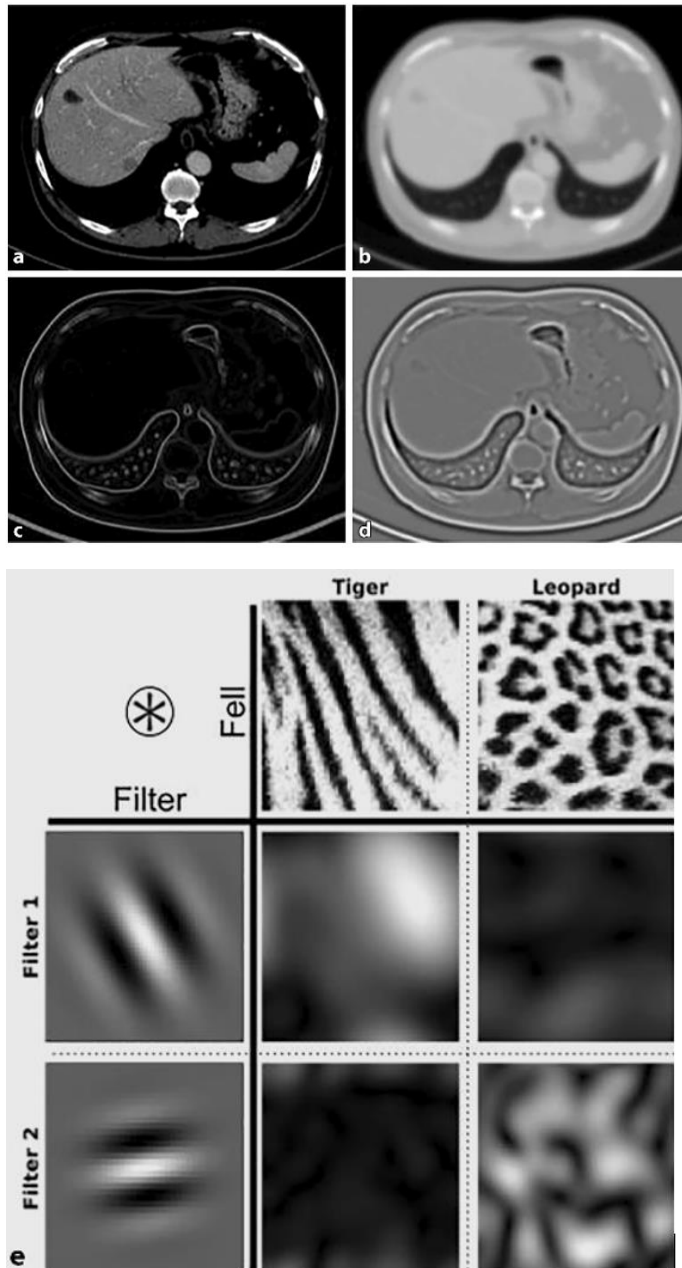


Figura 4. Métodos de procesamiento de imágenes para el suavizado, la detección de bordes y el análisis de textura

En el caso bidimensional, no solo se puede derivar la ocurrencia de una cierta frecuencia, sino también la dirección de la estructura respectiva (textura) en la imagen (**Figura 4.e**). En la implementación, esto se hace con la ayuda de un filtro cuyos valores numéricos se pueden mostrar como una imagen. Cuando se aplica el filtro, se calcula con la imagen utilizando la llamada operación de convolución (**Figura 4.e** columna central y derecha). Se puede ver claramente que, debido a las diferentes texturas de la piel de tigre y leopardo, los filtros ofrecen resultados claramente distinguibles. No es diferente con las imágenes radiológicas: la textura de un ganglio linfático que se ha modificado por la terapia difiere de la de un ganglio linfático fisiológico. Si luego se calculan las características o marcadores radiómicos para los ganglios linfáticos con diferentes texturas, se espera que estos muestren una diferencia claramente diferenciable y significativa.

La definición matemática de los “marcadores radiómicos” se fija a priori y se implementa algorítmicamente. Existen varias bibliotecas de software y programas con una interfaz gráfica de usuario que implementan una gran cantidad de características[23,24,32]. Para garantizar la reproducibilidad de la radiómica: los estudios, la *Imaging Biomarker Standardization Initiative* (IBSI) y la *Quantitative Imaging Biomarker Alliance* (QIBA) recomiendan definiciones uniformes y un cálculo estandarizado de las características[7,33].

Por lo general, varios cientos de marcadores radiómicos se obtienen utilizando herramientas de software. Esto plantea dificultades en la

creación de modelos radiómicos y requiere una cuidadosa selección de características. Hay muchas razones por las que es necesario seleccionar una función. Por un lado, los estudios de radiómica a menudo incluyen cohortes de pacientes insuficientemente grandes para poder hacer una declaración estadísticamente significativa sobre la relación entre los pacientes incluidos y las características examinadas. En una revisión publicada recientemente, la mayoría de los estudios involucraron a menos de 100 pacientes[34]. Por otro lado, el espacio de datos sobre el que se va a hacer una declaración aumenta exponencialmente con el número de características incluidas. Si solo se miden unos pocos puntos de datos, el tamaño de la muestra es insuficiente para alcanzar la significación estadística[35], lo que produce que se informen mayores tasas de falsos positivos en estos escenarios[35]. Además, los modelos ajustados a datos de alta dimensión no se generalizan bien porque se “sobre ajustan” a los pocos puntos existentes en el espacio de datos de alta dimensión. En consecuencia, el número de marcadores o características radiómicas utilizadas debe reducirse para evitar esta fuente de error. Existen varios métodos para esto[35,36].

Una posibilidad es la reducción de la dimensionalidad (“incrustación”). Aquí, los puntos de datos de alta dimensión se someten a una transformación para que la mayor cantidad posible de información original se codifique en un número menor de dimensiones. Los métodos utilizados con frecuencia son el análisis de componentes principales (PCA, por sus siglas en inglés, *Principal*

Component Analysis) o incrustación de vecinos estocásticos distribuidos en t (t-SNE, por sus siglas en inglés, *t-Distributed Stochastic Neighbor Embedding*).

El PCA es una técnica estadística que se utiliza para reducir la dimensionalidad de un conjunto de datos, lo que es útil para la visualización de datos y la eliminación de la redundancia. En términos resumidos, el PCA proyecta los datos en un nuevo espacio de menor dimensionalidad, encontrando las combinaciones lineales de las variables originales que explican la mayor varianza en los datos. Los primeros componentes principales capturan la mayor parte de la varianza en los datos, lo que permite reducir la dimensión del conjunto de datos original al seleccionar sólo los primeros componentes principales.

Por otro lado, la t-SNE es también una técnica de reducción de dimensionalidad pero que no busca combinaciones lineales de variables, sino que se basa en relaciones de proximidad entre puntos en el espacio de datos original medidas como distribuciones de probabilidad que describen las similitudes entre puntos en el espacio original y en el de baja dimensión. La t-SNE es particularmente efectivo para visualizar datos complejos y no lineales, como datos de imágenes o texto, y suele ser útil en la exploración de grupos o patrones ocultos en los datos.

Otro procedimiento para seleccionar las características es la selección variable (“selección de características”), en la que se seleccionan características particularmente estables o no correlacionada entre sí.

Las características estables son aquellas que, por ejemplo, difieren a pesar de diferentes preprocesamientos, o que son las mismas para diferentes grupos de pacientes o dispositivos ofrecen resultados con valores comparables (por ejemplo, TC de varios fabricantes). Además de la heurística, se utilizan métodos de aprendizaje automático y pruebas estadísticas para la selección[35,36].

El análisis de textura es probablemente el método más utilizado para la caracterización de la heterogeneidad intratumoral, ya que implica la cuantificación de la relación entre la intensidad y la distribución espacial de los niveles de gris de vóxeles dentro de un ROI determinado. Las métricas más comúnmente utilizado por la comunidad de imágenes médicas son la “matriz de coocurrencia de nivel de gris” (GLCM)[37], las características de la “matriz de longitud de ejecución de niveles de grises” (GLRLM)[38–40], las características de la “matriz de zona de tamaño de nivel” (GLSZM)[41] y la “matriz de diferencia de tono gris de vecindario” (NGTDM)[42]

Paso 5: Creación y aplicación del modelo radiómico

En el último paso de la canalización de la radiómica, las características calculadas previamente se relacionan con los parámetros objetivos especificados a través de un modelo radiómico con capacidad de predecir, por ejemplo, el resultado del tratamiento y evaluación del riesgo de progresión de una enfermedad[43,44]. En otras palabras, basado en características fenotípicas cuantitativas del tumor calculadas a partir de imágenes radiológicas y otra información clínicamente disponible, se podría inferir la supervivencia libre de progresión de un

paciente en función del valor medio de la escala de grises y el rango porcentual de valor máximo de la escala de grises en una lesión segmentada mediante una función matemática.

El modelo se selecciona según la naturaleza del parámetro objetivo (continuo o discreto) y el tamaño del conjunto de datos de entrada (relación entre el número de variables y el tamaño de la muestra), aunque no existe una norma estricta para ello. Los modelos comúnmente utilizados son el de bosques aleatorios (“*Random forest*”), modelos de regresión (lineal, logística, etc.), algoritmos de conglomerados o redes neuronales artificiales (“*artificial neural networks*”). Se profundizará en este aspecto en el siguiente apartado.

Hasta ahora, las soluciones de software que aplican (semi) automáticamente modelos radiómicos a datos radiológicos y permiten predicciones de parámetros objetivo se han utilizado principalmente en el contexto de la investigación. Sin embargo, esta es ciertamente una función que podría encontrarse en un software de diagnóstico en el futuro.

Paso 6: Limitaciones y fuentes de error

Una vez calculado, el paso final en el flujo radiómico es relacionar estas características con los parámetros de destino. Un procedimiento simple podría basarse en la identificación de una característica que permita usar un valor de umbral para decidir si el ganglio linfático es fisiológico o degenerado (p.ej., característica $X > 0,5$ es benigno, de lo contrario es metástasis). Para predecir una expresión genotípica, sin embargo, puede ser necesario combinar muchos rasgos de manera

ponderada. Esto se puede realizar, por ejemplo, con la ayuda de métodos de IA. A pesar del uso de tales métodos, un enfoque radiómico no siempre tendrá éxito, porque no se garantiza que la información necesaria esté presente en los datos de la imagen. En combinación con otras modalidades, como la imagenología molecular (área de trabajo de la Medicina Nuclear), es posible que se puedan encontrar estas conexiones.

3.1.5 Construcción de un biomarcador de imagen

Clásicamente un biomarcador o marcador biológico era una sustancia utilizada como indicador de un estado biológico que puede medirse de manera objetiva y está relacionado a un proceso bioquímico o celular normal, patogénico o de respuesta a un tratamiento farmacológico[45]. Con el desarrollo de la ciencia de datos aplicado al ámbito biomédico, un biomarcador actualmente hace referencia a cualquier elemento medible y analizable relacionado con un proceso biológico de interés clínico. En este sentido, los datos extraídos de las imágenes médicas pueden ser utilizados como biomarcadores si es posible demostrar su relación con fenómenos biológicos.

En esencia, la radiómica permite la construcción de biomarcadores mediante la transformación de las imágenes en un conjunto de características multidimensionales que puede ser estudiado mediante métodos estadísticos y crear un modelo matemático que explique o prediga un fenómeno de interés biomédico. Debido a su gran capacidad para manejar una gran cantidad de datos en comparación con los métodos estadísticos tradicionales, un número cada vez mayor

de estudios radiómicos se basan en el uso de herramientas basadas en IA, capaces de identificar las características de imagen redundantes e irrelevantes, lo que permite crear modelos predictivos más consistentes y precisos[46].

3.2 El cáncer y la oncogénesis

3.2.1 El cáncer como un conjunto de enfermedades

El cáncer es un grupo heterogéneo de enfermedades que pueden afectar cualquier órgano humano. La característica esencial es la proliferación incontrolada de células por diversos factores genéticos y epigenéticos, que conllevan a mutaciones celulares. Estas células exhiben una tasa de replicación superior a la de las células normales, lo que conduce a la destrucción local debido a la invasión de tejidos circundantes y su propagación a distancia, comúnmente llamado metástasis[47].

Resultado de estas mutaciones, las células que inician el cáncer muestran características funcionales y fenotípicas aberrantes respecto a las células de las cuales evolucionaron. Estas cualidades incluyen señales permanentes de proliferación, capacidad para evadir las señales que inhiben el crecimiento, resistencia a la muerte celular o apoptosis; capacidad de inducir angiogénesis e invadir otros tejidos, a nivel local o en órganos distantes[48].

Se ha visto que este proceso es muy ineficiente: menos del 0,01% de las células tumorales que entran en la circulación se convierten en

metástasis. A pesar de esta ineficacia, las metástasis son responsables de más del 90% de las muertes relacionadas con el cáncer y corresponden a uno de los principales factores pronósticos[49]. Debido al aumento de la esperanza de vida de la población a nivel mundial y el cambio epidemiológico ocurrido durante el Siglo XX, producto de la mayor eficacia para tratar las enfermedades infecciosas y controlar su transmisión, el cáncer se ha transformado en una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo[50,51].

El año 2020 los cánceres con mayor incidencia fueron[52]: cáncer de mama (2,26 millones de casos), cáncer de pulmón (2,21 millones de defunciones) y cáncer colorrectal (1,93 millones de casos). El mismo año, se registraron aproximadamente 10 millones de fallecimientos: 1,8 millones por cáncer pulmonar, 935 000 por cáncer colorrectal y 830 000 por cáncer hepático[53].

A pesar de que en las últimas décadas se ha visto un gran avance en el tratamiento oncológico por el auge de la inmunoterapia y tratamiento dirigido; la prevención, el diagnóstico precoz y la búsqueda de más alternativas terapéuticas siguen siendo desafíos claves para la medicina y sociedad en general. [54]. El resumen de la incidencia y número de muertes por tipo de cáncer según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se muestra en la **Figura 5**.

La carcinogénesis es un complejo proceso biológico que provoca una acumulación de mutaciones citogenéticas y/o epigenéticas en una célula, lo que resulta en una proliferación descontrolada debido a la

modificación de los mecanismos de proliferación celular. Este proceso puede ocurrir en cualquier órgano y se denomina carcinoma cuando deriva del tejido epitelial[55].

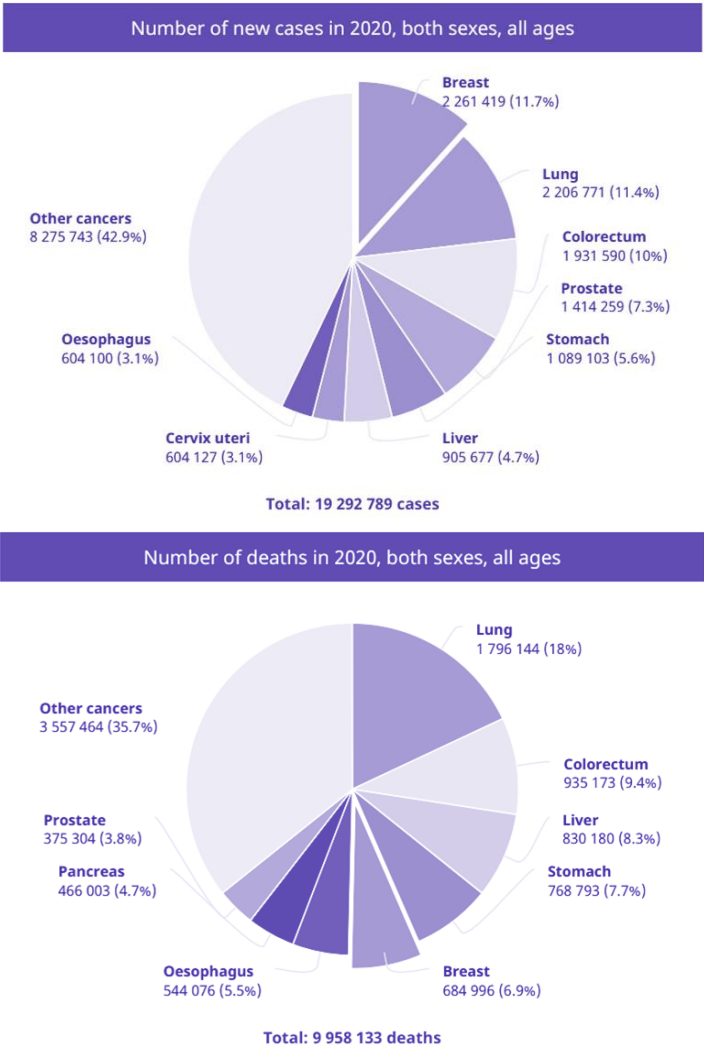


Figura 5. Epidemiología del cáncer de mama a nivel mundial: Proporción de nuevos casos y número de muertes según tipo de cáncer. *Fuente: Organización Mundial de la Salud (OMS)*

Es importante distinguir tres conceptos: factor de riesgo, factor pronóstico y factor predictivo. Los factores de riesgo se relacionan con la probabilidad de desarrollar una enfermedad. La edad es uno de los principales factores de riesgo del desarrollo del cáncer, pues produce una acumulación de mutaciones que conducen a mantener la carcinogénesis.

Por otro lado, los factores pronósticos son aquellos intrínsecos de cada neoplasia y nos indican cual será el curso de enfermedad, por último; los factores predictivos son aquellas características que permiten anticipar la respuesta de un paciente a un tratamiento específico, es por ello que se ha observado que personas con un mismo tipo de tumor y estadio de la enfermedad responden diferente a las terapias recibidas, teniendo en consecuencia un pronóstico diferente [53].

A continuación, se explicarán de manera general, los aspectos básicos de la oncogénesis que son relevantes en este trabajo: el control del ciclo celular, las vías de señalización celular, los componentes del microambiente tumoral y las características del metabolismo celular del cáncer.

Oncogénesis

Control del ciclo celular

En las últimas décadas, se ha descubierto una gran cantidad de información sobre las proteínas que controlan la división de las células humanas. Un hallazgo relevante es que la desregulación del

ciclo celular y/o de los puntos de control es una alteración universal en el cáncer.

La mayoría de las células de los tejidos de personas adultas son quiescentes, es decir, no están en proceso de división (salvo tejidos particulares como los del sistema hematopoyético, la piel, la mucosa gastrointestinal, entre otros). Muchas células quiescentes pueden volver a entrar en el ciclo celular con los estímulos adecuados (intra y/o extracelulares), y el control de este proceso es esencial para la homeostasis de los tejidos[56]. El proceso de división posee ciertos puntos de vigilancia que pueden detener o terminar los ciclos de división o pueden inducir la muerte de la célula. Este último mecanismo se acciona cuando hay un fallo en la replicación del material genético celular y trata de minimizar las posibilidades de que nazcan células con un genoma inestable (**Figura 6**).

Las moléculas que participan en el control del ciclo celular están codificadas en el ADN. Dentro del genoma se pueden identificar genes encargados de controlar el ciclo celular, conocidos como **protooncogenes**, que si mutan favorecen la división descontrolada y pasan a denominarse **oncogenes**. Los **genes supresores de tumores** participan en la regulación de los puntos de control del ciclo celular, es decir, se encargan de frenar la frecuencia de división celular, reparan los errores en la replicación del ADN o inducen la muerte celular en el momento adecuado. La génesis tumoral es producto del desbalance entre los genes que activan los oncogenes o desactivan los genes supresores de tumores[56].

Identificar los componentes que controlan el ciclo celular tanto positiva como negativamente es vital para seguir desarrollando agentes anticancerígenos eficaces, minimizando las toxicidades en tejidos normales. La complejidad del genoma humano dificulta esta tarea porque muchos miembros de las principales familias de proteínas que regulan el ciclo celular no han sido estudiados hasta ahora.

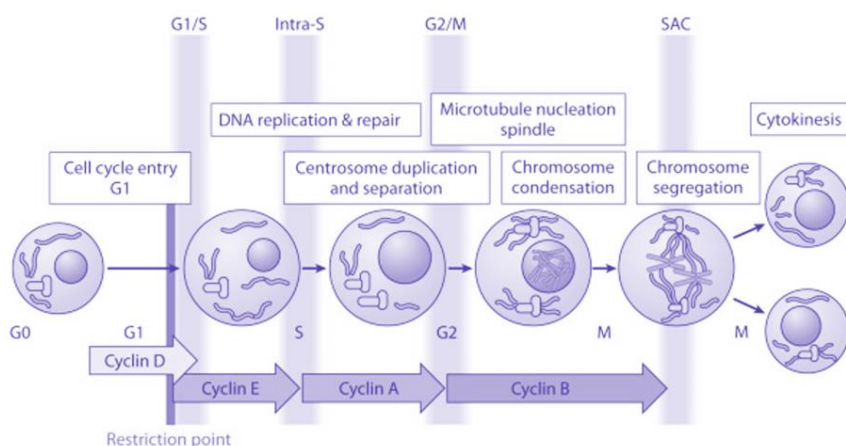


Figura 6. Esquema del ciclo de división celular. Traducido del libro: *Oncología Clínica de Abeloff*, 6ª Edición [56]

Una ronda de división celular requiere una duplicación de alta fidelidad del ácido desoxirribonucleico durante la fase S del ciclo celular y una segregación adecuada de los cromosomas duplicados durante la mitosis, o fase M. Antes y después de la fase S y de la fase M, la célula pasa por fases de "brecha", denominadas G1 y G2. Las células en reposo (G0) necesitan los estímulos mitogénicos adecuados para volver a entrar en el ciclo celular mediante la inducción de ciclinas de tipo D. Estos estímulos son necesarios hasta un momento específico, conocido como punto de restricción, en el que el ciclo celular se vuelve independiente de las señales mitogénicas. Los procesos celulares necesarios para la transición a través de las diferentes fases del ciclo celular están controlados por la acción de vías reguladoras y, en su mayoría, son impulsados por la expresión de ciclinas específicas y la activación de quinasas dependientes de ciclinas. Estas transiciones son controladas por vías de señalización conocidas como puntos de control del ciclo celular (representados por columnas azules) que funcionan para detener el ciclo celular en diferentes fases (G1/S, fase intra-S, G2/M) en presencia de daños en el ADN. Además, el punto de control del ensamblaje del huso (SAC) retrasa la salida de la mitosis en presencia de una alineación defectuosa de los cromosomas mediante la inhibición de la degradación de la ciclina B1 y la subsiguiente inactivación de las quinasas dependientes de ciclinas.

Vías de señalización celular

En las células normales, la proliferación y supervivencia (relacionada con la apoptosis o muerte celular programada) son procesos celulares determinados por la integración de múltiples señales extracelulares e intracelulares. La especificidad, la amplitud y la duración de la señalización están estrechamente reguladas por ligandos y receptores intracelulares y de membrana[57].

En una célula neoplásica, las alteraciones genómicas (que incluyen mutaciones en un solo gen, de un cromosoma y fenómenos epigenéticos) se traducen en una desregulación de la señalización celular, confiriéndole a la célula un comportamiento desadaptativo. Esta desregulación afecta varios puntos dentro de las vías de señalización celular, lo que determina la activación y/o supresión anormal de las cascadas de señalización que regulan procesos celulares como el crecimiento, la proliferación, la supervivencia y la invasión de las células, entre otros.[57].

La investigación acerca de las cascadas de transducción de señales que se alteran con frecuencia en los procesos oncológicos ha permitido encontrar nuevos objetivos terapéuticos. La **Tabla 2** muestra algunas de las terapias dirigidas a alteraciones específicas de los oncogenes accionables en el cáncer, basado en el nivel de evidencia reportado por la *Food and Drug Administration* (FDA)[57,58]. En azul se destaca la mutación del gen ERBB2, que da origen al CM subtipo HER2 (descrito con más detalle en el apartado 2.3.3 *El oncogén HER2*).

3.2.2 Heterogeneidad tumoral y comportamiento del cáncer

La heterogeneidad tumoral se refiere a las diferencias entre las células tumorales en cuanto a morfología celular, expresión génica, metabolismo, motilidad, proliferación y potencial metastásico[59,60]. Este fenómeno ocurre tanto entre tumores como dentro de los mismos tumores (heterogeneidad intratumoral). En el último caso, la heterogeneidad podría resultar en una distribución no uniforme de subpoblaciones de células tumorales genéticamente distintas en los sitios de la enfermedad y dentro de ellos (heterogeneidad espacial) o variaciones temporales en las características moleculares de las células cancerosas (heterogeneidad temporal).

Se reconoce que la heterogeneidad tumoral presenta un desafío significativo en el diagnóstico y tratamiento del cáncer, ya que las diferentes poblaciones de células pueden responder de manera distinta a las terapias, generando resistencia al tratamiento[61,62]. Los tumores con mayor heterogeneidad intratumoral han demostrado tener un peor pronóstico, que podría ser secundario a biología intrínsecamente agresiva o resistencia al tratamiento[63]

Se postula la existencia de subregiones tumorales con diferente comportamiento biológico, pueden medirse mediante imágenes médicas como mamografías, RM y la tomografía por emisión de positrones combinada con la tomografía computarizada (PET/CT)[64].

Tabla 2. Dianas genéticas más relevantes de los tratamientos actualmente disponibles contra el cáncer

Gen	Variantes	Tipos de cáncer	Fármaco
ABL1	BCR-ABL1 fusión	Todos	Imatinib
BRAF	V600D, V600E, V600G, V600K, V600M, V600R	Melanoma	Vemurafenib
EGFR	729_761del, 729_761indel, L858R	CPCNP	Erlotinib
ERBB2	Amplificación	Mama	Trastuzumab Pertuzumab
KIT	449_514mut, 550_592mut, D419del, D579del, E554_I571del, E554_K558del	GIST	Imatinib
KIT	449_514mut, 550_592mut, D820G, D820Y, K550_W557del, K558delinsNP, N822K, V560D	GIST	Regorafenib
KRAS	Wild type	Colorrectal	Cetuximab Panitumumab
PDGFRA	FIP1L1-PDGFRA fusion	Leucemia	Imatinib
ROS1	Fusions	CPCNP	Crizotinib

GIST: Tumor del estroma gastrointestinal; CPCNP: carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

La evaluación precisa de la heterogeneidad tumoral a través de imágenes médicas podría permitir predecir la respuesta a la terapia y resultados a largo plazo de los pacientes con cáncer[14], así como, aumentar el poder diagnóstico y predictivo que actualmente se tiene en el área oncológica [65,66].

3.3 El cáncer de mama

El cáncer de mama (CM) constituye el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado en mujeres a nivel mundial[51,53] (Figura 5). Al ser una enfermedad muy heterogénea se ha clasificado de acuerdo con sus características moleculares e histológicas, cada subgrupo presenta un patrón pronóstico, predictivo y de enfoque terapéutico particular[67].

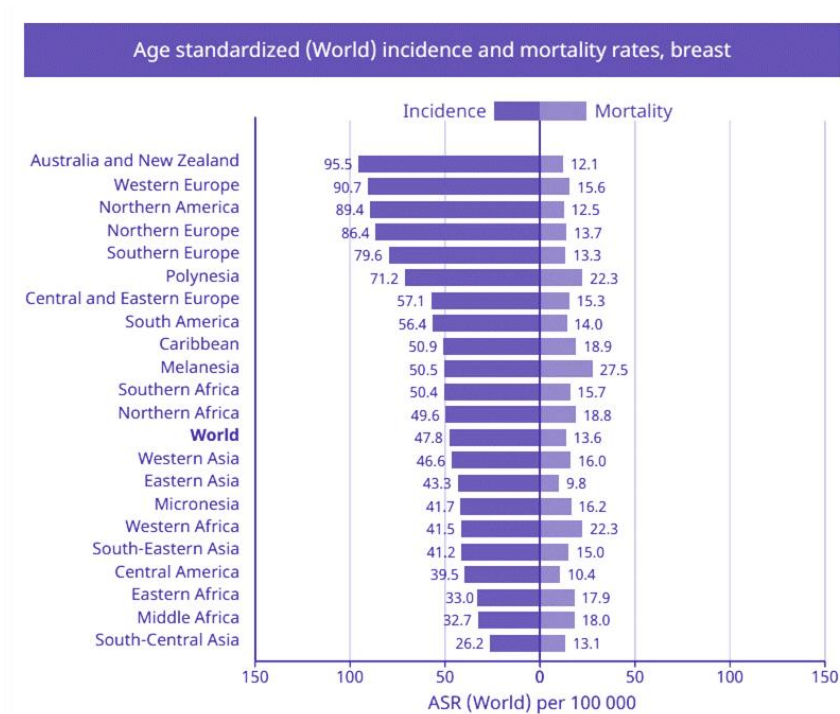


Figura 7. Epidemiología del cáncer de mama a nivel mundial: incidencia a nivel mundial ajustada por edad. Fuente: Organización Mundial de la Salud (OMS)

En 2020, más de 2 millones de mujeres fueron diagnosticadas de CM. A finales de 2020, había 7,8 millones de mujeres vivas a las que se les había diagnosticado CM en los últimos 5 años. El CM tiene una distribución homogénea en todo el mundo, si bien puede presentarse a cualquier edad, la incidencia se ha incrementado en las edades avanzadas (**Figura 7**)[53,68].

Aunque la mortalidad por CM ha disminuido desde la década de 1980 en los países con programas de detección precoz combinados con diferentes modos de tratamiento para erradicar la enfermedad invasiva[68], el CM es la causa más frecuente de muerte por patología oncológica en mujeres a nivel mundial, con casi 685.000 muertes en todo el mundo (15% de todas las muertes por cáncer en mujeres), y se estima que esta cifra seguirá creciendo hasta alcanzar 992.000 muertes en 2040[50,53].

A continuación, se resumen los aspectos más importantes relacionados con la enfermedad y que permiten entender el desarrollo de esta investigación.

3.3.1 Factores de riesgo individuales

Se ha observado que ciertos factores aumentan el riesgo de desarrollar CM, los cuales pueden o no ser modificados[69]. Sin embargo, aproximadamente la mitad de los casos son mujeres sin ningún factor de riesgo identificable, sin contar el sexo (femenino) y la edad (más de 40 años)[68].

Entre otros factores de riesgo no modificables se encuentran los antecedentes personales o familiares de CM o cáncer de ovario, incluidas las mujeres con mutaciones genéticas específicas, los antecedentes de lesiones mamarias premalignas (como la hiperplasia atípica o algunos tipos de carcinoma in situ), o los antecedentes de exposición a la radiación entre los 10 y los 30 años[70].

Entre los factores de riesgo genéticos claramente identificados que aumentan la probabilidad de desarrollar un CM se encuentra la mutación del gen BRCA (relacionado con el síndrome mama/ovario hereditario). Los dos genes de susceptibilidad al CM más prevalentes, el BRCA1 y el BRCA2, fueron identificados a mediados de la década de 1990, pero representan menos del 20% de las agrupaciones familiares de CM[71].

Los factores de riesgo modificables o potencialmente modificables para el CM son: el aumento de la densidad mamaria, el consumo moderado o excesivo de alcohol[72], el aumento de peso después de los 18 años, el sobrepeso o la obesidad (particularmente para el CM posmenopáusico)[73], la inactividad física y el uso de estrógenos exógenos más progesterona (por ejemplo, en la terapia hormonal posmenopáusica) (Gray et al., 1997a). Los factores reproductivos que aumentan el riesgo de CM incluyen una larga historia menstrual (edad temprana de la menarquia o edad tardía de la menopausia) y la nuliparidad o la edad tardía del primer embarazo[75].

Una persona puede ser considerada como de alto riesgo de presentar CM según sus antecedentes familiares y personales o una prueba

genética. Sin embargo, actualmente no existe una escala de riesgo establecida o una definición universalmente aceptada de "alto riesgo".

3.3.2 Clasificaciones del cáncer de mama

La mama es un órgano que se sitúa encima de las costillas superiores y los músculos pectorales; posee principalmente tejido glandular y graso, además de tejido conectivo, muscular y vascular (**Figura 8**). Cuando se habla del CM; se refiere a tumores malignos derivados del tejido epitelial o estromal de la glándula mamaria.

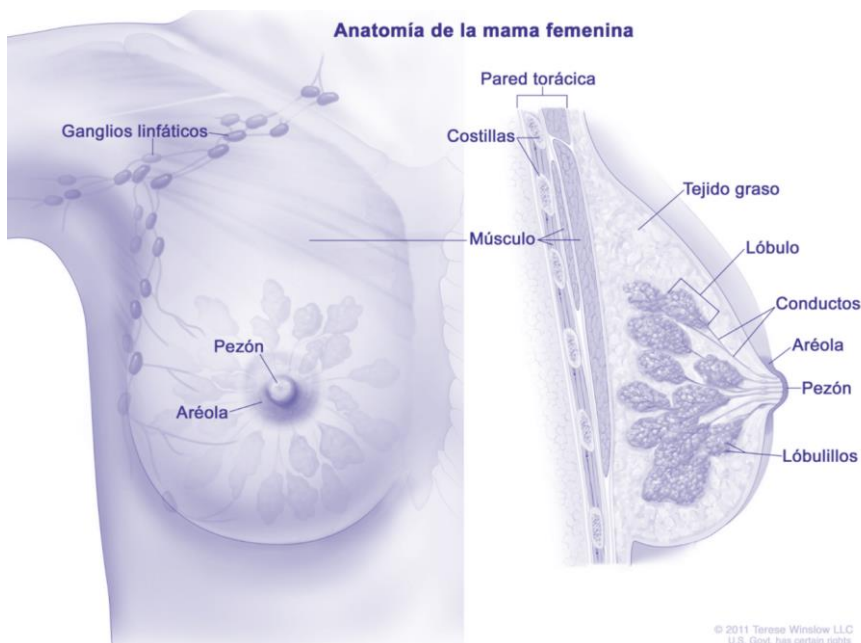


Figura 8. Anatomía de la mama femenina. Fuente: *Communication in Cancer Care (PDQ®)*

La clasificación más básica del CM se basa en la localización dentro de la glándula mamaria (ver imagen). El carcinoma ductal es el tipo histológico más frecuente, representando aproximadamente el 85% de ellos, seguido del carcinoma lobulillar que representa entre el 5% y el 15% de los CM[77].

También puede clasificarse en función de su extensión desde su origen. Se denomina CM in situ a la lesión temprana que no ha invadido tejido mamario. Por otro lado, el CM invasivo o infiltrante, se utiliza para describir cualquier tipo de CM que se haya extendido en el tejido mamario circundante[77]. El carcinoma ductal infiltrante constituye alrededor del 70-80% de todos los cánceres de mama[69].

Otros tipos menos comunes de CM (p. ej. CM mucinoso, CM tubular, CM papilar, etc.) y otras entidades especiales como los cánceres inflamatorios, la Enfermedad de Paget o el tumor filoides no serán comentados en este trabajo al no ser objetos de estudio.

Existe un tercer criterio de clasificación del CM basado en las características celulares del tumor. Así, pueden distinguirse tumores que presentan receptores hormonales de estrógeno (RE) o progesterona (RP), los CM que sobre expresan una proteína de membrana llamada Her2/neu (CM subtipo HER2, explicado con más detalle en el siguiente apartado) y aquellos tumores que no expresan ninguno de estos marcadores (CM triple negativo)[77].

La terapia anti estrogénica en los tumores con RE y/o RP positivos y la terapia anti-HER2 en los tumores que presentan amplificación de HER2 son estrategias que han demostrado un beneficio en la

supervivencia global más allá del proporcionado por la quimioterapia sola tanto en los estadios tempranos como en los avanzados, por lo que la presencia o ausencia de estas características celulares se han transformado en importantes factores pronósticos y predictivos.

2.3.3 El oncogén HER2 y el cáncer de mama subtipo HER2

Descrito por primera vez en 1984 en tumores cerebrales inducidos por carcinógeno en ratas[78], el oncogén HER2 (erbB-2/neu) codifica una proteína que se localiza en la membrana celular con una estructura de receptor de factores de crecimiento. Su amplificación produce una sobreexpresión, actuando como oncoproteína en diversos tipos de cánceres humanos[58,78]. Este oncogén se encuentra amplificado y sobre expresado en aproximadamente el 20% de los CM[79]. Clínicamente, los CM que poseen esta amplificación del oncogén HER2 (CM subtipo HER2) tienen un curso clínico más agresivo y una menor supervivencia en comparación con los tumores sin su amplificación[80,81]. Una característica observada en las cohortes es la mayor incidencia de metástasis intracraneales. Se ha descrito en esta subpoblación que el tiempo libre de progresión desde el diagnóstico e inicio de tratamiento puede ir desde los 4 a 12 meses[82].

La identificación de HER2 como oncogén en el CM facilitó el desarrollo de terapias dirigidas contra él en el ámbito adyuvante y metastásico, lo que modificó de forma drástica la historia natural del cáncer de mama de este subtipo. El trastuzumab, anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el HER2 (**Tabla 2**), constituye

actualmente la piedra angular del tratamiento contra los CM de este subtipo al regular la expresión de la glicoproteína e inhibir la estimulación de las cascadas de señalización del factor de crecimiento, así como la inducción de citotoxicidad dependiente del propio anticuerpo[83].

3.3.3 Diagnóstico del cáncer de mama

El diagnóstico definitivo de la mayoría de los tumores malignos se realiza mediante una biopsia[84]. Sin embargo, las imágenes juegan un papel cada vez más importante tanto en el diagnóstico como la estadificación, la valoración de la respuesta al tratamiento y la evaluación de la recurrencia[85]. En este sentido, el diagnóstico precoz de CM puede realizarse de 2 formas: a través del cribado poblacional o mediante la consulta médica. En ambos casos, las pruebas imagenológicas son una parte fundamental del diagnóstico.

El cribado de CM se hace a través de una mamografía. Esta medida, implementada de manera sistemática, ha demostrado reducir no sólo la mortalidad, sino también la morbilidad gracias al tratamiento oportuno[69,86–88]. La mamografía digital de campo completo es el estándar actual para el cribado, debido a su mayor sensibilidad, particularmente para detectar calcificaciones mamarias sospechosas, y un uso de dosis bajas de radiación[89]. Aunque hay acuerdo sobre la edad a la que se conviene comenzar el cribado mamográfico poblacional en las mujeres, la periodicidad en que éste debe realizarse es aún un motivo de controversia[90].

La segunda forma en la que se puede realizar el diagnóstico precoz de CM es cuando una persona presenta síntomas que le hacen sospechar el desarrollo de un cáncer y acude a una consulta médica. Los síntomas incluyen la palpación de un bulto o engrosamiento de la mama; alteración del tamaño, la forma o el aspecto de una mama; hoyuelos, enrojecimiento, picaduras u otra alteración en la piel; cambio en el aspecto del pezón o la areola; y/o secreción anormal del pezón[68].

En estos casos se realiza una mamografía bilateral diagnóstica y, a menudo, a una ecografía mamaria. A diferencia de una mamografía de cribado, una mamografía diagnóstica suele revisarse inmediatamente y se obtienen imágenes adicionales, incluyendo vistas puntuales para caracterizar el área específica de interés. La mamografía bilateral es importante para evaluar el resto de la mama en busca de lesiones ocultas adicionales, y en la mama contralateral.

En la **Tabla 3** se muestra un resumen de las recomendaciones respecto al cribado poblacional de CM de distintas organizaciones internacionales.

Clasificación de las imágenes mamográficas

Las lesiones sospechosas de CM que pueden aparecer en una imagen diagnóstica, independiente de la técnica, deben ser evaluadas y caracterizadas por un especialista para establecer el algoritmo de manejo posterior. El sistema de clasificación BI-RADS (*Breast Imaging-Reporting and Data System*) es el método universal para clasificar los hallazgos mamográficos que permite estandarizar la terminología y la

sistemática del informe mamográfico y categorizar las lesiones estableciendo el grado de sospecha[91].

En base a la clasificación BI-RADS (**Tabla 4**) que un especialista en radiodiagnóstico da a una mamografía, se determina la necesidad de analizar una muestra del tejido mamario mediante una biopsia y así determinar las características benignas o malignas del tumor[91].

La clasificación BI-RADS no es más que una forma “primitiva” de extraer características de una imagen que asocian un determinado riesgo de que la lesión tumoral corresponda a un cáncer. El método de extracción es humano: es el especialista médico quien actúa como instrumento para extraer la información de la imagen. La radiómica es un intento por maximizar y automatizar la extracción de éstas y muchas otras características, en un formato cuantitativo, que pueden asociar por ejemplo un mayor riesgo de un diagnóstico maligno.

Estadificación del cáncer de mama

Las imágenes médicas no tan solo forman parte del proceso diagnóstico del CM, sino también de su estadiaje. El estadiaje es la descripción de la extensión de cualquier cáncer. Este procedimiento tiene seis objetivos principales: 1) ayudar a los clínicos en la planificación del tratamiento, 2) dar algunas indicaciones sobre el pronóstico, 3) ayudar en la evaluación y comparación de los resultados del tratamiento, 4) facilitar el intercambio de información entre diferentes centros de tratamiento, 5) contribuir a la investigación continua de los tumores malignos, y 6) apoyar las actividades de control del cáncer[92].

Tabla 3. Recomendaciones sobre el inicio, la duración y frecuencia del cribado de cáncer de mama mediante mamografías según distintas organizaciones médicas.*Fuente: National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*

Organización	Inicio del cribado	Frecuencia del cribado	Fin del cribado
American Academy of Family Physicians (AAFP)	Seguir recomendaciones del USPSTF	---	---
American Cancer Society (ACS)	Posibilidad de comenzar el tamizaje a los 40-44 años. Cribado regular a partir de los 45 años	Anual desde los 45-54 años. Cada dos años a partir de los 55 con la posibilidad de continuar anualmente	Continuar la mamografía de detección siempre que la salud general sea buena y la esperanza de vida sea ≥ 10 años
American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)	Cribado anual a partir de los 40 años	Anual	No especificado
American College of Physicians (ACP)	Individualizado para mujeres de 40-49 años. Cribado regular a partir de los 50 años	Cada dos años	A los 75 años o más. Mujeres de cualquier edad con una esperanza de vida < 10 años
American College of Radiology (ACR)	Cribado anual a partir de los 40 años	Anual	Debería considerarse siempre que la paciente goce de buena salud y acepte pruebas adicionales si se detectara alguna anomalía
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Cribado anual a partir de los 40 años	Anual	Sin límite superior de edad establecido. Considerar condiciones que limiten la esperanza de vida y la posibilidad de intervenciones terapéuticas
US Preventive Services Task Force (USPSTF)	Individualizado para mujeres de 40-49 años. Cribado regular a partir de los 50 años	Cada dos años	Evidencia insuficiente para recomendar a favor o en contra del cribado a los 75 años o más

El sistema Tumor-Nódulo-Metástasis (TNM), basado en el trabajo de Pierre Denoix en la década de 1940, el lenguaje común de la estadificación de los tumores. Habitualmente se realiza con pruebas de imagen de alta resolución anatómica la TC, sin embargo, en los últimos años otras pruebas de imagen, como la RM, han demostrado ser de utilidad a la hora de estatificar ciertos tipos de cáncer. La descripción de los aspectos evaluados en esta clasificación de encuentra en el material anexo de este trabajo (**Anexo 2**).

Tabla 4. Clasificación BI-RADS de los hallazgos mamográficos dentro del diagnóstico de cáncer de mama. *Fuente: American College of Radiology, Breast Imaging Reporting and Data System Bi-RADS, 5th edition (2013)*

Categoría	Definición	Significado
0	Incompleta	Es necesario realizar estudios adicionales o comparar con mamografías anteriores
1	Hallazgo negativo	No se observan lesiones sospechosas de patología mamaria
2	Hallazgo benigno	Se observan lesiones que no asocian un riesgo de malignidad
3	Hallazgo posiblemente benigno	Lesiones con alta probabilidad de ser benignos. Se recomienda seguimiento para confirmar que el hallazgo sea estable
4	Hallazgo sospechoso	Se recomienda complementar con un estudio histológico (biopsia)
5	Hallazgo altamente sugerente de malignidad	La lesión tiene apariencia de cáncer. Se recomienda realizar una biopsia
6	Lesión maligna confirmada por biopsia	Clasificación utilizada para evaluar la respuesta del cáncer al tratamiento

La denominación TNM implica que las características del tumor primario (a menudo el tamaño, pero también otros aspectos como la relación con las estructuras circundantes), las características de los ganglios linfáticos regionales (a menudo el número y/o la localización de los ganglios afectados, pero también otros aspectos como el tamaño de la afectación ganglionar o la presencia de extensión extracapsular), y la presencia o ausencia de metástasis a distancia reflejan el pronóstico del tumor[93].

Existen dos estadificaciones complementarias[94]: la estadificación clínica y la patológica. En la primera, el médico lo clasifica después de examinarle y ver los resultados de las pruebas y los escáneres. Los médicos utilizan la estadificación clínica si no le operan inmediatamente. Es posible que vea su estadio clínico escrito como cTNM. En la estadificación patológica los médicos lo clasifican utilizando el tejido que el cirujano extrae durante una operación. Esto también se denomina estadiaje quirúrgico. Es posible que vea su estadio patológico escrito como pTNM.

Existe un tipo de TNM definido para cada tipo de tumor. El determinante más importante del estadiaje del CM, así como de la mayoría de los tumores malignos, es la presencia de metástasis[95]

En base a la estadificación TNM se han definido 4 etapas de la enfermedad[96]. El estadio 0 se trata de un CM pre invasivo, lo que es equivalente a la denominación carcinoma in situ. Las células cancerosas se encuentran en los conductos mamarios y no han empezado a extenderse al tejido mamario circundante. El estadio 1 se

trata de un cáncer pequeño y que sólo se encuentra en el tejido mamario o puede encontrarse en los ganglios linfáticos cercanos a la mama (la fase inicial de la enfermedad). En los estadios 2 y 3 existe extensión de las células tumorales a los ganglios linfáticos: en el estadio 2 el cáncer está en la mama y/o en los ganglios linfáticos adyacentes, mientras que en el estadio 3 el cáncer se ha extendido desde la mama a los ganglios linfáticos cercanos, a la piel de la mama o la pared torácica (también se denomina cáncer de mama localmente avanzado). Finalmente, en el estadio 4 el CM se ha extendido a otras partes del cuerpo. Corresponde a un estadio avanzado de la enfermedad, también llamado CM metastásico.

Tratamiento del cáncer de mama

Dependiendo del estadiaje y los resultados de la biopsia se determina el manejo más adecuado del CM, buscando individualizar el tratamiento y encontrar una relación favorable entre los riesgos y beneficios de éste. En función del TNM se considera que un tumor en estadios tempranos, en el cual la extensión solo es local, es susceptible a tratamiento quirúrgico. Cuando se trata de una enfermedad avanzada (es decir, en caso de un CM metastásico), se considera que la enfermedad no es curable y se busca prolongar la sobrevida manteniendo una adecuada calidad de vida.

Los aspectos más importantes del tratamiento del CM se muestran en la **Tabla 5**. Existen otros fármacos y aspectos del tratamiento del CM que no serán tratados en este trabajo al no tener una relación directa con los objetivos planteados.

Tabla 5. Aspectos fundamentales del tratamiento del cáncer de mama. *Fuente: Communication in Cancer Care (PDQ®)[97]*

Abordaje quirúrgico	Dependiendo del tamaño del tumor, el compromiso de ganglios linfáticos y características individuales de cada paciente, se puede realizar una tumorectomía (extirpación del tumor y de un pequeño margen de tejido sano sin cáncer alrededor del tumor) o una mastectomía radical (extirpación quirúrgica de toda la mama) que puede ir acompañada o no de una resección de los ganglios linfáticos axilares (linfadenectomía axilar)
Quimioterapia	Puede realizarse antes de la cirugía (quimioterapia neoadyuvante) o posterior a esta (quimioterapia adyuvante) en función del grado tumoral y la presencia de biomarcadores de mal pronóstico. Un régimen o plan de quimioterapia normalmente consiste en una combinación de fármacos que se administra en una cantidad específica de ciclos en un plazo determinado. Los fármacos más frecuentemente utilizados son docetaxel, paclitaxel, doxorubicina, capecitabina, carboplatino, ciclofosfamida, entre otros
Inmunoterapia	Complementa la quimioterapia en aquellos subtipos de CM que presentan dianas moleculares. En el caso de los tumores HER2, se acompaña de la administración de anticuerpos monoclonales como el trastuzumab o el pertuzumab (Tabla 2)
Hormonoterapia	Indicada en aquellos tumores que expresan cierta proporción de receptores hormonales (RE o RP). El tipo de fármaco depende de la tolerancia y la función ovárica de cada paciente, siendo los más frecuentemente utilizados el tamoxifeno, anastrozol y letrozol
Radioterapia	Puede hacerse de manera externa (administración de un haz de radiación desde una máquina externa al cuerpo), intraoperatoria (radiación administrada a través de un catéter en el quirófano) o localizada (colocando fuentes radiactivas en el tumor, técnica denominada braquiterapia). Suele realizarse en caso de tumorectomías o cuando el cáncer sea muy infiltrante, antes o después de la cirugía

CM: Cáncer de mama; RE: receptores de estrógeno; RP: receptores de progesterona

4. Primera parte:

Conocimiento y opinión sobre la radiómica de los profesionales relacionados con el cáncer de mama

Antes de evaluar la aplicabilidad del proceso radiómico en la práctica clínica se decidió explorar qué conocimientos tenían los profesionales que trabajan en áreas relacionadas con el manejo de personas con cáncer sobre esta nueva herramienta diagnóstica. Aunque la oncología es la principal área de la medicina especializada en el diagnóstico y tratamiento del cáncer[98], el manejo de las personas con enfermedades oncológicas requiere de una colaboración multidisciplinar para mejorar el estudio y manejo de los pacientes[99,100]. Es decir, el abordaje de la enfermedad oncológica sólo es posible con un equipo que incluya tanto a oncólogos médicos como especialistas en imagen médica, oncología radioterápica e histopatología, entre otros[101].

Este aspecto cobra relevancia si se tiene en cuenta que se ha descrito que la opinión de los profesionales médicos, de los gestores sanitarios y de las asociaciones de pacientes es que el uso de las nuevas tecnologías puede mejorar la productividad de los equipos médicos y reducir el déficit de especialistas en los sistemas sanitario[101–103]. Sin embargo, a menudo se ha observado que los profesionales médicos se resisten al cambio y a la incorporación de este tipo de herramientas tecnológicas, posiblemente debido a los conflictos éticos

que podría inducir un error, a la falta de infraestructura y formación adecuada para su óptima implantación, así como a una posible reducción de las oportunidades laborales o al efecto que estas herramientas podrían tener sobre el prestigio profesional[104].

El siguiente trabajo fue publicado en la Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (REMNUM) con el título “*Exploring the opinion of Spanish medical specialists about the usefulness of radiomics in oncology*”[105].

4.1 Metodología

4.1.1 Diseño

Se llevó a cabo un estudio observacional exploratorio mediante una encuesta diseñada *ad hoc* para evaluar el conocimiento acerca de conceptos generales y la opinión de los participantes sobre la radiómica.

4.1.2 Confección del instrumento

Se elaboró un cuestionario de 12 preguntas con un tiempo de cumplimentación estimado de 5 a 10 minutos. El instrumento constó de 2 partes: la primera estuvo dirigida a evaluar conocimientos generales sobre la radiómica (5 preguntas de alternativas con una respuesta correcta), la segunda valoraba la opinión del participante sobre la utilidad de la radiómica (5 preguntas con respuestas en escala de tipo Likert y 2 preguntas con respuestas abiertas).

Se recogieron además las características sociodemográficas (edad y género) y relacionadas con el área de trabajo de las y los encuestados (área de especialización, grado de formación y lugar de trabajo). La estructura de la encuesta, las variables recogidas y las preguntas realizadas se encuentran disponibles en el [Anexo 3](#).

4.1.3 Tamaño muestral

Basado en el número de plazas de especialización entre los años 2017 y 2020 (según los datos publicados por el Ministerio de Sanidad de España) y la proporción de las cuatro especialidades más relacionadas con el ámbito oncológico y la radiómica (Oncología Médica, Medicina Nuclear, Radiodiagnóstico y Anatomía Patológica), se procedió al cálculo del tamaño muestral mediante el Método de Poisson[106]. Se estableció un intervalo de confianza del 95% para las estimaciones, con una precisión del 10%. El tamaño muestral óptimo calculado para respetar la proporción de estas disciplinas dentro de la práctica clínica fue de 270 participantes.

4.1.4 Participantes

La encuesta fue enviada en marzo de 2021 al correo institucional de profesionales relacionados con el diagnóstico y/o tratamiento de enfermedades oncológicas del Hospital Clínico Universitario de Valencia (Oncología Médica, Radiodiagnóstico, Medicina Nuclear, Oncología-radioterápica, Hemato-oncología, Radiofísica y Anatomía Patológica). Posteriormente, la encuesta se difundió a través de distintas plataformas en línea (correo electrónico profesional y

WhatsApp). De esta manera se pretendió conseguir el máximo de respuestas posibles. La encuesta finalmente se cerró en agosto de 2022.

Al acceder a la encuesta los participantes podían revisar los objetivos de la encuesta, declaraban haber recibido información suficiente sobre la investigación y daban su consentimiento para participar en el estudio. La encuesta fue completamente anónima y los datos fueron tratados respetando la Ley de Protección de Datos vigente.

Considerando los destinatarios de correos electrónicos y el número de participantes de los grupos de WhatsApp donde se difundió la encuesta, se calcula que ésta fue recibida por aproximadamente 450 personas (77% de los cuales fueron profesionales adjuntos).

4.1.5 Análisis estadístico

Se analizaron todas las encuestas cumplimentadas en al menos un 85% de su extensión. Los participantes fueron clasificados en dos grupos según su grado de formación: adjuntos (profesionales que ya han completado su formación como especialistas) y residentes (profesionales en periodo de formación).

Se realizó un análisis descriptivo de los resultados del cuestionario. Para el análisis de las variables cualitativas se han utilizado frecuencias y porcentajes; para las variables cuantitativas, medidas de dispersión como media y desviación estándar. La diferencia entre proporciones fue estimada mediante la prueba de Chi cuadrado y la diferencia de medias mediante la prueba de rangos de Wilcoxon ante la ausencia de

normalidad de las variables cuantitativas. Las respuestas de las preguntas abiertas fueron analizadas según la frecuencia de las palabras clave detectadas y la asociación entre ellas.

Los cálculos fueron realizados utilizando el software libre R, versión 4.1.1. El análisis del texto libre se realizó utilizando los paquetes *SnowballC* v.0.6 y *Wordcloud* v.2.6.

4.2 Resultados

4.2.1 Población encuestada

Un total de 114 profesionales completaron la encuesta (25% de participación sobre el total de personas a las que se envió el cuestionario). La Comunidad Valenciana fue la que más representatividad tuvo (43% de las respuestas), seguida de Madrid (13%), Andalucía (9%) y Aragón (7%).

Un 54% de las encuestas fueron respondidas por profesionales residentes (66% de primer y segundo año), un 39% por profesionales adjuntos y un 7% por otros profesionales. La mayoría de los residentes pertenecieron a las especialidades de medicina nuclear y radiodiagnóstico, ambas relacionadas al diagnóstico por imágenes. En el grupo de adjuntos y otros profesionales, la especialidad con mayor representación fue la de Radiofísica. Los facultativos directamente implicados con pacientes oncológicos tuvieron una participación del 5%. No hubo diferencias significativas entre sexos.

Las características del total de encuestados y por grupos está disponible en la **Tabla 6**

Tabla 6. Características de los encuestados y sus repuestas a las principales preguntas relacionadas al conocimiento y opinión sobre la radiómica

	Global	Residentes	Adjuntos/ otros	p-valor
Características de la muestra				
N (%)	114 (100)	61 (53,5%)	53 (46,5%)	
Edad (DE)	35,2 (10,3)	28,8 (6,1)	42,4 (9,3)	<0,001**
Sexo (%)				
Hombre	62 (54,4)	29 (47,5)	33 (62,3)	0,110*
Mujer	51 (44,7)	32 (52,5)	19 (35,8)	
Otro	1 (0,9)	0	1 (1,9)	
Especialidad (%)				
MN	38 (33,3)	30 (49,2)	8 (15,1)	<0,001*
RF	38 (33,3)	2 (3,3)	36 (67,9)	
RD	18 (15,8)	14 (23,0)	4 (7,5)	
ON	6 (5,3)	5 (8,2)	1 (1,9)	
RT	7 (6,1)	4 (6,6)	3 (5,7)	
AP	5 (4,4)	5 (8,2)	0	
HM	2 (0,2)	1 (1,6)	1 (1,9)	
Preguntas de conocimiento				
Respuestas correctas (%)	50	50	60	0,017*
Definición radiómica				
Respuestas correctas (%)	84 (73,7)	38 (62,3)	46 (86,8)	0,010*
No lo sé	17 (14,9)	14 (23,0)	3 (5,7)	
Definición biomarcador de imagen				
Respuestas correctas (%)	65 (57,0)	32 (52,5)	33 (62,3)	0,130*
No lo sé	7 (6,1)	2 (3,3)	5 (9,4)	
Definición biobanco				
Respuestas correctas (%)	97 (85,1)	49 (80,3)	48 (90,6)	0,300*
No lo sé	9 (7,9)	6 (9,8)	3 (5,7)	
Preguntas de opinión				
La IA puede mejorar la precisión de los diagnósticos	4,5 (0,7)	4,5 (0,7)	4,5 (0,6)	>0,9**
La IA puede facilitar y mejorar el trabajo de los médicos	4,5 (0,6)	4,5 (0,6)	4,5 (0,6)	0,7**
A favor de incorporar tecnologías como la IA en la práctica clínica	4,5 (0,7)	4,8 (0,8)	4,5 (0,6)	>0,9**
La IA podría reemplazar a los profesionales médicos en algún momento	2,2 (1,0)	2,3 (0,9)	2,1 (1,1)	0,15**

MN: Medicina Nuclear; RF: Radiofísica; RD: Radiodiagnóstico; ON: Oncología; RT: Oncología radioterápica; AP: Anatomía Patológica; HM: Hemato-oncología; IA: inteligencia artificial.

* Mediante la prueba de Chi cuadrado

** Mediante la prueba de rangos de Wilcoxon

4.2.2 Conocimientos de los encuestados acerca de la radiómica

El grupo de adjuntos y otros profesionales obtuvo una mayor puntuación media respecto al grupo de residentes de manera estadísticamente significativa. Cerca de un 75% de los encuestados identificó correctamente la definición de radiómica. Al analizar por grupos, se observó que el grupo de adjuntos y otros profesionales obtuvo una mayor proporción de respuestas correctas respecto al grupo de residentes.

En el resto de las preguntas no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. En cuanto a las aplicaciones clínicas de la radiómica, el 83% reconoció las ventajas de la radiómica en las enfermedades oncológicas, tanto en el ámbito diagnóstico/pronóstico, como en el desarrollo de tratamientos personalizados. La definición de biobanco tuvo un porcentaje similar de acierto. Sin embargo, el concepto de biomarcador de imagen obtuvo sólo 57% de respuestas correctas.

4.2.3 Opinión de los encuestados acerca de la radiómica

Independientemente del grupo al que pertenecieron, los encuestados respondieron estar de acuerdo con la utilidad de la radiómica para ayudar a realizar diagnósticos más precisos, facilitando y mejorando el trabajo de los equipos médicos. También hubo acuerdo con la necesidad de utilizar nuevas tecnologías en la práctica clínica. Aunque la diferencia no fue significativa, en el grupo de residentes la idea del

reemplazo de las tareas realizadas por los profesionales sanitarios por la IA fue más prevalente que en el grupo de profesionales adjuntos.

En cuanto a las opiniones relacionadas con el rol de la radiómica en la práctica médica, un 28% de los encuestados indicó utilizar marcadores radiómicos de manera ocasional o habitual. Cerca de un 60% de los encuestados negó utilizar la radiómica en su práctica clínica habitual y cerca de un 12% no supo si la ha utilizado alguna vez. Al preguntar sobre la principal desventaja del uso de la radiómica y otras tecnologías de IA en medicina, las ideas más frecuentes se relacionaron con la falta de sistematización en la adquisición de imágenes para extraer parámetros que sean interpretables, la necesidad de profesionales entrenados para detectar los posibles errores que surjan de procesos automatizados y la inquietud sobre el reemplazo del trabajo humano por herramientas tecnológicas.

En el análisis de las respuestas a la pregunta abierta “¿Cuál cree que es la principal desventaja en el uso de la radiómica y otras tecnologías de IA en Medicina?” (**Figura 9**), se observó que las palabras más repetidas fueron “*falta*” (en 11 respuestas distintas), la cual se asoció significativamente a otros conceptos como “*adquisición de imágenes*”, “*parámetros de imagen*”, “*características clínicas*”, “*objetivos*” o “*sistematización*”. Le siguen en frecuencia conceptos como “*error*” (asociado al concepto de confianza), “*médico*” (asociado al concepto de reemplazo y trabajo) o “*formación*” (como requerimiento).

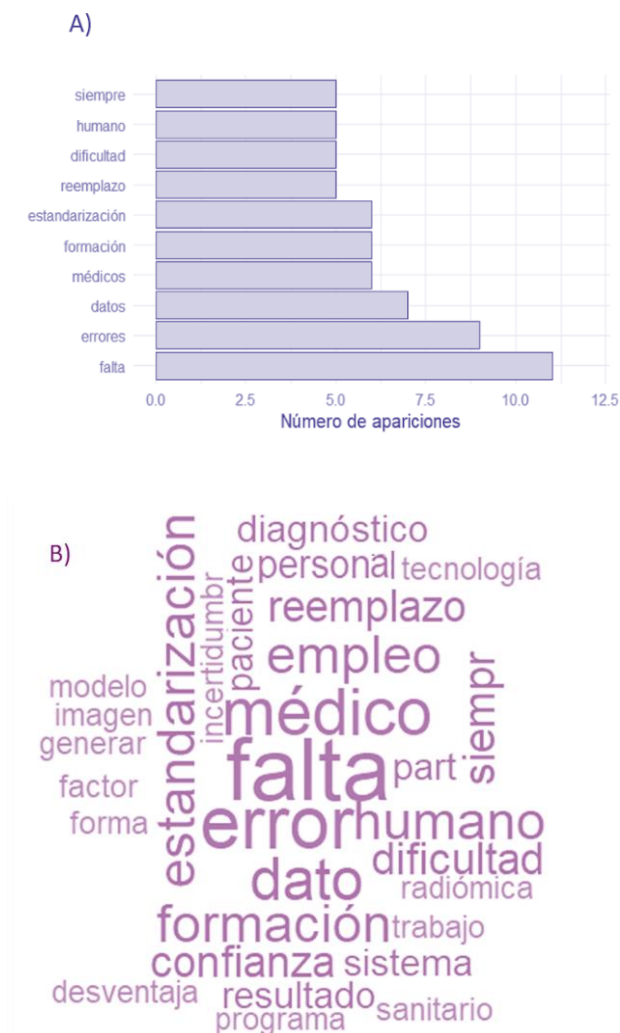


Figura 9. Respuestas a la pregunta “¿Cuál cree que es la principal desventaja en el uso de la radiómica y otras tecnologías de IA en medicina?”

Figura 9.A. Recuento de las 10 palabras más frecuentes. **Figura 9.B** Nube de palabras, donde el tamaño de cada palabra es una representación de su frecuencia dentro del texto respecto del total de respuestas.

4.3 Conclusiones

Según nuestro conocimiento, esta es la primera encuesta sobre el conocimiento u opinión sobre radiómica realizada en España tanto a profesionales especialistas de distintas áreas (adjuntos), así como a profesionales en formación (residentes). En este trabajo exploratorio no se observaron diferencias en la opinión general acerca de la utilidad de la radiómica entre los dos grupos, pese a que los conocimientos sobre ella fueron mayores en los especialistas egresados.

Las principales desventajas o problemas que las personas encuestadas identificaron en el uso de la radiómica en la práctica clínica se relacionaron con la falta de sistematización en la adquisición de las imágenes o de los parámetros derivados de ella, la posibilidad de “error” (en relación con la confianza que puede tenerse en los resultados de la radiómica) y la posibilidad del reemplazo de los médicos por parte de estas nuevas tecnologías.

5. Segunda parte: Evidencia sobre la utilidad de la radiómica en el cáncer de mama

Como ya se explicó, diferentes modalidades de imagen médica tienen aplicaciones tanto para el cribado, la estadificación como el establecimiento del pronóstico del CM. Entre ellas, la tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada (PET/CT) se ha consolidado en la actualidad como un método de imagen funcional esencial para la toma de decisiones. La Sociedad Europea de Oncología Médica y la *National Comprehensive Cancer Network* recomiendan el uso de imágenes de 2-[18F]FDG PET/CT para el estudio del CM localmente avanzado en base a la evidencia disponible relacionada con la mejor estadificación regional y a distancia que este estudio proporciona[107–109].

A pesar de los prometedores resultados publicados sobre el potencial uso de la radiómica en oncología, todavía existen limitaciones que deben ser superadas antes de que el uso de la radiómica sea fiable e interpretable. La falta de estandarización de la técnica y la diversidad metodológica utilizada en cada uno de los estudios exploratorios dificultan la adecuada interpretación de los resultados y su extrapolación a la realidad clínica[1,110,111]. Es por esto que para poder poner en contexto los hallazgos de este estudio es necesario sintetizar la evidencia actual sobre la utilidad de la radiómica en el CM local o localmente avanzado.

El siguiente trabajo fue publicado en la Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (REMNUM) con el título “*Progress and current utility of radiomics in PET/CT study of non-metastatic breast cancer: A systematic review*”[112].

5.1 Metodología

5.1.1 Diseño

Se elaboró una revisión sistemática de la literatura científica publicada y un resumen cualitativo de los resultados obtenidos. El protocolo de esta revisión no fue publicado previo a su ejecución.

5.1.2 Búsqueda sistemática y criterios de selección de estudios

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva de acuerdo con las directrices de la declaración PRISMA 2020[113] (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*, disponible en: <https://prisma-statement.org/>). La búsqueda comprendió los artículos disponibles en las bases de datos PubMed, WOS y SCOPUS hasta el 31 de diciembre de 2021. Dos investigadores médicos, uno del campo de la Medicina Nuclear y el otro perteneciente al ámbito de la Epidemiología, realizaron de forma independiente la búsqueda bibliográfica para identificar los estudios elegibles. La estrategia de búsqueda consistió en utilizar la siguiente combinación de términos:

(PET) AND ((radiomics) OR (texture)) AND Breast

A partir de los resultados de la búsqueda y tras eliminar los títulos duplicados, fueron descartados aquellos estudios no relacionados con imágenes médicas u otras enfermedades no oncológicas, los estudios preclínicos o los realizados en animales. Tampoco fueron seleccionados aquellos títulos relacionados con informes de casos, revisiones, presentaciones de póster, resúmenes de congresos y artículos de opinión de expertos. El resto de los artículos fueron revisados por los dos investigadores mencionados previamente de manera independiente según el contenido de los resúmenes. La descripción de los elementos de la declaración PRISMA aplicadas en este estudio se encuentran en el **Anexo 4**.

Los criterios de inclusión fueron: (1) artículos que incluían en todos los campos al menos dos de las palabras especificadas en la cadena de búsqueda, (2) estudios basados en datos humanos sobre CM y (3) estudios que incluyan al menos una imagen de PET en el análisis. Los criterios de exclusión aplicados para la selección final de los artículos a analizar fueron: (1) estudios que incluyen sólo datos de pruebas (por ejemplo, fantasmas o datos simulados), (2) estudios que incluyen menos de 20 pacientes y (3) artículos no escritos en inglés. El flujo de la selección y elegibilidad de los artículos se encuentra descrito en la **Figura 10**. El listado de artículos finalmente seleccionados para la revisión se encuentra disponibles en el **Anexo 6**.

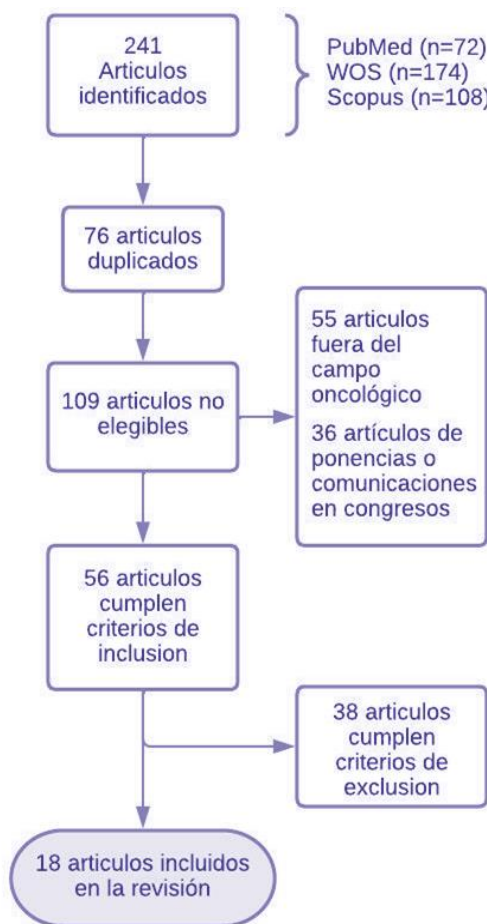


Figura 10. Proceso de búsqueda y selección de artículos incluidos en la revisión sistemática

5.1.3 Extracción de información a partir de los artículos seleccionados

Se diseñó un documento electrónico que incluyó los enlaces a los artículos seleccionados y un formulario para la recopilación de datos. Posteriormente, los artículos fueron evaluados por 4 profesionales

médicos relacionados con el campo de la Medicina Nuclear. Las discrepancias en la interpretación de los artículos fueron identificadas y resueltas por consenso entre todos los autores.

Los datos extraídos de cada publicación fueron: autor principal, objetivo del estudio, diseño del estudio, tamaño muestral, características tumorales (histológicas, inmunohistoquímicas y tamaño tumoral), radiofármaco y dosis utilizada (MBq/Kg), marca del equipo PET/TC, características del proceso radiómico utilizado (tipo de delineado, software utilizado, localización del área de interés), marcadores radiómicos analizados, estudio de validez diagnóstica (curva ROC, del inglés *Receiver operating characteristic*). Para valorar la comparabilidad y reproducibilidad de los resultados, se han extraído los elementos más importantes de los protocolos de adquisición de imágenes utilizados en cada estudio: tiempo de absorción, glicemia previa al estudio, duración del campo, extensión del estudio, grosor del corte en cada modalidad de imagen y utilización de contraste.

En base a los objetivos, cada estudio se agrupó en tres categorías: “Caracterización tumoral”, “Valoración pronóstica y de respuesta a tratamiento” y “Metodología radiómica”. El diseño de cada estudio se categorizó en: “transversal”, “prospectivo” y “retrospectivo”. Para los estudios longitudinales se registró el periodo de seguimiento aproximado en meses. Se identificaron los distintos fenotipos tumorales (Luminal A, Luminal B, Her-2 y triple negativo) y los datos radiómicos extraídos.

Los marcadores radiómicos utilizados en su respectivo análisis fueron agrupados en: “parámetros de intensidad” (aquellos que describen el histograma de los valores de intensidad como valores de SUV), “parámetros derivados de la forma” (aquellos que describen la forma tridimensional y las dimensiones del volumen segmentado, como el TLG, MTV), “parámetros de textura” (los cuales describen la heterogeneidad tumoral como la esfericidad, compactación o asimetría) y “parámetros de orden superior” (parámetros que cuantifican la intensidad y textura después de la transformación de la imagen mediante la aplicación de filtros, como el GLCM, GLSZM o GLRLM). La definición de los marcadores analizados en los artículos seleccionados se encuentra en el [Anexo 5](#).

5.1.4 Evaluación de la calidad de los estudios diagnósticos

En función del objetivo principal de cada estudio se determinó el nivel de calidad metodológica mediante el instrumento QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2)[114]. Este instrumento considera cuatro dominios clave: la selección de pacientes, la prueba índice, la prueba de referencia y el flujo de los pacientes a través del estudio junto a los momentos de realización de las pruebas índice y de referencia. Para cada dominio se consideraron al menos dos preguntas orientadoras (adaptadas del instrumento original) que se relacionaban a un bajo riesgo de sesgo y podían ser contestadas por "sí", "no" o "incierto". Si las respuestas a todas las preguntas orientadoras de un dominio eran "sí", entonces la probabilidad de sesgo se consideró “baja”. Si se contesta "no" a

cualquier pregunta orientadora, la probabilidad de sesgo se consideró como "alta". En el resto de los casos se estableció un riesgo "indeterminado". Se valoró la aplicabilidad de los resultados de cada estudio siguiendo la misma estructura del instrumento original. El detalle de la clasificación se encuentra en el material suplementario (disponibles en el [Anexo 6](#), [Anexo 7](#) y [Anexo 8](#)).

5.2 Resultados

De 241 artículos inicialmente seleccionados, y tras eliminar aquellos que no cumplieron los criterios de inclusión, se analizó el resumen de 56 artículos, de los cuales 38 fueron excluidos según los criterios descritos previamente. Un total de 18 artículos fueron seleccionados para el análisis de su texto completo ([Anexo 6](#)).

5.2.1 Características de los estudios radiómicos

La mitad de los artículos tuvieron como objetivo determinar la utilidad de la radiómica para caracterizar correctamente los cánceres de mama (dos artículos valoraban tanto la caracterización como la capacidad pronóstica de la radiómica). Tres artículos exploraban ámbitos metodológicos específicos del flujo radiómico, como la estandarización de parámetros de imagen, la influencia de aspectos técnicos en la realización de la imagen PET en los datos de imagen o la exploración de métodos automatizados de extracción de datos. En total, 1.885 pacientes y sus estudios de imagen fueron incluidos en los distintos trabajos. Los diseños longitudinales fueron utilizados en más del 90% de los artículos, siendo el 70% de ellos retrospectivos (30 a

120 meses de seguimiento). En todos los análisis radiómicos se utilizaron las imágenes obtenidas mediante la técnica PET/TC y el radio trazador 2- ^{18}F]FDG. Solo en 4 de los artículos se detalla en todos los casos el fenotipo tumoral correspondiente a cada imagen analizada, mientras que en 6 trabajos no se describen las características fenotípicas tumorales de los participantes. Solo algunos artículos describieron otros datos relacionados con las características tumorales, como la presencia de receptores hormonales, Ki67 o la mutación de la proteína p53. Del mismo modo, menos del 50% de los artículos especificaban el estadio tumoral de las participantes. En la **Tabla 7** se muestran las características extraídas de los artículos analizados cuyo objetivo estuvo relacionado con la caracterización tumoral o la valoración pronóstica y de respuesta a tratamiento.

5.2.2 Estudio de la validez diagnóstica de la radiómica

Las características generales de la obtención de las imágenes y del flujo radiómico de cada estudio se muestran en **Tabla 8**, donde se muestran los métodos de obtención de imagen molecular, técnicas de análisis de imagen (localización del área de interés, mecanismo de delineado, software de extracción de marcadores radiómicos), marcadores radiómicos extraídos y la técnica de selección y/o clasificación de éstos para cada estudio. Se muestra también el método para evaluar la validez diagnóstica en cada publicación.

Tras la revisión se encontró que, a nivel general, los marcadores radiómicos más estudiada fueron el valor máximo de captación estandarizado (SUVmax) (14 artículos), seguido del valor medio de

captación estandarizado (SUVmean) (12 artículos) y las propiedades morfológicas de la lesión (9 artículos).

5.2.3 Uso de datos radiómicos para la caracterización tumoral

En los estudios cuyo objetivo fue la caracterización tumoral se observó la asociación entre algunos marcadores radiómicos y parámetros clínicos, histológicos e inmunohistoquímicos que se utilizan comúnmente para definir la enfermedad. Por ejemplo, parámetros como el volumen tumoral metabólico o la glucólisis de la lesión tumoral mamaria se asociaron a un mayor grado tumoral, número de mitosis, Ki67, amplificación de HER2 y mutación p53. Del mismo modo, el análisis de textura se asoció a la presencia de receptores hormonales, el grado tumoral y el polimorfismo nuclear. Un estudio que analizó los parámetros de textura de las imágenes de mama con PET 2-[18F]FDG, correlacionándolas con factores inmunohistoquímicos y el subtipo molecular del CM, concluyó que los tumores HER2 presentaban una captación mayor y más heterogénea, mientras que los de mejor pronóstico Luminal A presentaban una menor captación y heterogeneidad. Sin embargo, algunos estudios demuestran que estas correlaciones son débiles y las métricas radiómicas derivadas del PET ofrecen un bajo poder discriminatorio.

Tabla 7. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Autor	Objetivo	Diseño	Seguimiento (meses)	N	Caracterización tumoral (%)										Tamaño tumoral (%)				Grado tumoral (%)		
					LumA	LumB	HER2	3N	RE	RP	p53	Ki67	T1	T2	T3	T4	G1	G2	G3		
Acar et al., 2019	CT	R	40	72	18 (25)	27 (38)	16 (22)	11 (11)	48 (67)	45 (63)	52 (52)	51 (71)*	5 (7)	52 (72)	8 (11)	7 (10)	4 (6)	24 (33)	44 (61)		
Chang et al., 2019	PT	R	120	35	NE	NE	NE	NE	26 (74)	20 (57)	21 (60)	18 (51)*	16 (46)	9 (26)	5 (14)	5 (14)	4 (11)	23 (66)	8 (23)		
Antunovic, 2019	PT	R	97	79	NE	NE	31 (39)	25 (32)	30 (38)	16 (20)	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Lee et al., 2019	PT	R	96	435	165 (38)	100 (23)	70 (16)	100 (23)	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Yoon et al., 2019	PT	R	30	83	NE	NE	32 (39)	NE	53 (64)	52 (65)	NE	NE	NE	NE	NE	NE	6 (7)	22 (27)	12 (14)		
Moscoso et al., 2017	CT	P	32	127	36 (28)	75 (59)	41 (32)	11 (9)	111 (87)	94 (74)	NE	NE	19 (15)	67 (53)	21 (17)	19 (15)	16 (13)	67 (35)	55 (43)		
Antunovic et al., 2017	CT	R	48	43	13 (30)	15 (35)	11 (26)	4 (9)	34 (34)	26 (60)	NE	30 (70)*	NE	NE	NE	NE	1 (2)	14 (33)	16 (37)		
Yang, 2017	CT	R	42	46	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Ha, 2017	CT + PT	R	49	73	NE	NE	18 (25)	25 (34)	NE	NE	NE	NE	0 (0)	44 (60)	24 (33)	5 (7)	NE	NE	NE		
Cheng et al., 2017	PT	R	47	61	NE	NE	31 (51)	NE	33 (54)	25 (41)	NE	54 (89)*	2 (3)	43 (70)	16 (26)	0 (0)	NE	NE	NE		
Groheux et al., 2015	CT	P	60	171	NE	NE	33 (19)	54 (32)	95 (56)	57 (33)	NE	NE	3 (2)	72 (42)	61 (36)	35 (20)	5 (3)	75 (44)	90 (53)		
Groheux, 2017	PT	P	108	143	NE	NE	0 (0)	0 (0)	NE	88 (62)	NE	NE	3 (2)	53 (37)	56 (39)	31 (22)	7 (5)	91 (64)	42 (29)		
Lemaignan et al., 2017	CT + PT	P	NE	171	NE	NE	25 (15)	NE	NE	98 (57)	NE	NE	4 (2)	65 (38)	57 (33)	35 (20)	7 (4)	104 (61)	57 (33)		
Sousa et al., 2014	CT	R	45	54	NE	NE	13 (24)	13 (24)	38 (70)	19 (35)	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	41 (76)		
Yoon et al., 2015	CT	R	36	65	NE	NE	NE	NE	49 (75)	43 (66)	31 (48)	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE		

N: tamaño muestral; LumA: luminal A; LumB: luminal B; HER2: expresión proteína HER2; RE: receptor de estrógenos; RP: receptor de progesterona; CT: caracterización tumoral; PT: valoración pronóstica y de respuesta a tratamiento; R: diseño retrospectivo; P: diseño prospectivo; T: diseño transversal; NE: no especificado.

* Número y proporción de casos con Ki67 > 20%

** Número y proporción de casos con Ki67 > 25%

Tabla 8. Extracción de parámetros radiómicos de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Autor	Estudio	ROI/VOI	Delineado	Software	Parámetros radiómicos analizados				Validez diagnóstica (ROC)
					Intensidad	Forma	Textura	POS	
Acar et al., 2019	PET/TC	TP + LN	Semi automático	LIFEx	Si	Si	Si	Si	No
Chang et al., 2019	PET/TC	TP + LN	Manual	CGITAI9	Si	Si	Si	No	Sí
Vogl et al., 2019	PET/TC/RM	NE	Automático	CADx	Si	Si	Si	Si	No
Annunovic et al., 2019	PET/TC	TP	Semi automático	LIFEx	Si	Si	Si	Si	Sí
Lee et al., 2019	PET/TC	TP + LN	Automático	MaZda	Si	Si	Si	No	Sí
Yoon et al., 2019	PET/TC	TP	NE	CGITA	Si	Si	Si	Si	Sí
Moscoso et al., 2018	PET	NE	Semi automático	NE	Si	Si	Si	No	Sí
Orhac et al., 2018	PET/TC	TP	NE	LIFEx	Si	Si	Si	Si	No
García-Vicente et al., 2017	PET/TC	TP	Semi automático	Matlab	Si	Si	Si	Si	No
Annunovic et al., 2017	PET/TC	TP	Manual	Matlab	Si	Si	Si	No	No
Yang et al., 2017	PET/TC	TP	Manual	CGITA	Si	No	Si	No	Sí
Ha et al., 2017	PET/TC	NE	NE	CGITA	Si	Si	Si	No	No
Cheng et al., 2017	PET/TC	TP	Automático	Matlab	Si	Si	Si	No	Sí
Groheux et al., 2015	PET/TC	TP	Semi automático	NE	Si	Si	Si	No	Sí
Groheux et al., 2017	PET/TC	TP + LN	Semi automático	NE	Si	Si	Si	No	No
Lemaignier et al., 2017	PET/TC	TP	Automático	NE	Si	Si	Si	No	No
Sousan et al., 2014	PET/TC	TP	Automático	NE	Si	Si	Si	Si	Sí
Yoon et al., 2015	PET/TC	TP	Semi automático	NE	Si	Si	Si	No	No

ROI/VOI: región o volumen de interés; ROC: Receiver Operating Characteristic; TP: tumor primario; TP + LN: tumor primario + linfonodo; NE = no especificado

*Se muestra la dosis utilizada para todos los pacientes (MBq)

5.2.4 Utilidad de la radiómica para la valoración pronóstica y la respuesta al tratamiento

Diversos artículos demostraron que el uso de datos radiómicos puede mejorar la precisión pronóstica y orientar el tratamiento de las pacientes con CM localmente avanzado en base a la probabilidad de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y el riesgo de recurrencia. Se observó que las pacientes con un mayor volumen tumoral metabólico global tenían una menor supervivencia a largo plazo, y que una mayor heterogeneidad metabólica del tumor en la imagen PET fue un predictor significativo de respuesta desfavorable a la quimioterapia, asociándose a un peor pronóstico basado en una menor supervivencia libre de enfermedad. Por otro lado, la presencia de cambios tempranos en las características de textura de las imágenes PET después de los primeros ciclos de quimioterapia se asoció a una mejor respuesta al tratamiento quimioterápico.

Un estudio que buscó predecir la respuesta al tratamiento quimioterápico neoadyuvante en pacientes con CM localmente avanzado, mediante la construcción de un modelo de regresión logística multivariante, concluyó que la combinación de marcadores radiómicos de textura con factores clínico-patológicos proporciona más capacidad predictiva al modelo en comparación con la utilización de factores clínico-patológicos por sí solos.

Otro estudio comparó la respuesta a la quimioterapia y la progresión libre de enfermedad de los pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado utilizando las características de textura de las

imágenes PET/TC con 2-[18F]FDG junto con las imágenes de difusión de la RM y concluyó que ambas pueden predecirlas, concluyendo que la heterogeneidad tumoral en las imágenes PET era un predictor significativo de una peor respuesta a la quimioterapia y de peor pronóstico.

5.2.5 Calidad metodológica de los estudios

Para estudiar el riesgo de sesgo de los estudios que tuvieron como objetivo la caracterización tumoral y la valoración pronóstica de la radiómica (n = 14) se evaluaron 5 aspectos del diseño metodológico: la selección de participantes, el proceso radiómico realizado (la prueba índice), la prueba de referencia utilizada, el flujo de los pacientes a través del estudio y los tiempos de realización de las pruebas. El resumen gráfico de los resultados se muestra en la **Figura 11**.

5.2.6 Sesgo derivado de la selección de pacientes

Idealmente, un estudio debería realizarse sobre una muestra aleatoria de personas pertenecientes a la población de referencia. En el caso de los estudios sobre radiómica y CM, estos deberían llevarse a cabo en una selección azarosa de pacientes sin saber el diagnóstico definitivo, para evitar aun falso aumento de la sensibilidad estimada. Además, debe incluirse a aquellas personas que tienen diagnósticos dudosos para evitar una sobreestimación de la precisión diagnóstica de la prueba en cuestión.

Ningún estudio de los seleccionados en esta revisión incluyó una muestra aleatoria de participantes en su diseño (todos se basaron en

una selección consecutiva de casos con diagnóstico confirmado). En consecuencia, el 80% de los artículos mostraron una alta probabilidad de sesgo, producto de la selección de pacientes no aleatoria y de la presencia de criterios de inclusión y exclusión muy estrictos (aceptar solo casos que fuesen a recibir tratamiento quimioterápico neoadyuvante o excluir tumores menores a un tamaño determinado).

5.2.7 Sesgo derivado de las pruebas índice y de referencia

Considerando la prueba índice como la extracción de marcadores radiómicos de imágenes médicas, menos de la mitad de los artículos mostraron una baja probabilidad de cometer sesgos en esta dimensión. Esto debido a que en muchos casos no se explicita si las personas encargadas de la extracción de estos datos lo hicieron sin conocer los resultados de la prueba de referencia (en los casos en que este proceso era realizado de manera semiautomática) o porque el análisis de las pruebas no incluía un análisis de la sensibilidad y/o especificidad de los modelos construidos (independiente de si se definía o no un punto de corte para el resultado de la prueba). Además, observamos una gran variabilidad en la descripción de la adquisición de las imágenes, y debido a la ausencia de un protocolo de referencia, no es posible establecer la calidad del estudio. Las características generales de la adquisición de las imágenes de cada estudio se muestran en la **Tabla 9**.

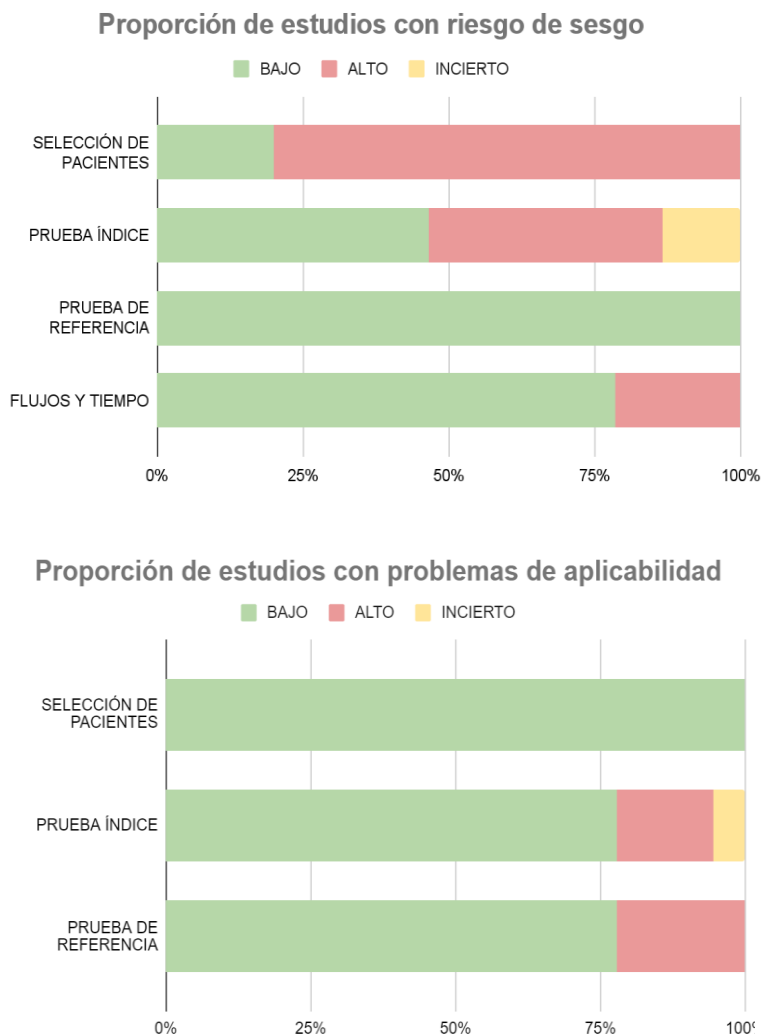


Figura 11. Proporción de los estudios con riesgo de sesgo (arriba) y problemas de aplicabilidad para responder la pregunta de la revisión sistemática (abajo).

Tabla 9. Comparación de los protocolos de adquisición de imagen PET/TC de cada estudio incluido en la revisión sistemática

Autor	Equipo	Radio trazador	Dosis (MBq/kg)	Control glucemia (mg/dL)	Tiempo absorción (min)	Duración del campo (min)	Extensión	Core PET (mm)	Core TC (mm)	Uso contraste	Método de reconstrucción
Acar et al., 2019	Discovery 710 (GE)	2-111FJFDG	3,7	NE	60	3	Cabeza – Músculo	3,27	3,77	No	NE
Chang et al., 2019	Discovery ST 16 (GE)	2-111FJFDG	7	<150	55±5	4	Cabeza – Músculo	NE	3,75	No	Iterativa
Vogt et al., 2019	Biograph 64 (Siemens)	2-111FJFDG	NE	NE	NE	NE	Cuerpo completo	NE	NE	NE	NE
Aamoviv et al., 2019	Biograph 6 LSO (Siemens) – Discovery 690 (GE)	2-111FJFDG	3,7	NE	60±5	2	NE	NE	3,75	No	Iterativa
Lee et al., 2019	Biograph LSO (Siemens) – Discovery 690 (GE)	2-111FJFDG	3,7	NE	60	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Yoon et al., 2019	Biograph mCT (Siemens)	2-111FJFDG	5,18	<140	60	NE	Cabeza – Músculo	NE	NE	NE	Iterativa
Moscoso et al., 2018	MAAND-PET (GENI Imaging)	2-111FJFDG	180*	NE	NE	3,5	NE	4	NE	NE	Iterativa
Othman et al., 2018	Gemini TF (Philips) + Discovery 690 (GE)	2-111FJFDG	3-3,5	<145	78±0 74±8	1,45 2,5	NE	NE	NE	NE	Iterativo
García Vicente et al., 2017	Discovery DSTL-16s (GE)	2-111FJFDG	3-3,5	<160	60–180	3	Cabeza – Músculo	3,8	3,8	No	Iterativa
Aamoviv et al., 2017	Discovery 690 (GE)	2-111FJFDG	NE	NE	60±5	2	NE	NE	3,75	No	Iterativa
Yang et al., 2017	Biograph 16 HR (Siemens)	2-111FJFDG	7,4 222	<180	60	2-3	NE	NE	NE	NE	NE
Hia et al., 2017	Discovery YCT (GE)	2-111FJFDG	5,18	<120	60	NE	Cabeza – Músculo	NE	NE	NE	Iterativa
Cheng et al., 2017	Biograph 16 HR (Siemens)	2-111FJFDG	7,4	<150	60	NE	Cuerpo completo	NE	NE	No	Iterativo
Grobleux et al., 2015	Gemini XL (Philips)	2-111FJFDG	5	NE	60	2	Cabeza – Músculo	NE	NE	No	NE
Grobleux et al., 2017	Gemini XL (Philips)	2-111FJFDG	5	NE	60	2	Cabeza – Músculo	NE	3	No	NE
Leclercq et al., 2017	Gemini XL (Philips)	2-111FJFDG	4,5-5,4	<126	71±12	2	Cabeza – Músculo	NE	NE	No	NE
Soussan et al., 2014	Gemini TF (Philips)	2-111FJFDG	3	<140	79±9	NE	NE	NE	3	No	Iterativo
Yoon et al., 2015	Biograph mCT (Siemens)	2-111FJFDG	5,18	<140	60	NE	Cabeza – Músculo	NE	NE	No	Iterativo

NE = no especificado; GE: General electric Medical Systems

En contraste, debido a que todos los trabajos utilizaron el resultado de la anatomía patológica de los tumores como estándar diagnóstico, en el análisis de sesgo la prueba de referencia fue el aspecto más fiable dentro de los artículos seleccionados.

5.2.8 Sesgo derivado del flujo de pacientes y tiempos de evaluación

El sesgo relacionado con el flujo de pacientes aumenta en directa relación con el lapso entre las pruebas índice y la de referencia. Si en el periodo entre pruebas, los individuos reciben algún tratamiento o la enfermedad sigue desarrollándose, la mejoría o el deterioro de su condición clínica puede dar lugar a errores de clasificación. En cuanto al sesgo derivado del período de evaluación, depende de la historia natural de la enfermedad o del propósito de la prueba índice. Para afecciones de progresión lenta o cuando se busca demostrar la capacidad de diagnóstico temprano de una enfermedad, podría ser necesario un período de evaluación más extenso que en enfermedades agudas.

Sólo el 20% de los artículos mostraron un alto riesgo de sesgo derivado del flujo de los participantes y del tiempo en el cual se realizaron los análisis radiómicos. Aunque no se describe en la mayoría de los artículos el tiempo transcurrido entre la prueba de referencia y el resultado del análisis radiómico, en todos los casos la obtención de las imágenes se realizó previamente a la medición de los eventos de interés.

5.2.9 Aplicabilidad de los resultados a esta revisión

Más del 70% de los estudios analizados contienen resultados y conclusiones aplicables al objetivo de esta revisión. Sin embargo, habiendo utilizado datos provenientes de una población de interés, los estudios enfocados a la metodología de extracción de datos radiómicos no permiten concluir la utilidad de la radiómica para la caracterización tumoral ni establecer un valor pronóstico.

5.3 Conclusiones

En base a los artículos seleccionados en esta revisión, se ha realizado un análisis de la evidencia actual basada principalmente en el objetivo principal de cada uno de ellos.

Respecto a aquellos artículos cuyo objetivo principal fue la caracterización tumoral, es posible proponer a la radiómica como un método diagnóstico capaz de describir correctamente distintos tipos de CM. Parámetros como la heterogeneidad tumoral y aquellos relacionados con la carga tumoral y la intensidad de captación del radio trazador mostraron asociaciones estadísticamente significativas con características histológicas e inmunohistoquímicas como la presencia de receptores hormonales, el grado de dediferenciación celular o la presencia de mutaciones de proteínas celulares específicas[115–120].

Del mismo modo, en los estudios orientados a investigar la utilidad pronóstica de la radiómica en el CM (al menos en los estadios locales y localmente avanzados), los parámetros relacionados con la

heterogeneidad tumoral (parámetros de textura) mostraron mejores resultados a la hora de predecir la respuesta al tratamiento quimioterápico y el riesgo de recurrencia[120–124]. Pese a que la mayoría de los resultados fueron alentadores, en algunos trabajos se observó que la asociación entre los parámetros radiómicos con las variables resultado no muestran un alto grado de poder discriminatorio[118,125].

La radiómica como herramienta diagnóstica es un área de estudio especialmente emergente. Aunque en la actualidad existen parámetros radiómicos que se utilizan en la práctica clínica habitual (como los parámetros de intensidad) y los resultados obtenidos en muchos estudios realizados en otras áreas sugieren la gran utilidad de esta herramienta en el CM, son necesarios más estudios para indagar en nuevos datos de imagen digital que puedan proponerse como biomarcadores de imagen que permitan tomar decisiones terapéuticas más ajustadas a las características individuales de cada paciente. Tras el análisis metodológico de los artículos seleccionados, se observó que múltiples aspectos tienen que ser mejorados para proponer con suficiente evidencia a la radiómica como una herramienta diagnóstica útil en el manejo del CM.

6. Tercera parte: Capacidad predictiva de las características radiómicas del comportamiento del cáncer de mama

Tras evaluar el conocimiento sobre la radiómica de los especialistas relacionados con el manejo clínico del CM y evaluar la evidencia publicada sobre la utilidad de la radiómica en el CM, hemos elaborado un estudio para evaluar la capacidad de la radiómica para predecir el comportamiento CM en la práctica clínica habitual. Debido a que se trata de datos de vida real, el flujo radiómico aplicado en nuestro trabajo tiene una serie de condicionantes que no aparecen en los publicados en revistas científicas. Los datos publicados se han obtenido a partir de imágenes de pacientes previamente seleccionados a los cuales se aplican técnicas de imagen que responden a protocolos ad hoc diseñados para estudios radiómicos, no a las guías de práctica clínica.

Esto se traduce en que, si bien los estudios radiómicos se basan en marcadores extraídos de imágenes PET/CT, esta técnica no se aplica de manera rutinaria al inicio del seguimiento de las personas diagnosticadas de CM. Pese a ello, es posible utilizar las mamografías digitales disponibles en los PACS hospitalarios para extraer marcadores radiómicos, lo que acerca los resultados a lo que podría aplicarse a la práctica clínica real.

A continuación, describimos la metodología y los resultados de este estudio, cuyo protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Clínico Universitario de Valencia el 17 de junio de 2021 ([Anexo 9](#)).

6.1 Metodología

6.1.1 Diseño

Estudio observacional retrospectivo de historias clínicas de mujeres diagnosticadas de CM subtipo HER2 (CM-HER2) de tres centros hospitalarios de la Comunidad Valenciana. La revisión de los registros hospitalarios electrónicos inició el 01 de diciembre de 2021 y la recogida de datos finalizó el 15 de julio de 2022. El análisis de los datos concluyó el 30 de junio de 2023.

El estudio no requirió de consentimiento informado al tratarse de una investigación retrospectiva de registros hospitalarios.

6.1.2 Población de estudio

Las historias clínicas electrónicas (HCE) pertenecieron a personas adscritas a tres hospitales de la Comunidad Valenciana: Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV), Hospital Politécnico La Fe (HPLF) y Hospital Universitario Doctor Peset (HUDP). Los datos fueron solicitados a través de los Servicios de Medicina Nuclear de los centros a las Unidades o Servicios de Documentación Clínica de cada centro. Los primeros registros electrónicos estuvieron disponibles a partir del año 2014.

Los criterios de inclusión fueron: sexo femenino, diagnóstico de CM-HER2 localizado o localmente avanzado, disponibilidad de acceso a estudios imagenológicos digitalizados en la HCE. Un total de 1013 registros fueron recuperados inicialmente para el estudio. Los criterios de exclusión fueron: enfermedad metastásica al diagnóstico, presencia de tumores sincrónicos, casos sin fecha de diagnóstico inicial. El esquema del flujo de selección de historias se muestra en la **Figura 12**.

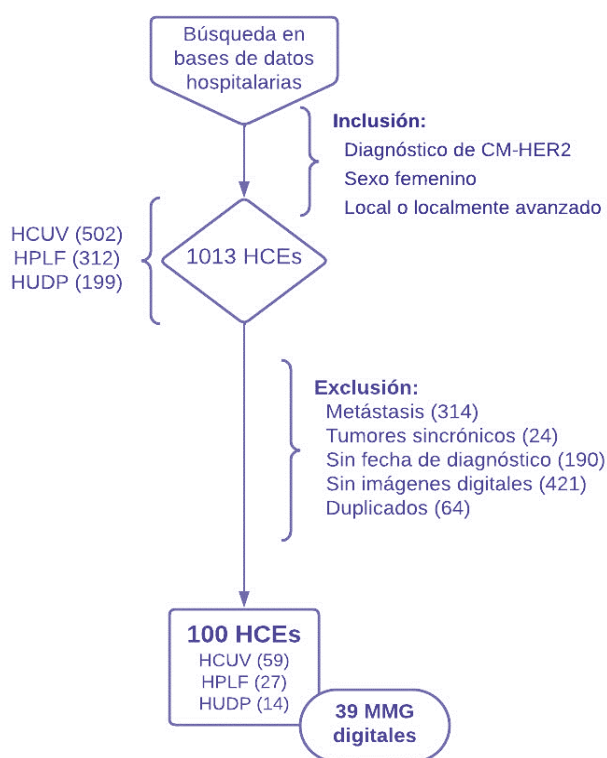


Figura 12. Flujograma selección de historias clínicas

CM-HER2: cáncer de mama subtipo HER2; HCE: historia clínica electrónica; HCUV: Hospital Clínico Universitario de Valencia; HPLF: Hospital Politécnico La Fe; HUDP

Tras aplicar los criterios de selección, un total de 100 HCEs fueron seleccionadas para su análisis, todas pertenecientes a pacientes de sexo femenino. El primer y último diagnóstico de CM registrado en las HCEs seleccionadas fueron el 18 de abril de 1995 y el 02 de septiembre de 2021. El primer y último diagnóstico de recidiva de la enfermedad fueron el 16 de enero de 2003 y el 09 de febrero de 2022. Se estableció como fecha del fin de seguimiento el 07 de julio de 2022 (fecha de las HCEs hasta la que se realizó la revisión y recogida de datos).

El tiempo total de seguimiento para los 100 casos analizados fue de 760,4 personas-año.

6.1.3 Variables recogidas

La variable resultado principal fue el diagnóstico de recidiva tumoral tras el tratamiento quirúrgico del CM. En base esta variable se clasificaron los casos en dos grupos: mujeres diagnosticadas de una recidiva tumoral durante el periodo de seguimiento (**grupo CMR**) y mujeres que permanecieron libre de progresión desde el diagnóstico hasta la fecha de fin de seguimiento (**grupo nCMR**).

Se extrajeron además variables clínicas para describir las características de las pacientes (edad al diagnóstico, el estado nutricional, hábito tabáquico, uso de hormonas anticonceptivas, antecedentes de paridad y lactancia materna), variables relacionadas con el tumor (presencia de receptores hormonales, ki67) y con el curso de la enfermedad (estadio

y etapa al diagnóstico, el uso de quimioterapia y radioterapia adyuvante, el uso y respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, el tipo de tratamiento quirúrgico, el estado de los bordes quirúrgicos, la necesidad de linfadenectomía, la fecha de progresión, el tipo de recidiva). Para analizar la supervivencia libre de enfermedad de las pacientes estudiadas se calculó el tiempo libre de progresión. Para el cálculo de la mortalidad y la supervivencia global se recogió también el registro de fallecimiento y la fecha de éste.

Se recogieron también los datos sobre marcadores tumorales tras el tratamiento quirúrgico y al momento de la recidiva (CA15.3, CEA). Se agruparon los casos entre aquellos que tenían niveles normales o elevados de estos marcadores considerando factores como el tabaquismo[126]. Debido a su asociación teórica con la agresividad del tumor, también se recogió la relación entre neutrófilos y linfocitos[127] calculada desde los resultados de los hemogramas disponibles tras el tratamiento quirúrgico y al momento de la recidiva.

El listado de todas las covariables incluidas en el estudio, su definición formal y la codificación para su análisis se encuentran disponibles en la **Tabla 10**.

Tabla 10. Variables extraídas de las Historias Clínicas Electrónicas de las mujeres con cáncer de mama HER 2 localizado o localmente avanzado.

Variable	Definición	Valores
Hospital	Centro hospitalario del cual se recogió la información	HCUV, HPLF, HUDP.
Fecha de nacimiento	Fecha de nacimiento registrada en la HCE	Día, mes y año
Fecha de diagnóstico	Fecha del diagnóstico del cáncer de mama registrada en la HCE	Día, mes y año
Edad al diagnóstico	Diferencia entre las variables fecha de diagnóstico y la fecha de nacimiento	Edad en años Categorías: <50 / ≥50 años
Recidiva tumoral	Evidencia de una lesión tumoral tras el tratamiento del cáncer (quimioterapia y/o cirugía)	Diagnóstico de recidiva sí/no
Tipo de recidiva	Órgano en la que se localiza la lesión tumoral que determina la presencia de recidiva	Niveles: cerebro, ganglio linfático, hígado, hueso, mediastino, mama, piel, pleura, pulmón, otro
Fecha de progresión	Fecha registrada en la HCE en la que se diagnostica la recidiva del cáncer	Día, mes y año
Estadio al diagnóstico	Clasificación del tumor registrada en la HCE según la clasificación internacional TNM (tamaño del tumor, afectación de ganglios linfáticos y presencia de metástasis)	Cada caso tiene un valor para cada categoría (T1 a T4; N1 a N3; M siempre 0)
Etapas al diagnóstico*	Clasificación de la enfermedad en base al TNM	Etapas: Estadio 0, I, II y III.
Fecha fin de seguimiento	Fecha de la última evaluación por oncología hospitalaria (o servicios relacionados) registrada en la HCE	Día, mes y año
Exitus	Fallecimiento registrado en la HCE, independiente de la causa	Exitus sí/no
Fecha exitus	Fecha del fallecimiento registrada en la HCE	Día, mes y año
Tiempo de seguimiento	Periodo entre el diagnóstico de cáncer y la fecha de fin de seguimiento (o la fecha de fallecimiento si corresponde)	Tiempo en años

Tiempo de supervivencia global	Periodo entre la fecha de tratamiento quirúrgico y la fecha de fin de seguimiento o fallecimiento.	Tiempo en años
Tiempo libre de progresión	Periodo entre la fecha de tratamiento quirúrgico y la fecha de recidiva (o la fecha de fin de seguimiento si corresponde).	Tiempo en años
Quimioterapia neoadyuvante	Registro en la HCE del uso de quimioterapia antes del tratamiento quirúrgico	Niveles sí/no
Respuesta al tratamiento neoadyuvante	Respuesta al tratamiento quimioterápico previo a la cirugía registrado en la HCE	Respuesta nula/ parcial/ completa
Tratamiento quirúrgico	Registro del tipo de cirugía realizada como tratamiento	Cirugía no/ tumorectomía/ mastectomía
Linfadenectomía	Descripción de la extracción de ganglios linfáticos en el acto quirúrgico.	Niveles: biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC), linfadenectomía
Bordes quirúrgicos	Descripción del diagnóstico de restos del tumor en los bordes de la pieza extraída durante la cirugía	Niveles: libres, afectados/cercanos, no descrito
Fecha de cirugía	Fecha en la que se realizó la cirugía según el registro en la HCE	Día, mes y año
Quimioterapia adyuvante	Registro en la HCE del uso de quimioterapia tras la cirugía	Niveles sí/no
Radioterapia adyuvante	Uso de radioterapia tras la cirugía según el registro en la HCE	Niveles sí/no
Índice de masa corporal	Relación entre el peso y el cuadrado de la talla registrados en la HCE	Valor numérico
Estado nutricional	Según el índice de masa corporal o el diagnóstico en la HCE	Niveles: normal (IMC <25), sobrepeso (IMC 25-29), obesidad (IMC ≥30)
Hábito tabáquico	Antecedentes de tabaquismo registrado en la HCE	Niveles sí/no
Paridad	Número de partos antes del diagnóstico de cáncer registrados en la HCE	Niveles: 0 o ≥1

Lactancia materna	Antecedente de lactancia materna (exclusiva o no) en la HCE	Niveles sí/no
Uso de hormonas anticonceptivas	Antecedente de consumo de anticonceptivos (independiente del tipo o el motivo) registrado en la HCE	Niveles sí/no
Presencia de receptores hormonales	Presencia de receptores hormonales en el estudio anatomopatológico del tumor	Niveles sí/no
Proliferación celular (ki67)	Proporción relacionada con la proliferación celular dentro del estudio anatomopatológico del tumor	Niveles: bajo ($\leq 20\%$) / elevado
Relación neutrófilos/linfocitos inicial	Razón entre el recuento de neutrófilos y linfocitos en el primer hemograma registrado en la HCE tras el tratamiento quirúrgico	Niveles: bajo / elevado (>2)
Relación neutrófilos/linfocitos seguimiento	Razón entre el recuento de neutrófilos y linfocitos en un hemograma registrado en la HCE al momento del diagnóstico de recidiva o en la última evaluación por oncología hospitalaria	Niveles: bajo / elevado (>2)
CA153 inicial	Nivel del marcador tumoral en una analítica sanguínea registrada en la HCE tras el tratamiento quirúrgico	Valores normales (<25) / valores elevados
CA153 seguimiento	Nivel del marcador tumoral en una analítica sanguínea registrada en la HCE al momento del diagnóstico de recidiva o en la última evaluación por oncología hospitalaria.	Valores normales (<25) / Valores elevados.
CEA inicial**	Nivel de marcador tumoral en una analítica sanguínea registrada en la HCE tras el tratamiento quirúrgico	Niveles: normal / elevado
CEA seguimiento**	Nivel de marcador tumoral en una analítica sanguínea registrada en la HCE al momento del diagnóstico de recidiva o en la última evaluación por oncología hospitalaria	Niveles: normal / elevado

* Los criterios de estadiaje se encuentran disponibles en el **Anexo 2**.

** Los puntos de corte fueron ajustado en función de factores modificadores como el tabaquismo[114]

6.1.4 Obtención de las imágenes

Las imágenes mamográficas se recopilaron de tres hospitales diferentes en la Comunidad Valenciana de España: el Hospital Universitario Doctor Peset, el Hospital Clínico Universitario de Valencia y el Hospital Clínico Universitario Politécnico La Fe. La obtención multicéntrica de imágenes mamográficas plantea un desafío adicional debido a la variabilidad en las técnicas de adquisición, calibración e incluso las marcas de los equipos. Sin embargo, mediante el preprocesamiento de las imágenes médicas, es posible superar estos desafíos y obtener información valiosa a partir de los datos radiológicos de múltiples hospitales. En total, se obtuvieron los archivos digitales de mamografías de 39 mujeres (HCUV = 21; HPLF = 10; HUDP = 8), y se analizaron las dos proyecciones fundamentales: 'craneocaudal' y 'oblicua lateral'.

6.1.5 Preprocesamiento de las imágenes

Los datos de imagen utilizados en investigaciones de radiómica pueden provenir de diversas fuentes, como imágenes obtenidas de diferentes fabricantes y mediante diversos protocolos de adquisición en los centros hospitalarios. Estas disparidades en las modalidades de adquisición se reflejan en las mediciones y, por ende, pueden influir en los resultados de las evaluaciones radiómicas[128].

Por lo tanto, el preprocesamiento de las imágenes médicas es de crucial importancia antes de llevar a cabo la extracción de marcadores radiómicos.

Los pasos comunes de preprocesamiento, como se describió en el marco teórico, incluyen la normalización de datos y el ajuste de tamaños mediante interpolación. Estos pasos han demostrado tener un impacto en el cálculo de las características radiómicas y, en consecuencia, en los resultados del análisis de radiómica[129]. Las imágenes mamográficas seleccionadas en este estudio fueron sometidas a un preprocesamiento realizado por un equipo de expertos en imagen médica del Servicio de Protección Radiológica del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Este proceso incluyó control de calidad, aplicación de filtros, redimensionado y armonización.

Dado el amplio rango dinámico de las imágenes médicas, se optó por utilizar un número de BIN de 64 (grupos o contenedores que agrupan valores similares en un histograma). Esto permitió comprender la distribución de los datos y reducir la cantidad de información a un formato más manejable

6.1.6 Extracción de marcadores radiómicos de mamografías

La selección de la región de interés o ROI (del inglés *region of interest*) fue realizada de forma manual basándose en los hallazgos visuales y según lo descrito en el informe mamográfico (**Figura 13**). Sólo se segmentaron las lesiones mamarias. No se hicieron ROIs de las adenopatías axilares patológicas. En el caso de que la lesión mamaria tuviese un marcador de referencia radiológico (por ejemplo, tipo arpón-guía), el objeto radiopaco se excluyó de la ROI (sustracción manual).

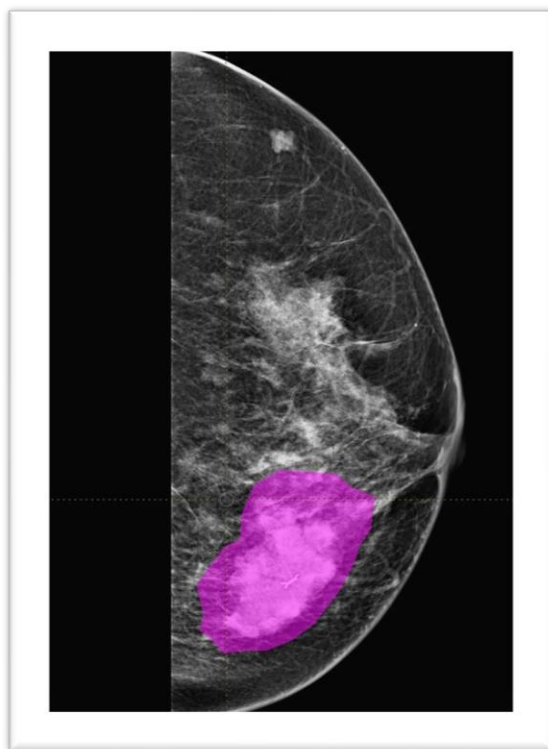


Figura 13. Ejemplo de ROI manual en tumor mamario con programa LIFEx (herramienta: *Pencil 2D*)

En cuanto a los marcadores radiómicos extraídos desde las imágenes digitales, se escogieron sólo aquellos relacionados con la heterogeneidad tumoral que arrojaron datos numéricos analizables (no se trabajó con vectores ni matrices). De este modo, 5 tipos de marcadores radiómicos fueron extraídos: dos basados en la intensidad (frecuencia e histograma de intensidades) y tres en la textura de la ROI (GLCM, GLRLM y NGTDM). La descripción de los parámetros extraídos y su codificación se encuentran descritas en el **Anexo 10**.

La nomenclatura utilizada y la definición de estas variables se basa en las publicaciones de la iniciativa internacional de estandarización de biomarcadores de imagen IBSI (del inglés *Image Biomarker Standardisation Initiative*).

La segmentación de las lesiones, la extracción y el cálculo de los marcadores radiómicos de las imágenes mamográficas seleccionadas se realizó con el programa LIFEX v7.3.7 (www.lifexsoft.org).

Para permitir la comparabilidad entre los marcadores independientemente de su unidad de medida y facilitar su interpretación en los análisis posteriores, se realizó una estandarización de sus valores (Z-score).

Proceso de selección de marcadores radiómicos

En la mayoría de las publicaciones científicas, los procesos radiómicos se suelen describir de forma ambigua y en extremo resumida, lo que dificulta la comprensión de la metodología que respalda la selección de biomarcadores de imagen (sobre todo para las y los lectores no familiarizados). Esto se debe en gran parte a la complejidad de los procesos necesarios para trabajar con la gran cantidad de datos que se extraen de las imágenes digitales, y/o al empleo de inteligencia artificial, que realiza la tarea sin necesariamente la supervisión de un humano. Como consecuencia, se dificulta el entendimiento del procedimiento en sí y la posibilidad de replicarlo de manera efectiva.

A continuación, se explica de manera detallada la metodología detrás de la selección de los biomarcadores de imagen en este trabajo. Debido a que las imágenes mamográficas entregan solo datos

bidimensionales, y todos aquellos parámetros radiómicos relacionados con el volumen de las lesiones no se pueden obtener, este procedimiento se ha realizado de forma mayoritariamente manual.

Como anteriormente se mencionó, existen cinco grupos de marcadores radiómicos (15 de frecuencia de intensidades, 19 de histograma de intensidades, 23 de GLCM, 15 de GLRLM y 5 de NGTDM). Al estandarizarse los datos, no es relevante la unidad de medida de cada uno, ya que tenemos su valor relativo dentro de cada grupo (Z-score). El valor Z es una medida que indica cuántas desviaciones estándar un valor particular se encuentra por encima o por debajo de la media de su grupo. Esto permite comparar y evaluar los datos de los marcadores radiómicos de manera más intuitiva sin verse influenciados por las diferentes unidades de medida originales. Si un biomarcador tiene un valor $Z=1$, sabemos que se encuentra una desviación estándar sobre la media de todos los valores. Si un biomarcador tiene un valor $Z=0$, significa que tiene el valor de la media de todos los biomarcadores de ese tipo.

Tras esta transformación, es posible saber si los marcadores tienen una variabilidad significativa entre las distintas imágenes analizadas. Si todas las imágenes tienen un valor $Z=0$ o cercano, significa que el biomarcador es similar en todas ellas, y por lo tanto es posible prescindir de él ya que no permite diferenciar entre el grupo CMR y nCMR. Mediante este mismo análisis es posible eliminar valores que debido a su excepcionalidad generan ruido en el análisis de datos. En

este estudio fueron eliminadas aquellos marcadores de imagen que tuvieron un Z-score con un valor absoluto superior a 4.

Por otro lado, es posible también descartar biomarcadores que sean redundantes entre sí. Esto es posible determinarlo si se estudia la correlación de los distintos biomarcadores entre sí dentro de cada uno de los cinco grupos radiómicos. Si dos biomarcadores están fuertemente correlacionados (independiente si esta correlación es directa o inversa), basta con conocer uno de ellos para saber la información que el otro aporta. A nivel bioestadístico, la correlación entre variables se estudia a través del cálculo del coeficiente de correlación. En particular, para aquellos datos que no presentan una distribución normal, la medida empleada es el coeficiente de correlación de Spearman. Este coeficiente mide la fuerza y la dirección de la relación lineal entre dos variables. Un valor cercano a 0 indica la ausencia de correlación, mientras que valores cercanos a -1 y +1 indican la existencia de una correlación negativa y positiva, respectivamente. Si el coeficiente de correlación entre dos variables es cercano a ± 1 , puede decirse que son redundantes y podemos prescindir de una de ellas.

Reducir el número de variables radiómicas es fundamental para construir modelos predictivos que sean robustos estadísticamente y comprensibles para las personas que los utilizan.

En base a lo explicado anteriormente, en cada grupo de marcadores radiómicos se realizó una selección manual de características, eliminando aquellas con poca variabilidad entre imágenes según la

inspección visual de los datos y aquellas variables con un coeficiente de correlación de Spearman $> 0,5$.

Con las variables seleccionadas en cada grupo se construyeron sendos modelos de regresión logística para evaluar su asociación con la presencia de recidiva tumoral. La regresión logística es una técnica bioestadística utilizada para modelar matemáticamente la relación entre una variable dependiente binaria (es decir, que tiene dos categorías, como sí/no, éxito vs fracaso, o como en este caso, recidiva vs no recidiva) y un conjunto de variables independientes (predictores, que en este caso son los biomarcadores radiómicos).

Este modelo matemático tiene la forma de una función logarítmica en la que a cada variable se asigna un coeficiente de regresión. En conjunto, la ecuación modela una curva sigmoidea en la que los extremos representan la probabilidad de que ocurra o no el evento de interés, pero individualmente cada coeficiente representa la relación entre las variables predictoras y la variable dependiente binaria. Es decir, cada coeficiente de la regresión representa la contribución de cada predictor individual a la probabilidad de que se observe el evento. Cuanto mayor sea el valor absoluto de un coeficiente, mayor será la influencia de ese predictor en la probabilidad de que se observe el evento. Para cada coeficiente se estima un intervalo de confianza un p-valor en función de su razón de verosimilitud dado los datos con los que se construye el modelo.

En la selección de variables que se ha realizado mediante el uso de regresión logística se establecieron como significativos aquellos

coeficientes de regresión que mostraron un p-valor $<0,20$ tras un procedimiento de selección hacia atrás basado en la razón de verosimilitud (*backward selection likelihood-based*).

A continuación, resumimos el tratamiento de las variables. El nombre de los marcadores radiómicos a los que hacen referencia cada una de las variables enumeradas se encuentra en el **Anexo 10**.

- Tras el proceso de selección inicial (**Figura 14** y **Figura 15**), 7 de las 15 variables extraídas de las mamografías digitales relacionadas con la intensidad fueron utilizadas para construir un modelo de regresión logística (**Tabla 11**). De todas estas, la variable *IB meanadrob* fue la que demostró una mayor capacidad predictiva, siendo seleccionada para su análisis posterior.
- Tras el proceso de selección inicial (**Figura 16** y **Figura 17**), 9 de las 19 variables basadas en el histograma de intensidades fueron utilizadas para construir un modelo de regresión logística (**Tabla 12**). De todas ellas, *IH auc* y *IH mode* fueron las variables que demostraron la mayor capacidad predictiva, siendo seleccionadas para su análisis posterior.
- Tras el proceso de selección inicial (**Figura 18** y **Figura 19**), 13 de las 23 variables relacionadas con la GLCM extraídas de las mamografías digitales fueron utilizadas para construir un modelo de regresión logística (**Tabla 13**). De todas estas, las que demostraron mejor capacidad predictiva fueron *GLCM joinaver*, *GLCM joinvar*, *GLCM joientlg2*, *GLCM joientlg10* y *GLCM difvar*,

siendo seleccionadas para construir el modelo radiómico posterior.

- Tras el proceso de selección (**Figura 20** y **Figura 21**), 6 de las 15 variables relacionadas con la GLRLM extraídas de las mamografías digitales fueron utilizadas para construir un modelo de regresión logística (**Tabla 14**). De todas estas, solo *GLRLM runpvc* fue seleccionada para construir el modelo radiómico posterior.
- Tras el proceso de selección, ningún marcador radiómico relacionado con la NGTDM fue seleccionado para su análisis debido a que no mostraron capacidad predictiva en la construcción del modelo de regresión logística (**Figura 22**, **Figura 23** y **Tabla 15**).

A continuación, se detalla cómo fueron utilizados los criterios de selección de variables y cómo se interpretan los modelos de regresión logística construidos. El resumen de las 9 variables seleccionadas por su capacidad predictiva se encuentra en la **Tabla 16**.

Selección de marcadores relacionados con la intensidad

En la **Figura 14** se muestra la variabilidad de los 15 marcadores radiómicos relacionadas con la intensidad. En cada gráfica, el eje vertical representa los valores de Z-score y cada punto representa el valor estandarizado del biomarcador radiómico extraído de cada imagen. En turquesa se muestran los datos pertenecientes al grupo CMR y en rojo los datos pertenecientes al grupo nCMR. Se observa que variables como “IB auc”, “IB kurt” o “IB ric” no muestran

variabilidad de valores entre las distintas imágenes (todas tienen un Z-score similar), por lo cual fueron descartadas para su análisis. Por el contrario, variables como “IB coefdq”, “IB mean” o “IB var” muestran valores heterogéneos (dos o más imágenes que tienen valores que escapan a la tendencia general) y que pueden aportar información para diferenciar las imágenes de los grupos CMR y nCMR.

En la **Figura 15** se muestra una matriz que grafica el estudio de correlación entre las variables radiómicas seleccionadas tras analizar la variabilidad de los Z-scores. En las celdas que conforman la diagonal central (desde la primera celda arriba y a la izquierda hasta la última celda abajo a la derecha) se muestran los histogramas de los Z-score de cada una de las variables seleccionadas. A la izquierda de la diagonal se observan los diagramas de puntos que muestran la coincidencia entre los valores de dos marcadores radiómicos, mientras que a la derecha se muestra el coeficiente de correlación calculado. La primera celda de izquierda a derecha de la segunda fila muestra como a cada valor de la variable “IB coefdq” le corresponde uno de “IB coefv” de forma tal que se observa una relación lineal entre ambas variables. La celda en espejo al otro lado de la diagonal (la segunda celda de la primera fila) muestra el respectivo coeficiente de correlación estimado para ambas variables (muy cercano al valor +1, lo que indica la alta correlación entre variables). En contraste, en la primera celda de la tercera fila se muestra como en el gráfico de puntos no es posible identificar un patrón lineal entre los valores “IB

coefdq” e “IB mean”, lo que se condice con el coeficiente de correlación estimado entre ambas variables cercano al valor 0, en la tercera celda de la primera fila. Cuando dos variables tenían un coeficiente de correlación superior a 0,5, se escogió aquel que mostró menos correlación con el resto de los marcadores radiómicos.

En la **Tabla 11** se muestran los coeficientes de regresión calculados para todas las variables seleccionadas tras el análisis de variabilidad y correlación descritos previamente (Modelo Inicial). Cada coeficiente se muestra como una razón de ventajas (Odds ratio u OR) además de incluir su intervalo de confianza (IC) al 95% y el p-valor estimado. Mientras el intervalo de confianza sea más estrecho, y el p-valor más pequeño, el valor estimado del coeficiente es más confiable. Por ejemplo, para el marcador “IB coefdq” se estimó una OR de 0,88, lo que implica que a medida que aumenta su valor, es menos probable que la imagen de la cual proviene pertenezca al grupo CMR. Sin embargo, existe un 95% de probabilidad de que su verdadero valor oscile entre 0,36 y 2,07. Esto significa que no es posible descartar que sus valores en realidad se asocien con mayor probabilidad a imágenes del grupo CMR, y que el coeficiente estimado se deba a un error debido al azar.

A la derecha de la tabla se muestran los marcadores seleccionados tras el procedimiento de selección hacia atrás en función de la razón de verosimilitud (Modelo tras selección). Este modelo pierde capacidad predictiva (disminución del valor pseudo R²), pero mantiene el marcador que mejor se relacionó con la presencia de recidiva. En el

caso de “IB meandrob”, por el aumento de su valor en una unidad de Z-score, existe cerca de un 50% menos de probabilidad de que se trate de una imagen del grupo CMR. En este caso, el intervalo de confianza entrega un rango que incluye el valor nulo, pero en la selección de variables se ha disminuido el nivel de confianza exigido a las medidas estimadas para aumentar la sensibilidad del análisis y la selección de marcadores.

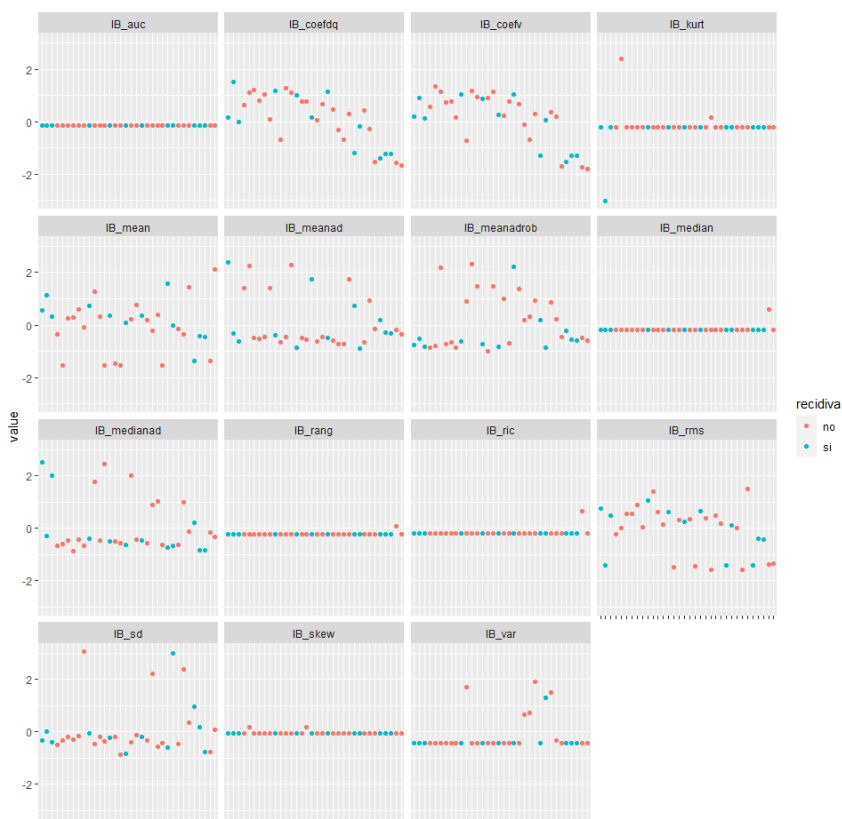


Figura 14. Selección de los marcadores radiómicos relacionadas con la intensidad basada en la variabilidad de los datos.

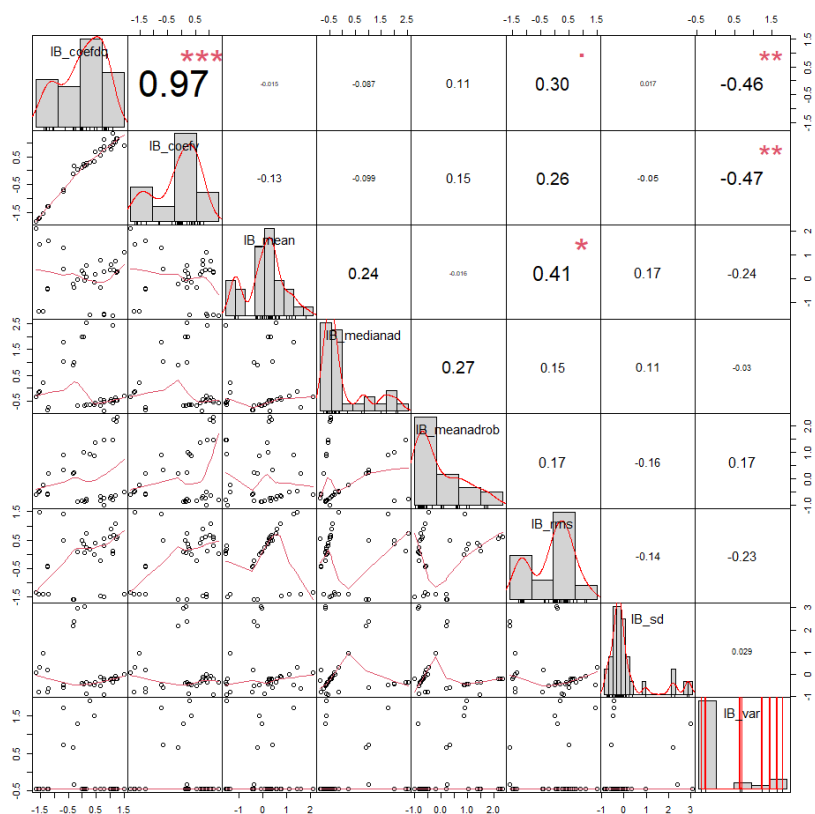


Figura 15. Selección de los marcadores radiómicos relacionadas con la intensidad basada en la correlación de los datos

Tabla 11. Modelos de regresión para la selección de marcadores radiómicos relacionadas con la intensidad

	Modelo inicial			Modelo tras selección		
Marcadores radiómicos	OR	IC95%	p-valor	OR	IC95%	p-valor
(Intercept)	0.47	0.18 – 1.05	0.085	0.52	0.23 – 1.07	0.089
IB coefdq	0.88	0.36 – 2.07	0.761			
IB mean	1.38	0.60 – 3.44	0.453			
IB medianad	0.99	0.42 – 2.25	0.977			
IB meanadrob	0.53	0.17 – 1.22	0.177	0.48	0.17 – 1.06	0.106
IB rms	1.15	0.47 – 3.03	0.761			
IB sd	0.98	0.41 – 2.21	0.966			
IB var	0.59	0.09 – 2.21	0.484			
Observaciones	34			34		
Pseudo R2	0.127			0.094		

OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confianza; IB: basado en intensidad; coefdq: quartile coefficient of dispersion; medianad: median absolute deviation; meanadrob: robust mean absolute deviation; rms: root mean square; sd: standard deviation; var: variance

Selección de marcadores relacionados con el histograma de intensidades

En la **Figura 16** se muestra la variabilidad de los 19 marcadores radiómicos relacionadas con el histograma de intensidades. En cada gráfica, el eje vertical representa los valores de Z-score y cada punto representa el valor estandarizado del biomarcador radiómico extraído de cada imagen. En turquesa se muestran los datos pertenecientes al grupo CMR y en rojo los datos pertenecientes al grupo nCMR. Se observa que variables como “IH entlg2” o “IH_rang” no muestran variabilidad de valores Z entre las distintas imágenes, por lo cual fueron descartadas para su análisis. Por el contrario, variables como

“IH auc”, “IH mean” o “IH sd” muestran dos o más imágenes que tienen valores que escapan a la tendencia general y que pueden aportar información para diferenciar las imágenes de los grupos CMR y nCMR.

El nombre de los marcadores radiómicos a los que hacen referencia cada una de las variables enumeradas se encuentra en el **Anexo 10**.

En la **Figura 17** se muestra una matriz que grafica el estudio de correlación entre las variables radiómicas seleccionadas tras analizar la variabilidad de los Z-scores. En las celdas que conforman la diagonal central (desde la primera celda arriba y a la izquierda hasta la última celda abajo a la derecha) se muestran los histogramas de los Z-score de cada una de las variables seleccionadas. A la izquierda de la diagonal se observan los diagramas de puntos que muestran la coincidencia entre los valores de dos marcadores radiómicos, mientras que a la derecha se muestra el coeficiente de correlación calculado. La primera celda de izquierda a derecha de la segunda fila muestra como a cada valor de la variable “IH auc” le corresponde uno de “IH coefv” de forma tal que no se logra identificar una relación lineal entre ambas variables. La celda en espejo al otro lado de la diagonal (la segunda celda de la primera fila) muestra el respectivo coeficiente de correlación estimado para ambas variables (muy cercano al valor 0, lo que indica la ausencia de correlación entre variables). En contraste, en la segunda celda de la tercera fila se muestra como en el gráfico de puntos es posible identificar un patrón lineal entre los valores “IH coefv” e “IH coefdq”, lo que se condice con el coeficiente de

correlación estimado entre ambas variables cercano al valor +1, en la tercera celda de la segunda fila. Cuando dos variables tenían un coeficiente de correlación superior a 0,5, se escogió aquel que mostró menos correlación con el resto de los marcadores radiómicos.

La **Tabla 12** presenta los coeficientes de regresión calculados para todas las variables seleccionadas después de realizar el análisis de variabilidad y correlación, como se describió en las figuras previas (Modelo Inicial). Cada coeficiente se presenta como una OR junto con su correspondiente IC al 95% y el valor de p estimado. Es importante destacar que la confiabilidad de un coeficiente se relaciona con la estrechez de su intervalo de confianza y la significancia del valor p. Por ejemplo, consideremos el marcador "IH mean", para el cual se estimó una OR de 0,87. Esto implica que a medida que aumenta su valor, es menos probable que la imagen pertenezca al grupo CMR. Sin embargo, dado que el intervalo de confianza abarca desde 0,29 hasta 2,22, no podemos descartar que este marcador esté asociado al grupo CMR debido al azar.

A la derecha de la tabla, se presentan los marcadores seleccionados después de aplicar el procedimiento de selección hacia atrás basado en la razón de verosimilitud (Modelo tras selección). Este modelo prácticamente no pierde capacidad predictiva (valor Pseudo R²), manteniendo los marcadores que mostraron una fuerte relación con la presencia de recidiva. Por ejemplo, la variable "IH mode" muestra un aumento sustancial en la probabilidad de pertenecer al grupo CMR con un aumento en su valor en una unidad de Z-score. El intervalo de

confianza excluye el valor nulo, lo que indica una fuerte asociación con el grupo CMR. Otros marcadores también se mantienen, a pesar de que sus intervalos de confianza no excluyen el valor nulo. Esto se debe a que, como se explicó en la metodología, se redujo el nivel de confianza requerido para aumentar la sensibilidad del análisis y la selección de marcadores.

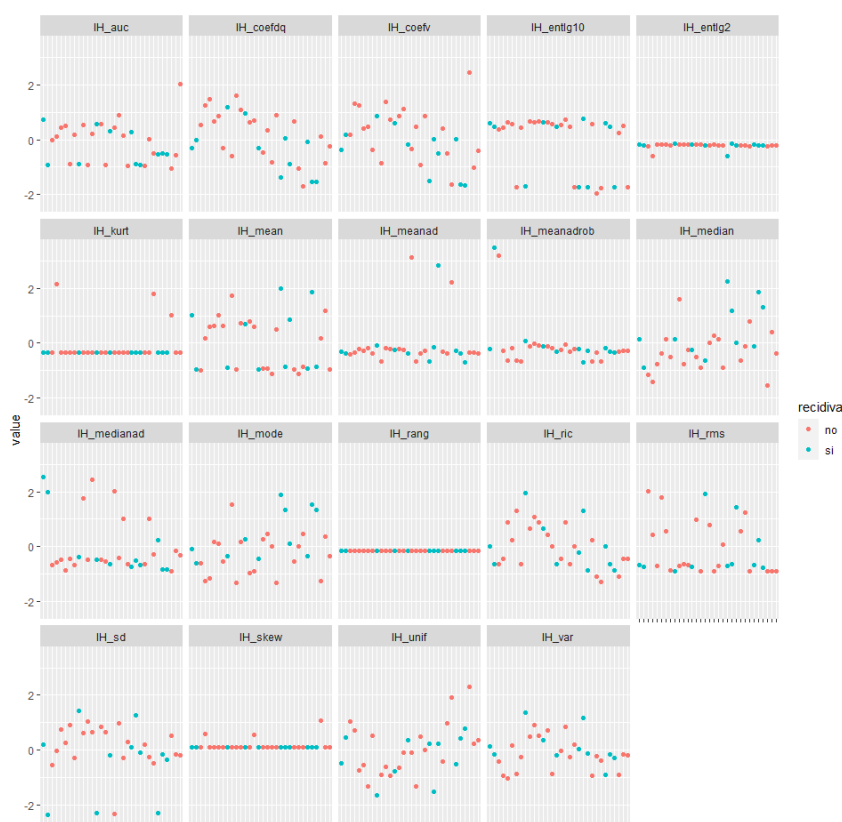


Figura 16. Selección de marcadores radiómicos relacionadas con el histograma de intensidades basada en la variabilidad de los datos.

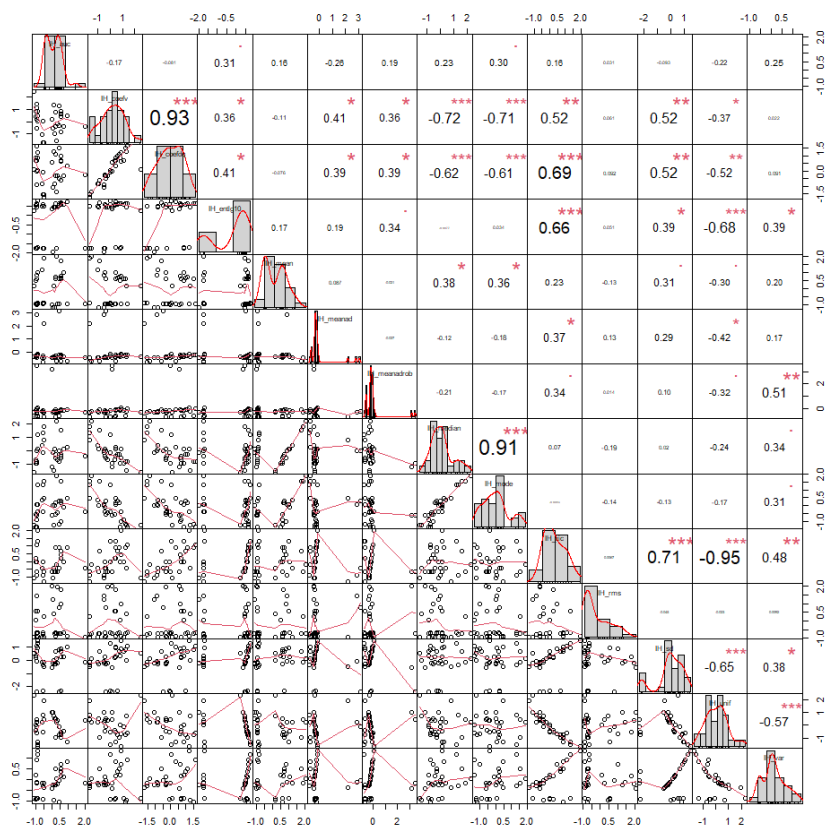


Figura 17. Selección de los marcadores radiómicos relacionados con el histograma de intensidades basada en la correlación de los datos.

Tabla 12. Modelos de regresión para la selección de marcadores radiómicos relacionadas con el histograma de intensidades

	Modelo inicial			Modelo tras selección		
Marcadores radiómicos	OR	IC _{95%}	p-valor	OR	IC _{95%}	p-valor
<i>(Intercept)</i>	0.42	0.15 – 1.02	0.071	0.44	0.16 – 1.01	0.068
IH auc	0.34	0.05 – 1.38	0.204	0.41	0.09 – 1.37	0.185
IH coefv	0.62	0.08 – 3.40	0.594			
IH entlg10	1.01	0.39 – 2.90	0.977			
IH mean	0.93	0.33 – 2.44	0.880			
IH meanad	0.87	0.29 – 2.22	0.774			
IH meanadrob	1.51	0.58 – 4.56	0.395			
IH mode	2.55	0.39 – 26.29	0.359	3.35	1.29 – 11.58	0.025
IH rms	1.11	0.38 – 3.11	0.836			
IH var	2.46	0.43 – 22.06	0.340			
Observaciones	32			32		
Pseudo R2	0.286			0.217		

OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confianza; IH: histograma de intensidades; auc: area under curve; coefv: coefficient of variation; entlg10: entropy log10; meanad: median absolute deviation; meanadrob: robust mean absolute deviation; rms: root mean square; var: variance

Selección de marcadores relacionados con la matriz de coocurrencia de niveles de gris (GLCM)

En la **Figura 18** se muestra la variabilidad de los 23 marcadores radiómicos relacionadas con la GLCM. En cada gráfica, el eje vertical representa los valores de Z-score y cada punto representa el valor estandarizado del biomarcador radiómico extraído de cada imagen. En turquesa se muestran los datos pertenecientes al grupo CMR y en rojo los datos pertenecientes al grupo nCMR. Se observa que variables como “GLCM asm” no muestran variabilidad de valores Z entre las distintas imágenes, por lo cual fueron descartadas para su

análisis. Por el contrario, variables como “GLCM autocorr”, “GLCM difaver” o “GLCM joivar” muestran imágenes con valores heterogéneos que pueden aportar información para diferenciar las imágenes de los grupos CMR y nCMR.

El nombre de los marcadores radiómicos a los que hacen referencia cada una de las variables enumeradas se encuentra en el **Anexo 10**.

En la **Figura 19** se muestra una matriz que grafica el estudio de correlación entre las variables radiómicas seleccionadas tras analizar la variabilidad de los Z-scores. En las celdas que conforman la diagonal central (desde la primera celda arriba y a la izquierda hasta la última celda abajo a la derecha) se muestran los histogramas de los Z-score de cada una de las variables seleccionadas. A la izquierda de la diagonal se observan los diagramas de puntos que muestran la coincidencia entre los valores de dos marcadores radiómicos, mientras que a la derecha se muestra el coeficiente de correlación calculado. La primera celda de izquierda a derecha de la segunda fila muestra como a cada valor de la variable “GLCM joiver” le corresponde uno de “GLCM joivar” de forma tal que no se logra identificar una relación lineal entre ambas variables. La celda en espejo al otro lado de la diagonal (la segunda celda de la primera fila) muestra el respectivo coeficiente de correlación estimado para ambas variables (muy cercano al valor 0, lo que indica la ausencia de correlación entre variables). En contraste, en la quinta celda de la fila doce se muestra como en el gráfico de puntos es posible identificar un patrón lineal entre los valores “GLCM difaver” e “GLCM dissim”, lo que se

condice con el coeficiente de correlación cercano a +1 estimado entre ambas variables en la celda doce de la quinta fila. Cuando dos variables tenían un coeficiente de correlación superior a 0,5, se escogió aquel que mostró menos correlación con el resto de los marcadores radiómicos.

En la **Tabla 13** se muestran los coeficientes de regresión calculados para todas las variables seleccionadas tras el análisis de variabilidad y correlación descritos en las figuras previas (Modelo Inicial). Cada coeficiente se muestra como OR además de incluir su IC al 95% y el p-valor estimado. Mientras el intervalo de confianza sea más estrecho, y el p-valor más pequeño, el valor estimado del coeficiente es más confiable. Por ejemplo, para el marcador “GLCM sumvar” se estimó una OR de 0,91, lo que implica que a medida que aumenta su valor, es menos probable que la imagen de la cual proviene pertenezca al grupo CMR. Sin embargo, existe un 95% de probabilidad de que su verdadero valor oscile entre 0,22 y 3,56. A la derecha se muestran los marcadores seleccionados tras el procedimiento de selección hacia atrás en función de la razón de verosimilitud (Modelo tras selección). Este modelo no disminuye de forma relevante su capacidad predictiva (valor Pseudo R²), manteniendo los marcadores que mejor se relacionaron con la presencia de recidiva. En el caso de la variable “GLCM joientlg10”, por un aumento en una unidad de su Z-score existe cerca de un 70% menos de probabilidad de que se trate de una imagen del grupo CMR. En este caso, el intervalo de confianza no incluye el valor nulo. Se mantiene también otras variables que no

consigue que su intervalo de confianza no incluya el valor nulo, pero como se explicó en el apartado de metodología, en la selección de variables se ha disminuido el nivel de confianza exigido a las medidas estimadas para aumentar la sensibilidad del análisis y la selección de marcadores.

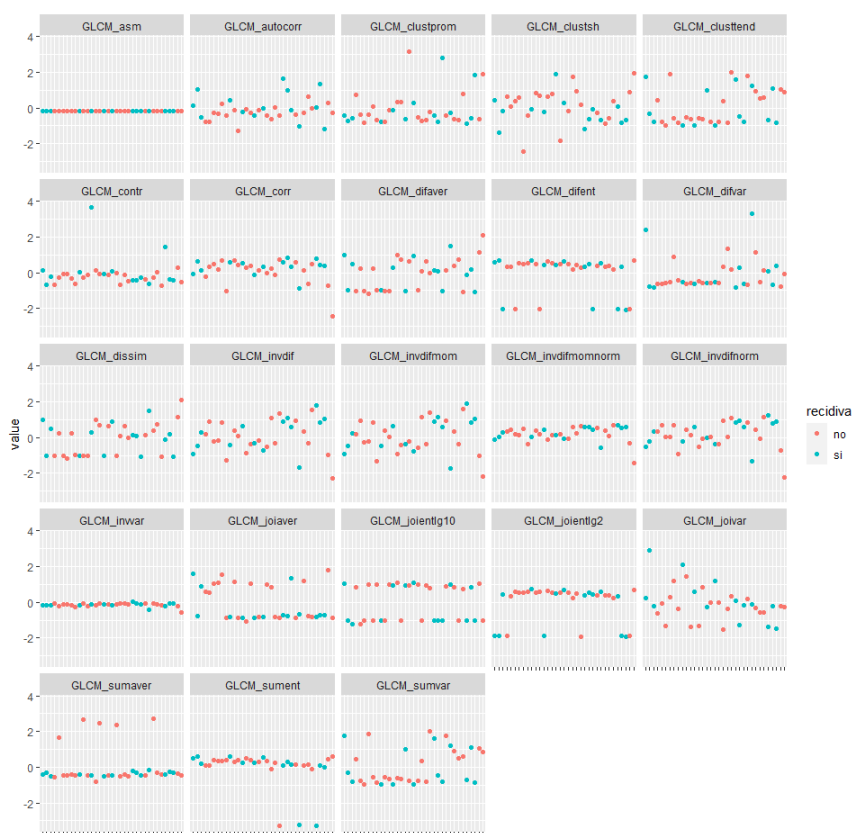


Figura 18. Selección de marcadores radiómicos relacionados con la matriz de coocurrencia de niveles de gris (GLCM) basada en la variabilidad de los datos.

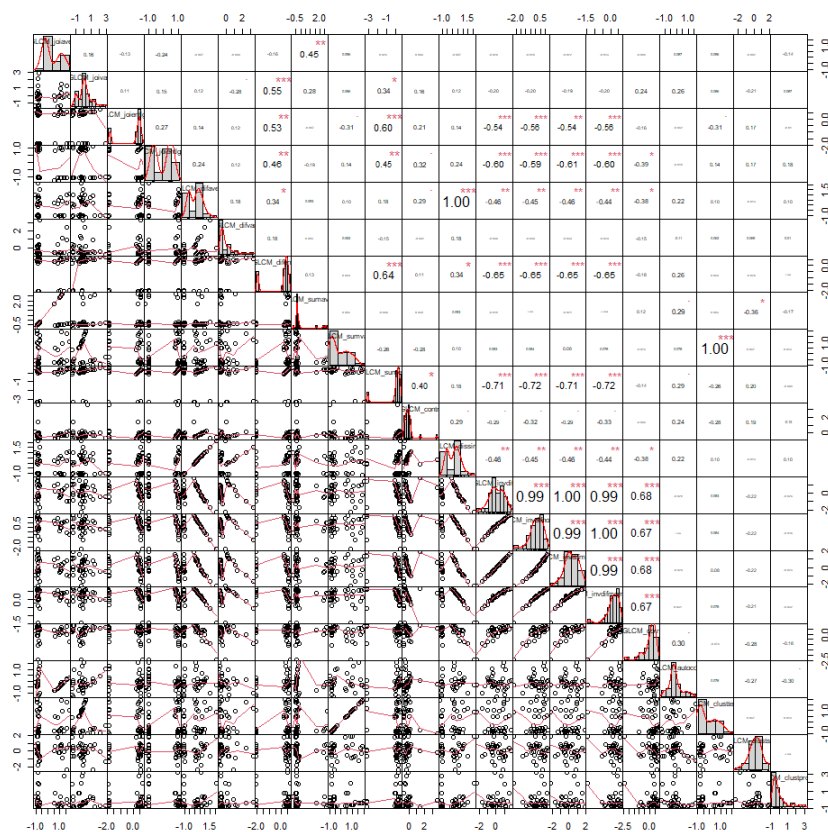


Figura 19. Selección de marcadores radiómicos relacionados con la matriz de coocurrencia de niveles de gris (GLCM) basada en la correlación de los datos

Tabla 13. Modelos de regresión para la selección de marcadores radiómicos relacionadas con la matriz de coocurrencia de niveles de gris (GLCM)

	Modelo inicial			Modelo tras selección		
Marcadores radiómicos	OR	IC _{95%}	p-valor	OR	IC _{95%}	p-valor
(Intercept)	1.04	0.12 – 7.09	0.965	0.85	0.14 – 3.51	0.820
GLCM joiaver	0.39	0.08 – 1.24	0.160	0.44	0.13 – 1.17	0.131
GLCM joivar	2.50	0.68 – 16.94	0.257	2.20	0.80 – 8.96	0.189
GLCM joientlg2	0.54	0.13 – 1.67	0.312	0.50	0.16 – 1.25	0.162
GLCM joientlg10	0.30	0.05 – 1.08	0.103	0.31	0.08 – 0.83	0.039
GLCM difaver	0.48	0.07 – 2.49	0.389			
GLCM difvar	3.69	1.11 – 19.59	0.057	2.01	0.83 – 5.49	0.124
GLCM sumaver	0.30	0.00 – 1.46	0.274	0.32	0.01 – 1.24	0.239
GLCM sumvar	0.91	0.22 – 3.56	0.887			
GLCM contr	13.25	0.65 – 5180.02	0.291			
GLCM corr	1.48	0.19 – 18.38	0.730	8.37	0.85 – 716.61	0.238
GLCM autocorr	2.78	0.42 – 23.89	0.300			
GLCM clustsh	1.43	0.40 – 5.69	0.576			
GLCM clustprom	1.34	0.46 – 4.30	0.584			
Observaciones	35			35		
Pseudo R2	0.455			0.385		

OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confianza; joiaver: joint average; joivar: joint variance; joientlg2: joint entropy log2; joientlg10: joint entropy log10; difaver: difference average; difvar: difference variance; sumaver: sum average; sumvar: sum variance; contr: contrast; corr: correlation; autocorr: autocorrelation; clustsh: cluster shade; clustprom: cluster prominence.

Selección de marcadores relacionados con la matriz de longitud de carrera de niveles de gris (GLRLM)

En la **Figura 20** se muestra la variabilidad de los 11 marcadores radiómicos relacionadas con la GLRLM. En cada gráfica, el eje vertical representa los valores de Z-score y cada punto representa el valor estandarizado del biomarcador radiómico extraído de cada

imagen. En turquesa se muestran los datos pertenecientes al grupo CMR y en rojo los datos pertenecientes al grupo nCMR. Se observa que variables como “GLRLM lnlowglrunemph” no muestran variabilidad de valores Z-score entre las distintas imágenes, por lo cual fueron descartadas para su análisis. Por el contrario, variables como “GLRLM glnonun” o “GLRLM lnglrunemph” muestran dos o más imágenes con valores heterogéneos que pueden aportar información para diferenciar las imágenes de los grupos CMR y nCMR.

El nombre de los marcadores radiómicos a los que hacen referencia cada una de las variables enumeradas se encuentra en el [Anexo 10](#).

En la [Figura 21](#) se muestra una matriz que grafica el estudio de correlación entre las variables radiómicas seleccionadas tras analizar la variabilidad de los Z-scores. En las celdas que conforman la diagonal central (desde la primera celda arriba y a la izquierda hasta la última celda abajo a la derecha) se muestran los histogramas de los Z-score de cada una de las variables seleccionadas. A la izquierda de la diagonal se observan los diagramas de puntos que muestran la coincidencia entre los valores de dos marcadores radiómicos, mientras que a la derecha se muestra el coeficiente de correlación calculado. La primera celda de izquierda a derecha de la tercera fila muestra como a cada valor de la variable “GLRLM shtrunemph” le corresponde uno de “GLRLM higgglrunemph” de forma tal que no se logra identificar una relación lineal entre ambas variables. La celda en espejo al otro lado de la diagonal (la tercera celda de la primera fila) muestra el

respectivo coeficiente de correlación estimado para ambas variables (muy cercano al valor 0, lo que indica la ausencia de correlación entre variables). En contraste, en la primera celda de la última fila se muestra como en el gráfico de puntos es posible identificar un patrón lineal entre los valores “GLRLM shtrunemph” e “GLRLM runperc”, lo que se condice con el coeficiente de correlación estimado entre ambas variables en la última celda de la primera fila (+1,00). Cuando dos variables tenían un coeficiente de correlación superior a 0,5, se escogió aquel que mostró menos correlación con el resto de los marcadores radiómicos.

La **Tabla 14** muestra los coeficientes de regresión calculados para todas las variables seleccionadas tras el análisis de variabilidad y correlación descritos en las figuras previas (Modelo Inicial). Cada coeficiente se muestra como OR además de incluir su IC al 95% y el p-valor estimado. Mientras el intervalo de confianza sea más estrecho, y el p-valor más pequeño, el valor estimado del coeficiente es más confiable. Por ejemplo, para el marcador “GLRLM glnonun” se estimó una OR de 0,72, lo que implica que a medida que aumenta su valor, es menos probable que la imagen de la cual proviene pertenezca al grupo CMR. Sin embargo, existe un 95% de probabilidad de que su verdadero valor oscile entre 0,26 y 1,55. A la derecha se muestran los marcadores seleccionados tras el procedimiento de selección hacia atrás en función de la razón de verosimilitud (Modelo tras selección).

En este modelo disminuye la capacidad predictiva (valor Pseudo R²), pero mantiene el marcador que mejor se relacionó con la presencia de

recidiva (GLRLM runperc). Aunque su intervalo de confianza incluye el valor nulo, en la selección de variables se ha disminuido el nivel de confianza exigido para aumentar la sensibilidad del análisis y la selección de marcadores.

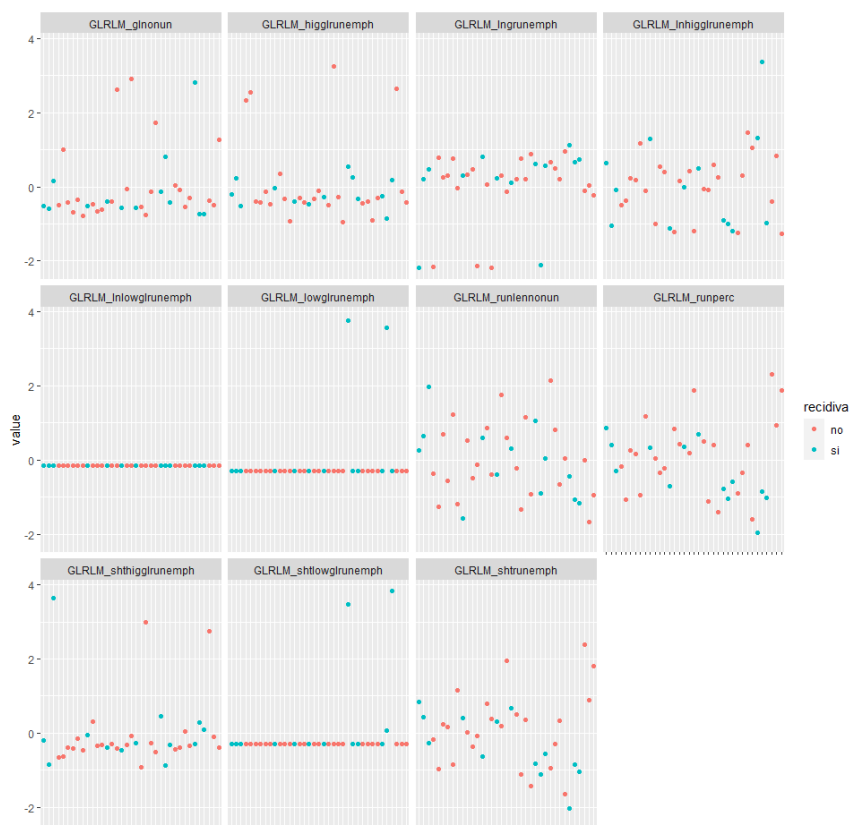


Figura 20. Selección de marcadores radiómicos relacionados con la matriz de longitud de carrera de niveles de gris (GLRLM) basada en la variabilidad de los datos.

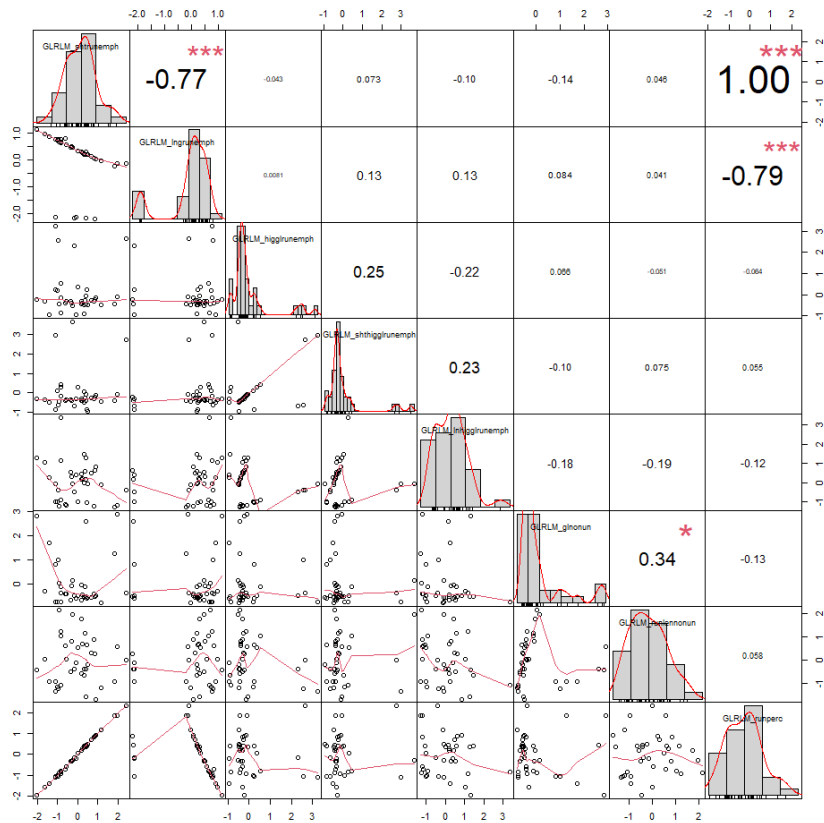


Figura 21. Selección de marcadores radiómicos relacionados con la matriz de longitud de carrera de niveles de gris (GLRLM) basada en la correlación de los datos

Tabla 14. Modelos de regresión para la selección de marcadores radiómicos relacionadas con la matriz de longitud de carrera de niveles de gris (GLRLM)

Marcadores radiómicos	Modelo inicial			Modelo tras selección		
	OR	IC _{95%}	p-valor	OR	IC _{95%}	p-valor
(Intercept)	0.47	0.20 – 0.99	0.060	0.51	0.24 – 1.01	0.061
GLRLM higgllrunemph	0.43	0.11 – 1.16	0.141			
GLRLM shthiggllrunemph	1.65	0.67 – 5.70	0.296			
GLRLM lnhiggllrunemph	0.67	0.27 – 1.54	0.346			
GLRLM glnonun	0.72	0.26 – 1.55	0.443			
GLRLM runlennonun	0.68	0.27 – 1.57	0.380			
GLRLM runperc	0.46	0.16 – 1.05	0.092	0.57	0.24 – 1.18	0.153
Observaciones	37			37		
Pseudo R2	0.141			0.056		

OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confianza; higgllrunemph: high grey level run emphasis; shthiggllrunemph: short run high grey level emphasis; lnhiggllrunemph: long run high grey level emphasis; glnonun: grey level non uniformity; runlennonun: run length non uniformity; runperc: run percentage.

Selección de marcadores relacionados con la matriz de diferencias de niveles de gris normalizados (NGTDM)

En la **Figura 22** se muestra la variabilidad de los 5 marcadores radiómicos relacionadas con la intensidad. En cada gráfica, el eje vertical representa los valores de Z y cada punto representa el valor estandarizado del biomarcador radiómico extraído de cada imagen. En turquesa se muestran los datos pertenecientes al grupo CMR y en rojo los datos pertenecientes al grupo nCMR. El nombre de los marcadores radiómicos a los que hacen referencia cada una de las variables enumeradas se encuentra en el **Anexo 10**.

Se observa que la variable “NGTDM stren”, no muestra variabilidad en los valores de las distintas imágenes (prácticamente todas tienen un

Z-score similar), por lo cual fue descartada para su análisis. Por el contrario, el resto de las variables mostraron puntajes Z heterogéneos (dos o más imágenes de cada grupo que tuvieron valores que escaparon a la tendencia general) que pueden aportar información para diferenciar las imágenes de los grupos CMR y nCMR.

En la **Figura 23** se muestra una matriz que grafica el estudio de correlación entre las variables radiómicas seleccionadas tras analizar la variabilidad de los Z-scores. En las celdas que conforman la diagonal central (desde la primera celda arriba y a la izquierda hasta la última celda abajo a la derecha) se muestran los histogramas de los Z-score de cada una de las variables seleccionadas. A la izquierda de la diagonal se observan los diagramas de puntos que muestran la coincidencia entre los valores de dos marcadores radiómicos, mientras que a la derecha se muestra el coeficiente de correlación calculado. La interpretación es similar a la descrita en las matrices de correlación descritas previamente. Se observa que la correlación entre variables es baja, por lo que no se consideró que los marcadores fueran redundantes entre sí.

En la **Tabla 15** se muestran los coeficientes de regresión calculados para todas las variables seleccionadas tras el análisis de variabilidad y correlación descritos previamente (Modelo Inicial). Cada coeficiente se muestra como una OR además de incluir su intervalo de confianza al 95% y el p-valor estimado. Mientras el intervalo de confianza sea más estrecho, y el p-valor más pequeño, el valor estimado del coeficiente es más confiable. Por ejemplo, para el marcador

“NGTDM contr” se estimó una OR de 1,12 lo que implica que a medida que aumenta su valor, es más probable que la imagen de la cual proviene pertenezca al grupo CMR. Sin embargo, existe un 95% de probabilidad de que su verdadero valor oscile entre 0,18 y 5,95. Esto significa que no es posible descartar que sus valores en realidad se asocien con mayor probabilidad a imágenes del grupo CMR, y que el coeficiente estimado se deba a un error debido al azar.

Tras el procedimiento de selección hacia atrás en función de la razón de verosimilitud, ninguna variable fue seleccionada ya que los marcadores no mostraron una asociación con la pertenencia a imágenes del grupo CMR. Por lo anterior, en esta tabla no existe un “Modelo tras selección”.

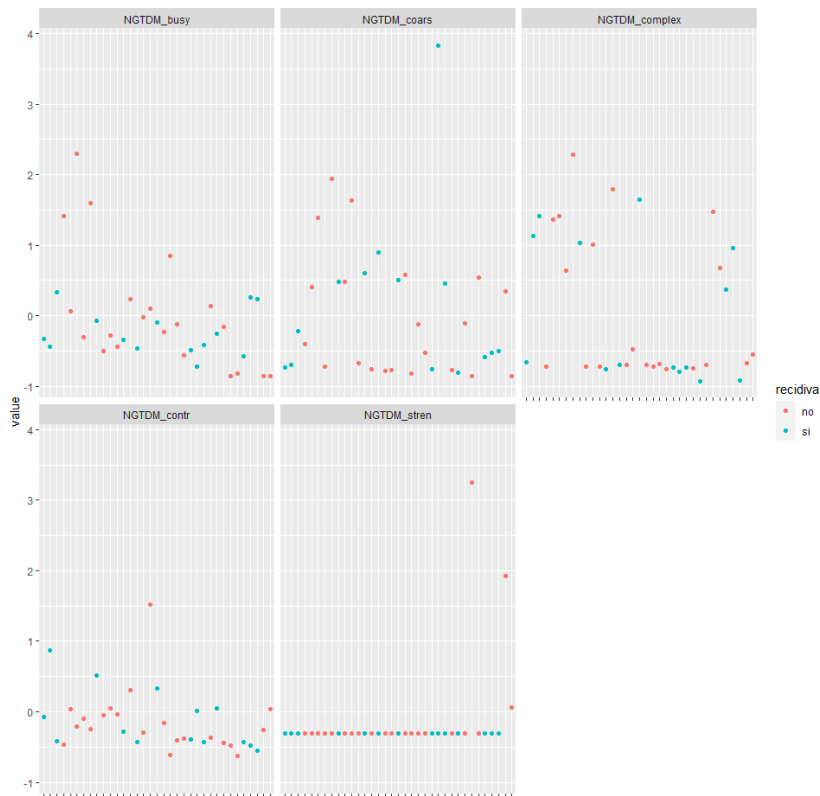


Figura 22. Selección de marcadores radiómicos relacionadas con la matriz de diferencias de niveles de gris normalizados (NGTDM) basada en la variabilidad de los datos.

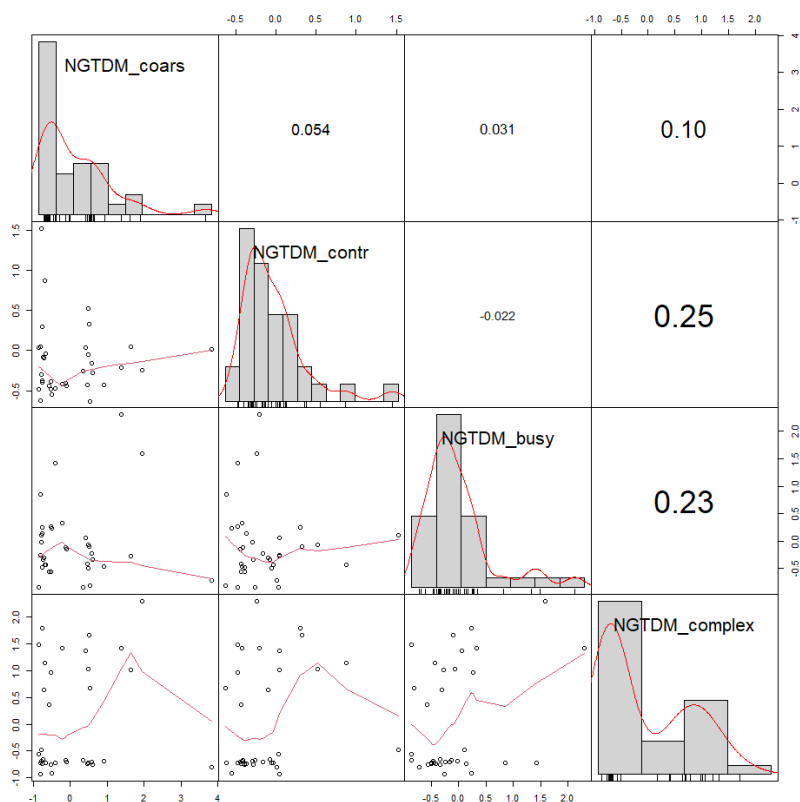


Figura 23. Selección de los marcadores radiómicos relacionadas con la matriz de diferencias de niveles de gris normalizados (NGTDM) basada en la correlación de los datos

Tabla 15. Modelos de regresión para la selección de marcadores radiómicos relacionadas con la matriz de diferencias de niveles de gris normalizados (NGTDM)

	Modelo inicial		
Marcadores radiómicos	OR	IC95%	p-valor
(Intercept)	0.62	0.27 – 1.30	0.214
NGTDM coars	1.25	0.61 – 2.84	0.545
NGTDM contr	1.12	0.18 – 5.95	0.894
NGTDM busy	0.48	0.11 – 1.50	0.253
NGTDM complex	1.05	0.48 – 2.28	0.910
Observaciones	35		
Pseudo R2	0.048		

OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confianza; coars: Coarseness; Contr: Contrast; busy: Busyness; complex: Complexity

Tabla 16. Marcadores radiómicos seleccionados para analizar su capacidad predictiva en el Modelo Radiómico y Multimodal.

Intensidad	Frecuencia	<i>IB meanadrob</i>
	Histograma	<i>IH auc</i>
		<i>IH mode</i>
Textura	GLCM	<i>GLCM joiaver</i>
		<i>GLCM joivar</i>
		<i>GLCM joientlg2</i>
		<i>GLCM joientlg10</i>
		<i>GLCM difvar</i>
	GLRLM	<i>GLRLM runperc</i>
	NGTDM	-

6.1.7 Análisis estadístico

El análisis descriptivo de la muestra se realizó mediante frecuencias y proporciones en el caso de las variables categóricas y con medidas de tendencia central o posición para las variables numéricas. Se hizo un análisis bivalente entre los casos clasificados como CMR o nCMR y cada una de las covariables disponibles. Se calcularon la tasa de incidencia de recidiva y la tasa de letalidad como la razón entre el número de casos con recidiva o fallecimiento y el número total de personas-año (suma de los tiempos de seguimiento de cada individuo expuestos al evento).

Para complementar el estudio de la asociación entre los valores de los marcadores tumorales y la presencia de recidiva se hizo un análisis de la evolución de los resultados desde el tratamiento hasta el momento de la recidiva (o hasta el final del seguimiento en el caso de las pacientes que no presentaron una recaída durante el estudio), considerando sólo los pacientes con datos tras el tratamiento y hasta el momento de la recidiva (o hasta el final del seguimiento en el caso de las pacientes que no presentaron una recaída durante el estudio). La evolución de los marcadores tumorales se clasificó en 4 categorías: mantención de niveles normales, mantención de niveles alterados, elevación y normalización de los niveles. Se compararon la proporción de estas 4 categorías dentro y entre de los grupos CMR y nCMR.

Las pruebas de contraste de hipótesis aplicadas para las variables categóricas fueron la prueba de Chi cuadrado (o la prueba exacta de

Fisher en el caso de frecuencias menores a 5) en el caso de datos independientes. En el caso de las variables categóricas apareadas se utilizó la prueba de McNemar. La fuerza de asociación entre los grupos se estimó mediante el estadístico V de Cramer. Los contrastes de hipótesis se hicieron omitiendo los valores ausentes. Como parte de un análisis de sensibilidad se estudió la distribución de los valores ausentes entre los grupos comparados. Este análisis mostró que el IMC y las mediciones de la relación N/L tuvieron una distribución no aleatoria entre los grupos. Debido a esto, estas variables fueron descartadas para construir los modelos predictivos multivariantes.

Se realizó un análisis de supervivencia para estudiar la supervivencia libre de enfermedad mediante el método de Kaplan Meier. Se valoró la presencia de censuras a la derecha e izquierda del periodo de observación y se calcularon la función de supervivencia y de riesgo. De forma complementaria se utilizó el mismo método analítico para estudiar la supervivencia global de la muestra.

Para valorar la capacidad predictiva de las covariables disponibles en relación con el diagnóstico o no de recidiva, se construyeron 3 modelos de regresión logística binaria multivariante.

El primer modelo incluyó aquellas variables que resultaron significativas en el análisis univariante y aquellas que de manera teórica podrían influir en el riesgo de progresión (Modelo Clínico). El segundo modelo fue construido con todos los marcadores radiómicos seleccionadas por su capacidad predictiva según el procedimiento explicado previamente (Modelo Radiómico). El tercer modelo incluyó

aquellas variables que mostraron significancia estadística en los dos modelos anteriores (Modelo Multimodal). La selección de variables para este modelo se realizó de manera manual en función de la bondad de ajuste de los Modelos clínico y radiómico, la razón de verosimilitud y el cálculo del estadístico pseudo R² de cada uno. Todas las variables estudiadas mostraron baja correlación entre ellas según el factor de inflación de la varianza (ninguna mostró un valor >3).

Se construyó un modelo considerando las interacciones significativas entre variables clínicas, pero al no mostrar una capacidad predictiva mejor que los modelos previamente descritos y no cambiar la dirección de las asociaciones encontradas, se descartó como modelo explicativo.

Para explorar la capacidad predictiva del Modelo Clínico se dividió la muestra en un grupo de entrenamiento y otro de prueba (70% y 30% respectivamente) y se calibró el punto de corte de la probabilidad predicha por el modelo para clasificar los casos como CMR. En el caso de los Modelos Radiómicos y Multimodal, debido al reducido tamaño de la muestra, la calibración se hizo con el total de casos y no pudo ponerse a prueba su capacidad predictiva. La validez predictiva de los modelos se valoró mediante la construcción de una curva ROC y el cálculo del área bajo la curva para cada uno.

Brevemente, la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) es una medida bioestadística que permite evaluar los modelos de clasificación, incluyendo los modelos de regresión logística. En este

estudio, se ha ajustado el umbral de probabilidad con la que se clasificaron los casos (CMR vs nCMR) para conseguir la mejor curva ROC (esto implica el cambio de la sensibilidad y especificidad del modelo). La medida utilizada para evaluar el ajuste del umbral de clasificación es el área bajo la curva (ABC-ROC). Un ABC -ROC cercano a 1 indica un modelo con una excelente capacidad de discriminación, mientras que un valor cercano a 0.5 indica una capacidad de discriminación similar a la de una elección aleatoria.

La significancia estadística en este análisis se estableció en un valor de alfa de 95%. No se realizó un cálculo del tamaño muestral debido a que se planteó un estudio con orientación exploratoria.

6.2 Resultados

6.2.1 Descripción de la muestra

Del total de la muestra, en el 60% de los casos se registró el diagnóstico de recidiva de CM durante el seguimiento. La edad media de las mujeres fue de 51 años (DE 13,5; edad mínima y máxima 23 y 86 años). No se observaron diferencias significativas en cuanto a las proporciones de mujeres del grupo CMR y nCMR entre los hospitales de procedencia de las historias clínicas analizadas (p -valor = 0,381).

Al comparar las características clínicas basales de los grupos, se observó que el grupo CMR registró significativamente una mayor proporción de mujeres con diagnóstico de CM antes de los 50 años respecto a las pacientes nCMR (58,3 vs 37,5% respectivamente). No

se observaron diferencias en cuanto al resto de características clínicas estudiadas (**Tabla 17**).

En cuanto los tratamientos oncológicos registrados en las HCEs (quimioterapia, radioterapia o cirugía), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las mujeres con y sin enfermedad recidivante (**Tabla 18**), se observó que la proporción de casos con respuesta completa fue mayor en el grupo nCMR respecto del grupo CMR (42,5 vs 15%; $p\text{-valor}=0.027$).

Tabla 17. Descripción de las mujeres con cáncer de mama HER2 seleccionadas para su análisis

	nCMR [n (%)]	CMR [n (%)]	Global [n (%)]	p-valor
Hospital				
<i>HCUV</i>	25 (62,5)	34 (56,7)	59 (0,59)	0,381
<i>HPLF</i>	8 (20,0)	19 (31,7)	27 (0,27)	
<i>HUDP</i>	7 (17,5)	7 (11,7)	14 (0,14)	
Edad				
<50	15 (37,5)	35 (58,3)	50 (0,5)	0,066
≥50	25 (62,5)	25 (41,7)	50 (0,5)	
Etapas				
0	1 (2,5)	0 (0,0)	1 (0,01)	0,385
I	10 (25,0)	14 (23,3)	24 (0,24)	
II	17 (42,5)	32 (53,3%)	49 (0,49)	
III	11 (27,5)	11 (18,3%)	22 (0,22)	
NA	1 (2,5)	3 (5,0%)	4 (0,04)	
IMC				
<i>Normal</i>	15 (37,5)	15 (25,0)	30 (0,30)	0,856
<i>Sobrepeso</i>	7 (17,5)	9 (15,0)	16 (0,16)	
<i>Obesidad</i>	7 (17,5)	6 (10,0)	13 (0,13)	
NA	11 (27,5)	30 (50,0)	41 (0,41)	
Tabaco				
<i>No</i>	29 (72,5)	44 (73,3)	73 (0,73)	0,858
<i>Sí</i>	8 (20,0)	15 (25,0)	23 (0,23)	
NA	3 (7,5)	1 (1,7)	4 (0,04)	
Paridad				
<i>P0</i>	10 (25,0)	23 (38,3)	33 (0,33)	0,226
<i>P1+</i>	29 (72,5)	35 (58,3)	64 (0,64)	
NA	1 (2,5)	2 (3,3)	3 (0,03)	
Lactancia				
<i>No</i>	14 (35,0)	30 (50,0)	44 (0,44)	0,193
<i>Sí</i>	24 (60,0)	27 (45,0)	51 (0,51)	
NA	2 (5,0)	3 (5,0)	5 (0,05)	
ACO				
<i>No</i>	25 (62,5)	31 (51,7)	56 (0,56)	0,448
<i>Sí</i>	12 (30,0)	23 (38,3)	35 (0,35)	
NA	3 (7,5)	6 (10,0)	9 (0,09)	
RRHH				
<i>No</i>	14 (35,0)	19 (31,7)	33 (0,33)	0,896
<i>Sí</i>	26 (65,0)	41 (68,3)	67 (0,67)	
ki67				
<i>Bajo (<20%)</i>	8 (20,0)	12 (20,0)	20 (0,20)	0,984
<i>Elevado</i>	30 (75,0)	39 (65,0)	69 (0,69)	
NA	2 (5,0)	9 (15,0)	11 (0,11)	

nCMR: cáncer de mama no recidivante; CMR: cáncer de mama recidivante; HCUV: Hospital Clínico Universitario de Valencia; HPLF: Hospital Politécnico La Fe; HUDP: Hospital universitario Doctor Peset; IMC: índice de masa corporal; ACO: anticonceptivos hormonales orales; RRHH: receptores hormonales; NA: valor no disponible (*no available*).

Tabla 18. Características de los tratamientos y las respuestas a tratamiento de las mujeres con cáncer de mama HER2 seleccionadas

	nCMR [n (%)]	CMR [n (%)]	Global [n (%)]	p-valor
QT neoadyuvante				
No	7 (17,5)	21 (35,0)	28 (0,28)	0,133
Sí	33 (82,5)	37 (61,7)	70 (0,69)	
NA	0 (0,0)	2 (3,3)	2 (0,02)	
Respuesta QT neoadyuvante*				
Completa	17 (42,5)	9 (15,0)	26 (0,26)	0,027
Parcial	16 (40,0)	28 (46,7)	44 (0,44)	
NA	7 (17,5)	23 (38,3)	30 (0,30)	
Cirugía				
Mastectomía	18 (45,0)	31 (51,7)	49 (0,49)	0,538
Tumorectomía	21 (52,5)	27 (45,0)	48 (0,48)	
No	0 (0,0)	1 (1,7)	1 (0,01)	
NA	1 (2,5)	1 (1,7)	2 (0,02)	
QT adyuvante				
No	6 (15,0)	5 (8,3)	11 (0,11)	0,435
Sí	32 (80,0)	54 (90,0)	86 (0,86)	
NA	2 (5,0)	1 (1,7)	3 (0,03)	
RT adyuvante				
No	6 (15,0)	11 (18,3)	17 (0,17)	0,885
Sí	33 (82,5)	48 (80,0)	81 (0,81)	
NA	1 (2,5)	1 (1,7)	2 (0,02)	

nCMR: cáncer de mama no recidivante; CMR: cáncer de mama recidivante; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; NA: valor no disponible (*no available*).

* Calculado en relación con los casos que registraron tratamiento con QT neoadyuvante

6.2.2 Evolución de los marcadores tumorales

Al estudiar los niveles de los marcadores tumorales relacionados con la actividad de la enfermedad tras el tratamiento, no se observaron diferencias entre los grupos de pacientes (**Tabla 19**). Destaca el alto porcentaje de valores ausentes en los datos de la relación N/L en el grupo CMR (23.3%), en comparación al grupo nCMR (5,0%).

Tabla 19. Marcadores tumorales post tratamiento entre grupos de mujeres con cáncer de mama HER2

Variable	nCMR [n (%)]	CMR [n (%)]	p-valor
CEA			
Elevado	5 (12,5)	6 (10,0)	0,996
Normal	24 (60,0)	36 (60,0)	
NA	11 (27,5)	18 (30,0)	
CA153			
Elevado	10 (25,0)	9 (15,0)	0,303
Normal	20 (50,0)	36 (60,0)	
NA	10 (25,0)	15 (25,0)	
N/L			
Bajo	20 (50,0)	16 (26,7)	0,155
Elevado (>2)	18 (45,0)	30 (50,0)	
NA	2 (5,0)	14 (23,3)	

En cuanto a la evolución de los marcadores tumorales desde el tratamiento hasta el momento de la recidiva, se definieron cuatro posibles escenarios: mantención de niveles normales, mantención de niveles alterados, elevación y normalización de los niveles (**Tabla 20**). En el caso del marcador tumoral CEA, se observó que en cerca del 75% de todos los casos los niveles no cambiaron tras el tratamiento, mayoritariamente manteniéndose los valores normales durante el seguimiento (p-valor=0.039). En el caso del marcador tumoral CA153, también se observó que en al menos 3 de cada 4 casos los niveles no cambiaron tras el tratamiento, aunque la diferencia entre las distintas evoluciones del marcador no resulto significativa (p-valor=0.453). Tampoco se observaron diferencias significativas al analizar el cambio de la relación N/L durante el seguimiento del total de casos (p-valor=0.689).

Al estudiar la evolución del marcador CEA dentro de cada grupo (**Tabla 20**), se observó que en el caso de las pacientes CMR hubo un porcentaje significativo de mujeres que pasaron de tener niveles normales tras la cirugía a niveles elevados del marcador (29,4%; p-valor=0.004). Esta progresión no resultó ser significativa en el grupo de pacientes nCMR (7,4%: p-valor=0,999). Al comparar ambos grupos, se observaron diferencias significativas en la evolución del marcador según la presencia o no del diagnóstico de recidiva (p-valor=0.040).

En cuanto a la evolución de los niveles de CA153, aunque se observó que cerca de un cuarto de los casos del grupo CMR aumento sus niveles hasta valores anormales al momento de la recidiva, esta diferencia no resultó significativa (p-valor=0,096). Tampoco resultó significativo el cambio en los niveles del marcador dentro del grupo nCMR, aunque no se hayan registrado casos en lo que se haya visto elevación del marcador durante el seguimiento (p-valor=0,248). Sin embargo, si se observaron que las evoluciones del marcador fueron significativamente diferentes entre los grupos CMR y nCMR (p-valor=0,032).

Los cambios en la relación N/L no fueron significativos en ninguno de los dos grupos, aunque se observó que la proporción de casos que mostró niveles elevados al final o durante todo periodo de seguimiento en el grupo CMR (17,8 y 48,9% respectivamente) fue cerca del doble que en el grupo nCMR (8,9 y 27,8% respectivamente), diferencia que resultó ser significativa (p-valor=0,036).

Finalmente, la fuerza de asociación estimada entre las cuatro categorías de la evolución de cada marcador y la presencia o no de recidiva fue moderada (V de Cramer entre 0,3-0,4 para los tres marcadores).

Tabla 20. Evolución de los marcadores tumorales y comparación entre grupos de mujeres con cáncer de mama HER2

	Global [n (%)]	nCMR [n (%)]	CMR [n (%)]	V Cramer	p-valor
CEA				0,369	0,040
<i>Sin cambio</i>	0	0	0		
<i>Elevado</i>	6 (9,8%)	2 (7,4%)	4 (11,8%)		
<i>Normal</i>	40 (65,6%)	20 (74,1%)	20 (58,8%)		
<i>Aumento</i>	12 (19,7%)	2 (7,4%)	10 (29,4%)		
<i>Descenso</i>	3 (4,9%)	3 (11,1%)	0 (0,0%)		
CA153				0,349	0,032
<i>Sin cambio</i>	0	0	0		
<i>Elevado</i>	12 (16,7%)	7 (24,1%)	5 (11,6%)		
<i>Normal</i>	44 (61,1%)	19 (65,5%)	25 (58,1%)		
<i>Aumento</i>	10 (13,9%)	0 (0,0%)	10 (23,3%)		
<i>Descenso</i>	6 (8,3%)	3 (10,3%)	3 (7,0%)		
N/L				0,324	0,036
<i>Sin cambio</i>	0	0	0		
<i>Elevado</i>	32 (39,5%)	10 (27,8%)	22 (48,9%)		
<i>Normal</i>	24 (29,6%)	16 (44,4%)	8 (17,8%)		
<i>Aumento</i>	11 (13,6%)	3 (8,3%)	8 (17,8%)		
<i>Descenso</i>	14 (17,3%)	7 (19,4%)	7 (15,6%)		

6.2.3 Supervivencia libre de progresión y supervivencia global

El tiempo medio de seguimiento (y la mediana de tiempo) para los casos CMR fue de 9,5 (8,9) años, en comparación a los 4,8 (4,1) años de seguimiento de los casos nCRM (**Figura 24**). Al considerar el tiempo de observación acumulado de cada grupo (la suma de los años de observación de cada persona), los casos CMR tuvieron un

seguimiento de aproximadamente 570 años en comparación a los 190 años de seguimiento de los casos nCMR (**Tabla 21**). La tasa de recidiva estimado para la muestra fue de 0.08 por persona-año.

Al calcular la supervivencia libre de enfermedad se eliminaron cuatro observaciones por no disponer de la fecha de recidiva. De los 96 casos utilizados para el análisis, 58 registraron el evento de interés (recidiva), mientras que 39 casos fueron censuras a la derecha y 2 casos fueron censuras a la izquierda. Tras calcular la función de supervivencia (**Figura 25**), se obtuvo que el 50% de la muestra registró el diagnóstico de recidiva tras 5,5 años del tratamiento, con un tiempo medio hasta la recidiva de 6,5 años. Los órganos más frecuentemente afectados fueron el hueso (30,0%; $n=18$), la mama (21,7%; $n=13$), el cerebro (13.3%; $n=8$) y el hígado (10,0%; $n=6$). Se registraron metástasis en ganglios linfáticos en el 11,6% de los casos CMR ($n=7$).

Como desenlace secundario se analizó la letalidad y supervivencia global de la muestra. De los 20 fallecimientos registrados, todos correspondieron a pacientes pertenecientes al grupo CMR (33,3% de los casos CMR; $p\text{-valor} < 0.001$). La tasa de letalidad calculada para el total de casos estudiados fue de 0,03 por persona-año, mientras que dentro del grupo CMR fue de 0,2 por persona-año. En cuanto a la supervivencia global estimada, si bien sólo el 20% de las HCEs registraron el dato de fallecimiento, mediante el método de Kaplan-Meier se estimó que el tiempo para que el 50% de la muestra fallezca tras el tratamiento fue de 18,4 años (**Figura 26**).

Tabla 21. Tiempo de seguimiento (en años) del total de la muestra y de los grupos de mujeres con cáncer de mama HER2 seleccionadas. Se muestra también el tiempo hasta la recaída y hasta el fallecimiento en los casos correspondientes

	nCMR	CMR	Global
Tiempo de seguimiento			
n	40	60	100
Media (DE)	4,8 (2,9)	9,5 (5,7)	7,6 (5,3)
Mediana (min-máx)	4,1 (0,9-13,8)	8,9 (0,7-27,3)	6,8 (0,7-27,3)
Total de seguimiento	190,5	569,9	760,4
Tiempo hasta recidiva			
n	-	57	-
Media (DE)	-	4,5 (3,6)	-
Mediana (min-máx)	-	3,9 (0,1-18,9)	-
Total de seguimiento	-	255,0	-
Tiempo hasta el fallecimiento*			
n		20	
Media (DE)		6,9 (5,4)	
Mediana (min-máx)		5,1 (0,7-18,5)	
Total de seguimiento		137,8	

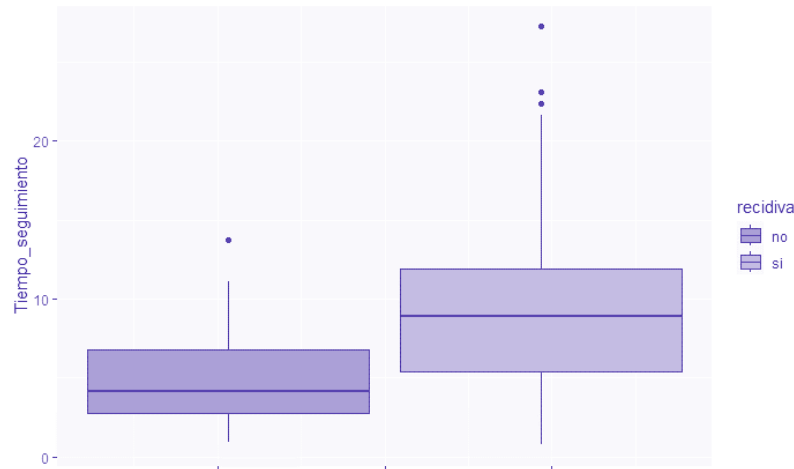


Figura 24. Tiempo de seguimiento total (en meses) de los grupos de mujeres con cáncer de mama HER2 seleccionadas

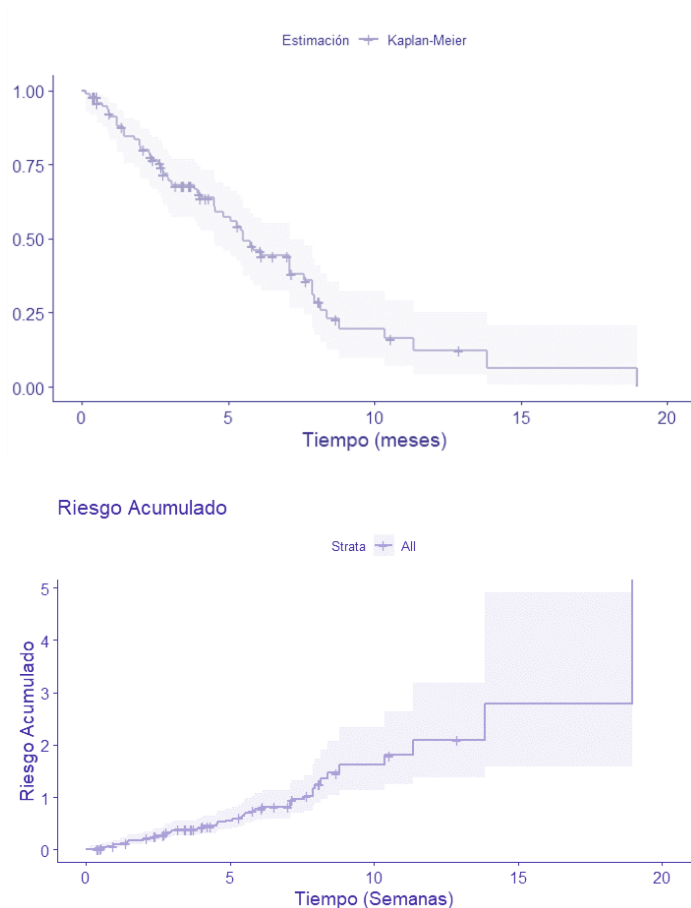


Figura 25. Supervivencia libre de enfermedad de las mujeres con cáncer de mama HER2 seleccionadas.

De una muestra de tamaño $n = 96$ (en función de los datos disponibles), se registraron 58 eventos (recidiva tumoral). Tras el cálculo de la función de supervivencia mediante el método de Kaplan Meier, se estimó una media de supervivencia libre de enfermedad de 6,5 años ($DE=0,7$) y una mediana de 5,5 años ($IC95\%$ 4,5-7,1). Es decir, en promedio el tiempo desde el diagnóstico hasta la recidiva fue de seis años y medio; mientras que tras 5 años la mitad de las pacientes presentaron el diagnóstico de recidiva tumoral.

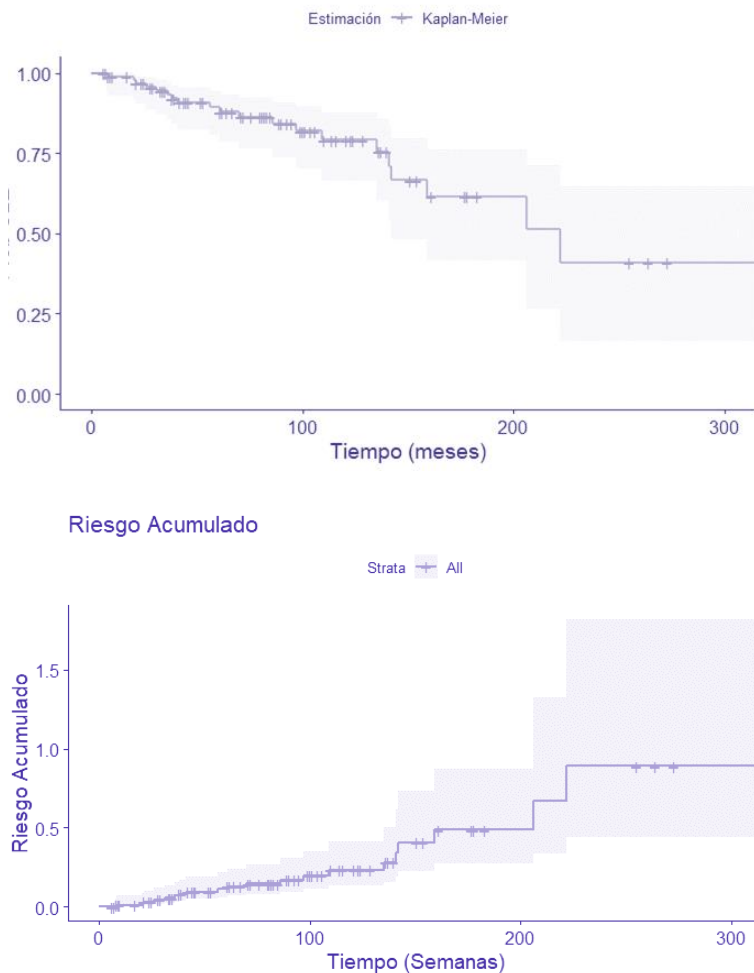


Figura 26. Supervivencia global de las mujeres con cáncer de mama HER2 seleccionadas.

De una muestra de tamaño $n = 98$ (en función de los datos disponibles), se registraron 20 eventos (fallecimientos). Tras el cálculo de la función de supervivencia mediante el método de Kaplan Meier, se estimó una media de supervivencia global de 17,8 años ($DE=1,7$) y una mediana de 18,4 años ($IC95\%$ 11,8-Indef). Es decir, el promedio de tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte fue cercano a 18 años; mientras que se estima que después de los 18 años, la mitad de las pacientes probablemente ballan fallecido.

6.2.4 Probabilidad de recidiva

Modelo Clínico

Las variables seleccionadas para el modelo de regresión multivariante fueron la edad al diagnóstico, la respuesta al tratamiento con QT neoadyuvante, el tipo de linfadenectomía, la etapa al diagnóstico y el tiempo de seguimiento. Fueron descartadas por no aportar significativamente al ajuste del modelo el hábito tabáquico, el tipo de cirugía, el estudio de los bordes quirúrgicos, el valor de ki67, la presencia de receptores hormonales, y las medicines de los marcadores tumorales tras la cirugía y al final del tiempo de observación hasta la progresión. El modelo tras el ajuste de los valores predichos a los datos se muestra en la **Tabla 22**. La edad mayor de 50 años al momento del diagnóstico se asoció a un menor riesgo al diagnóstico de recidiva (OR 0,2; IC95% 0,1-0,7); mientras que se asociaron a un mayor riesgo de recidiva de forma significativa la respuesta parcial (OR 4,4; IC95% 1,2-19,3) y la ausencia de tratamiento (OR 8,1; IC95% 1,6-52,1) respecto a la respuesta completa a la QT neoadyuvante, y la linfadenectomía completa respecto a la BSGC (OR 4,8; IC95% 1,4-19,8). Estas asociaciones fueron independientes del efecto del tiempo de seguimiento desde el diagnóstico: por cada año de seguimiento la probabilidad de pertenecer al grupo CMR aumentó hasta cerca de un 60% (OR 1,3; IC95% 1,2-1,6).

Este modelo mostró una alta capacidad para categorizar los casos correctamente dentro de cada grupo (AUC = 0.81) cuando el punto

de corte de la probabilidad predicha para la clasificación de un caso como CMR se estableció en 0.5 (**Figura 27**).

Tabla 22. Resumen del Modelo Clínico para predecir el riesgo de recidiva tumoral

Variables clínicas	OR	IC _{95%}	p-valor
<i>Intercepto</i>	0,03	0,00-0,27	0,004
Edad al diagnóstico			
Edad < 50 años	(ref)	-	-
Edad ≥50 años	0,24	0,07-0,74	0,016
Tiempo seguimiento			
Años	1,32	1,13-1,60	0,002
Respuesta QT-NA			
Completa	(ref)	-	-
Parcial	4,41	1,17-19,38	0,036
Sin QT-NA	8,09	1,55-52,07	0,018
Linfadenectomía			
BSGC	(ref)	-	-
Completa	4,81	1,35-19,77	0,020
Etapa al diagnóstico			
Etapa 0-I	(ref)	-	-
Etapa II	2,60	0,59-13,18	0,221
Etapa III	0,55	0,08-3,57	0,528
Observaciones		84	
Pseudo R²		0,38	
ABC-ROC		0,81	

OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza; ref: categoría de referencia; QT-NA: quimioterapia neoadyuvante; BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela; ABC-ROC: área bajo la curva

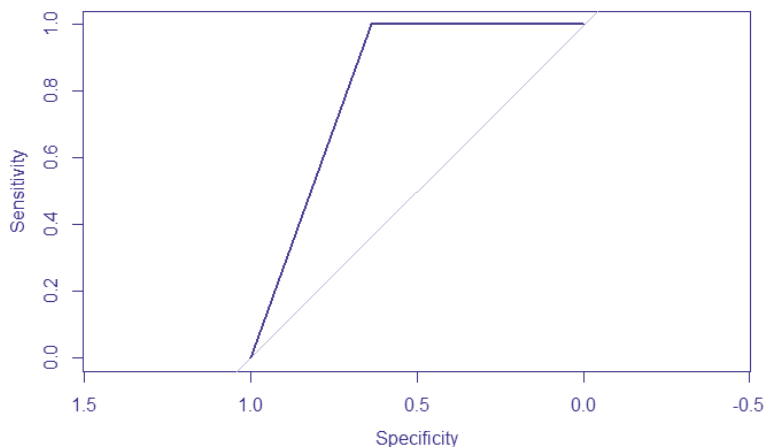


Figura 27. Curva ROC del Modelo Clínico para predecir el riesgo de recidiva tumoral

La curva ROC (Receiver Operating Characteristic) se construye al graficar la tasa de verdaderos positivos (sensibilidad) en el eje vertical vs la tasa de falsos positivos (1-especificidad) en el eje horizontal. La óptima relación entre estas medidas se establece mediante el cálculo del área bajo la curva (ABC-ROC). El poder de clasificación será más alto (mejor equilibrio entre la sensibilidad y especificidad) mientras más cercano a 1 sea el ABC-ROC. Por el contrario, un ABC-ROC cercano a 0,5 implica que la clasificación es similar a la que se puede conseguir por azar. El modelo clínico mostró un ABC-ROC de 0,81 considerando los datos de las pacientes que disponían de información clínica ($n = 84$).

Modelo Radiómico

El modelo de regresión logística se construyó con las 9 variables seleccionadas según el procedimiento descrito en el **Apartado 6.1.6**.

Tras ajustar el modelo, las variables que mostraron mejor capacidad explicativa fueron *IB meanadrob*, *IH mode* y *GLRLM runperc*. Este modelo fue capaz de explicar cerca del 30% de los datos. Las características del modelo inicial y el final y sus coeficientes transformados a OR se muestran en la **Tabla 23**. La distribución de los valores estandarizados de estos marcadores en las imágenes de

mujeres CMR y nCMR se muestra en la **Figura 28**, donde se puede observar las diferencias entre los casos con y sin recidiva respecto a los valores Z de los marcadores radiómicos relacionados con la intensidad y textura.

Tabla 23. Resumen del Modelo Radiómico para predecir el riesgo de recidiva tumoral

	Modelo Radiómico inicial			Modelo Radiómico final		
Marcadores radiómicos	OR	IC _{95%}	p-valor	OR	IC _{95%}	p-valor
<i>Intercepto</i>	0.48	0.16 – 1.17	0.130	0.50	0.19 – 1.12	0.110
Marcadores relacionados con intensidad						
IB meanadrob	0.35	0.06 – 1.19	0.156	0.48	0.13 – 1.25	0.184
IH mode	2.50	0.92 – 8.85	0.099	2.99	1.32 – 8.67	0.018
IH auc	1.00	0.21 – 5.10	0.997	-	-	-
Marcadores relacionados con textura						
GLCM joiaver	0.49	0.16 – 1.23	0.152	-	-	-
GLCM joivar	1.92	0.64 – 7.61	0.276	-	-	-
GLCM joientlg2	0.74	0.25 – 2.09	0.568	-	-	-
GLCM joientlg10	1.02	0.32 – 3.46	0.973	-	-	-
GLCM difvar	1.17	0.44 – 3.06	0.738	-	-	-
GLRLM runperc	0.47	0.11 – 1.56	0.247	0.52	0.20 – 1.19	0.143
Observaciones	37			37		
Pseudo R²	0.393			0.330		
ABC-ROC				0.75		

OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza; ABC-ROC: área bajo la curva; IB meanadrob: Robust Mean Absolute Deviation; IH mode: Intensity Histogram Mode; IH auc: Intensity Histogram Area Under Curve; joiaver: Joint Average; joivar: Joint Variance; joientlg2: Joint Entropy Log2; joientlg10: Joint Entropy Log10; difvar: Difference Variance; runperc: Run Percentage

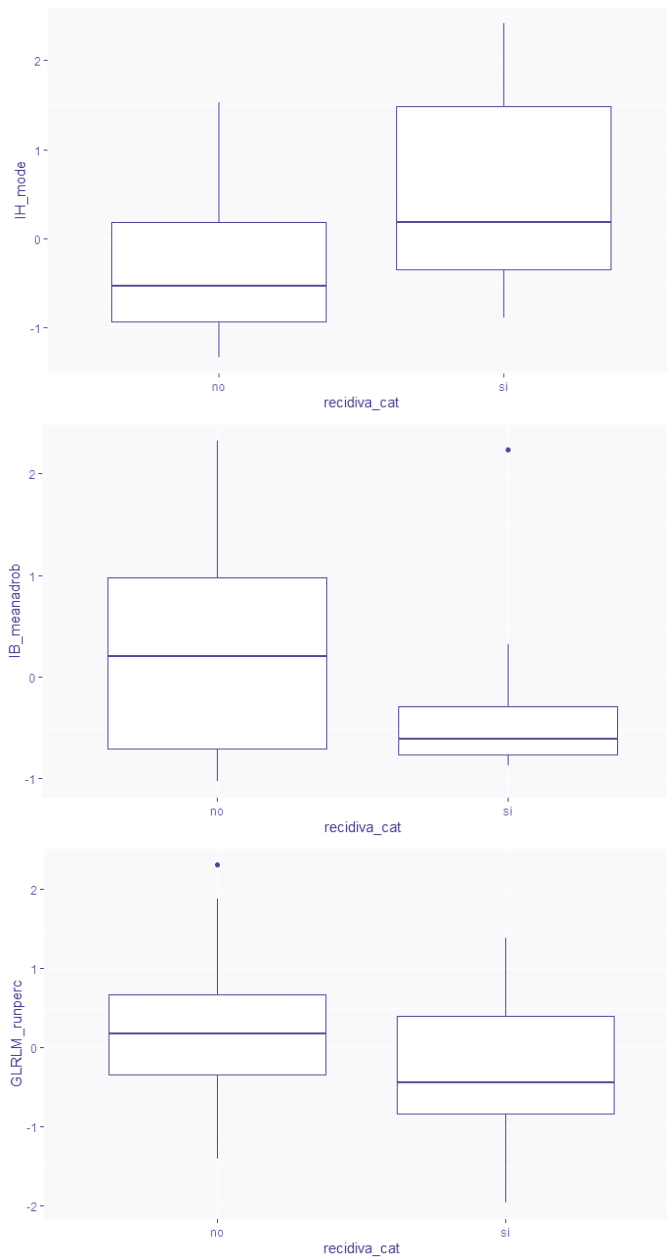


Figura 28. Distribución de los valores (Z-score) de algunos de los marcadores radiómicos seleccionados en los casos nCMR y CMR

Modelo Multimodal

Finalmente se combinaron ambos abordajes para evaluar el efecto de incorporar los marcadores radiómicos al modelo explicativo que incluyó solo variables clínicas. Aunque se contó con menos del 50% de observaciones con datos disponibles, las variables clínicas continuaron siendo significativas en este modelo, y el sentido de las relaciones también se mantuvo. Tras incorporar los marcadores radiómicos se observó que IH mode fue la variable que mejor complementó a las variables clínicas (**Tabla 23**)

De este modo, se estimó que un aumento en una desviación estándar de este parámetro puede aumentar por cuatro el riesgo de recidiva tumoral según los datos estudiados, independiente de la edad de las mujeres, la respuesta al tratamiento o las características moleculares del cáncer.

Debido al menor número de observaciones se comparó el rendimiento diagnóstico de las variables seleccionadas en el Modelo Clínico con el Modelo Multimodal utilizando sólo los datos de aquellas pacientes con imágenes mamográficas. Como se observa en la **Figura 29**, el Modelo Multimodal mostró un rendimiento superior a aquel que considera solo las variables clínicas.

Tabla 24. Resumen de los Modelos Clínicos y Multimodal para predecir el riesgo de recidiva tumoral

	Modelo Clínico			Modelo multimodal		
Variables clínicas y marcadores radiómicos	OR	IC _{95%}	P-valor	OR	IC _{95%}	P-valor
<i>Intercepto</i>	0.03	0.00 – 0.51	0.039	0.00	0.00 – 0.18	0.034
Edad al diagnóstico						
Edad < 50 años	(ref)	-	-	-	-	-
Edad ≥ 50 años	0.84	0.14 – 5.28	0.846	-	-	-
Tiempo seguimiento						
Años	1.12	0.78 – 1.66	0.541	-	-	-
Respuesta QT-NA						
Completa	(ref)	-	-	-	-	-
Parcial	1.76	0.12 – 26.84	0.671	9.23	0.36 – 473.19	0.209
Sin QT-NA	2.44	0.29 – 26.22	0.422	18.63	1.08 – 1003.14	0.082
Linfadenectomía						
BSGC	(ref)	-	-	-	-	-
Completa	12.34	1.69 – 261.13	0.033	29.16	1.84 – 4311.99	0.065
Marcador radiómico						
IH mode	-	-	-	4.41	1.38 – 24.26	0.033
<i>Observaciones</i>	31			31		
<i>Pseudo R2</i>	0.241			0.389		
<i>ABC-ROC</i>	0.6318			0.7386		

OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza; ref: categoría de referencia; QT-NA: quimioterapia neoadyuvante; BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela; ABC-ROC: área bajo la curva ; IH mode: Intensity Histogram Mode

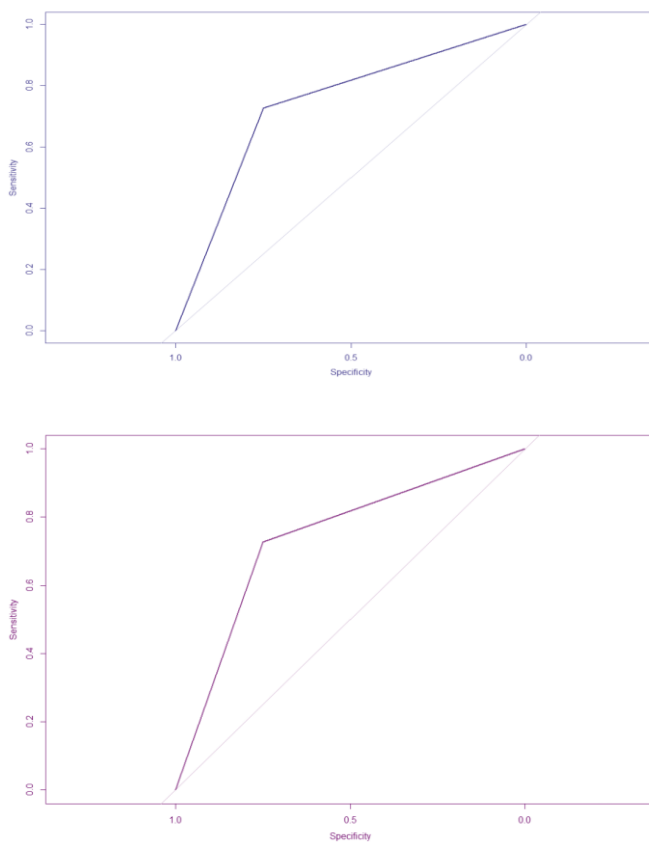


Figura 29. Curvas ROC del Modelo Clínico (azul) y Multimodal (rojo) para predecir el riesgo de recidiva tumoral

La curva ROC (Receiver Operating Characteristic) se construye al graficar la tasa de verdaderos positivos (sensibilidad) en el eje vertical vs la tasa de falsos positivos (1-especificidad) en el eje horizontal. La óptima relación entre estas medidas se relaciona con el área bajo la curva (ABC-ROC). El poder de clasificación será más alto mientras más cercano a 1 sea el ABC-ROC. Por el contrario, un ABC-ROC cercano a 0,5 implica que la clasificación es similar a la que se puede conseguir por azar. El modelo clínico y el modelo radiómico mostraron un ABC-ROC de 0,63 y 0,74 considerando los datos de las pacientes que disponían de información clínica e imágenes susceptibles al análisis radiómico ($n = 37$).

6.3 Conclusión

En este trabajo se analizaron distintas HCEs de mujeres diagnosticadas de CM-HER2 a partir de los registros de tres hospitales de Valencia. La elección de enfocar este estudio en mujeres con el CM-HER2 se basó en la mayor probabilidad de recurrencia y en la existencia de un tratamiento específico para este grupo. En aproximadamente el 60% de los casos, se registró el diagnóstico de recidiva.

En el análisis multivariante se identificaron variables tanto clínicas como radiómicas que demostraron una capacidad predictiva aceptable. Entre las variables clínicas, destacaron la edad, la respuesta al tratamiento neoadyuvante y la necesidad de linfadenectomía total. En lo que respecta a las características radiómicas extraídas de las mamografías, se observó que variables vinculadas a la intensidad, el histograma y la textura de las imágenes presentaban una asociación significativa con la probabilidad de recidiva.

Estos resultados subrayan la relevancia y el potencial de la radiómica como herramienta predictiva en el ámbito real de pacientes con CM-HER2. Las variables clínicas y radiómicas se revelaron como indicadores valiosos para evaluar el riesgo de recurrencia, y la integración de ambos tipos de variables permitió un enfoque más completo en la predicción de los desenlaces clínicos.

7. Discusión

En este trabajo se han desarrollado una serie de objetivos con el fin de evaluar la capacidad de la radiómica para predecir el comportamiento del cáncer de mama en la práctica clínica habitual. En primer lugar, se ha aplicado una encuesta a distintos especialistas relacionados con la enfermedad para evaluar su conocimiento sobre la radiómica. De manera complementaria se ha sintetizado la evidencia actual sobre la utilidad de la radiómica en el cáncer de mama. Finalmente, tras el análisis de las HCEs y las imágenes mamográficas de mujeres con un subtipo particular de cáncer de mama (CM-HER2) de distintos hospitales se ha evaluado la capacidad predictiva de la radiómica con datos de vida real.

A continuación, se hará una breve discusión de cada una de estas fases para luego realizar una conclusión general de este estudio.

7.1 Acerca de la opinión de los especialistas sobre de la utilidad de la radiómica en oncología

7.1.1 Conocimientos generales sobre radiómica

La radiómica puede definirse como la conversión de imágenes en datos multidimensionales y la posterior extracción y análisis de estos datos para mejorar la toma de decisiones en medicina[5,110]. Utilizando algoritmos de caracterización de estos datos se pueden capturar de manera cuantitativa características que no son perceptibles

por la visión humana, permitiendo identificar patrones relacionados con procesos metabólicos y fenotipos histológicos en las imágenes médicas, diseñar estrategias diagnósticas y terapéuticas de una manera más individualizada y, en última instancia, acercarnos un paso más al manejo personalizado de cada paciente[2,130].

En la encuesta realizada se han utilizado preguntas simples relacionadas con la radiómica y sus aplicaciones. Aproximadamente uno de cada diez encuestados no logro identificar la definición de radiómica y respondió que desconoce si ha utilizado la radiómica alguna vez dentro de la práctica clínica habitual (casi un 60% de los encuestados). El grupo de profesionales en formación registró una significativa menor proporción de respuestas correctas en comparación al grupo de especialistas egresados, lo que puede sugerir que existe una carencia en los programas formativos de las especialidades en cuanto a los aportes de la radiómica y la IA, la cual puede solucionarse dentro de la formación continua de los profesionales sanitarios. Debido al potencial que la IA tiene para cambiar el actual panorama en la prevención, diagnóstico, tratamiento y la gestión de la atención sanitaria, los planes de estudios debiesen ser multidisciplinarios, contando con la participación no tal solo de los profesionales clínicos e investigadores, sino que también con desarrolladores y ejecutores de IA, gestores de sistemas sanitarios y especialistas en bioética[131].

La pregunta que menor porcentaje de respuesta correctas tuvo tanto a nivel global como de grupos fue la relacionada con el concepto de

biomarcador de imagen. Un biomarcador representa una característica que se mide y evalúa de manera objetiva como indicador de un proceso biológico normal, enfermedades o respuesta a una intervención terapéutica (características moleculares, histológicas, radiográficas o fisiológicas)[132,133]. Un biomarcador de imagen es una característica extraída de las imágenes de un paciente, pudiendo corresponder desde una medición de tamaño o forma hasta la aplicación de complejos modelos computacionales, que complementan la información obtenida mediante el diagnóstico radiológico tradicional[133]. Probablemente, el bajo rendimiento de los participantes en esta pregunta se deba a que, dentro de la práctica profesional habitual, el concepto de biomarcador se relaciona de manera más inmediata a parámetros biomoleculares y pruebas de laboratorio que a datos de imagen como textura, intensidad u otros similares[45,125,132].

7.1.2 Opinión sobre la utilidad de la radiómica

Los sistemas sanitarios se encuentran en un momento crítico para el uso seguro y eficaz de herramientas de IA para el cuidado de la salud de las personas. Aunque existe la capacidad técnica para aprovechar estas herramientas y transformar la atención sanitaria, las expectativas poco realistas, los datos sesgados y no representativos, la inadecuada priorización de la equidad y la inclusión, el riesgo de exacerbar las disparidades en la atención sanitaria, los bajos niveles de confianza, la incertidumbre de los entornos normativos y de responsabilidad civil, y la inadecuada evaluación antes de ampliar el uso de la radiómica (y

otras herramientas basadas en la IA) son las principales barreas que deben ser sorteadas[131,134].

Los resultados de esta encuesta muestran que la opinión general de los profesionales sanitarios acerca de la utilidad que podría tener la radiómica en el trabajo de los profesionales sanitarios es positiva (todas las preguntas en ambos grupos tienen una puntuación media sobre 4 en una escala de 5 puntos). Estos resultados son congruentes a los de una encuesta realizada a 263 estudiantes de medicina en Alemania el año 2019[135], en la que cerca del 80% encuestados estaban de acuerdo en que la IA podría detectar patologías en los exámenes radiológicos y mejorar la radiología, aunque el 68% declaró que desconocía las tecnologías implicadas.

Dentro de este estudio, la pregunta *“¿Qué tan probable es que la IA pueda reemplazar al personal médico en sus labores asistenciales en un futuro próximo?”* fue la que mayor diferencia generó entre las respuestas entre los grupos estudiados. Aunque ambos grupos no están de acuerdo con que los profesionales humanos puedan ser reemplazados por herramientas computacionales en un futuro, los profesionales en formación parecen estar en menor desacuerdo en comparación con los otros profesionales egresados. La diferencia entre estos grupos puede deberse a la falta de conocimiento sobre el concepto de radiómica (como se comentó en la sección anterior) o a un fenómeno generacional. El grupo de profesionales residentes fue unos 10 años menor que el grupo de adjuntos y se encuentran más cercanos a los avances y el impacto que ha tenido la IA en la sociedad.

Al analizar las respuestas a la pregunta abierta “¿Cuál cree que sea la principal desventaja en el uso de la Radiómica y otras tecnologías de IA en Medicina?”. Las proposiciones más frecuentes estuvieron relacionadas con la falta de estandarización de los procedimientos radiómicos, siendo la principal barrera a la hora de proponer una aplicación generalizada de la herramienta[136–139]. Esta falta de sistematización de la radiómica ha sido documentada en distintas revisiones de la literatura científica, dentro y fuera del área oncológica. El segundo objetivo de este trabajo también aborda esta problemática.

Existen iniciativas internacionales que buscan potenciar el avance de la imagen cuantitativa. Por ejemplo, la *Quantitative Imaging Biomarkers Alliance*, organizada por la Sociedad Norteamericana de Radiología (RSNA), busca reunir a investigadores, profesionales sanitarios y otras partes interesadas de la industria para el desarrollo de guías que potencien el avance de la imagen cuantitativa a través del desarrollo, la cualificación y el despliegue de biomarcadores de imagen que conduzcan a una mejor estandarización de las pruebas de imagen[139].

La idea del reemplazo del trabajo humano como consecuencia del uso de herramientas computacionales también estuvo presente, pero no fue una de las proposiciones más prevalentes. Cabe aclarar que esta idea es ambigua y puede ser entendida de dos formas: la primera (y la más “espectacular”) es creer que los diagnósticos médicos podrían ser hechos por computadoras[140], lo que implicaría que el actual trabajo de los médicos y otros profesionales se podría en algún momento

reducir a unas cuantas líneas de código que un ordenador podría ejecutar al momento de procesar una imagen. La segunda forma en que puede presentarse el reemplazo del trabajo humano está relacionada con la gestión de recursos en los sistemas sanitarios. Debido a la complejidad del proceso diagnóstico, los trabajadores humanos seguirán siendo necesarios, pero las herramientas computacionales y el descubrimiento de nuevos biomarcadores pueden ofrecer una mayor facilidad y fiabilidad a la hora de establecer un diagnóstico por imagen[132,141]. De esta forma, al acortar el tiempo que un profesional debe dedicar a cada caso, su rendimiento puede aumentar, consiguiendo confirmar o descartar diagnósticos de manera más eficiente. Se puede proponer entonces que el número de médicos requeridos para poder dar respuesta a las necesidades del sistema sanitario podría en algún momento disminuir considerablemente con estas nuevas herramientas. Sin embargo, aunque puede ser una idea de reemplazo más factible que la primera, el aumento de la prevalencia de las enfermedades oncológicas, la transición demográfica que viven las sociedades de países desarrollados y el déficit crónico de profesionales especialistas que tienen los sistemas sanitarios hacen poco probable un futuro en que los médicos y otros profesionales sanitarios queden sin un puesto de trabajo, al menos a mediano plazo.

Una encuesta realizada a médicos no especialistas en Reino Unido[142] mostró que las principales limitaciones percibidas por este colectivo en el uso de IA en la práctica clínica incluían la creencia de

que la comunicación y la empatía son competencias exclusivamente humanas y que el razonamiento clínico y la capacidad de proporcionar una atención basada en valor requerían del juicio humano.

Este aumento en la eficiencia diagnóstica puede representar un beneficio para la sociedad en su conjunto ya que se podrían conseguir diagnósticos de enfermedades oncológicas más precoces, disminuyendo así la morbilidad de los pacientes y el consecuente gasto sanitario asociado)[132]. Sin embargo, la confianza de los profesionales sanitarios en este tipo de herramientas diagnósticas es fundamental para su exitosa implementación en el flujo de trabajo clínico[102,141]. Parte de esta confianza puede construirse incluyendo estas nuevas tecnologías en los programas formativos de los estudiantes, y también haciendo partícipes a los profesionales en el desarrollo de estas herramientas, permitiéndoles comprender de manera más cercana su funcionamiento y sus aplicaciones reales[103,104,135,141,143].

7.1.3 Limitaciones y fortalezas

Aunque esta encuesta es la primera en su tipo aplicada a profesionales españoles, tiene una serie de limitaciones que deben ser consideradas a la hora de interpretar generalizar sus resultados. En primer lugar, se trata de una encuesta exploratoria basada en un instrumento que no ha sido validado y cuyas preguntas deben ser refinadas para aumentar su poder discriminativo. Por ello, son necesarias nuevas iniciativas que, a través de instrumentos validados previamente, exploren y

analicen la percepción de los profesionales sanitarios hacia la implementación de la radiómica en su práctica clínica.

En segundo lugar, el número de participantes es menor al establecido para que el tamaño de la muestra sea representativo. La poca participación de profesionales de otras provincias fuera de la Comunidad Valenciana y de otras áreas de especialización menos relacionadas con el diagnóstico por imagen también limitan la generalización de los resultados. Los profesionales directamente implicados con el manejo de los enfermos oncológicos tuvieron una escasa participación en esta encuesta en comparación a las áreas de especialización que fueron más prevalentes en el grupo de profesionales residentes (la mayoría de Medicina Nuclear y Radiodiagnóstico) y profesionales adjuntos (la mayoría de Radiofísica) puede deberse a los medios de difusión de la encuesta, la falta de tiempo para responder la encuesta y/o el poco conocimiento o interés en las nuevas herramientas diagnósticas/pronósticas, en comparación a la terapéutica oncológica que cuenta con mayores recursos y medios de difusión de sus avances. Es probable que exista una selección de los participantes debido a que quienes difundieron la encuesta fueron médicos residentes de la especialidad de medicina nuclear, lo que favoreció la participación de otros profesionales en formación y de aquellos pertenecientes a especialidades a fines. Al utilizar como medio de difusión de la encuesta una red social, en la que varias personas pueden compartir y reenviar a sus contactos el enlace de participación al instrumento, hacen que sea difícil realizar una

estimación exacta de la cantidad de personas que pudieron acceder a la encuesta y el porcentaje real de participación.

En tercer lugar, el análisis realizado en este trabajo es mayoritariamente cuantitativo. Sin embargo, para completar el estudio de la opinión de los profesionales, debiesen ser utilizados métodos cualitativos para rescatar las ideas y conceptos que tienen los encuestados sobre la radiómica, su importancia dentro de la opinión global y a que factores se relacionan.

Pese a lo anterior, este trabajo muestra resultados interesantes que no tan solo dan respuesta al objetivo propuesto, sino que también pueden ser útiles para desarrollar instrumentos con mayor potencia que pueda ser aplicada por distintas entidades y organizaciones profesionales para estudiar la opinión de los profesionales acerca de la incorporación de la radiómica y otras herramientas basadas en inteligencia artificial en el trabajo de los profesionales sanitarios. Por otro lado, la proporción equitativa entre profesionales en formación y egresados permite la comparabilidad de las respuestas entre estos grupos, dando una idea de cómo la dimensión generacional puede influir en el conocimiento y la opinión que tienen los profesionales acerca de la radiómica.

7.2 Sobre la utilidad de la radiómica en cáncer de mama no metastásico

7.2.1 Calidad de la evidencia y estandarización del proceso radiómico

Mediante la herramienta QUADAS-2 se evaluaron los posibles sesgos metodológicos en los trabajos seleccionados y se obtuvo que la mayor fuente de incertidumbre relacionada con la validez de los resultados depende de la selección de pacientes que se realiza en cada investigación. De los estudios incluidos, ninguno utilizó una muestra aleatoria de pacientes. Observamos además que la mayoría de los trabajos no incluye imágenes de tumores pequeños o bajo grado tumoral, lo que limita la aplicación del proceso radiómico a este tipo de casos. Del mismo modo, en aquellos estudios en que se ha realizado una clasificación previa de diagnósticos confirmados y descartados se puede producir una sobreestimación de la utilidad de los parámetros radiómicos para identificar características tumorales a través de un sobreajuste de la capacidad predictiva de los modelos construidos. La exclusión de imágenes provenientes de casos de difícil diagnóstico puede aumentar artificialmente la precisión diagnóstica de los marcadores radiómicos.

Otra limitación importante a la hora de comparar los resultados entre los distintos estudios tiene que ver con la aplicación del proceso radiómico. Por un lado, muchos estudios no definen explícitamente los parámetros seleccionados o utilizan conceptos ambiguos para

definir los parámetros analizados. Existen estudios que asignan a distintos parámetros un mismo nombre y otros que, ante la misma característica de imagen, utilizan nombres distintos, haciendo difícil la comparación de resultados. Actualmente no existe un consenso sobre la nomenclatura del proceso radiómico, por lo que este problema seguirá apareciendo en futuros trabajos hasta que se proponga una armonización de conceptos. Desde un punto de vista más técnico, un paso esencial del proceso de radiómica es la extracción de las propiedades cuantitativas de la imagen a partir de los volúmenes segmentados. Esta segmentación puede realizarse de forma automática o semiautomática, estando más validada la primera, ya que disminuye los errores. Los estudios enfocados a valorar el aspecto metodológico del proceso radiómico que se han analizado en este trabajo han intentado protocolizar este paso, buscando que los resultados de los estudios sean comparables. Sin embargo, aún queda por establecer un criterio uniforme y ampliamente aceptado.

Tampoco existe actualmente una estandarización de los algoritmos radiómicos para cuantificar las características de las imágenes (por lo que la interoperabilidad de los diferentes programas informáticos no está garantizada). Al no existir un consenso en cuanto al proceso de armonización de las imágenes utilizada para extraer estos parámetros radiómicos, se dificulta la realización de estudios multicéntricos, la validación externa de modelos radiómicos de los valores de corte[144]. Por lo tanto, aunque una determinada característica de la imagen radiómica tenga el mismo nombre y/o definición en dos

estudios distintos, puede diferir en su implementación. Los biomarcadores también deben adquirirse desde equipos tecnológicamente estables y homologados para evitar fuentes de variabilidad en la adquisición. En esta revisión se observan variaciones en cuanto al modelo y marca de los equipos utilizados. La Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM) publicó en 2015 una serie de recomendaciones para la adquisición de imágenes PET/TC con [18F]FDG en busca de un control y una garantía de calidad de los procedimientos en pacientes oncológicos adultos y pediátricos para mantener la exactitud y la precisión de la interpretación y la cuantificación de las imágenes metabólicas[145]. Solo uno de los autores utiliza explícitamente estas recomendaciones[116,146], pero en la mayoría de los trabajos se observa que la descripción del protocolo utilizado para la obtención de las imágenes estudiadas está incompleta.

Se han observado diferencias en las características radiómicas extraídas de la adquisición tardía del PET en comparación con el PET estándar[121], y los parámetros de PET extraídos de imágenes de alta resolución mostraron correlaciones nuevas y más fuertes con factores histológicos e inmunohistoquímicos[147]. Estas diferencias se deben a la heterogeneidad en la calidad de la imagen, que puede producirse no tan solo por las diferencias tecnológicas implementadas por los proveedores, sino también por los diferentes protocolos utilizados en distintos centros (dosis de radiofármaco, tiempo hasta la obtención de la imagen, utilización de imágenes precoces o tardías, etc.). Todas

estas fuentes de variación dificultan la extracción de conclusiones a partir de los estudios radiómicos publicados.

7.2.2 Generación de evidencia sobre la precisión de las pruebas diagnósticas

En general, las revisiones sistemáticas de estudios de precisión diagnóstica a menudo se caracterizan por resultados marcadamente heterogéneos debido a las diferencias metodológicas de los estudios incluidos, por lo que es fundamental evaluar adecuadamente aspectos que determinan la validez interna y externa de cada uno de ellos, y por ende su calidad[148]. En esta revisión se ha observado que los estudios seleccionados no tan solo tienen una alta variabilidad derivada de la falta de estandarización en la obtención de imágenes y en el proceso de adquisición de marcadores radiómicos posterior, sino que también en el método para evaluar el efecto estudiado. Se encontró que solo la mitad de los estudios utilizaron un análisis ROC para evaluar la sensibilidad y la especificidad diagnóstica (mientras que otros utilizaron métodos estadísticos basados en diferencias de medias o de proporciones). Esta falta de uniformidad no permite realizar un análisis más profundo de los resultados, por lo que en esta revisión los autores han desestimado completar el estudio con un metaanálisis de los datos(al no encontrar una medida uniforme que cuantifique el efecto estudiado).

Desde el campo de la epidemiología clínica se recomienda que los estudios de nuevos métodos diagnósticos complementen los análisis de la validez interna (el cálculo de la sensibilidad, de la especificidad y

la estimación del mejor punto de corte de una prueba) con análisis de la precisión de los resultados, valorando la concordancia y la variabilidad de los resultados de la misma prueba estudiada y comparándolos con la mejor prueba de referencia. No encontramos artículos que valoren este aspecto de manera adecuada. Por ejemplo, para estudiar la concordancia entre pruebas no se recomienda utilizar indicadores como la prueba de *Chi* cuadrado o el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman, sino que deben emplearse índices como el coeficiente de correlación intraclase o el índice *kappa*[149].

7.2.3 Aplicación de las conclusiones a la práctica clínica

En cuanto a la aplicabilidad de los resultados, no hubo problemas en la mayoría de los estudios debido a que esta revisión se ha realizado con una pregunta global e inespecífica debido a que la investigación en el campo de la radiómica es un área emergente del cual existen relativamente pocos trabajos que exploren su utilidad en el manejo de las personas con CM. Se puede asumir que las características generales de los pacientes incluidos en la mayoría de los estudios permiten que sus resultados sirvan para proponer a la radiómica como una potencial herramienta en el manejo de pacientes con CM. Debido a que la mayoría de los pacientes incluidos provienen de los servicios hospitalarios de oncología y de medicina nuclear, puede considerarse que la gravedad de la enfermedad, las características demográficas y las condiciones comórbidas se distribuyen homogéneamente, independientemente del resultado de las pruebas diagnósticas empleadas. Finalmente, se observó que la mayoría de los artículos

comprendieron estudios retrospectivos. Son necesarios estudios prospectivos y multicéntricos para estimar de manera más con-fiable la sensibilidad y la especificidad de los métodos radiómicos.

7.3 Respecto a la capacidad predictiva de la radiómica en el mundo real

Las “características radiómicas” son los datos derivados del proceso de aprendizaje automático y funcionan como biomarcadores cuantitativos de las imágenes[150]. Sin embargo, que aún no exista una protocolización estandarizada de forma global del proceso de desarrollo de los modelos radiómicos, y la falta de interoperabilidad entre los diferentes programas informáticos, es una limitación para la implementación estandarizada de sus algoritmos. Del mismo modo, el desarrollo de modelos en entornos reducidos y controlados en los que se analiza el funcionamiento de los distintos biomarcadores limitan la validez externa de los estudios radiómicos multicéntricos publicados[151]. Otra limitación de muchos estudios radiómicos es la ausencia de datos no radiómicos que den robustez a los modelos creados con los datos de imagen (como la inclusión de predictores clínicos conocidos)[152]. Este trabajo adscribe a la idea de que la radiómica puede funcionar tanto como una biopsia virtual (y que su aplicación pueda superar las limitaciones de la biopsia convencional de forma no invasiva), como una herramienta para predecir el curso de la enfermedad oncológica dentro del tratamiento de la enfermedad.

Sin embargo, es necesario superar una serie de barreras para generar un contexto en el que esto sea posible.

En aproximadamente el 60% de las mujeres con CM-HER2 se registró el diagnóstico de recidiva durante el período de seguimiento (incidencia acumulada estimada de 760 personas-año). La elección de enfocar este estudio en mujeres con CM-HER2 se fundamentó en su mayor probabilidad de recurrencia y en la existencia de un tratamiento específico para este grupo. Esta particularidad resulta sumamente propicia para investigar tanto la respuesta terapéutica como la evolución de la enfermedad dentro de un marco temporal de seguimiento razonable.

En el análisis de regresión multivariante, se identificaron variables tanto clínicas como radiómicas que mostraron relaciones estadísticamente significativas con la probabilidad de recidiva, independiente al tiempo de seguimiento de las mujeres. En lo que respecta a las características radiómicas extraídas de las mamografías realizadas al comienzo del seguimiento, se observó que variables vinculadas a la intensidad, el histograma y la textura de las imágenes presentaban una asociación significativa con la probabilidad de recidiva. Esto pone de manifiesto que el análisis radiómico es capaz de predecir por sí solo el riesgo de recaída de la enfermedad.

En el modelo multimodal que combinaba tanto variables clínicas como radiómicas, aunque la capacidad predictiva no superó la de cada tipo de variable de manera individual, se observó que la variable

radiómica relacionada con la intensidad era la que mejor complementaba a las variables clínicas en términos predictivos.

Las variables clínicas y radiómicas se revelaron como indicadores valiosos para evaluar el riesgo de recurrencia, y la integración de ambos tipos de variables permitió un enfoque más completo en la predicción de los desenlaces clínicos.

7.3.1 Características de los casos estudiados

Observamos que la edad media de las mujeres al momento del diagnóstico (51 años; DE 13,5) es similar a la de los datos epidemiológicos[68,153]

Ambos grupos de pacientes (CMR y nCMR) son relativamente homogéneos en cuanto a sus características clínicas y a los tratamientos recibidos. Según la evidencia actual, no existen factores de riesgo de recidiva, aunque sí se sabe que el estado de los receptores incrementa la posibilidad de respuesta a terapia hormonal, por lo que el periodo libre de enfermedad y la sobrevida son mayores[154]. Pese a esto, no se encontraron diferencias entre grupos en cuanto a la presencia de estos marcadores.

Que el tiempo de seguimiento fuese mayor en el grupo de mujeres con una enfermedad recidivante es un hallazgo lógico si se tiene en cuenta que a medida que transcurre el tiempo, la enfermedad sigue su curso y es más probable que células residuales tras el tratamiento generen una recidiva. Se puede entender este hallazgo como un fenómeno inherente al diseño del estudio.

La única variable que tuvo medidas repetidas a lo largo del tiempo de observación fueron los marcadores tumorales CA15.3 y CEA. Aunque no se demostraron diferencias significativas entre los grupos de mujeres con y sin recidiva del cáncer, si se evidenció que el aumento de sus niveles desde el tratamiento quirúrgico fue más frecuente en el grupo de casos CMR. El hallazgo de concentraciones elevadas de cualquier marcador de forma aislada no tiene valor por sí mismo[155]. En base a la evidencia se recomienda realizar dos o tres determinaciones seriadas con un intervalo superior a la semivida plasmática del marcador (tiempo que tarda una sustancia en descender su concentración a la mitad) y estudiar estos resultados en conjunto: en general debe transcurrir un plazo mínimo de 15 días entre determinaciones y los incrementos o decrementos han de superar el 20 % para ser significativos[156,157]. Es decir, los marcadores tumorales no pueden ser empleados con fines diagnósticos pero su utilidad radica en que su evolución permite establecer el pronóstico, fijar el tipo de tratamiento adecuado, controlar la evolución clínica y evaluar la eficacia del tratamiento[158].

Aunque la asociación entre el cáncer y la inflamación ha despertado gran interés en los últimos años, y que existe evidencia sobre la relación entre la relación N/L y la agresividad de la enfermedad (como valor pronóstico y de desenlace clínico)[127,159], en nuestro estudio no fue posible investigar esta asociación debido a la presencia de un significativo número de datos ausentes en el grupo de mujeres con recidiva tumoral.

7.3.2 Seguimiento y supervivencia libre de enfermedad

En cuanto al seguimiento y la supervivencia libre de enfermedad, resulta relevante subrayar que, a pesar de tratarse de un estudio retrospectivo, se lograron recopilar datos de mujeres diagnosticadas con CM de más de 20 años de evolución de la enfermedad. Este período de observación sustancial permitió estimar un porcentaje de recidivas del 60% con una tasa de recidiva de 0.08 por persona-año. Se ha descrito que en los CM-HER2 las recaídas suelen tener una histología lobulillar y que el porcentaje de estas recidivas depende el estado de los receptores y el estado menopáusico (39% de recaídas en mujeres posmenopáusicas vs 31% en premenopáusicas). Se ha visto que el riesgo de recidiva puede aumentar hasta el doble en aquellos casos en que no se administra el tratamiento adecuado[160].

En nuestro análisis de supervivencia, se pudo identificar un patrón de recurrencia en el grupo de mujeres con CM-HER2. Específicamente, se observó que alrededor de la mitad de estas mujeres experimentan una recidiva en los primeros 5 años después de recibir tratamiento quirúrgico. Las áreas más frecuentes de recurrencia incluyeron el hueso, la mama y el cerebro. Otros estudios estiman un tiempo libre de progresión desde el diagnóstico e inicio de tratamiento en unos 4 a 12 meses en este subtipo de CM[82].

Las tasas y vías de diseminación del CM no han sido bien estimadas a la fecha debido a la falta de cohortes de pacientes con datos de seguimiento a largo plazo. Esta información es especialmente importante para entender el curso del CM y buscar herramientas para

estimar su pronóstico, considerando que la enfermedad puede reaparecer hasta dos décadas después del diagnóstico inicial[161–164].

En lo que respecta a la letalidad de la enfermedad, se encontró que en este estudio tuvo una incidencia del 20%. La tasa de letalidad, calculada en 0.03 por persona-año, proporciona una perspectiva más precisa de la mortalidad asociada con el CM-HER2 en el contexto de este estudio. Un hallazgo significativo fue el tiempo estimado para que la mitad de las mujeres fallecieran después de recibir tratamiento, el cual se situó en 18 años. No obstante, resulta fundamental destacar que todos los casos de fallecimiento se encontraban dentro del grupo de mujeres con recurrencia metastásica (CMR). Este punto lleva a la reflexión sobre la letalidad en el contexto de la recurrencia. Específicamente, la letalidad del CM-HER2, una vez que la enfermedad ha recidivado, se estimó en un preocupante 33.3%. Además, la tasa de letalidad dentro de este grupo se calculó en 0.2 por persona-año. Estos datos resaltan la importancia de una detección. Se sabe que el pronóstico del CM depende de su evolución, siendo la supervivencia en el estadio I de más del 98%[165], mientras que en los estadios IV la supervivencia desciende al 24%. Así como en el caso del riesgo de recidiva, la supervivencia global puede aumentar hasta el doble en aquellos casos en que se administra el tratamiento oportuno[160].

En resumen, el estudio proporciona una visión profunda sobre el seguimiento a largo plazo y la supervivencia libre de enfermedad en mujeres con CM-HER2. Los resultados arrojan luz sobre la dinámica

de recurrencia y letalidad en este grupo, enfatizando la necesidad de estrategias de detección temprana y enfoques terapéuticos efectivos para mejorar los desenlaces clínicos.

7.3.3 Capacidad predictiva de la radiómica

Tras seleccionar los distintos marcadores radiómicos que mostraban una variabilidad suficiente para explorar su asociación con la recidiva de la enfermedad, se obtuvo que tanto el modelo que incluyó exclusivamente parámetros radiómicos como el modelo que combinaba dichos datos con las variables clínicas (modelo multimodal) demostraron una asociación significativa entre al menos un marcador de imagen y la recidiva de la enfermedad a lo largo del seguimiento.

Un estudio que desarrollo un modelo estadístico para los distintos estadios del CM (recidiva locorregional, recidiva a distancia, muerte relacionada con el cáncer de mama y muerte por otras causas) y riesgos competitivos de mortalidad a partir de 3.240 pacientes[166]. Aunque este trabajo no incorpora biomarcadores de imágenes en su metodología, logro identificar distintos subtipos integradores de recurrencia tardía, incluyendo la presencia o no de receptores hormonales y otros genes implicados con la génesis tumoral. Por ejemplo, aquellos tumores con positividad para receptores de estrógenos y negatividad para la mutación del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano mostraron un alto riesgo de recurrencia (47-62%) hasta 20 años después del diagnóstico. La integración de marcadores moleculares y radiómicos a los datos

clínicos (como el estado ganglionar, el tamaño tumoral o el grado tumoral) para la identificación de subtipos de cánceres puede mejorar la capacidad de predicción de la recaída tardía y a distancia de la enfermedad[166].

7.3.4 Limitaciones y fortalezas

Hay una serie de limitaciones en el diseño de este estudio que tienen que ser consideradas a la hora de interpretar sus resultados.

Primero que todo, una de las principales limitaciones reside en el enfoque observacional retrospectivo de este estudio, lo que implica ciertas restricciones en la manipulación de variables y la posibilidad de establecer relaciones causales definitivas. Al tratarse de datos extraídos desde las HCE pueden existir lagunas o inconsistencias en la información, lo que podría impactar la precisión y exhaustividad de los resultados.

Inicialmente, se pensó en trabajar con imágenes PET/TC debido a que permiten una extracción de una mayor cantidad de biomarcadores radiómicos y sus protocolos de obtención de imágenes suelen ser explicitados en los informes médicos. Y, aunque su uso al inicio del diagnóstico del CM-HER2 es recomendado por diversas guías de práctica clínica, nuestra recopilación de datos se inició antes de que estas pautas se implementaran en una proporción suficiente de pacientes. La disponibilidad limitada de PET/TC en los hospitales en España en algunos momentos dificultó su obtención en la práctica habitual. Por lo tanto, se adaptó el protocolo para emplear estudios

mamográficos, el cual había sido realizado en todas las pacientes al momento del diagnóstico. Pese a ello, se consiguió una disponibilidad limitada de casos con imágenes digitalizadas.

Pese a que el tamaño de la muestra de imágenes podría haber restringido la creación de modelos más robustos y potencialmente haber influenciado la generalización de los resultados. La adaptación del protocolo fue una respuesta a las condiciones cambiantes, y permitió una perspectiva genuina de la aplicación de la radiómica en el contexto clínico actual del CM-HER2.

Finalmente, es importante tener en cuenta que los resultados derivados de mamografías podrían no ser directamente comparables con los obtenidos de técnicas como PET/CT, lo que puede introducir cierta variabilidad en las interpretaciones.

Pese a lo anterior, es importante poner en valor la validez de los resultados pese a dichas limitaciones. La autenticidad de los datos constituye una fortaleza notable. No se trata de datos simulados ni de una población con criterios estrictos de selección, sino que son datos reales que provienen de historias clínicas auténticas, lo que proporciona una base sólida para las conclusiones extraídas. Este estudio adopta un enfoque práctico y aplicable en un campo de investigación que puede carecer de abordajes concretos, lo que aporta una perspectiva valiosa en la toma de decisiones clínicas.

Se ha hecho el esfuerzo por explicar y detallar cada procedimiento realizado en este estudio. La aplicación de este protocolo puede ofrecer un enfoque sistemático que pueda ser implementado en el

análisis de datos de sistemas sanitarios, lo que potencialmente mejora la consistencia y la reproducibilidad de futuras investigaciones.

Todo lo antes mencionado puede brindar perspectivas significativas para futuras investigaciones en el ámbito del análisis radiómico en el CM. Con la creciente incorporación de equipos de PET/TC y el fortalecimiento de los servicios de Medicina Nuclear en los hospitales de España, se abre una oportunidad para una mayor disponibilidad de imágenes PET/TC. Estos futuros estudios podrían enriquecerse al incluir análisis radiómicos tanto de imágenes mamográficas como de imágenes PET/TC. Esta estrategia integral permitiría una comprensión más completa de las características radiómicas y su relación con la recidiva en el CM-HER2. Además, la evolución en las capacidades diagnósticas y las mejoras tecnológicas sugieren la posibilidad de incorporar análisis de imágenes de RM mamaria en investigaciones posteriores. La inclusión de esta modalidad de imágenes podría proporcionar información adicional valiosa, lo que contribuiría a mejorar la precisión y confiabilidad de las predicciones de recidiva en pacientes con CM, del subtipo HER2 y otros con alto riesgo de recidiva.

Recomendaciones para futuras investigaciones:

A medida que la tecnología y las capacidades diagnósticas avanzan, es esencial que los futuros estudios consideren la combinación de diferentes tipos de imágenes y modalidades radiómicas. Esto conducirá a una comprensión más profunda y precisa de la enfermedad, lo que finalmente contribuirá a un manejo más efectivo y

personalizado de los pacientes. Además, es fundamental abordar las limitaciones inherentes a estudios retrospectivos y buscar formas de mejorar la recopilación y consistencia de datos clínicos, lo que fortalecerá la calidad de la investigación en este campo emergente.

Si bien este estudio presenta limitaciones inherentes a su diseño y metodología, tales como su naturaleza retrospectiva y la dependencia de historias clínicas también se apoya en fortalezas como la autenticidad de los datos y la aplicabilidad de su protocolo. Estas limitaciones y fortalezas deben considerarse cuidadosamente al interpretar y generalizar los resultados obtenidos.

A medida que la tecnología y las capacidades diagnósticas avanzan, es esencial que los futuros estudios consideren la combinación de diferentes tipos de imágenes y modalidades radiómicas. Esto conducirá a una comprensión más profunda y precisa de la enfermedad, lo que finalmente contribuirá a un manejo más efectivo y personalizado de los pacientes.

8. Conclusiones y recomendaciones

- 1) La radiómica, como campo de investigación basado en la extracción y análisis de datos cuantitativos de imágenes médicas, ofrece una alternativa prometedora en la toma de decisiones clínicas para pacientes con CM-HER2.
- 2) A pesar de los avances en radiómica, persisten limitaciones en su aplicabilidad en la práctica clínica, principalmente debido a la falta de estandarización en la metodología de la técnica. Sin embargo, los resultados sugieren su potencial en la estratificación de pacientes y la predicción de respuestas terapéuticas y riesgos de recurrencia en diferentes estadios del cáncer de mama.
- 3) En este estudio, se ha evidenciado que un modelo predictivo basado en variables clínicas de la práctica habitual y adecuadamente calibrado pudo efectivamente anticipar el riesgo de recurrencia en casos de CM-HER2. Asimismo, se observó que la combinación de marcadores radiómicos con datos clínicos posibilitó la creación de un modelo explicativo (modelo multimodal) que se ajustó mejor a los datos en comparación con el uso exclusivo de información clínica. Este modelo demostró una mayor capacidad para identificar los casos de CMR o nCMR, aunque su capacidad predictiva no pudo ser evaluada debido a la limitada disponibilidad de imágenes médicas en el estudio.
- 4) Los resultados sugieren la posibilidad de demostrar la capacidad predictiva de la radiómica con datos del mundo real si se dispusiera de una muestra más amplia de imágenes mamográficas

digitales. En otras palabras, este estudio apunta a que la aplicación del análisis radiómico a imágenes de uso común, junto con la información ya presente en los registros electrónicos hospitalarios, podría identificar con precisión a pacientes en alto riesgo de recurrencia tumoral y anticipar la reaparición de la enfermedad. Si a esto se sumase la información que pueden proporcionar otros tipos de imágenes utilizadas en la evaluación de las pacientes con CM, como la RM y/o PET/CT, se podría lograr un enfoque aún más preciso para predecir los desenlaces clínicos en el CM-HER2.

- 5) Este estudio ha establecido un flujo de trabajo que puede aplicarse al estudio de distintas patologías oncológicas y a otras distintas áreas médicas, incorporando información biológica, clínica y de imágenes para desarrollar modelos radiómicos no solo diagnósticos sino también predictivos.
- 6) La aplicación de la radiómica en entornos reales brinda una perspectiva práctica que puede informar futuras investigaciones y enfoques clínicos más personalizados. A pesar de los desafíos metodológicos y técnicos que persisten, los resultados respaldan el potencial de la radiómica como una adición valiosa a la práctica clínica, mejorando la estratificación de pacientes y la predicción de desenlaces en el manejo del cáncer de mama HER2.
- 7) La formación de profesionales relacionados con la radiómica es un desafío crucial. Es necesario integrar las perspectivas de diversos profesionales de la salud involucrados en el diagnóstico por imágenes para facilitar la implementación de técnicas radiómicas en la práctica clínica.

Recomendaciones

- Se requieren más estudios observacionales (retrospectivos y prospectivos), multicéntricos e incluso ensayos clínicos, para evaluar la efectividad de los biomarcadores radiómicos. La evolución de la tecnología médica abre oportunidades para enriquecer el análisis radiómico, incluyendo la integración de múltiples modalidades de imagen, lo que puede llevar a una comprensión más profunda de la enfermedad y estrategias de tratamiento más efectivas.
- La implementación de redes sanitarias globales de aprendizaje rápido es esencial, permitiendo la integración completa de datos radiómicos con otra información del paciente (demográfica, biológica, etc.), tratamientos, resultados y estándares de imágenes. Esto facilitaría el desarrollo, mejora y validación de modelos de apoyo a la toma de decisiones clínicas, manteniendo la privacidad de los datos de los pacientes.
- El futuro podría presenciar la evaluación objetiva, cuantificable y probabilística en la radiología, gracias a la combinación de imágenes médicas en múltiples modalidades (TC, PET, RM) con la inteligencia artificial. Para lograrlo, es esencial que las especialidades médicas adopten la estandarización, automatización e intercambio de datos de imagen, integrándolos en la práctica clínica habitual para una caracterización precisa de los tumores y una medicina mucho más personalizada.

9. Bibliografía

- [1] Cook GJR, Siddique M, Taylor BP, Yip C, Chicklore S, Goh V. Radiomics in PET: Principles and applications. *Clin Transl Imaging* 2014;2:269–76. <https://doi.org/10.1007/S40336-014-0064-0/FIGURES/1>.
- [2] Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, De Jong EEC, Van Timmeren J, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:749–62. <https://doi.org/10.1038/NRCLINONC.2017.141>.
- [3] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, Van Stiphout RGPM, Granton P, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer* 2012;48:441–6. <https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2011.11.036>.
- [4] Murray JM, Kaissis G, Braren R, Kleesiek J. A primer on radiomics. *Radiologe* 2020;60:32–41. <https://doi.org/10.1007/S00117-019-00617-W/FIGURES/5>.
- [5] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology* 2015;278:563–77. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015151169>.
- [6] Kreit E, Mäthger LM, Hanlon RT, Dennis PB, Naik RR, Forsythe E, et al. Biological versus electronic adaptive

- coloration: how can one inform the other? *J R Soc Interface* 2013;10:20120601. <https://doi.org/10.1098/rsif.2012.0601>.
- [7] Zwanenburg A, Leger S, Vallières M, Löck S. Image biomarker standardisation initiative 2016.
- [8] Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJWL, Andrearczyk V, Apte A, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology* 2020;295:328. <https://doi.org/10.1148/RADIOL.2020191145>.
- [9] Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, et al. Introduction to Radiomics. *Journal of Nuclear Medicine* 2020;61:488. <https://doi.org/10.2967/JNUMED.118.222893>.
- [10] Willaime JMY, Turkheimer FE, Kenny LM, Aboagye EO. Quantification of intra-tumour cell proliferation heterogeneity using imaging descriptors of ¹⁸F fluorothymidine-positron emission tomography. *Phys Med Biol* 2013;58:187–203. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/2/187>.
- [11] Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, Parmar C, Grossmann P, Cavalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nature Communications* 2014 5:1 2014;5:1–9. <https://doi.org/10.1038/ncomms5006>.

- [12] Michallek F, Dewey M. Fractal analysis in radiological and nuclear medicine perfusion imaging: a systematic review. *Eur Radiol* 2014;24:60–9. <https://doi.org/10.1007/S00330-013-2977-9>.
- [13] el Naqa I, Grigsby PW, Apte A, Kidd E, Donnelly E, Khullar D, et al. Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes. *Pattern Recognit* 2009;42:1162.
<https://doi.org/10.1016/J.PATCOG.2008.08.011>.
- [14] Mena E, Taghipour M, Sheikhabaei S, Jha AK, Rahmim A, Solnes L, et al. Value of Intratumoral Metabolic Heterogeneity and Quantitative 18F-FDG PET/CT Parameters to Predict Prognosis in Patients With HPV-Positive Primary Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Clin Nucl Med* 2017;42:e227–34.
<https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001578>.
- [15] Ganeshan B, Miles KA. Quantifying tumour heterogeneity with CT. *Cancer Imaging* 2013;13:140.
<https://doi.org/10.1102/1470-7330.2013.0015>.
- [16] Aerts HJWL. Data science in radiology: a path forward. *Clin Cancer Res* 2018;24:532–4. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-2804>.

- [17] Murray JM, Kaissis G, Braren R, Kleesiek J. A primer on radiomics. *Radiologe* 2020;60:32–41. <https://doi.org/10.1007/S00117-019-00617-W/METRICS>.
- [18] Mackin D, Fave X, Zhang L, Fried D, Yang J, Brian Taylor, et al. Measuring computed tomography scanner variability of radiomics features. *Invest Radiol* 2015;50:757–65. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000180>.
- [19] He L, Huang Y, Ma Z, Liang C, Liang C, Liu Z. Effects of contrast-enhancement, reconstruction slice thickness and convolution kernel on the diagnostic performance of radiomics signature in solitary pulmonary nodule. *Sci Rep* 2016;6. <https://doi.org/10.1038/srep34921>.
- [20] Perrin T, Midya A, Yamashita R, Chakraborty J, Saidon T, Jarnagin WR, et al. Short-term reproducibility of radiomic features in liver parenchyma and liver malignancies on contrast-enhanced CT imaging. *Abdom Radiol N Y* 2018;43:3271–8. <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1600-6>.
- [21] Baeßler B, Weiss K, Santos DP dos. Robustness and reproducibility of radiomics in magnetic resonance imaging: a phantom study. *Invest Radiol* 2019;54:221–8. <https://doi.org/10.1097/rli.0000000000000530>.
- [22] German Cancer Consortium. Joint Imaging Platform n.d. <https://jip.dktk.dkfz.de/jiphomepage/> (accessed February 15, 2022).

- [23] van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, Hosny A, Aucoin N, Narayan V, et al. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype. *Cancer Res* 2017;77:e104–7. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-17-0339>.
- [24] Götz M, Nolden M, Maier-Hein K. MITK Phenotyping: an open-source toolchain for image-based personalized medicine with radiomics. *Radiother Oncol* 2019;131:108–11. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.11.021>.
- [25] Shafiq-Ul-Hassan M, Zhang GG, Latifi K, Ullah G, Hunt DC, Balagurunathan Y, et al. Intrinsic dependencies of CT radiomic features on voxel size and number of gray levels. *Med Phys* 2017;44:1050–62. <https://doi.org/10.1002/mp.12123>.
- [26] 3D Slicer image computing platform | 3D Slicer n.d. <https://www.slicer.org/> (accessed February 15, 2022).
- [27] ITK-SNAP Home n.d. <http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php> (accessed February 15, 2022).
- [28] The Medical Imaging Interaction Toolkit (MITK) - mitk.org n.d. [https://www.mitk.org/wiki/The_Medical_Imaging_Interaction_Toolkit_\(MITK\)](https://www.mitk.org/wiki/The_Medical_Imaging_Interaction_Toolkit_(MITK)) (accessed February 15, 2022).
- [29] Owens CA, Peterson CB, Tang C, Koay EJ, Yu W, Mackin DS, et al. Lung tumor segmentation methods: Impact on the uncertainty of radiomics features for non-small cell lung

- p cancer. PLoS One 2018;13.
-
- <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205003>
- .
-
- [30] Kleesiek J, Petersen J, Döring M, Maier-Hein K, Köthe U, Wick W, et al. Virtual raters for reproducible and objective assessments in radiology. Sci Rep 2016;6:1–11. <https://doi.org/10.1038/srep25007>.
- [31] Hosny A, Aerts HJ, Mak RH. Handcrafted versus deep learning radiomics for prediction of cancer therapy response. Lancet Digit Health 2019;1:e106–7. [https://doi.org/10.1016/s2589-7500\(19\)30062-7](https://doi.org/10.1016/s2589-7500(19)30062-7).
- [32] Nioche C, Orlhac F, Boughdad S, Reuze S, Goya-Outi J, Robert C, et al. LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity. Cancer Res 2018;78:4786–9. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0125>.
- [33] Sullivan DC, Obuchowski NA, Kessler LG, Raunig DL, Gatsonis C, Huang EP, et al. Metrology Standards for Quantitative Imaging Biomarkers. Radiology 2015;277:813–25. <https://doi.org/10.1148/RADIOL.2015142202>.
- [34] Bodalal Z, Trebeschi S, Nguyen-Kim TDL, Schats W, Beets-Tan R. Radiogenomics: bridging imaging and genomics. Abdom Radiol 2019;44:1960–84. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02028-w>.

- [35] Park JE, Park SY, Kim HJ, Kim HS. Reproducibility and generalizability in radiomics modeling: possible strategies in radiologic and statistical perspectives. *Korean J Radiol* 2019;20:1124–37. <https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0070>.
- [36] Rizzo S, Botta F, Raimondi S, Origgi D, Fanciullo C, Morganti AG, et al. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *Eur Radiol Exp* 2018;2:36. <https://doi.org/10.1186/s41747-018-0068-z>.
- [37] Haralick RM, Dinstein I, Shanmugam K. Textural Features for Image Classification. *IEEE Trans Syst Man Cybern* 1973;SMC-3:610–21. <https://doi.org/10.1109/TSMC.1973.4309314>.
- [38] Dasarathy B v., Holder EB. Image characterizations based on joint gray level—run length distributions. *Pattern Recognit Lett* 1991;12:497–502. [https://doi.org/10.1016/0167-8655\(91\)80014-2](https://doi.org/10.1016/0167-8655(91)80014-2).
- [39] Chu A, Sehgal CM, Greenleaf JF. Use of gray value distribution of run lengths for texture analysis. *Pattern Recognit Lett* 1990;11:415–9. [https://doi.org/10.1016/0167-8655\(90\)90112-F](https://doi.org/10.1016/0167-8655(90)90112-F).
- [40] Galloway MM. Texture analysis using gray level run lengths. *Computer Graphics and Image Processing* 1975;4:172–9. [https://doi.org/10.1016/S0146-664X\(75\)80008-6](https://doi.org/10.1016/S0146-664X(75)80008-6).

- [41] Thibault G, Fertil B, Navarro C, Pereira S, Cau P, Lévy N, et al. Texture indexes and gray level size zone matrix. Application to cell nuclei classification 2009:140--145.
- [42] Amadasun M, King R. Textural Features Corresponding to Textural Properties. IEEE Trans Syst Man Cybern 1989;19:1264–74. <https://doi.org/10.1109/21.44046>.
- [43] Rashidi HH, Tran NK, Betts EV, Howell LP, Green R. Artificial Intelligence and Machine Learning in Pathology: The Present Landscape of Supervised Methods. Acad Pathol 2019;6:2374289519873088. <https://doi.org/10.1177/2374289519873088>.
- [44] Forghani R, Savadjiev P, Chatterjee A, Muthukrishnan N, Reinhold C, Forghani B. Radiomics and Artificial Intelligence for Biomarker and Prediction Model Development in Oncology. Comput Struct Biotechnol J 2019;17:995–1008. <https://doi.org/10.1016/J.CSBJ.2019.07.001>.
- [45] Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther 2001;69:89–95. <https://doi.org/10.1067/MCP.2001.113989>.
- [46] Langs G, Röhrich S, Hofmanninger J, Prayer F, Pan J, Herold C, et al. Machine learning: from radiomics to discovery and

- routine. Radiologe 2018;58:1.
<https://doi.org/10.1007/S00117-018-0407-3>.
- [47] Oskarsson T, Batlle E, Massagué J. Metastatic stem cells: sources, niches, and vital pathways. Cell Stem Cell 2014;14:306–21.
<https://doi.org/10.1016/J.STEM.2014.02.002>.
- [48] McGranahan N, Swanton C. Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future. Cell 2017;168:613–28. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2017.01.018>.
- [49] Reid MA, Sanderson SM, Locasale JW. Cancer Metabolism. Abeloff's Clinical Oncology. 6th ed., Elsevier; 2020, p. 127-138.e4. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47674-4.00009-8>.
- [50] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2021;71:209–49. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21660>.
- [51] Organization WH. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. World Health Organization; 2020.
- [52] World Health Organization IA for R on C. Cancer Today n.d. <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers> (accessed February 13, 2022).

- [53] World Health Organization. Cáncer - Fact sheets. Fact Sheets 2021. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (accessed February 13, 2022).
- [54] The global challenge of cancer. *Nature Cancer* 2020 1:1 2020;1:1–2. <https://doi.org/10.1038/s43018-019-0023-9>.
- [55] Peters JM, Gonzalez FJ. The Evolution of Carcinogenesis. *Toxicological Sciences* 2018;165:272. <https://doi.org/10.1093/TOXSCI/KFY184>.
- [56] Malumbres M. Control of the Cell Cycle. *Abeloff's Clinical Oncology*. 6th ed., Elsevier; 2020, p. 56-73.e5. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47674-4.00004-9>.
- [57] Hanrahan AJ, Iyer G, Solit DB. Intracellular Signaling. *Abeloff's Clinical Oncology*. 6th ed., Elsevier; 2020, p. 24-46.e12. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47674-4.00002-5>.
- [58] US Food and Drug Administration. Cellular & Gene Therapy Products | FDA 2021. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products> (accessed February 13, 2022).
- [59] Lin G, Keshari KR, Park JM. Cancer Metabolism and Tumor Heterogeneity: Imaging Perspectives Using MR Imaging and Spectroscopy. *Contrast Media Mol Imaging* 2017;2017. <https://doi.org/10.1155/2017/6053879>.
- [60] O'Neill AC, Alessandrino F, Tirumani SH, Ramaiya NH. Hallmarks of Cancer in the Reading Room: A Guide for

- Radiologists. *AJR Am J Roentgenol* 2018;211:470–84. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.19425>.
- [61] Dagogo-Jack I, Shaw AT. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:81–94. <https://doi.org/10.1038/NRCLINONC.2017.166>.
- [62] Mroz EA, Tward AD, Pickering CR, Myers JN, Ferris RL, Rocco JW. High intratumor genetic heterogeneity is related to worse outcome in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 2013;119:3034–42. <https://doi.org/10.1002/CNCR.28150>.
- [63] Samanta D, Semenza GL. Metabolic adaptation of cancer and immune cells mediated by hypoxia-inducible factors. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2018;1870:15–22. <https://doi.org/10.1016/J.BBCAN.2018.07.002>.
- [64] Sala E, Mema E, Himoto Y, Veeraraghavan H, Brenton JD, Snyder A, et al. Unravelling tumour heterogeneity using next-generation imaging: radiomics, radiogenomics, and habitat imaging. *Clin Radiol* 2017;72:3–10. <https://doi.org/10.1016/J.CRAD.2016.09.013>.
- [65] Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, Sahani D v., Pickhardt PJ. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges. *Radiographics* 2017;37:1483–503. <https://doi.org/10.1148/RG.2017170056>.

- [66] Tixier F, le Rest CC, Hatt M, Albarghach N, Pradier O, Metges JP, et al. Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline 18F-FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer. *J Nucl Med* 2011;52:369–78. <https://doi.org/10.2967/JNUMED.110.082404>.
- [67] Perou CM, Sørile T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Ress CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747–52. <https://doi.org/10.1038/35021093>.
- [68] World Health Organization. Breast cancer - Fact sheets 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer> (accessed February 13, 2022).
- [69] Bevers T, El-Serag H, Hanash S, Thrift AP, Tsai K, Maresso KC, et al. Screening and Early Detection. *Abeloff's Clinical Oncology*. 6th ed., Elsevier; 2020, p. 375-398.e7. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47674-4.00023-2>.
- [70] Gray RH, Gruber DM, Sator MO, Huber JC. Hormone replacement therapy and breast cancer (multiple letters) [5]. *Lancet* 1997;350:1627–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)64043-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)64043-3).
- [71] King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003;302:643–6. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1088759>.

- [72] Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA* 2011;306:1884–90. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2011.1590>.
- [73] Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4:579–91. <https://doi.org/10.1038/NRC1408>.
- [74] Gray RH, Gruber DM, Sator MO, Huber JC. Hormone replacement therapy and breast cancer (multiple letters) [5]. *Lancet* 1997;350:1627–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)64043-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)64043-3).
- [75] Farhat GN, Cummings SR, Chlebowski RT, Parimi N, Cauley JA, Rohan TE, et al. Sex Hormone Levels and Risks of Estrogen Receptor–Negative and Estrogen Receptor–Positive Breast Cancers. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2011;103:562. <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJR031>.
- [76] U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Definition of mammary gland - NCI Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute n.d. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/mammary-gland> (accessed February 14, 2022).
- [77] Henry NL, Shah PD, Haider I, Freer PE, Jaggi R, Sabel MS. *Cancer of the Breast. Abeloff's Clinical Oncology*. 6th ed.,

- Elsevier; 2020, p. 1560-1603.e12.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47674-4.00088-8>.
- [78] Colomer R, Montero S, Ropero S, Menéndez J, Cortés Funesa H, Solanas M, et al. El oncogén HER2 como ejemplo del progreso diagnóstico y terapéutico en cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mamar* 2001;14:8–19.
- [79] Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells* 1998;16:413–28.
<https://doi.org/10.1002/STEM.160413>.
- [80] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:182–91.
<https://doi.org/10.1126/SCIENCE.3798106>.
- [81] Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, Esteva FJ, et al. Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36:2804–7.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2018.79.2713>.
- [82] Michel LL, Hartkopf AD, Fasching PA, Kolberg HC, Hadji P, Tesch H, et al. Progression-Free Survival and Overall Survival

- in Patients with Advanced HER2-Positive Breast Cancer Treated with Trastuzumab Emtansine (T-DM1) after Previous Treatment with Pertuzumab. *Cancers (Basel)* 2020;12:1–15. <https://doi.org/10.3390/CANCERS12103021>.
- [83] Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007;357:39–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMRA043186>.
- [84] Vaidyanathan R, Soon RH, Zhang P, Jiang K, Lim CT. Cancer diagnosis: from tumor to liquid biopsy and beyond. *Lab Chip* 2018;19:11–34. <https://doi.org/10.1039/C8LC00684A>.
- [85] Rembielak A, Green M, Saleem A, Price P. Diagnostic and therapeutic imaging in oncology. *Medicine* 2016;44:6–9. <https://doi.org/10.1016/J.MPMED.2015.10.010>.
- [86] National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer Screening and Diagnosis. NCCN Guidelines 2021. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1421> (accessed February 19, 2022).
- [87] Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer* 2013;108:2205–40. <https://doi.org/10.1038/BJC.2013.177>.
- [88] Nelson HD, Cantor A, Humphrey L, Fu R, Pappas M, Daeges M, et al. Screening for Breast Cancer. *Evidence Syntheses* 2016;124:1–277.

- [89] Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, Caumo F, Pellegrini M, Brunelli S, et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol* 2013;14:583–9. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70134-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70134-7).
- [90] Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19:77–102. <https://doi.org/10.6004/JNCCN.2021.0001>.
- [91] Balleyguier C, Ayadi S, van Nguyen K, Vanel D, Dromain C, Sigal R. BIRADS classification in mammography. *Eur J Radiol* 2007;61:192–4. <https://doi.org/10.1016/J.EJRAD.2006.08.033>.
- [92] Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67:93–9. <https://doi.org/10.3322/caac.21388>.
- [93] Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Archiv* 2018 472:5 2018;472:697–703. <https://doi.org/10.1007/S00428-018-2301-9>.

- [94] Cancer Research UK n.d. <https://www.cancerresearchuk.org/> (accessed February 20, 2022).
- [95] NIH (National Cancer Institute). SEER Registrar Staging Assistant (SEER*RSA). Summary Stage 2018 Coding Manual v21 2021. <https://staging.seer.cancer.gov/> (accessed February 15, 2022).
- [96] European Commission Initiative on Breast Cancer | ECIBC n.d. <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/> (accessed February 20, 2022).
- [97] National Cancer Institute, Board PATE. Breast Cancer Treatment (PDQ®). PDQ Cancer Information Summaries 2021:1–5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65969/> (accessed February 26, 2022).
- [98] NCI. Definition of oncology - NCI Dictionary of Cancer Terms. National Cancer Institute n.d. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/oncology> (accessed December 29, 2022).
- [99] Selby P, Popescu R, Lawler M, Butcher H, Costa A. The Value and Future Developments of Multidisciplinary Team Cancer Care. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019;39:332–40. https://doi.org/10.1200/EDBK_236857.
- [100] WHO. Cancer. World Health Organization - Key Facts 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (accessed December 29, 2022).

- [101] Prades J, Remue E, van Hoof E, Borrás JM. Is it worth reorganising cancer services on the basis of multidisciplinary teams (MDTs)? A systematic review of the objectives and organisation of MDTs and their impact on patient outcomes. *Health Policy (New York)* 2015;119:464–74. <https://doi.org/10.1016/J.HEALTHPOL.2014.09.006>.
- [102] Braun M, Bleher H, Hummel P. A Leap of Faith: Is There a Formula for “Trustworthy” AI? *Hastings Center Report* 2021;51:17–22. <https://doi.org/10.1002/HAST.1207>.
- [103] Martinho A, Kroesen M, Chorus C. A healthy debate: Exploring the views of medical doctors on the ethics of artificial intelligence. *Artif Intell Med* 2021;121:102190. <https://doi.org/10.1016/J.ARTMED.2021.102190>.
- [104] Mazurowski MA. Artificial Intelligence in Radiology: Some Ethical Considerations for Radiologists and Algorithm Developers. *Acad Radiol* 2020;27:127–9. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2019.04.024>.
- [105] Cárcamo Ibarra PM, López González UA, Esteban Hurtado A, Orrego Castro N, Díez Domingo S. Exploring the opinion of Spanish medical specialists about the usefulness of radiomics in oncology. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2023;42. <https://doi.org/10.1016/J.REMNIE.2023.02.008>.
- [106] Sahai H, Khurshid A. Formulae and tables for the determination of sample sizes and power in clinical trials for

- testing differences in proportions for the two-sample design: A review. Stat Med 1996;15:1–21. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19960115\)15:1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19960115)15:1).
- [107] Caresia Aroztegui AP, García Vicente AM, Alvarez Ruiz S, Delgado Bolton RC, Orcajo Rincon J, Garcia Garzon JR, et al. 18F-FDG PET/CT in breast cancer: Evidence-based recommendations in initial staging. Tumor Biology 2017;39:1–23. <https://doi.org/10.1177/1010428317728285>.
- [108] Aide N, Salomon T, Blanc-Fournier C, Grellard JM, Levy C, Lasnon C. Implications of reconstruction protocol for histological characterisation of breast cancers using FDG-PET radiomics. EJNMMI Res 2018;8:1–11. <https://doi.org/10.1186/S13550-018-0466-5/FIGURES/6>.
- [109] Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 1.2017. Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2017;15:433–51. <https://doi.org/10.6004/JNCCN.2017.0044>.
- [110] Kumar V, Gu Y, Basu S, Berglund A, Eschrich SA, Schabath MB, et al. Radiomics: the process and the challenges. Magn Reson Imaging 2012;30:1234–48. <https://doi.org/10.1016/J.MRI.2012.06.010>.
- [111] Cook GJR, Azad G, Owczarczyk K, Siddique M, Goh V. Challenges and Promises of PET Radiomics. Int J Radiat

- Oncol Biol Phys 2018;102:1083–9.
<https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2017.12.268>.
- [112] Cárcamo Ibarra PM, López González UA, Esteban Hurtado A, Navas de la Cruz MA, Asensio Valero L, Díez Domingo S. Progress and current utility of radiomics in PET/CT study of non-metastatic breast cancer: A systematic review. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)* 2022.
<https://doi.org/10.1016/J.REMNIE.2022.11.001>.
- [113] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372. <https://doi.org/10.1136/BMJ.N71>.
- [114] QUADAS-2 | Bristol Medical School: Population Health Sciences | University of Bristol n.d.
<https://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/quadas/quadas-2/> (accessed August 23, 2023).
- [115] Acar E, Turgut B, Yiğit S, Kaya GC. Comparison of the volumetric and radiomics findings of 18F-FDG PET/CT images with immunohistochemical prognostic factors in local/locally advanced breast cancer. *Nucl Med Commun* 2019;40:764–72.
<https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000001019>.

- [116] Antunovic L, Gallivanone F, Sollini M, Sagona A, Invento A, Manfrinato G, et al. [18F]FDG PET/CT features for the molecular characterization of primary breast tumors. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2017 44:12 2017;44:1945–54. <https://doi.org/10.1007/S00259-017-3770-9>.
- [117] Yoon HJ, Kim Y, Kim BS. Intratumoral metabolic heterogeneity predicts invasive components in breast ductal carcinoma in situ. *European Radiology* 2015 25:12 2015;25:3648–58. <https://doi.org/10.1007/S00330-015-3761-9>.
- [118] Groheux D, Majdoub M, Tixier F, Le Rest CC, Martineau A, Merlet P, et al. Do clinical, histological or immunohistochemical primary tumour characteristics translate into different 18F-FDG PET/CT volumetric and heterogeneity features in stage II/III breast cancer? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1682–91. <https://doi.org/10.1007/S00259-015-3110-X/FIGURES/4>.
- [119] Yang Z, Sun Y, Xu X, Zheng Y, Zhang J, Xue J, et al. The assessment of estrogen receptor status and its intratumoral heterogeneity in patients with breast cancer by using 18F-fluoroestradiol PET/CT. *Clin Nucl Med* 2017;42:421–7. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001587>.
- [120] Ha S, Park S, Bang JI, Kim EK, Lee HY. Metabolic Radiomics for Pretreatment 18F-FDG PET/CT to Characterize Locally

- Advanced Breast Cancer: Histopathologic Characteristics, Response to Neoadjuvant Chemotherapy, and Prognosis. *Scientific Reports* 2017 7:1 2017;7:1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01524-7>.
- [121] Garcia-Vicente AM, Molina D, Pérez-Beteta J, Amo-Salas M, Martínez-González A, Bueno G, et al. Textural features and SUV-based variables assessed by dual time point 18F-FDG PET/CT in locally advanced breast cancer. *Ann Nucl Med* 2017;31:726–35. <https://doi.org/10.1007/S12149-017-1203-2/FIGURES/5>.
- [122] Yoon HJ, Kim Y, Chung J, Kim BS. Predicting neo-adjuvant chemotherapy response and progression-free survival of locally advanced breast cancer using textural features of intratumoral heterogeneity on F-18 FDG PET/CT and diffusion-weighted MR imaging. *Breast J* 2019;25:373–80. <https://doi.org/10.1111/TBJ.13032>.
- [123] Cheng L, Zhang J, Wang Y, Xu X, Zhang Y, Zhang Y, et al. Textural features of 18F-FDG PET after two cycles of neoadjuvant chemotherapy can predict pCR in patients with locally advanced breast cancer. *Annals of Nuclear Medicine* 2017 31:7 2017;31:544–52. <https://doi.org/10.1007/S12149-017-1184-1>.
- [124] Lee H, Lee DE, Park S, Kim TS, Jung SY, Lee S, et al. Predicting response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: Combined statistical modeling using

- clinicopathological factors and FDG PET/CT texture parameters. Clin Nucl Med 2019;44:21–9. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002348>.
- [125] Groheux D, Martineau A, Teixeira L, Espié M, de Cremoux P, Bertheau P, et al. 18FDG-PET/CT for predicting the outcome in ER+/HER2- breast cancer patients: Comparison of clinicopathological parameters and PET image-derived indices including tumor texture analysis. Breast Cancer Research 2017;19:1–10. <https://doi.org/10.1186/S13058-016-0793-2/TABLES/3>.
- [126] Mérida De La Torre FJ, Moreno Campoy EE, Martos Crespo F. Impacto de la aplicación de un protocolo para el uso adecuado y seguro de marcadores tumorales. Med Clin (Barc) 2015;145:526–8. <https://doi.org/10.1016/J.MEDCLI.2015.04.031>.
- [127] Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2014;106. <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJU124>.
- [128] Mackin D, Fave X, Zhang L, Fried D, Yang J, Brian Taylor, et al. Measuring computed tomography scanner variability of radiomics features. Invest Radiol 2015;50:757–65. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000180>.

- [129] Shafiq-Ul-hassan M, Zhang GG, Latifi K, Ullah G, Hunt DC, Balagurunathan Y, et al. Intrinsic dependencies of CT radiomic features on voxel size and number of gray levels. *Med Phys* 2017;44:1050–62. <https://doi.org/10.1002/MP.12123>.
- [130] Tokodi M, Kovács A, Maurovich-Horvat P. Radiomics in cardiovascular imaging: principles and clinical implications. *Machine Learning in Cardiovascular Medicine* 2021:281–310. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820273-9.00012-9>.
- [131] Matheny ME, Whicher D, Thadaney Israni S. Artificial Intelligence in Health Care: A Report From the National Academy of Medicine. *JAMA* 2020;323:509–10. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2019.21579>.
- [132] Tractnig S. The shift in paradigm to precision medicine in imaging: International initiatives for the promotion of imaging biomarkers. *Imaging Biomarkers: Development and Clinical Integration* 2016:1–7. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43504-6_1/COVER.
- [133] Martí Bonmatí L, Alberich-Bayarri A, García-Martí G, Sanz Requena R, Pérez Castillo C, Carot Sierra JM, et al. Biomarcadores de imagen, imagen cuantitativa y bioingeniería. *Radiologia* 2012;54:269–78. <https://doi.org/10.1016/J.RX.2010.12.013>.

- [134] Panch T, Mattie H, Celi LA. The “inconvenient truth” about AI in healthcare. *NPJ Digit Med* 2019;2. <https://doi.org/10.1038/S41746-019-0155-4>.
- [135] Pinto dos Santos D, Giese D, Brodehl S, Chon SH, Staab W, Kleinert R, et al. Medical students’ attitude towards artificial intelligence: a multicentre survey. *Eur Radiol* 2019;29:1640–6. <https://doi.org/10.1007/S00330-018-5601-1/FIGURES/2>.
- [136] Rijo-Cedeño J, Mucientes J, Álvarez O, Royuela A, Seijas Marcos S, Romero J, et al. Metabolic tumor volume and total lesion glycolysis as prognostic factors in head and neck cancer: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2020;42:3744–54. <https://doi.org/10.1002/HED.26461>.
- [137] Harding-Theobald E, Louissaint J, Maraj B, Cuaresma E, Townsend W, Mendiratta-Lala M, et al. Systematic review: Radiomics for the Diagnosis and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:890. <https://doi.org/10.1111/APT.16563>.
- [138] Zhang C, de A. F. Fonseca L, Shi Z, Zhu C, Dekker A, Bermejo I, et al. Systematic review of radiomic biomarkers for predicting immune checkpoint inhibitor treatment outcomes. *Methods* 2021;188:61–72. <https://doi.org/10.1016/J.YMETH.2020.11.005>.

- [139] Quantitative Imaging Biomarkers Alliance | RSNA n.d.
<https://www.rsna.org/research/quantitative-imaging-biomarkers-alliance> (accessed December 31, 2022).
- [140] Obermeyer Z, Emanuel EJ. Predicting the Future — Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine. *N Engl J Med* 2016;375:1216. <https://doi.org/10.1056/NEJMP1606181>.
- [141] Choudhury A, Elkefi S. Acceptance, initial trust formation, and human biases in artificial intelligence: Focus on clinicians. *Front Digit Health* 2022;4. <https://doi.org/10.3389/FDGT.2022.966174>.
- [142] Blease C, Kaptchuk TJ, Bernstein MH, Mandl KD, Halamka JD, Desroches CM. Artificial Intelligence and the Future of Primary Care: Exploratory Qualitative Study of UK General Practitioners' Views. *J Med Internet Res* 2019;21(3):E12802 <https://www.jmir.org/2019/3/E12802> 2019;21:e12802. <https://doi.org/10.2196/12802>.
- [143] Zerilli J, Bhatt U, Weller A. How transparency modulates trust in artificial intelligence. *Patterns* 2022;3:100455. <https://doi.org/10.1016/J.PAT.2022.100455>.
- [144] Orlhac F, Boughdad S, Philippe C, Stalla-Bourdillon H, Nioche C, Champion L, et al. A Postreconstruction Harmonization Method for Multicenter Radiomic Studies in PET. *Journal of Nuclear Medicine* 2018;59:1321–8. <https://doi.org/10.2967/JNUMED.117.199935>.

- [145] Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:328–54. <https://doi.org/10.1007/S00259-014-2961-X>.
- [146] Antunovic L, De Sanctis R, Cozzi L, Kirienko M, Sagona A, Torrisi R, et al. PET/CT radiomics in breast cancer: promising tool for prediction of pathological response to neoadjuvant chemotherapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2019 46:7 2019;46:1468–77. <https://doi.org/10.1007/S00259-019-04313-8>.
- [147] Moscoso A, Ruibal Á, Domínguez-Prado I, Fernández-Ferreiro A, Herranz M, Albaina L, et al. Texture analysis of high-resolution dedicated breast 18 F-FDG PET images correlates with immunohistochemical factors and subtype of breast cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2017 45:2 2017;45:196–206. <https://doi.org/10.1007/S00259-017-3830-1>.
- [148] Ciapponi A. QUADAS-2: instrumento para la evaluación de la calidad de estudios de precisión diagnóstica. *Evidencia, Actualizacion En La Práctica Ambulatoria* 2015;18. <https://doi.org/10.51987/EVIDENCIA.V18I1.6341>.
- [149] Sangrador CO, Orejas G. EDUCACION CONTINUADA Epidemiología y metodología científica aplicada a la pediatría (IV): Pruebas diagnósticas 1999;50.

- [150] Hatt M, Tixier F, Pierce L, Kinahan PE, Le Rest CC, Visvikis D. Characterization of PET/CT images using texture analysis: the past, the present... any future? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:151–65. <https://doi.org/10.1007/S00259-016-3427-0>.
- [151] Martí-Bonmatí L. Introduction to the stepwise development of imaging biomarkers. *Imaging Biomarkers: Development and Clinical Integration* 2016:9–27. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43504-6_2/COVER.
- [152] Leijenaar RTH, Nalbantov G, Carvalho S, Van Elmpt WJC, Troost EGC, Boellaard R, et al. The effect of SUV discretization in quantitative FDG-PET Radiomics: the need for standardized methodology in tumor texture analysis. *Sci Rep* 2015;5. <https://doi.org/10.1038/SREP11075>.
- [153] Cáncer de mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 n.d. <https://seom.org/125-Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%ABlico%20-%20Patolog%C3%ADas/cancer-de-mama> (accessed August 25, 2023).
- [154] Pinto AE, André S, Pereira T, Nóbrega S, Soares J. C-erbB-2 oncoprotein overexpression identifies a subgroup of estrogen receptor positive (ER+) breast cancer patients with poor prognosis. *Ann Oncol* 2001;12:525–33. <https://doi.org/10.1023/A:1011163211802>.

- [155] Tran HA, Loi S, Haydon A, Schwarz M. Continuous inappropriate use of serum tumour markers [2] (multiple letters). Intern Med J 2005;35:640–1. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2005.00938.x>.
- [156] Utrillas-Martínez AC, del Val-Gil JM, López-Bañeres MF, Rebollo-López J, Minguillón-Serrano A, González-Penabad M, et al. ¿Resultan útiles los marcadores tumorales CEA y CA 15.3 en el seguimiento del cáncer de mama? Revisión de 196 casos. Cir Esp 2003;74:139–43. [https://doi.org/10.1016/S0009-739X\(03\)72208-8](https://doi.org/10.1016/S0009-739X(03)72208-8).
- [157] Loi S, Haydon AMM, Shapiro J, Schwarz MA, Schneider HG. Towards evidence-based use of serum tumour marker requests: an audit of use in a tertiary hospital. Intern Med J 2004;34:545–50. <https://doi.org/10.1111/J.1445-5994.2004.00671.X>.
- [158] Kumar Tyagi N, Dhesy-Thind S. Clinical practice guidelines in breast cancer. Curr Oncol 2018;25:S151–60. <https://doi.org/10.3747/CO.25.3729>.
- [159] Mimica X, Acevedo F, Oddo D, Ibáñez C, Medina L, Kalergis A, et al. Evaluación del valor pronóstico de la relación neutrófilos/linfocitos en cáncer de mama de subtipos agresivos. Rev Med Chil 2016;144:691–6. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872016000600001>.

- [160] Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Puztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 Receptor and Breast Cancer: Ten Years of Targeted Anti-HER-2 Therapy and Personalized Medicine. *Oncologist* 2009;14:320–68. <https://doi.org/10.1634/THEONCOLOGIST.2008-0230>.
- [161] Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med* 2010;7. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1000279>.
- [162] Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B, et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol* 2013;14:1067–76. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70387-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70387-5).
- [163] Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med* 2017;377:1836–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1701830>.
- [164] Sestak I, Dowsett M, Zabaglo L, Lopez-Knowles E, Ferree S, Cowens JW, et al. Factors predicting late recurrence for

- estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1504–11. <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJT244>.
- [165] Cáncer de mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 n.d. <https://seom.org/125-Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%ABlico%20-%20Patolog%C3%ADas/cancer-de-mama> (accessed August 25, 2023).
- [166] Rueda OM, Sammut SJ, Seoane JA, Chin SF, Caswell-Jin JL, Callari M, et al. Dynamics of breast-cancer relapse reveal late-recurring ER-positive genomic subgroups. *Nature* 2019;567:399–404. <https://doi.org/10.1038/S41586-019-1007-8>.

10. Material anexo

Anexo 1. Parámetros radiómicos relacionados con la textura

Abreviaciones	Nombre
GLCM	Grey level co-occurrence matrix
NGLDM	Neighborhood grey-level different matrix
GLRLM	Grey level run length matrix
SRE	Short run emphasis
LRE	Long run emphasis
LGRE	Low grey level run emphasis
HGRE	High grey level run emphasis
SRLGE	Short run low grey level run emphasis
SRHGE	Short run high grey level run emphasis
LRLGE	Long run low grey level run emphasis
LRHGE	Long run high grey level run emphasis
GLNU	Grey level non-uniformity
RLNU	Run length non-uniformity
RP	Run percentage
GLZLM	Grey level zone length matrix
SZE	Short zone emphasis
LZE	Long zone emphasis
LGZE	Low grey level zone emphasis
HGZE	High grey level zone emphasis
SZLGE	Short zone low grey level zone emphasis
SZHGE	Short zone high grey level zone emphasis
LZLGE	Long zone low grey level zone emphasis
LZHGE	Long zone high grey level zone emphasis

Anexo 2. Clasificación TNM del cáncer de mama

Tamaño	
Tx	no es posible evaluar el tamaño del tumor
Tis	cáncer pre invasivo. Las células cancerosas se encuentran en los conductos mamarios y no han empezado a extenderse al tejido mamario circundante.
T1	el tumor mide 2 centímetros (cm) o menos. Se divide en 4 categorías
T1mi	el tumor mide 0,1 cm o menos
T1a	el tumor mide más de 0,1 cm, pero no más de 0,5 cm
T1b	el tumor mide más de 0,5 cm, pero no más de 1 cm
T1c	el tumor mide más de 1 cm, pero no más de 2 cm
T2	el tumor mide más de 2 cm, pero no más de 5 centímetros.
T3	el tumor tiene más de 5 cm de diámetro
T4	se divide en 4 categorías
T4a	el tumor se ha extendido a la pared
T4b	el tumor se ha extendido a la piel
T4c	el tumor se ha extendido a la piel y la pared torácica
T4d	carcinoma inflamatorio*
Compromiso ganglionar	
pNx	los ganglios no pueden ser evaluados
pN0	no hay células cancerosas en ningún ganglio o sólo hay células tumorales aisladas**
pN1	se divide en 4 categorías
pN1mi	<i>uno o más ganglios linfáticos contienen áreas de células cancerosas mayores de 0,2 mm o contienen más de 200 células cancerosas, pero son menores de 2 mm.</i>
pN1a	<i>Afectación de 1 a 3 ganglios linfáticos y al menos uno de ellos es mayor de 2 mm.</i>
pN1b	<i>Afectación de los ganglios mamarios internos</i>
pN1c	<i>Afectación de 1 a 3 ganglios linfáticos de la axila y mamarios internos</i>
pN2	Se divide en 2 categorías

pN2a	<i>Afectación de 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, y al menos una es mayor de 2 mm</i>
pN2b	<i>Afectación clínica de ganglios mamarios internos (palpables) sin afectación de axila</i>
pN3	Se divide en 3 categorías
pN3a	<i>Afectación en 10 o más ganglios linfáticos de la axila, al menos uno de ellos mayor de 2 mm, o afectación de ganglios subclaviculares</i>
pN3b	<i>Afectación de ganglios linfáticos axilares y retroesternales</i>
pN3c	<i>Afectación de ganglios supraclaviculares</i>
cNx	no es posible evaluar los ganglios linfáticos
cN0	no hay signos de cáncer en los ganglios linfáticos tras la exploración física
cN1	Afectación de uno o más ganglios axilares
cN1mi	Cuando las células cancerosas de los ganglios linfáticos son muy pequeñas y sólo pueden verse con un microscopio (son mayores de 0,2 mm, pero menores de 2 mm)
cN2	Se divide en 2 categorías
cN2a	<i>Los ganglios axilares están adheridos a otras zonas de la mama, como el músculo</i>
cN2b	<i>Afectación de los ganglios mamarios internos sin afectación axilar</i>
cN3	Se divide en 3 categorías
cN3a	<i>Afectación de ganglios subclaviculares</i>
cN3b	<i>Afectación de ganglios axilares y del esternón</i>
cN3c	<i>Afectación de ganglios supraclaviculares</i>

Presencia de metástasis	
M0	Sin signos de que el cáncer se haya extendido
cMo(i+)	Sin signos del cáncer en la exploración física ni en las pruebas de imagen, pero se detectan células malignas mediante pruebas de laboratorio (en sangre, médula ósea o ganglios linfáticos distantes)
cM1	Extensión del cáncer a otra parte del cuerpo y se evidencia en la exploración médica
pM1	Cualquier cáncer que mide más de 0,2 mm y se ha extendido a otra parte del cuerpo, confirmado mediante una biopsia, tras una cirugía y las exploraciones médicas

Anexo 3. Encuesta radiómica

El objetivo de las siguientes preguntas es explorar la opinión y conocimientos generales de los adjuntos y residentes de especialidades médicas asociadas a los comités de oncología (Oncología, Radiodiagnóstico y Medicina Nuclear, Radioterapia y Anatomía Patológica) acerca de la Radiómica como campo de investigación emergente. La encuesta te tomará no más de 5-10 minutos y forma parte de una tesis doctoral llevada a cabo desde la Universidad de Valencia. Los resultados obtenidos serán utilizados con fines de investigación y publicación científica, tras ser analizados de forma cualitativa y cuantitativa. Dado que la participación es anónima, no se incluirán datos identificativos en las posibles publicaciones derivadas del estudio. El proyecto se realizará siguiendo los criterios éticos internacionales recogidos en la Declaración de Helsinki.

Si estás de acuerdo con los fines de la investigación, consideras que ha recibido información suficiente y quieres participar en el proyecto, te damos las gracias por colaborar con el mismo. Con la cumplimentación del formulario otorgas tu consentimiento para la participación en el estudio. La encuesta es totalmente anónima y las respuestas serán tratadas respetando siempre la Ley de Protección de Datos.

DATOS PERSONALES	
Fecha de Nacimiento	
Sexo	Mujer, hombre, otro (prefiero no decirlo)
¿Cuál es tu nivel de especialización?	Residente, Adjunto, Otro
Si eres residente, cuál es tu año de residencia actual (2021)	
Tu especialidad actual es (2021)	Oncología, Radiodiagnóstico, Medicina Nuclear, Radioterapia, Anatomía patológica,

	Hematología, Radiofísica, otra.
Indique la CCAA en la que estás trabajando actualmente	

CONOCIMIENTOS SOBRE RADIÓMICA	
¿Qué es la radiómica? (respuesta correcta = a)	a) Campo de investigación que usa métodos de inteligencia artificial para generar modelos predictivos basados en el análisis de datos radiológicos b) Campo de la medicina que afirma que las enfermedades pueden ser diagnosticadas y tratadas con energía similar a las ondas de radio c) Campo de investigación que usa métodos de inteligencia artificial para generar diagnósticos clínicos para sustituir los métodos de diagnóstico por imagen actuales d) No lo sé
¿Qué es un biomarcador de imagen? (respuesta correcta = a)	a) Parámetros cuantitativos extraídos computacionalmente de imágenes médicas b) Sustancia utilizada como indicador de un estado biológico (fisiológico) c) Sustancia utilizada para transportar átomos radiactivos y generar imágenes radiológicas d) No lo sé
Seleccione cuál(es) son las aplicaciones clínicas de la radiómica (respuesta correcta = b)	a) Esterilización de material quirúrgico y equipos técnicos de los servicios de imagenología b) Búsqueda de nuevos marcadores pronósticos para enfermedades oncológicas c) Detectar nuevos factores de riesgo para enfermedades oncológicas d) No lo sé

Señale la alternativa correcta: <i>(respuesta correcta = c)</i>	a) La radiómica tiene un uso exclusivamente diagnóstico b) La radiómica tiene utilidad tanto para el diagnóstico como para seleccionar un tratamiento c) La radiómica sirve para predecir el riesgo de enfermar, tiene utilidad para el diagnóstico y la elección del tratamiento. d) Ninguna es correcta
¿Qué es un biobanco de imágenes? <i>(respuesta correcta = a)</i>	a) Un repositorio estructurado de imágenes digitales asociadas con episodios clínicos y sus metadatos b) Es un establecimiento que almacena y distribuye material fotográfico de elementos biológicos c) Una unidad de apoyo a la investigación en medicina clínica que utiliza materiales amigables con el medioambiente para la producción de imágenes médicas d) No lo sé

OPINIÓN SOBRE RADIÓMICA	
¿Qué opinas sobre la afirmación: "la inteligencia artificial puede ayudar a mejorar la precisión de los diagnósticos clínicos de cáncer y otras enfermedades"?	R. Escala lineal del 1 (completamente en desacuerdo) al 5 (completamente de acuerdo)
¿Qué tan frecuentemente has utilizado la radiómica en tu práctica clínica habitual?	a) Nunca b) Ocasionalmente c) Habitualmente d) No sé si la he utilizado en algún momento
¿Qué tan de acuerdo estas	R. Escala lineal del 1 (completamente en

con incorporar el uso de tecnologías como la inteligencia artificial en la práctica clínica habitual de tu especialidad?	desacuerdo) al 5 (completamente de acuerdo)
¿Qué opinas sobre la frase: "la inteligencia artificial puede facilitar el trabajo de los médicos y mejorar su efectividad en la práctica diaria"?	R. Escala lineal del 1 (completamente en desacuerdo) al 5 (completamente de acuerdo)
¿Qué tan probable es que la inteligencia artificial pueda reemplazar al personal médico en sus labores asistenciales en un futuro próximo?	R. Escala lineal del 1 (completamente en desacuerdo) al 5 (completamente de acuerdo)
¿Cuál cree que sea la principal desventaja en el uso de la radiómica y otras tecnologías de inteligencia artificial en medicina?	Respuesta abierta

Anexo 4. Aplicación de la lista de verificación PRISMA 2020* a la Revisión Sistemática

Sección/tema	Ítem	Estado	Ítem de la lista de verificación
TÍTULO			
Título	1	COMPLETO	Identifique la publicación como una revisión sistemática.
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	COMPLETO	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020 (tabla 2).
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	COMPLETO	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.
Objetivos	4	COMPLETO	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.
MÉTODOS			
Criterios de elegibilidad	5	COMPLETO	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.
Fuentes de información	6	COMPLETO	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.
Estrategia de búsqueda	7	COMPLETO	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.
Proceso de selección de los estudios	8	COMPLETO	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización

			utilizadas en el proceso.
Proceso de extracción de los datos	9	COMPLETO	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.
Lista de los datos	10a	COMPLETO	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.
	10b	COMPLETO	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente (missing) o incierta.
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	COMPLETO	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.
Medidas del efecto	12	COMPLETO	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.
Métodos de síntesis	13a	COMPLETO	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.º 5).
	13b	COMPLETO	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las

conversiones de datos.			
	13c	COMPLETO	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.
	13d	NO APLICA	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metaanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.
	13e	NO APLICA	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, meta regresión).
	13f	NO APLICA	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.
Evaluación del sesgo en la publicación	14	NO APLICA	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	NO APLICA	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.
RESULTADOS			
Selección de los estudios	16a	COMPLETO	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver figura 1).
	16b	NO EVALUADO	Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.
Características de los estudios	17	COMPLETO	Cite cada estudio incluido y presente sus características.
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	COMPLETO	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.

Resultados de los estudios individuales	19	NO APLICA	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.
Resultados de la síntesis	20a	COMPLETO	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.
	20b	COMPLETO	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metaanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.
	20c	NO APLICA	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.
	20d	NO APLICA	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.
Sesgos en la publicación	21	NO APLICA	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.
Certeza de la evidencia	22	NO APLICA	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.
DISCUSIÓN			
Discusión	23a	COMPLETO	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.
	23b	COMPLETO	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.
	23c	COMPLETO	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.
	23d	COMPLETO	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras

investigaciones.			
OTRA INFORMACIÓN			
Registro y protocolo	24a	COMPLETO	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.
	24b	COMPLETO	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.
	24c	NO APLICA	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.
Financiación	25	COMPLETO	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.
Conflicto de intereses	26	COMPLETO	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	COMPLETO	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.

* PRISMA. [(accessed on 25 November 2020)]; Available online: <http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/Checklist>.

Anexo 5. Marcadores radiómicos evaluados en la Revisión Sistemática

Variables	Definición
SUVpeak	Reflects the mean SUV in a sphere with a volume of 1 mL and located so that the average value in the VOI is maximum
SUVmean	Reflects the average SUV in the Volume of Interest
SUVmax	Reflects the maximum SUV in the Volume of Interest
MTV	Metabolically active <i>volume</i> of the <i>tumor</i>
TLG	The product of SUVmean by Volume in cm ³
Skewness	The asymmetry of the grey-level distribution in the histogram
Kurtosis	The shape of the grey-level distribution relative to a normal distribution
Entropy	Reflects the randomness of the distribution
Energy	Reflects the uniformity of the distribution
Sphericity	Equal to 1 for a perfect sphere
Compacity	Reflects how compact the Volume of Interest is
GLCM_homogeneity	The homogeneity of grey-level voxel pairs
GLCM_energy	Also called Uniformity or Second Angular Moment, is the uniformity of grey-level voxel pairs
GLCM_contrast	Also called Variance or Inertia, is the local variations in the GLCM
GLCM_correlation	The linear dependency of grey-levels in GLCM
GLCM_entropy	The randomness of grey-level voxel pairs
GLCM_dissimilarity	The variation of grey-level voxel pairs
GLRLM_SRE	The distribution of the homogeneous runs in an image
GLRLM_LRE	The distribution of the long homogeneous runs in an image
GLRLM_LGRE	The distribution of the low grey-level runs

GLRLM_HGRE	The distribution of the high grey-level runs
GLRLM_SRLGE	Emphasis is the distribution of the short homogeneous runs with low grey-levels
GLRLM_SRHGE	Emphasis is the distribution of the short homogeneous runs with high grey-levels
GLRLM_LRLGE	Emphasis is the distribution of the long homogeneous runs with low grey-levels
GLRLM_LRHGE	Emphasis is the distribution of the long homogeneous runs with high grey-levels
GLRLM_GLNU	The non-uniformity of the grey-levels of the homogeneous runs
GLRLM_RLNU	The non-uniformity of the length of the homogeneous runs
GLRLM_RP	The homogeneity of the homogeneous runs
NGDLM_Coarseness	The level of spatial rate of change in intensity
NGDLM_Contrast	The intensity difference between neighbouring regions
NGDLM_Busyness	The spatial frequency of changes in intensity
GLZLM_SZE	The distribution of the short homogeneous zones in an image
GLZLM_LZE	The distribution of the long homogeneous zones in an image
GLZLM_LGZE	The distribution of the low grey-level zones
GLZLM_HGZE	The distribution of the high grey-level zones
GLZLM_SZLGE	The distribution of the short homogeneous zones with low grey-levels
GLZLM_SZHGE	The distribution of the short homogeneous zones with high grey-levels
GLZLM_LZLGE	The distribution of the long homogeneous zones with low grey-levels
GLZLM_LZHGE	The distribution of the long homogeneous zones with high grey-levels
GLZLM_GLNU	The non-uniformity of the grey-levels of the homogeneous zon
GLZLM_ZLNU	The non-uniformity of the length of the homogeneous zon
GLZLM_ZP	The homogeneity of the homogeneous zones

Anexo 6. Listado de artículos seleccionados para la Revisión Sistemática

Autor	Diseño	Seguimiento (meses)	Objetivo	Aporta flujo de pacientes
(Acar et al., 2019)	Retrospectivo	40	Caracterización tumoral	NO
(Chang et al., 2019)	Retrospectivo	120	Valoración pronóstica y respuesta a tratamiento	NO
(Vogl et al., 2019)	Retrospectivo	NE	Metodología radiómica	NO
(Antunovic et al., 2019)	Retrospectivo	97	Valoración pronóstica y respuesta a tratamiento	NO
(Lee et al., 2019)	Retrospectivo	96	Valoración pronóstica y respuesta a tratamiento	NO
(Yoon et al., 2019)	Retrospectivo	30	Valoración pronóstica y respuesta a tratamiento	NO
(Moscoso et al., 2017)	Prospectivo	32	Caracterización tumoral	SI
(Orlhac et al., 2018)	Prospectivo	NE	Metodología radiómica	NO
(Garcia-Vicente et al., 2017)	Transversal	0	Metodología radiómica	NO
(Antunovic et al., 2017)	Retrospectivo	48	Caracterización tumoral	NO
(Yang et al., 2017)	Retrospectivo	42	Caracterización tumoral	NO
(Ha et al., 2017)	Retrospectivo	49	Caracterización tumoral y Valoración pronóstica y respuesta a tratamiento	SI
(Cheng et al., 2017)	Retrospectivo	47	Valoración pronóstica y respuesta a tratamiento	NO

(Groheux et al., 2015)	Prospectivo	60	Caracterización tumoral	NO
(Groheux et al., 2017)	Prospectivo	108	Valoración pronóstica y respuesta a tratamiento	NO
(Lemarignier et al., 2017)	Prospectivo	NE	Caracterización tumoral y Valoración pronóstica y respuesta a tratamiento	NO
(Soussan et al., 2014)	Retrospectivo	45	Caracterización tumoral	NO
(Yoon et al., 2015)	Retrospectivo	36	Caracterización tumoral	NO

Anexo 7. Aplicación QUADAS2 (I): evaluación del riesgo de sesgo en la Revisión Sistemática (selección de pacientes y prueba índice)

Autor	Dominio 1: Selección de pacientes			Dominio 2: Prueba índice	
	<i>¿Muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?</i>	<i>¿Se evitó un diseño de casos y controles?¹</i>	<i>¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?</i>	<i>¿Prueba índice independiente de la de referencia o proceso automático?</i>	<i>¿Descrita una curva ROC para la prueba índice?²</i>
(Acar et al., 2019)	SI	NO	SI	DUDOSO	NO
(Chang et al., 2019)	SI	NO	SI	DUDOSO	SI
(Vogl et al., 2019)	-	-	-	-	-
(Antunovic et al., 2019)	SI	NO	NO	DUDOSO	SI
(Lee et al., 2019)	SI	NO	NO	SI	SI
(Yoon et al., 2019)	SI	NO	NO	DUDOSO	SI
(Moscoso et al., 2017)	SI	SI	NO	SI	SI
(Orlhac et al., 2018)	-	-	-	-	-
(García-Vicente et al., 2017)	-	-	-	-	-
(Antunovic et al., 2017)	SI	NO	NO	DUDOSO	NO
(Yang et al., 2017)	SI	NO	NO	SI	SI
(Ha et al., 2017)	SI	NO	NO	DUDOSO	NO
(Cheng et al., 2017)	SI	NO	NO	SI	SI
(Groheux et al., 2015)	SI	NO	NO	SI	SI
(Groheux et al., 2017)	SI	NO	NO	DUDOSO	NO
(Lemarignier et al., 2017)	SI	NO	NO	SI	NO
(Soussan et al., 2014)	SI	NO	NO	SI	SI
(Yoon et al., 2015)	SI	NO	SI	SI	NO

¹ Preguntas omitidas porque son incumplidas por la mayoría de estos estudios experimentales

² Pregunta modificada y adecuada a la revisión

Anexo 8. Aplicación QUADAS2 (II): evaluación del riesgo de sesgo en la Revisión Sistemática (prueba de referencia, flujo y tiempos)

Autor	Dominio 3: Prueba de referencia		Dominio 4: Flujo y tiempos		
	¿Es adecuada la prueba de referencia?	¿Prueba de referencia independiente de la prueba índice?	¿Intervalo adecuado entre pruebas?	¿Misma prueba de referencia en todos?	¿Incluidos todos los pacientes en el análisis?
(Acar et al., 2019)	SI	SI	SI	SI	NO
(Chang et al., 2019)	SI	SI	SI	SI	SI
(Vogl et al., 2019)	-	-	-	-	-
(Antunovic et al., 2019)	SI	SI	SI	SI	SI
(Lee et al., 2019)	SI	SI	SI	SI	NO
(Yoon et al., 2019)	SI	SI	SI	SI	SI
(Moscoso et al., 2017)	SI	SI	SI	SI	SI
(Orlhac et al., 2018)	-	-	-	-	-
(García-Vicente et al., 2017)	-	-	-	-	-
(Antunovic et al., 2017)	SI	SI	SI	SI	NO
(Yang et al., 2017)	SI	SI	SI	SI	SI
(Ha et al., 2017)	SI	SI	SI	SI	NO
(Cheng et al., 2017)	SI	SI	SI	SI	SI
(Groheux et al., 2015)	SI	SI	SI	SI	SI
(Groheux et al., 2017)	SI	SI	SI	SI	SI
(Lemarignier et al., 2017)	SI	SI	SI	SI	NO
(Soussan et al., 2014)	SI	SI	SI	SI	SI
(Yoon et al., 2015)	SI	SI	SI	SI	SI

Anexo 9. Informe CEIm Hospital Clínico Universitario de Valencia



Hospital Clínic Universitari



INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS DEL HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Don Esteban Morcillo Sánchez, Vicepresidente del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital Clínico Universitario de Valencia

CERTIFICA

Que en este Comité, en su reunión de comisión ordinaria (Acta nº370), de fecha 17 de junio de 2021, se han analizado los aspectos éticos y científicos relacionados al proyecto de investigación:

Nº DE ORDEN: 2021/156

TITULO: Análisis de imágenes y aporte de la Radiómica en el estudio del cáncer de mama

PROTOCOLO: versión 1.2 de fecha 27 de mayo de 2021

HIP/CI: Solicitud de exención de Consentimiento Informado

PROMOTOR/PETICIÓN AYUDA: Tesis Paulina Cárcamo ibarra

Emite un DICTAMEN FAVORABLE

Este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por el Dr. Sergio Diez Domingo, en el Servicio de Medicina Nuclear, como investigador principal, acordando que reúne las características adecuadas referentes a información a los pacientes y cumplimiento de los criterios éticos para la investigación biomédica.

Valencia, a 17 de junio de 2021

MORCILLO
SANCHEZ,
ESTEBAN JESUS
(FIRMA)

Firmado digitalmente por
MORCILLO SANCHEZ,
ESTEBAN JESUS (FIRMA)
Fecha: 2021.06.17
18:53:05 +02'00'

Fdo. : Don Esteban Morcillo Sánchez

Anexo 10. Marcadores radiómicos extraídos de las mamografías digitales de las mujeres con cáncer de mama HER 2 localizado o localmente avanzado

Anexo 10.a Características basadas en la intensidad

Nomenclatura (IBSI)	Codificación	Definición
<i>Mean</i>	IB_mean	Media de intensidad
<i>Variance</i>	IB_var	Varianza de intensidad
<i>Skewness</i>	IB_skew	Asimetría de la distribución de intensidad
<i>Kurtosis</i>	IB_kurt	Curtosis de la distribución de intensidad
<i>Median</i>	IB_median	Mediana de intensidad
<i>Standard Deviation</i>	IB_sd	Desviación estándar de intensidad
<i>Interquartile Range</i>	IB_ric	Rango intercuartílico de intensidad
<i>Range</i>	IB_rang	Rango o recorrido. Diferencia entre el valor máximo y mínimo de intensidad
<i>Mean Absolute Deviation</i>	IB_meanad	Media de las desviaciones absolutas respecto a la media de intensidad
<i>Robust Mean Absolute Deviation</i>	IB_meanadrob	Mediana de las desviaciones absolutas respecto a la media de intensidad
<i>Median Absolute Deviation</i>	IB_medianad	Mediana de las desviaciones absolutas respecto a la mediana de intensidad
<i>Coefficient Of Variation</i>	IB_coefv	Coefficiente de variación de intensidad
<i>Quartile Coefficient of Dispersion</i>	IB_coefdq	Coefficiente de dispersión intercuartílico de intensidad
<i>Area Under Curve</i>	IB_auc	Proporción de los datos bajo la curva de la distribución de intensidad
<i>Root Mean Square</i>	IB_rms	Raíz cuadrada de la media de todos los valores de intensidad al cuadrado

IBSI: Image Biomarker Standardisation Initiative

Anexo 10.b Características basadas en el histograma de intensidad

Nomenclatura (IBSI)	Codificación	Definición
<i>Intensity Histogram Mean</i>	IH_mean	Media del histograma de intensidad
<i>Intensity Histogram Variance</i>	IH_var	Varianza del histograma de intensidad
<i>Intensity Histogram Skewness</i>	IH_skew	Asimetría del histograma de intensidad
<i>Intensity Histogram Kurtosis</i>	IH_kurt	Curtosis del histograma de intensidad
<i>Intensity Histogram Median</i>	IH_median	Mediana del histograma de intensidad
<i>Intensity Histogram Standard Deviation</i>	IH_sd	Desviación estándar del histograma de intensidad
<i>Intensity Histogram Mode</i>	IH_mode	Moda del histograma de intensidad
<i>Intensity Histogram Interquartile Range,</i>	IH_ric	Rango intercuartílico del histograma de intensidad
<i>Intensity Histogram Range,</i>	IH_rang	Rango del histograma de intensidad
<i>Intensity Histogram Mean Absolute Deviation</i>	IH_meanad	Media de las desviaciones absolutas respecto a la media del histograma de intensidad
<i>Intensity Histogram Robust Mean Absolute Deviation</i>	IH_meanadrob	Media de las desviaciones absolutas respecto a la media del histograma de intensidad
<i>Intensity Histogram Median Absolute Deviation</i>	IH_medianad	Mediana de las desviaciones absolutas respecto a la mediana del histograma de intensidad
<i>Intensity Histogram Coefficient Of Variation</i>	IH_coefv	Coefficiente de variación del histograma de intensidad
<i>Intensity Histogram Quartile Coefficient Of Dispersion</i>	IH_coefdq	Coefficiente de dispersión intercuartílico del histograma de intensidad
<i>Intensity Histogram Area Under Curve</i>	IH_auc	Proporción de los datos bajo la curva de la distribución de intensidad del histograma de intensidad
<i>Intensity Histogram Root Mean Square</i>	IH_rms	Raíz cuadrada de la media de todos los valores del histograma de intensidad al cuadrado
<i>Intensity Histogram Entropy* Log10</i>	IH_entlg10	Función Log10 que representa la incertidumbre de los valores del histograma de intensidad
<i>Intensity Histogram Entropy* Log2</i>	IH_entlg2	Función Log 2 que representa la incertidumbre de los valores del histograma de intensidad

<i>Intensity Histogram Uniformity**</i>	IH_unif	Suma de los cuadrados de cada valor de intensidad del histograma de intensidad
---	---------	--

IBSI: *Image Biomarker Standardisation Initiative*

* La entropía (también Entropía de Shannon) mide la cantidad media de información necesaria para codificar los valores de la imagen. La entropía es mínima cuando la probabilidad de un evento es 1 y la de los demás es 0, mientras que la entropía es máxima cuando todos los eventos en el sistema son igualmente probables (lo que significa una máxima incertidumbre/aleatoriedad en los resultados).

** Es una medida de la homogeneidad del conjunto de imágenes, donde una mayor uniformidad implica una mayor homogeneidad o un menor rango de valores discretos de intensidad.

Anexo 10.c Características basadas en la matriz de co-ocurrencia de niveles de gris (GLCM)*

Nomenclatura (IBSI)	Codificación	Definición
<i>Joint Average</i>	GLCM_joiaver	Promedio de valores en la matriz GLCM
<i>Joint Variance</i>	GLCM_joiavar	Varianza de valores en la matriz GLCM
<i>Joint Entropy** Log2</i>	GLCM_joientlg2	Entropía del GLCM en base Log2
<i>Joint Entropy** Log10</i>	GLCM_joientlg10	Entropía del GLCM en base Log10
<i>Joint Energy***</i>	GLCM_asm	Medida de los patrones homogéneos de la imagen en la GLCM
<i>Difference Average</i>	GLCM_difaver	Mide la relación entre las ocurrencias de pares con valores de intensidad similares y las ocurrencias de pares con valores de intensidad diferentes en la GLCM
<i>Difference Variance</i>	GLCM_difvar	Medida de heterogeneidad que otorga mayor peso a los pares de niveles de intensidad que se desvían más de la media en la GLCM
<i>Difference Entropy</i>	GLCM_difent	Medida de la aleatoriedad/variabilidad en las diferencias de valores de intensidad de vecindad en la GLCM
<i>Sum Average</i>	GLCM_sumaver	Medida de la relación entre las ocurrencias de pares con valores de intensidad más bajos y las ocurrencias de pares con valores de intensidad más altos en la GLCM
<i>Sum Variance</i>	GLCM_sumvar	Medida de agrupaciones de vóxeles con valor de nivel de gris similar en la GLCM
<i>Sum Entropy</i>	GLCM_sument	Suma de diferencias de valores de intensidad de vecindad en la GLCM
<i>Contrast****</i>	GLCM_contr	Medida de la variación de intensidad local en la GLCM
<i>Dissimilarity</i>	GLCM_dissim	Similar a “ <i>Difference Average</i> ”
<i>Inverse Difference</i>	GLCM_invdif	Medida de la homogeneidad local de una imagen (inverso a la cantidad de niveles de grises de la imagen) en la GLCM
<i>Normalised Inverse Difference</i>	GLCM_invdifnorm	Normalización la diferencia entre los valores de intensidad vecinos sobre el número total de valores de intensidad discretos en la GLCM
<i>Inverse Difference Moment</i>	GLCM_invdifmom	Inverso de los valores de “ <i>Contrast</i> ”
<i>Normalised Inverse Difference Moment</i>	GLCM_invdifmomnorm	Normalización del cuadrado de la diferencia entre valores de intensidad vecinos sobre el cuadrado del número total de valores de intensidad

		discretos en la GLCM
<i>Inverse Variance</i>	GLCM_invvar	Inverso de la varianza (mide la precisión o certeza de los datos)
<i>Correlation</i>	GLCM_corr	Muestra la dependencia lineal de los valores de nivel de gris con sus respectivos vóxeles en la GLCM
<i>Autocorrelation</i>	GLCM_autocorr	Medida de la magnitud de la finura y la tosquedad de la textura de la GLCM
<i>Cluster Tendency</i>	GLCM_clusttend	Medida de las agrupaciones de vóxeles con valores de nivel de gris similares de la GLCM
<i>Cluster Shade</i>	GLCM_clustsh	Medida de la asimetría y uniformidad de la GLCM
<i>Cluster Prominence</i>	GLCM_clustprom	Medida de la asimetría de la GLCM

IBSI: *Image Biomarker Standardisation Initiative*; GLCM: *Gray Level Co-occurrence Matrix*

* Relación de pares de píxeles con respecto a sus niveles de gris en una dirección y distancia específicas

** Medida de la aleatoriedad/variabilidad en los valores de intensidad de vecindad, basada en el cálculo de la Entropía de Shannon.

*** También llamado *Angular Second Moment*. Una mayor Energía implica que hay más casos de pares de valores de intensidad en la imagen que son vecinos entre sí a frecuencias más altas.

**** Un valor mayor se correlaciona con una mayor disparidad en los valores de intensidad entre vóxeles vecinos ya que en su cálculo se favorecen los valores alejados de la diagonal

Anexo 10.d Características basadas en la matriz de longitud de carrera de niveles de gris (GLRLM)*

Nomenclatura (IBSI)	Codificación	Definición
Short Runs Emphasis**	GLRLM_shtrunemph	Medida de la distribución de las secuencias cortas. Un valor mayor indica longitudes cortas y texturas más finas
Long Runs Emphasis	GLRLM_lngrunemph	Medida de la distribución de las secuencias largas. Un valor mayor indica longitudes de recorrido más largas y texturas estructurales más gruesas
Low Grey Level Run Emphasis	GLRLM_lowglrunemph	Medida de la distribución de las secuencias de bajos niveles de gris
High Grey Level Run Emphasis	GLRLM_higglrunemph	Medida de la distribución de las secuencias de altos niveles de gris
Short Run Low Grey Level Emphasis	GLRLM_shtlowglrunemph	Medida de la distribución de las secuencias cortas de bajos niveles de gris
Short Run High Grey Level Emphasis	GLRLM_shthigglrunemph	Medida de la distribución de las secuencias cortas de altos niveles de gris
Long Run Low Grey Level Emphasis	GLRLM_lnlowglrunemph	Medida de la distribución de las secuencias largas de bajos niveles de gris
Long Run High Grey Level Emphasis	GLRLM_lnhigglrunemph	Medida de la distribución de las secuencias largas de altos niveles de gris
Grey Level Non Uniformity	GLRLM_glnonun	Mide la similitud de los valores de intensidad de nivel de gris en la imagen. Un valor más bajo se correlaciona con una mayor similitud en los valores de intensidad
Run Length Non Uniformity	GLRLM_runlennonun	Mide la similitud de las secuencias en toda la imagen. Un valor más bajo indica más homogeneidad entre las longitudes de secuencias en la imagen
Run Percentage	GLRLM_runperc	Mide la tosquedad de la textura tomando la relación entre el número de secuencias y el número de vóxeles en la ROI

IBSI: *Image Biomarker Standardisation Initiative*; GLRLM: *Gray Level Run Length Matrix*; ROI: *región of interest*

* Cantidad de píxeles adyacentes (longitud de las "carreras") que tienen el mismo valor de intensidad (nivel de gris) en una dirección específica dentro de una imagen.

** Medida de la longitud promedio de las rachas o secuencias continuas de observaciones que siguen una misma dirección o valor. Es útil para caracterizar patrones de agrupamiento o tendencias en datos secuenciales.

Anexo 10.e Características basadas en la matriz de diferencias de niveles de gris normalizados (NGTDM)*

Nomenclatura (IBSI)	Codificación	Definición
Coarseness	NGTDM_coars	Rugosidad. Se refiere a la aspereza o textura de la región de interés. Cuantifica la diferencia promedio entre los niveles de gris en una región
Contrast	NGTDM_contr	Contraste. Mide la diferencia entre los niveles de gris adyacentes en una región de interés. Es una medida de cómo los píxeles vecinos difieren entre sí en términos de intensidad.
Busyness	NGTDM_busy	Ocupación del espacio. Cantidad de detalles presentes en una región de interés.
Complexity	NGTDM_complex	Complejidad. Evalúa la variabilidad de las diferencias de intensidad dentro de una región.
Strength	NGTDM_stren	Fuerza. Representa la intensidad promedio de las diferencias de niveles de gris en una región de interés

IBSI: *Image Biomarker Standardisation Initiative*; NGTDM: *Neighbouring Gray Tone Difference Matrix*

* Describe las diferencias normalizadas entre píxeles adyacentes en una dirección específica