



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Trabajo de
fin de grado

Desarrollo y aplicación de un modelo radiómico basado en imágenes de tomografía computarizada para la detección de mutaciones en el oncogén KRAS en pacientes con cáncer colorrectal

Desenvolvemento e aplicación dun modelo radiómico baseado en imaxes de tomografía computarizada para a detección de mutacións no oncoxen KRAS en pacientes con cancro colorrectal

Development and application of a radiomic model based on computerized tomography images for the detection of KRAS oncogene mutations in colorectal cancer patients

Autora: Rebeca Aldaz Martínez

Tutor: Miguel Souto Bayarri

Cotutor 1: Emilio Huelga Zapico

Cotutor 2: Jacobo Porto Álvarez

Departamento: Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina

JUNIO 2023

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor, el Dr. Miguel Souto Bayarri, por haber depositado la confianza en mí para realizar este trabajo de fin de grado. Por su apoyo y consejos a lo largo de todo el proceso.

A mis cotutores, el Dr. Emilio Huelga Zapico, radiólogo del Complejo Hospitalario de Santiago por su dedicación e implicación en la recopilación de datos e imágenes y el Dr. Jacobo Porto, por haber estado siempre disponible para cualquier duda, por sus palabras de ánimo y sus consejos para orientar este trabajo.

A todos los profesores y profesoras que han participado en mi formación académica, tanto universitaria como en etapas educativas anteriores.

A mis amigos de Pamplona, especialmente a Idoia, y a las amistades que formé durante estos seis años de carrera y que han terminado por convertirse en familia.

A mi familia, sobre todo a mis padres y hermano, por su confianza y ánimo durante tantos años de estudio. Y especialmente a mi abuelo Marcos, que nunca dejó de creer en mí y que vivió sus últimos años con la ilusión de ver a su nieta convertirse en médico ¡Abuelo, lo conseguimos!

GLOSARIO

- **KRAS:** Kirsten rat sarcoma viral oncogene
- **EGFR:** Epidermal growth factor receptor
- **TC:** Tomografía computarizada
- **IARC:** International Agency for Research on Cancer
- **COVID-19:** Coronavirus Disease 19
- **NRAS:** Neuroblastoma ras viral oncogene
- **BRAF:** V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
- **PIK3CA:** Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit
- **ERBB2:** Erythroblastic oncogene B (también conocido como HER2)
- **APC:** Adenomatous polyposis coli
- **TP53:** Tumor protein p53
- **PTEN:** Phosphatase and tensin homolog
- **TGF- β :** Transforming growth factor beta
- **DCC:** Deleted in colorectal cancer
- **WNT:** Wingless/Integrated
- **CIN:** Chromosomal instability
- **MSI:** Microsatellite instability
- **CIMP:** CpG island methylator phenotype
- **MLH1:** Mut log homolog 1
- **CMS:** Consensus Molecular Subtypes
- **MYC:** Myelocytomatosis oncogene
- **GTP:** Guanosín trifosfato
- **GDP:** Guanosín difosfato
- **SOS:** Son of sevenless
- **CEA:** Antígeno carcinoembrionario
- **ML:** Machine learning
- **IA:** Inteligencia artificial
- **CAD:** Computer Aided Diagnosis
- **DL:** Deep learning
- **SVM:** Support Vector Machine
- **ANN:** Artificial neural networks
- **CNN:** Convolutional neural networks
- **RMN:** Resonancia magnética nuclear
- **ROI:** Region of interest
- **LASSO:** Least absolute shrinkage and selection operator
- **RQS:** Radiomics Quality Score
- **IV:** Intravenoso
- **TCDM:** Tomografía computarizada multidetector
- **IANUS:** Historia clínica electrónica del SERGAS
- **TNM:** Tumor, node, metastases
- **TIFF:** Tagged image file format
- **LBP:** Local binary pattern
- **S:** Sensibilidad
- **VPP:** Valor predictivo positivo
- **E:** Especificidad
- **VPN:** Valor predictivo negativo
- **VP:** Verdadero positivo
- **FP:** Falso positivo
- **AUC:** Area under the curve
- **PET:** Tomografía por emisión de positrones
- **SERGAS:** Servicio Gallego de Salud

ÍNDICE

1	RESUMEN	6
2	INTRODUCCIÓN	7
2.1	CÁNCER COLORRECTAL	7
2.1.1	EPIDEMIOLOGÍA	7
2.1.2	CARCINOGENÉESIS	8
2.1.2.1	ETIOLOGÍA	9
2.1.2.2	PATOGENIA MOLECULAR	10
2.1.3	BIOMARCADORES MOLECULARES	12
2.1.3.1	KRAS	12
2.1.3.2	INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES	14
2.2	INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y RADIOMICS	14
2.2.1	MACHINE LEARNING	15
2.2.2	DEEP LEARNING	17
2.2.3	RADIOMICS O RADIÓMICA	18
2.2.3.1	FLUJO DE TRABAJO	19
2.2.3.2	APLICACIONES	22
2.2.3.3	RETOS FUTUROS	23
3	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	24
4	METODOLOGÍA	25
4.1	DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE PACIENTES	25
4.2	RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS RADIÓMICO	25
4.2.1	ADQUISICIÓN DE LA IMAGEN y RECONSTRUCCIÓN	25
4.2.2	SEGMENTACIÓN y PROCESAMIENTO	26
4.2.3	EXTRACCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS	26
4.2.4	CLASIFICACIÓN Y APLICACIÓN DEL MODELO	28
4.3	ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	28
5	RESULTADOS	30
6	DISCUSIÓN	32
7	CONCLUSIONES	38
8	BIBLIOGRAFÍA	39
9	ANEXOS	46

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estimación de la incidencia de cáncer en España en 2020	7
Figura 2: Evolución de la tasa de mortalidad por cáncer colorrectal ajustadas a la población europea en España y Galicia por sexo entre 1999 y 2019	8
Figura 3: Adenoma túbulo-velloso	9
Figura 4: Modelo de progresión del adenoma al carcinoma colorrectal.....	10
Figura 5: Vía de señalización de RAS.....	13
Figura 6: Support Vector Machine	16
Figura 7: Ejemplo del funcionamiento de una red neuronal tipo CNN	17
Figura 8: Relación de las disciplinas científicas que permiten el funcionamiento de radiomics.....	18
Figura 9: Flujo de trabajo de la radiómica	19
Figura 10: Diferencias en el circuito de análisis radiómico según se emplee un modelo de machine learning o deep learning	21
Figura 11: Características de los parámetros radiómicos	22
Figura 12: Esquema de los pasos realizados en el estudio	25
Figura 13: Secuencia de obtención de imágenes de un paciente con cáncer de colon descendente. .	27
Figura 14: Secuencia de obtención de imágenes de un paciente con cáncer de recto.....	28
Figura 15: Imágenes de TC de pacientes con diferentes estados del oncogén KRAS.....	31
Figura 16: Imágenes de pacientes con análisis de estabilidad de microsatélites recogidos en este trabajo	36

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Consensus Molecular Subtypes-CMS	11
Tabla 2: Matriz de confusión del análisis de textura	30
Tabla 3: Tabla resumen de las variables clínico-radiológicas del estudio	30
Tabla 4: Comparación TFG realizado por Dr. Porto y TFG actual.....	32
Tabla 5: Estudios de comparación	33

1 RESUMEN

Español: El cáncer es una de las principales causas de morbimortalidad mundial, siendo el cáncer colorrectal el de mayor incidencia anualmente en España. Se trata de una enfermedad muy heterogénea a nivel etiológico y molecular. La mutación del oncogén KRAS presente en el 30-50% de las neoplasias colorrectales confiere resistencia al tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-EGFR. Partiendo de la importancia de los biomarcadores en el campo de la oncología y su aplicación en la medicina de precisión, la radiómica tiene como objetivo hallar dichos biomarcadores a través de la extracción de características cuantitativas de imágenes radiológicas que se correlacionan con parámetros clínicos, genéticos y moleculares empleando la inteligencia artificial. Frente a una biopsia clásica, presenta la ventaja de no ser invasiva y de permitir el análisis de heterogeneidad de toda el área tumoral. En este estudio retrospectivo se analizan imágenes de tomografía computarizada (TC) de 56 pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela, de los que se dispone de análisis del estado mutacional de KRAS. El objetivo es desarrollar y aplicar un modelo de radiómica basado en las características cuantitativas obtenidas de las imágenes de TC del tumor primario para intentar predecir la existencia de mutaciones de KRAS.

Galego: O cancro é unha das principais causas de morbimortalidade mundial, sendo o cancro colorrectal o de maior incidencia anualmente en España. Trátase dunha enfermidade moi heteroxénea etiolóxica e molecularmente. A mutación no oncoxen KRAS presente nun 30-50% das neoplasias colorrectais confire resistencia ao tratamento con anticorpos monoclonais anti-EGFR. Partindo da importancia dos biomarcadores na oncoloxía e a súa aplicación na medicina de precisión, a radiómica ten como obxectivo atopar os ditos biomarcadores mediante a extracción de características cuantitativas das imaxes radiolóxicas que se correlacionan con parámetros clínicos, xenéticos e moleculares empregando a intelixencia artificial. Fronte a unha biopsia clásica, presenta a vantaxe de non ser invasiva e de permitir a análise de heteroxeneidade de toda a área tumoral. Neste estudo retrospectivo analízanse imaxes de tomografía computarizada (TC) de 56 pacientes diagnosticados de cancro colorrectal na área Sanitaria de Santiago de Compostela, dos que se dispón de análise do estado mutacional de KRAS. O obxectivo é desenvolver e aplicar un modelo de radiómica baseado nas características cuantitativas obtidas das imaxes de TC do tumor primario para intentar predecir a existencia de mutacións de KRAS.

English: Cancer is one of the leading causes of worldwide morbimortality. Colorectal cancer is the most diagnosed cancer in Spain annually. It is a very heterogenous disease considering its etiological and molecular characteristics. Mutations in KRAS oncogene are present in 30-50% of colorectal neoplasms and confere resistance to treatments derived from anti-EGFR monoclonal antibodies. Based on the importance of biomarkers in the oncology field and their application in precision medicine, radiomics aims to find those biomarkers through the extraction of quantitative characteristics from radiological images which correlate with clinical, genetical and molecular parameters by using artificial intelligence. In comparison to a classic biopsy, it is not invasive and it allows to perform an analysis of heterogeneity in the whole tumoral area. In this retrospective study we analyse computerized tomography (CT) images from 56 patients diagnosed with colorectal cancer in the “Sanitary District of Santiago de Compostela”, whose KRAS mutations status is known. The goal is to develop and apply a radiomic model based in the quantitative characteristics obtained from the primary tumour CT images to predict the presence of KRAS mutations.

2 INTRODUCCIÓN

2.1 CÁNCER COLORRECTAL

2.1.1 EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente el cáncer supone una de las principales causas de morbilidad a nivel global así como en España (1). Según datos de la International Agency for Research on Cancer (IARC), se estima que en el año 2040 el número de casos de cáncer diagnosticados, sin incluir los de piel no-melanoma, habrá aumentado un 50% con respecto a la incidencia de 2020 (1).

En el caso concreto del cáncer colorrectal para el año 2030 se espera un incremento de hasta el 60% en el número de casos, llegando a los 2,2 millones de nuevos diagnósticos y alcanzando 1,1 millones de defunciones por esta neoplasia (2).

En España, el cáncer colorrectal fue el más diagnosticado durante el año 2020 (3). Cabe destacar que debido a la pandemia por la COVID-19, los cribados de cáncer implementados en nuestro país, entre los que se incluye el colorrectal, se paralizaron, por lo que los datos obtenidos para el año 2020 pueden estar infraestimando la verdadera incidencia de los cánceres para ese periodo. Además, aún se desconoce el grado en que la pandemia afectó a los diagnósticos durante el año 2021, y es posible que los efectos de la COVID-19 sobre las estimaciones persistieran a lo largo del año 2022 (1). Dicho cálculo apuntaba a que el número de nuevos diagnósticos en el 2022 sería de 280.100 casos, de los cuales 43.370 serían de localización colorrectal (28.706 en colon y 14.664 en recto), por lo que se mantiene como el más incidente en nuestro país (4).

Cuando se realiza un análisis por sexos en España en 2020, el cáncer colorrectal pasa a ser el segundo de mayor incidencia en cada grupo, pues en hombres el cáncer de próstata y en mujeres el cáncer de mama son los más diagnosticados (1). La estimación sobre incidencia del cáncer para España en el año 2022 no varía en cuanto a los tipos y su orden por frecuencia (1).

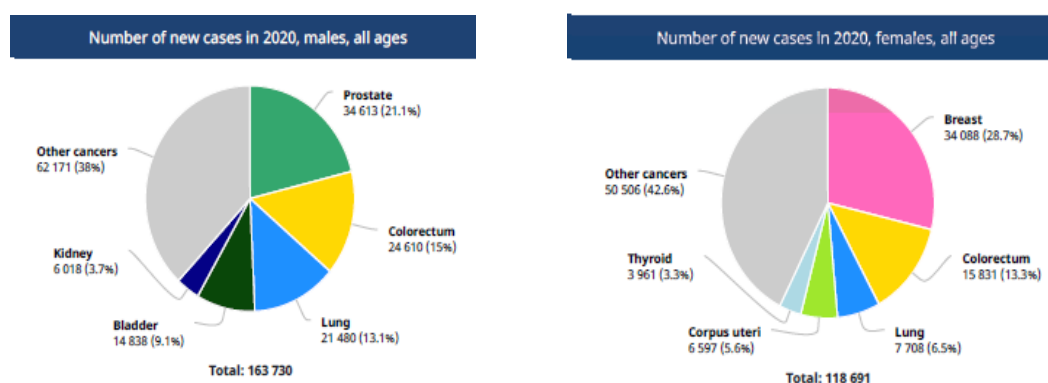


Figura 1: Estimación de la incidencia de cáncer en España en 2020. *Fuente:* <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/724-spain-fact-sheets.pdf> (3)

Una evaluación de las tendencias y evolución estadística del cáncer colorrectal en España de los últimos diez años muestra un incremento anual de la incidencia del 2,7% en hombres y 1,6% en mujeres, que es estadísticamente significativo. La mortalidad en varones también constata un ascenso anual significativo, mientras que en mujeres se produce un descenso anual del 0,7% (2).

En el año 2020, el cáncer fue la segunda causa de mortalidad en España tras las enfermedades del aparato circulatorio y por encima de la COVID-19. Sin embargo, desglosando por sexos, los tumores

son la principal causa de mortalidad en hombres, pero no en mujeres donde el cáncer se posiciona en segundo lugar (1). En España, el cáncer colorrectal se situó como el segundo más mortal muy por detrás del de pulmón, y siendo la segunda causa de mortalidad por cáncer en varones y la tercera en mujeres (1). A nivel mundial, el cáncer colorrectal es responsable del 8% de los fallecimientos por neoplasias (5).

El crecimiento demográfico (pese a su estancamiento), el envejecimiento poblacional, la exposición a factores de riesgo conocidos (tabaco, alcohol, sedentarismo, obesidad) y la implementación de programas de cribado son los motivos por los que el número absoluto de casos de cáncer diagnosticados en España se ha incrementado a lo largo de las últimas décadas (1).

No obstante, la mortalidad por neoplasias malignas muestra un descenso marcado fundamentalmente por el diagnóstico precoz a través de los métodos de screening, y en menor medida por la contribución de la investigación al desarrollo de nuevas opciones terapéuticas junto con el control de la exposición a determinados factores de riesgo, por ejemplo, la disminución del hábito tabáquico en varones (1).

En cuanto a Galicia, en el año 2017, se diagnosticaron 844 casos de cáncer de colon en la franja de edad de 50 a 69 años, lo que implica una incidencia de 116 casos por cada 100.000 habitantes para este grupo etario. Por provincias, A Coruña es la que mayor número de casos detectó en 2017, seguida por Pontevedra, Lugo y finalmente Ourense. En 2017 se registraron 293 fallecimientos por cáncer de colon, lo que eleva la tasa de mortalidad a 40 defunciones por cada 100.000 habitantes (6).

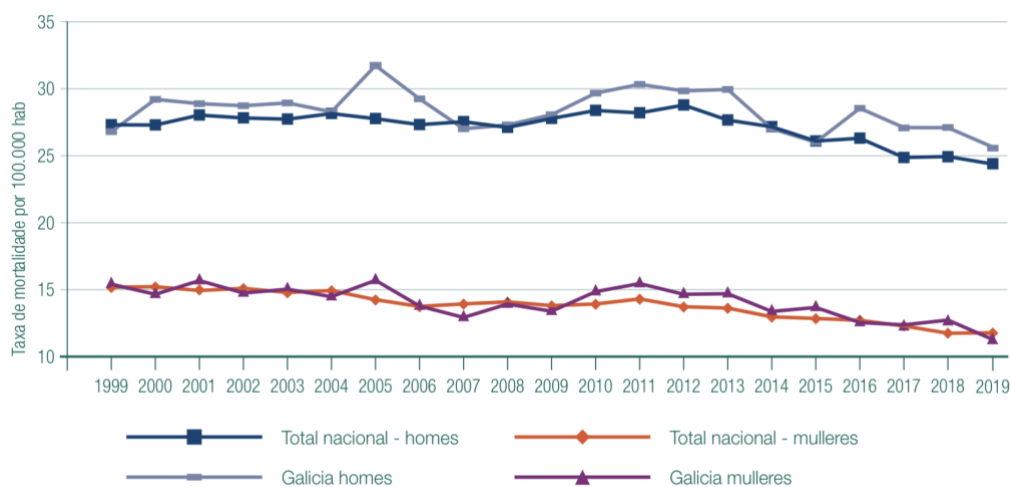


Figura 2: Evolución de la tasa de mortalidad por cáncer colorrectal ajustadas a la población europea en España y Galicia por sexo entre 1999 y 2019. *Fuente:* https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/536/Informe_anual_2013_2020_PGDPC.pdf (7)

Galicia tiene una tasa de mortalidad por este tipo de cáncer ligeramente superior a la del resto de España, pero bastante estable desde el año 1999. Se sitúa en 25-30 defunciones/100.000 habitantes y 10-15 fallecimientos/100.000 habitantes por cáncer colorrectal en hombres y mujeres respectivamente (7).

2.1.2 CARCINOGENESIS

El cáncer colorrectal se debe definir como un conjunto de enfermedades debido a la gran heterogeneidad que manifiesta tanto a nivel intratumoral, ya que en cada tumor hay diferentes clones,

con características (histológicas, genéticas, morfológicas) específicas como intertumoral, pues tumores del mismo tipo histológico, en este caso adenocarcinomas, presentan variaciones en el comportamiento y evolución entre pacientes (8).

La carcinogénesis u oncogénesis colorrectal es un proceso heterogéneo que abarca una serie de cambios genéticos, epigenéticos y moleculares somáticos en las células que revisten la mucosa colónica y que están influenciados por factores dietéticos, ambientales, microbióticos y de la respuesta inmune del huésped (9–12).

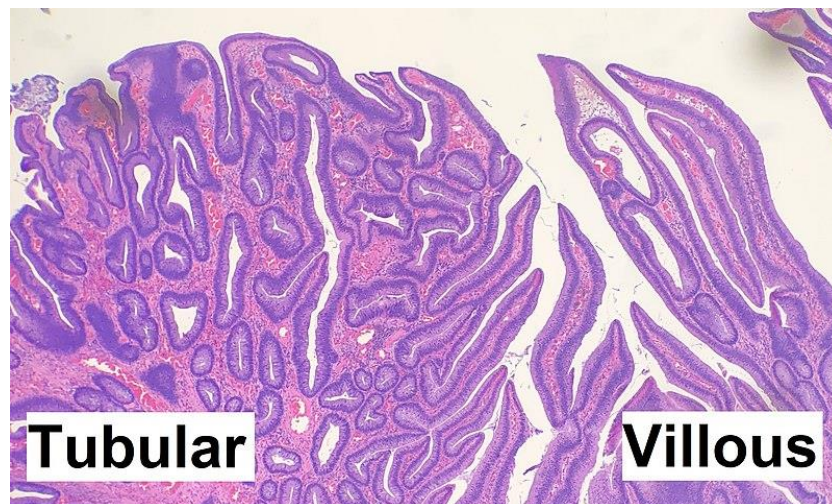


Figura 3: Adenoma túbulo-veloso. La zona correspondiente a histología tubular se aprecia a la izquierda de la imagen, mientras que las características vellosas predominan en el extremo derecho. *Fuente:* imagen de dominio público por Mikael Häggström

Se sabe que el 70-80% de los cánceres colorrectales proceden de un pólipo adenomatoso y el 20-30% restante a partir de la transformación maligna de un pólipo serrado (7). La característica fundamental de los adenomas típicos es su displasia epitelial que, sin embargo, está ausente en los pólipos serrados (13). La progresión a partir de un adenoma hasta el carcinoma es lenta y se puede prolongar hasta 10 años (7,14).

Es importante recalcar que a pesar de que el 30% de los adultos y 50% de los ancianos presentan pólipos en el colon, menos de un 1% sufre una transformación maligna (15). La probabilidad de degeneración de un pólipo adenomatoso depende de su aspecto macroscópico en la colonoscopia, características histológicas y tamaño. Así, los pólipos sésiles (sin tallo) que en su mayoría son de histología tipo vellosa (papilar) tienden a ser de carácter infiltrativo y tienen una probabilidad hasta tres veces mayor de convertirse en carcinomas. En cuanto al tamaño, existe una relación directa entre el tamaño del pólipo y su riesgo de degeneración maligna, siendo este factor el más determinante para el desarrollo de una neoplasia (13,15).

2.1.2.1 ETIOLOGÍA

La etiología del cáncer colorrectal es multifactorial (14). Hasta el 70% de los casos diagnosticados de cáncer colorrectal son esporádicos y solo un 5% se corresponden con síndromes hereditarios (ej. poliposis colónica familiar o el síndrome de Lynch) (16). En el 25% restante existe una predisposición genética teniendo en cuenta la presencia de antecedentes familiares (15).

Entre los factores de riesgo implicados para la génesis de una neoplasia colorrectal destacan los factores ambientales (alimentación, tabaco, alcohol, microbiota), los síndromes hereditarios y la enfermedad inflamatoria intestinal (15). La edad, es más frecuente a partir de los 50 años, y el sexo, es más incidente en varones, también son factores de gran importancia, pero tienen la peculiaridad de no ser modificables (14).

2.1.2.2 PATOGENIA MOLECULAR

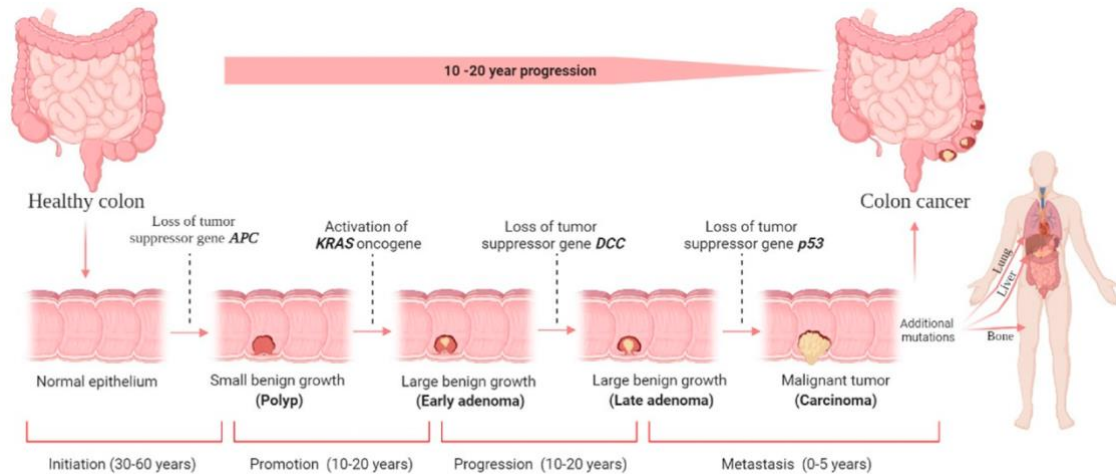


Figura 4: Modelo de progresión del adenoma al carcinoma colorrectal. *Fuente:* Colorectal cancer: a review of carcinogenesis, global epidemiology, current challenges, risk factors, preventive and treatment strategies of Hossain et al (17)

En 1990 Vogelstein publica un artículo sobre la tumorigénesis del cáncer colorrectal reflejando la necesidad de acumulación de mutaciones para que se desarrolle la neoplasia (18). Desde este modelo clásico, se ha enfatizado que a partir de una mutación oncogénica inicial se desarrolla una heterogeneidad intratumoral por la aparición de subclones celulares entre los que varían los perfiles mutacionales (19,20).

La transición adenoma-carcinoma está guiada por la activación sucesiva de oncogenes (KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, ERBB2) a la vez que se inactivan genes supresores de tumores (APC, TP53, PTEN, TGF- β , DCC). Se sabe que este tipo de cáncer se desarrolla a partir de una multiplicación clonal de las células madre colónicas situadas en la base de las criptas colónicas. Las mutaciones que derivan en ese crecimiento incontrolado afectan principalmente a la vía WNT que se halla mutada en el 93% de los casos (16).

La heterogeneidad también presente en su faceta molecular se explica a partir de las vías de desarrollo del cáncer colorrectal que son la inestabilidad cromosómica (CIN), la inestabilidad de microsatélites (MSI) y el fenotipo de metilación de islas CpG (CIMP) (21).

2.1.2.2.1 INESTABILIDAD CROMOSÓMICA

La inestabilidad cromosómica comprende alteraciones en el número normal y/o estructura de los cromosomas en forma de aneuploidías, poliploidías, deleciones, inserciones, amplificaciones, traslocaciones...(8,16,20). La inestabilidad cromosómica puede surgir a partir de mutaciones génicas,

pérdida o ganancia de cromosomas o reorganizaciones de los mismos (20). Está presente en el 65-70% de los tumores colorrectales y es la secuencia clásica de la transición adenoma-carcinoma (13,16).

2.1.2.2.2 INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES

La inestabilidad de microsatélites es una forma de inestabilidad genómica por deficiencias en los genes reparadores de errores de emparejamiento, de manera que durante la replicación del ADN se producen errores que derivan en alteración de la longitud de los microsatélites y se altera el marco de lectura para la transcripción del ADN (8). Suelen ser tumores de fenotipo hipermutador (16). En los casos esporádicos la inactivación de estos genes se debe al silenciamiento epigenético por hipermetilación del gen MLH1 frente a las mutaciones inactivadoras en línea germinal que afectan a los pacientes con el síndrome hereditario (8,16).

2.1.2.2.3 FENOTIPO DE METILACIÓN DE ISLAS CpG o VÍA SERRADA

La hipermetilación de las islas CpG en la zona de promotora de los genes provoca su silenciamiento. Si los genes silenciados son supresores de tumores se favorece la carcinogénesis. Se ha detectado hasta en el 15% de los cánceres colorrectales y puede en su evolución adquirir un fenotipo tipo inestabilidad de microsatélites o de inestabilidad cromosómica (16,22).

A pesar de que esta última vía hace referencia a la hipermetilación, la tendencia del ADN tumoral es a la hipometilación (20).

Basados en estos patrones de desarrollo tumoral y el conjunto de genes mutados, en 2015 se establecieron los subgrupos del “Consensus molecular subtypes del cáncer colorrectal-CMS” (23). Existen cuatro categorías de características bien definidas y una quinta en la que se incluyen tumores cuyos rasgos tan heterogéneos impiden etiquetarlos en las otras subdivisiones (23). Esto refleja la idea de que el cáncer colorrectal no es una enfermedad única.

Tabla 1: Consensus Molecular Subtypes-CMS basada en figura de Inamura et al (24) y completada con datos de Guinney et al (23), Rebersek (25) y Menter et al (26)

CMS1 Alteración inmune	CMS2 Canónico	CMS3 Metabólico	CMS4 Mesenquimal
14%	37%	13%	23%
Colon proximal (ciego, colon ascendente y transversal)	Colon distal (colon descendente y sigmoide) y recto	Colon sigmoide y recto	Colon distal (colon descendente y sigmoide) y recto
Mujeres, edad avanzada, mayor grado histológico Supervivencia más baja tras recaída	Supervivencia mayor tras recaídas		Estadios avanzados Supervivencia libre de enfermedad y global más baja
MSI, CIMP elevado, CIN bajo Hipermutado	CIN elevado Mutaciones APC y TP53	Estatus MSI variable, CIN bajo y CIMP bajo	CIN elevado
Mutaciones en BRAF	Activación de MYC y WNT	Mutaciones KRAS y APC	Activación TGF- β Activación del complemento
Infiltración y activación inmune en zona tumoral		Disregulación metabólica: oxidación de carbohidratos y ácidos grasos Pérdida de células inmunes (Th17)	Infiltración estromal Angiogénesis Remodelamiento de la matriz Transición epitelio-mesenquima

2.1.3 BIOMARCADORES MOLECULARES

El desarrollo y la aplicación de biomarcadores, sobre todo genéticos, es uno de los pilares de la oncología, y su determinación constituye una práctica rutinaria en pacientes con cáncer de colon metastásico (27). Además, la administración de ciertas terapias contra el cáncer, como la inmunoterapia o los fármacos dirigidos, depende de los resultados de los tests genéticos (28). En pacientes con cáncer colorrectal avanzado (metastásico), el gold estándar consiste en evaluar anatomopatológicamente el estado mutacional de múltiples genes entre los que se incluyen RAS (HRAS, NRAS y KRAS), BRAF V600E, HER2 y el estado de los microsatélites (29).

Estos biomarcadores pueden ser factores pronósticos, es decir, parámetros que en el momento del diagnóstico se asocian con la supervivencia; o factores predictivos que consideran la efectividad de un tratamiento específico (20).

2.1.3.1 KRAS

RAS conforma un grupo de proteínas expresada dentro de la cascada intracelular asociada a receptores tirosín-kinasa que interviene en múltiples procesos celulares como la proliferación, diferenciación, adhesión, apoptosis y migración celular. Sus principales representantes son KRAS y NRAS (27,30).

KRAS es una GTPasa, es decir, una proteína que hidroliza un grupo fosfato del nucleótido trifosfato GTP para transformarlo en GDP (di-fosfato) (27). Se encuentra activado cuando tiene unido GTP, de manera que continúa la señalización de la vía e inactivado si la unión es por GDP (31). La propia proteína presenta la capacidad de realizar el intercambio de nucleótidos y la hidrólisis del GTP, pero las funciones de señalización precisan de la participación de factores intercambiadores de nucleótidos de guanina (GEF), principalmente SOS, y proteínas activadoras de la función GTPasa (GAPs) (30,31).

La sobreexpresión de EGFR afecta al 60-80% de los cánceres colorrectales. Se trata de un receptor tirosín-kinasa anclado a la membrana celular que participa en el desarrollo de esta neoplasia (27,32). La administración de anticuerpos anti-EGFR (cetuximab o panitumumab) tiene efecto terapéutico independientemente de su nivel de expresión en estos pacientes. Sin embargo, cuando existe una mutación en un punto de la cascada intracelular, por ejemplo KRAS, estas terapias no pueden ser empleadas (28). Por tanto, la mutación de KRAS es un biomarcador predictivo negativo para resistencia a los inhibidores de EGFR en pacientes con cáncer colorrectal (27,32).

En estudios anteriores se había afirmado que la resistencia a las terapias anti-EGFR no era homogénea entre mutaciones y que los pacientes con la mutación G13D podrían beneficiarse de la administración de cetuximab (31,33). Sin embargo, el metaanálisis más reciente del grupo de Rowland et al (34) muestra que independientemente del codón de KRAS mutado el paciente no se beneficia del uso de anti-EGFR, que deberá estar limitado a pacientes con KRAS nativo.

Además de la falta de respuesta a las terapias dirigidas, un estudio llevado a cabo con pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal en la Fundación Jiménez Díaz en Madrid entre 1984 y 2012 demuestra una respuesta limitada a la primera línea de quimioterapia (protocolos FOLFOX, FOLFIRI o capecitabina con oxaliplatino) (32).

La mutación en KRAS está presente en el 30-50% de cánceres colorrectales (32). Así pues, se produce una activación constitutiva de la proteína KRAS de manera que la cascada intracelular está continuamente señalizando (31,35). Las mutaciones de KRAS y BRAF son en principio mutuamente

excluyentes, pero pueden estar presentes simultáneamente en menos del 0,001% de casos (32,36,37).

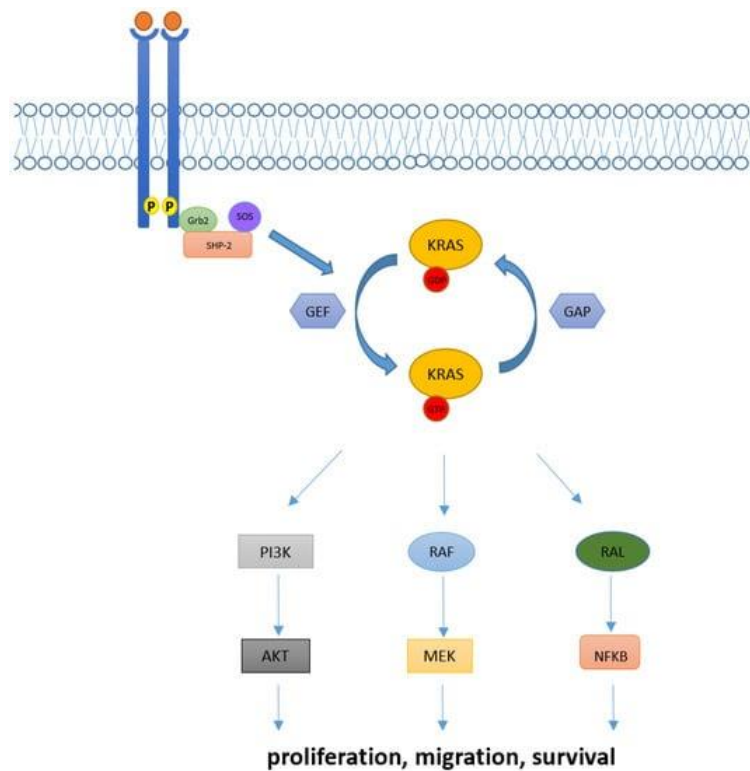


Figura 5: Vía de señalización de RAS. Fuente: KRAS in NSCLC: state of the art and futures perspectives de Cascetta et al (38)

Se desconoce el porcentaje preciso, pero según los autores consultados entre el 85-95% de las mutaciones se producen en los codones 12 y 13 del exón 2, siendo la predominante la del codón 12 (20,31,39). Además, el comportamiento biológico podría variar según posición de la mutación en base a los hallazgos de Guerrero et al (40) donde las mutaciones del codón 12 se relacionaban con una mayor capacidad de las células para la invasión local y a distancia. Sin embargo, en el estudio de Zanatto et al (41), son las mutaciones en el codón 13 las que se asocian con la aparición de metástasis en más de un órgano.

La frecuencia de la mutación de KRAS en el cáncer colorrectal presenta una distribución geográfica no uniforme, aunque estas variaciones no afectan a la posición (codón) en la que suele hallarse (27).

La localización tanto del tumor primario como de las metástasis también podría estar relacionada con la mutación de este oncogén. Esta se ha asociado con la presencia de metástasis pulmonares (35,42). En cuanto al tumor primario, en el estudio de Kwak et al (27,43) se sitúa más frecuentemente en el lado derecho en hombres. Sin embargo, el grupo de García-Carbonero et al (32) no encontró relación entre la localización del tumor primario o las metástasis con la existencia de KRAS mutado.

En relación con los valores de CEA (antígeno carcinoembrionario), marcador tumoral más usado en el cáncer colorrectal, parecen ser mayores en pacientes con KRAS mutado de manera estadísticamente significativa (41).

Asimismo, existe controversia en torno al papel de KRAS como marcador pronóstico (27). No obstante, tal y como recoge Schirripa et al (35) algunos estudios ya lo consideran un factor pronóstico negativo. El pronóstico podría variar a lo largo del espectro mutacional de KRAS, siendo peor la supervivencia en caso de mutación en el codón 12, pero globalmente peor para cualquier mutación en comparación con KRAS nativo (20,31). El estudio de García-Carbonero et al (32) estableció que la supervivencia libre de enfermedad era de forma estadísticamente significativa más baja en los casos de KRAS mutado.

2.1.3.2 INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES

Los tumores con inestabilidad de microsatélites (MSI) se corresponden con el 15% de todos los cánceres colorrectales, siendo un 3% asociados al síndrome de Lynch y el 12% restante esporádicos (44). Suelen localizarse en el colon proximal, ser de bajo grado histológico, con gran componente mucinoso e infiltración linfocitaria en la zona tumoral. La frecuencia de metástasis linfáticas y a distancia es menor, lo que les confiere un pronóstico mejor (45,46). Sin embargo, este pronóstico está influenciado por el grado de infiltración linfocítica, el estadio tumoral (TNM), la presencia de mutaciones de BRAF y el origen del MSI (adquirido o hereditario) (16).

Se considera un tumor colorrectal maligno como “MSI-high” cuando al menos dos de los genes de reparación de errores de emparejamiento están mutados (16). Así, se desarrolla un tumor hipermutado que provoca la aparición de neoantígenos que el sistema inmune puede reconocer y la respuesta a los tratamientos de inmunoterapia está potenciada (27,44,46).

La importancia de la detección de la inestabilidad en los microsatélites radica en las opciones terapéuticas para pacientes con cáncer en estadio avanzado, pero también para determinar qué pacientes serían subsidiarios de un estudio genético para descartar el síndrome de Lynch (16).

2.2 INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y RADIOMICS

La radiología es una especialidad dependiente de la tecnología que tradicionalmente se asociaba a la interpretación visual de las imágenes. Sin embargo, es una disciplina dinámica que se encuentra en constante evolución. Sus aportaciones más recientes tratan de implementar la inteligencia artificial en los múltiples pasos de la cadena de trabajo de un servicio de Radiología (47).

La inteligencia artificial (IA) es la ciencia que se dedica a construir máquinas y programas informáticos que lleven a cabo tareas propias de la inteligencia humana (48).

Uno de los grandes objetivos de los últimos años es conseguir que la IA imite el trabajo de un radiólogo reconociendo y describiendo anomalías halladas en imágenes médicas y, más a largo plazo, que sea capaz de integrar todos los datos relativos al paciente y a la población a la que pertenece para definir diagnósticos, riesgos y tratamientos óptimos de una manera personalizada (48). La idea principal es comprender que no toda la información contenida por las imágenes biomédicas es apreciable a través de la agudeza visual y que esa información que puede ser analizada cuantitativamente se relaciona con la fisiopatología de las enfermedades (49,50).

De la aplicación de la inteligencia artificial en la radiología surge el diagnóstico asistido por ordenador (Computer Aided Diagnosis-CAD). Un conjunto de sistemas destinados a dar una respuesta concreta a un problema concreto, como puede ser la existencia o ausencia de una lesión. Los sistemas CAD se han empleado clásicamente para la detección temprana del cáncer de mama por medio de mamografías (51).

A pesar de que en un inicio la principal aplicación de la inteligencia artificial en el campo de la radiología se centró en la interpretación de pruebas de imagen, sus aportaciones actuales están orientadas cada vez más hacia la evaluación pre-prueba (tipo de prueba e identidad de la persona), planificación de la prueba (posicionamiento del paciente, control de la dosis de radiación y la velocidad de inyección del contraste), adquisición de la imagen (automatización, calidad y tiempo) y procesamiento de la imagen (47). En este contexto es donde surgen aplicaciones como la radiómica (52).

Dado el elevadísimo potencial de la inteligencia artificial para la radiología, los radiólogos deben adquirir los conocimientos necesarios para continuar con su desarrollo y posteriormente contribuir a su implementación en la dinámica hospitalaria del día a día.

En el futuro, la inteligencia artificial alcanzará un grado de desarrollo suficiente como para permitir su aplicación rutinaria durante la interpretación de las imágenes. Sin embargo, es importante destacar que dado el grado creciente de complejidad médica tanto a nivel de los pacientes (pluripatología) como en los medios diagnósticos de imagen, la IA será un asistente, pero no sustituirá la figura del radiólogo (53).

2.2.1 MACHINE LEARNING

Bajo el concepto de inteligencia artificial se incluye el machine learning (ML) que permite a un programa aprender a establecer relaciones sin haber sido programado de manera específica para detectarlas. Es decir, se refiere a la capacidad de los ordenadores de aprender patrones a partir de unos datos proporcionados y realizar predicciones cuando se le ofrece nuevos datos (48,54).

Los algoritmos que permite crear esta tecnología mejoran automáticamente sin necesidad de intervención humana, según se utilicen más tiempo y se les aporten más datos. Esta es la principal diferencia con el CAD más convencional como el utilizado en mamografías que sigue reglas predeterminadas y detecta asociaciones predefinidas.

En sus inicios, para que los algoritmos de machine learning fueran útiles se debían proporcionar datos estructurados y completos, pero en la actualidad el algoritmo decide qué datos son de mayor interés y aumentan el rendimiento de los modelos, pudiendo obviar de manera para el análisis el resto (49).

Los algoritmos de machine learning se clasifican en tres subtipos: supervisados, no supervisados y de aprendizaje reforzado (49,55,56).

- Aprendizaje supervisado: el programa recibe ejemplos de datos correctamente clasificados y etiquetados (parejas de inputs-outputs) para extraer los patrones y consecuentemente ser capaz de clasificar si recibe nuevos datos sin etiquetar.
- Aprendizaje sin supervisión: el objetivo del algoritmo es agrupar las imágenes en diferentes categorías sin haberle proporcionado información en torno a los grupos, es decir, solo recibe datos del input. Así, el algoritmo determina de manera autónoma el número de grupos y cómo separarlos. "Clustering" es un ejemplo de aprendizaje sin supervisión en el que los datos se agrupan según propiedades intrínsecas que comparten.
- Aprendizaje reforzado: el algoritmo mejora al recibir retroalimentación de sus propias decisiones en forma de premios o castigos según el resultado de sus acciones.

Para lograr la aplicación de un algoritmo de machine learning sobre los datos obtenidos de un conjunto de imágenes, el modelo determina las características de mayor relevancia para el objetivo planteado (ejemplo: diagnóstico) y realiza una combinación de aquellas que otorguen un mayor rendimiento al clasificador (49).

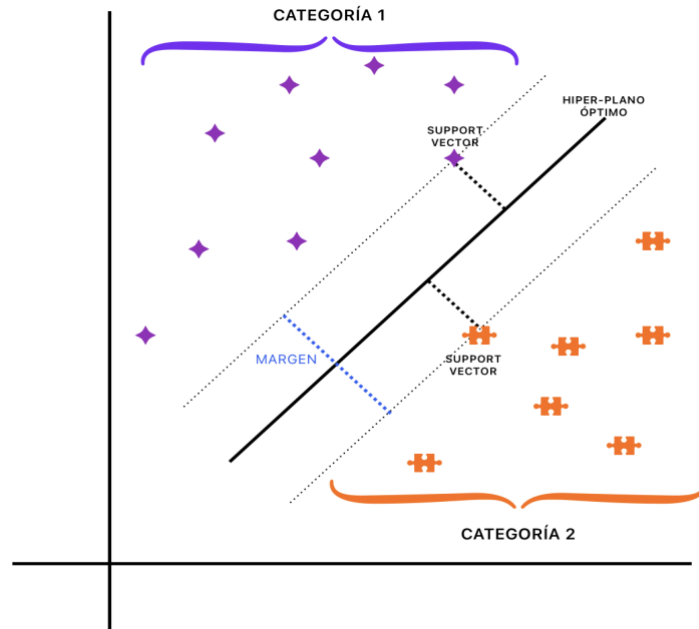


Figura 6: Support Vector Machine

Support Vector Machine (SVM) es un algoritmo de machine learning de tipo supervisado que resulta muy útil para tareas de clasificación en dos categorías, sobre todo si están bien delimitadas y diferenciadas. Comparado con los modelos de deep learning (DL) que se explicarán a continuación tienen la ventaja de ser rápidos y presentar un rendimiento adecuado cuando el número de datos disponible es limitado (57,58).

El algoritmo trata de hallar un hiperplano en un espacio N^1 -dimensional que clasifique los vectores (puntos de datos). El plano está delimitado e influenciado según la posición de los support vectors que son los puntos de datos situados más cerca del hiperplano, por lo que pueden existir múltiples opciones. Sin embargo, el objetivo es hallar aquel donde los support vectors de cada categoría estén a la máxima distancia posible del plano, pero siendo la misma en ambos grupos. Al existir este margen, la confianza para clasificar nuevos datos es mayor (58).

Si la muestra de datos es pequeña, la precisión del sistema de ML puede ser analizada con la técnica de validación cruzada (49). A partir del conjunto original se crea un subgrupo para entrenamiento, uno de validación y otro para testear el modelo. Este proceso se repite en cada iteración consiguiendo así un conjunto de entrenamiento, validación y test diferente para cada una. Gracias al set de validación conseguimos fijar los parámetros más adecuados para el problema planteado. De esta manera el modelo no se sobreajusta a los datos de entrenamiento y es posible generalizar para ejemplos de otros conjuntos. Por su parte a través del conjunto de test obtenemos el

¹ N equivale al número de features

rendimiento de nuestro clasificador. En casos extremos se puede formar el grupo para testear el modelo con un único ejemplo e ir rotando con el resto en cada ronda de entrenamiento hasta que todos los ejemplos hayan formado parte mínimo una vez del grupo de test. Esto es lo que se conoce como validación cruzada dejando uno fuera (leave-one-pattern-out) (59).

Si no existe un equilibrio en el número de elementos entre las dos categorías, el resultado puede estar sesgado otorgando una mayor precisión al modelo simplemente por azar. Así, calculando el coeficiente Kappa de Cohen es posible cuantificar en qué medida intervino el azar en nuestra clasificación. Sus valores oscilan entre 0 (concordancia debida al azar) y 1 (concordancia máxima) (59).

2.2.2 DEEP LEARNING

Deep learning es un subgrupo de machine learning de mayor complejidad donde los algoritmos se basan en la disposición y funcionamiento de las neuronas del cerebro humano en forma de redes denominadas artificial neural networks. Estas redes están constituidas por múltiples capas, habitualmente más de 20, que están interconectadas y en las que se analizan los inputs de las capas predecesoras y la información examinada se envía a la siguiente capa en forma de output (48,49).

El deep learning se diferencia del machine learning por la complejidad del algoritmo (ANN) y su capacidad para trabajar sin apenas intervención humana, lo que implica el uso de sistemas de computación potentes y la necesidad de cantidades elevadas de datos para ejecutar un análisis satisfactorio (54). Además, el machine learning presenta limitaciones a la hora de extraer la mayoría de las features (características) que se van a aplicar para la clasificación, por lo que se requiere un experto que manualmente las identifique y calcule. En cambio, la potencia y estructura de los algoritmos de deep learning permite que la segmentación y la extracción de características puedan ser pasos incluidos dentro del proceso de aprendizaje del algoritmo (49,54,60,61).

Existen múltiples algoritmos de deep learning, pero uno de los más usados para imágenes es convolutional neural networks (CNN) (49).

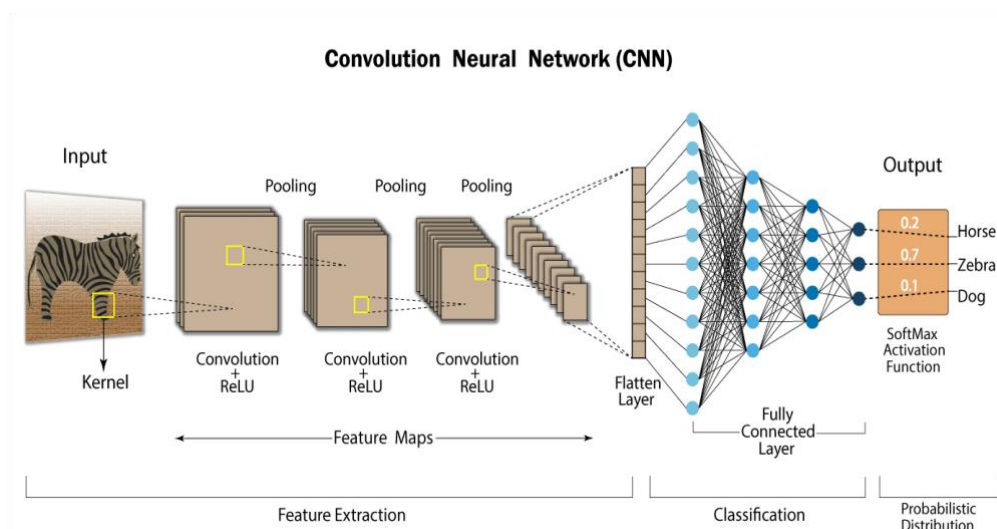


Figura 7: Ejemplo del funcionamiento de una red neuronal tipo CNN. *Fuente:* Prediction of Covid-19 disease using X-ray images with deep learning algorithm de Ikawati et al (62)

Lo característico de las CNN es que antes de la clasificación a través de la red neuronal totalmente interconectada existen capas que aplican funciones de convolución y pooling (63).

Gracias al proceso de convolución es posible extraer características sin que sea necesario calcularlas manualmente. Estas características pasarán a la red neuronal para amplificar aquellas de mayor relevancia. La convolución consiste en pasar una matriz (kernel) a través de la imagen para ponderar el valor de los píxeles y detectar características según el tipo de matriz empleada (ej. bordes) (49).

Asimismo, dada la enorme cantidad de píxeles, y por tanto, de información que puede contener una imagen es necesario reducir el tamaño para facilitar su análisis. El propósito del pooling es disminuir de forma gradual la resolución espacial de las imágenes (63).

2.2.3 RADIOMICS O RADIÓMICA

Radiomics o radiómica implica la extracción y representación de características cuantitativas de imágenes radiológicas, por ejemplo de TC o RMN, que se correlacionan con parámetros clínicos, genéticos o moleculares aplicando técnicas de inteligencia artificial (52). En otras palabras, las imágenes se transforman en datos estructurados y se pueden emplear para elaborar modelos que permitan predecir, diagnosticar, pronosticar y/o monitorizar las enfermedades (64).

La extracción de las características radiómicas precisa normalmente del uso de algoritmos de visión computacional. Posteriormente, el análisis de dichos descriptores radiómicos pasa por la aplicación de los modelos de inteligencia artificial (56).

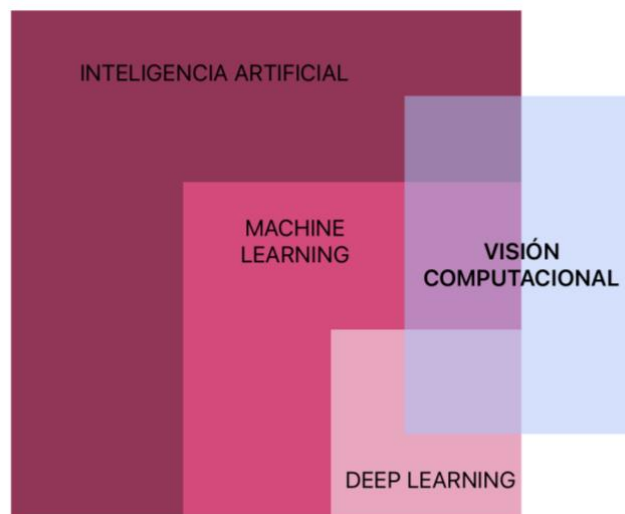


Figura 8: Relación de las disciplinas científicas que permiten el funcionamiento de radiomics

El sufijo “-ómica” hace referencia a la generación de grandes conjuntos de información. Está íntimamente asociada a la biología molecular (genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica...), pero no es el único campo de investigación donde se puede aplicar. Así, la radiómica, como su propia terminación indica, también es susceptible de este enfoque de biología de sistemas. (50,56).

El objetivo de la radiómica es la obtención de biomarcadores asociados a las imágenes radiológicas que puedan facilitar la toma de decisiones en los procesos asistenciales clínicos (65). Los biomarcadores de imagen (features) pueden hacer referencia a parámetros estructurales (anatomía

macro y microscópica), fisiológicos (vascularización, oxigenación, pH...) o moleculares (ejemplo, expresión genética) (66,67).

De la misma manera que existe una caracterización clínica, histológica o genética de una enfermedad, la radiómica permite una definición digital de la misma (56). Además, si se combinan todas estas modalidades se facilita la comprensión de los procesos fisiopatológicos responsables, abriéndose la puerta a la aplicación de la medicina de precisión, donde los biomarcadores son un elemento fundamental (50,52,68,69).

Por tanto, la medicina de precisión implica una caracterización detallada y específica de una enfermedad facilitando la elección de terapias individualizadas y personalizadas, lo que aumenta las tasas de curación y disminuye el riesgo de efectos secundarios (69).

La evolución de la radiómica como ciencia básica y aplicada está ligada a modernos y potentes sistemas computacionales y de almacenamiento. En su aspecto más práctico es necesario que los modelos y softwares sean accesibles y que puedan ser entrenados y testeados con grandes cohortes de pacientes en proyectos de investigación estandarizados (52,69).

2.2.3.1 FLUJO DE TRABAJO

El flujo de trabajo en radiómica se basa en cinco pasos consecutivos: adquisición de las imágenes, segmentación, procesamiento, extracción de features y análisis de modelos. En cada una de las fases existen numerosas fuentes de variabilidad que pueden limitar la extrapolación de los modelos a la práctica clínica (56).

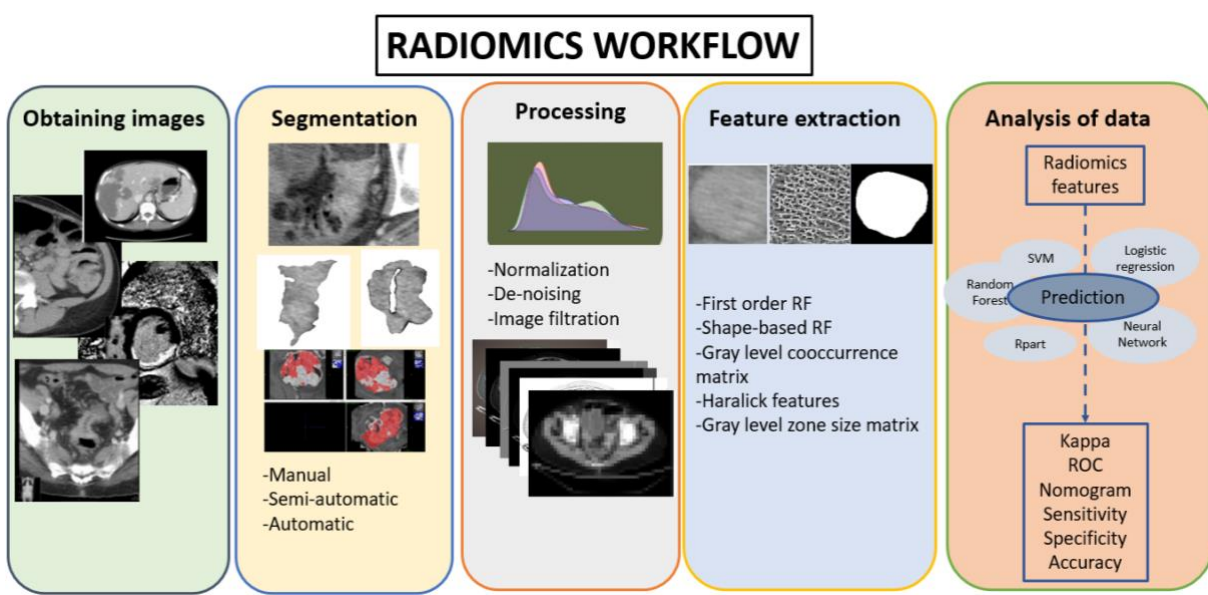


Figura 9: Flujo de trabajo de la radiómica

2.2.3.1.1 FASE 1: ADQUISICIÓN DE LA IMAGEN Y RECONSTRUCCIÓN

La adquisición de las imágenes que van a ser sometidas a un análisis radiómico no se puede considerar uniforme, debido al gran abanico de escáneres y softwares de reconstrucción disponibles en el mercado junto con la heterogeneidad de protocolos en las diferentes instituciones médicas (70).

Para que los resultados obtenidos tengan la menor variabilidad posible es necesario conocer las bases físicas que rigen los sistemas de adquisición, así como variables asociadas al paciente (tejidos,

posición, contraste administrado), el tipo de protocolo o los parámetros de visión de las imágenes (niveles de grises, ventanas tomográficas, filtros...) (56).

Un estudio llevado a cabo por el grupo de Ger et al (71) demuestra que un protocolo controlado reduce sustancialmente la variabilidad llegando hasta porcentajes superiores al 50%. Por su parte, Lu et al (72) a partir de un estudio con fantasmas en TC demostró que el parámetro que más contribuye a la variabilidad es la corriente del tubo seguido por el grosor de los cortes. Además, según el grupo de Yamashita et al (73) las diferencias en los protocolos y mecanismos de adquisición de las imágenes pueden afectar más a la reproducibilidad que la segmentación manual.

En conclusión, el protocolo empleado para la adquisición de las imágenes influye en el resultado del análisis radiómico. De ahí la necesidad de que sean estandarizados, reproducibles y comparables (56).

2.2.3.1.2 FASE 2: SEGMENTACIÓN-DEFINICIÓN DE LA REGIÓN DE INTERÉS (ROI)

La segmentación es el proceso por el cual se delimita una región de interés (ROI) de la cual se extraen los datos cuantitativos o features con los que se llevará a cabo el análisis radiómico. En el caso de la oncología, el ROI se correspondería con la zona tumoral (52). Además, la propia forma del ROI es una fuente de características radiómicas (52).

Existen tres métodos de segmentación (56):

- Manual: un radiólogo determina a mano alzada con la ayuda del ratón los bordes del área ROI.
- Semiautomático: inicialmente el software determina el ROI que es posteriormente corregido y aprobado por un radiólogo.
- Automatizado: a partir de algoritmos de deep learning con escasa intervención humana.

El método más empleado es el manual que está limitado por la reproducibilidad intra e interobservador y por el tiempo que consume delimitar un número tan elevado de imágenes. (52,56,74).

2.2.3.1.3 FASE 3: PROCESAMIENTO

Consiste en una serie de procesos que logran la normalización de las imágenes, y por tanto, permiten la aplicación del modelo sobre diferentes conjuntos de datos sin verse afectado el análisis por el tipo de adquisición de las imágenes. En otras palabras, afecta a la robustez de las características radiómicas que se van a extraer (52,56).

De nuevo, no es una fase exenta de variabilidad ya que es altamente dependiente del software que se aplique (56).

2.2.3.1.4 FASE 4: EXTRACCIÓN DE FEATURES

Las características o features son valores matemáticos que hacen referencia a aspectos muy variables de las imágenes médicas. Se pueden clasificar según se obtienen a partir de modelos basados en enfoques manuales/semi-automáticos o en el deep learning y se complementan independientemente del método de extracción empleado (56).

La extracción de features es el proceso de transformar los datos cualitativos de la ROI en cuantitativos para obtener el fenotipo radiómico de las imágenes (56).

Las principales features se categorizan en dos grupos (50):

- Semánticas: aquellas que pese a su transformación matemática se relacionan con el lenguaje empleado de forma rutinaria por los radiólogos para definir las regiones de interés como el tamaño, volumen, forma, vascularización, espiculación, necrosis...
- Agnósticas: aquellas que tratan de determinar la heterogeneidad de las lesiones por medio de descriptores cuantitativos. Pueden ser características estadísticas de:
 - Primer orden: valor de voxels individuales sin tener en cuenta relaciones espaciales. Se incluyen la media, mediana, entropía (uniformidad o aleatoridad) o características de un histograma (kurtosis o asimetría).
 - Segundo orden: describen la relación estadística entre voxels resultando de gran interés para valorar la heterogeneidad intratumoral. Suelen ser características de textura.
 - Tercer orden (superiores): la extracción de patrones es posible gracias a la aplicación de matrices sobre la imagen.

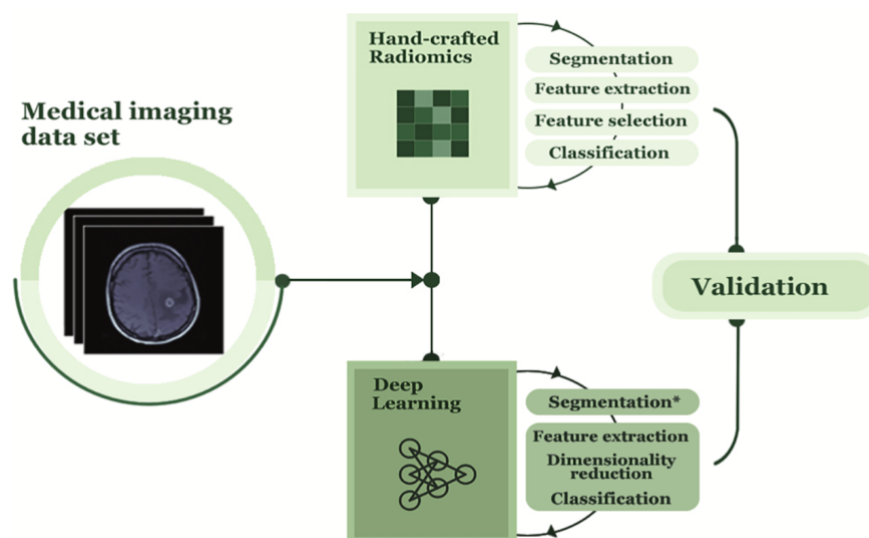


Figura 10: Diferencias en el circuito de análisis radiómico según se emplee un modelo de machine learning o deep learning. *Fuente:* Radiomics for precision medicine: current challenges, future prospects and the proposal of a new framework de Ibrahim et al (61)

Existe una relación inversa entre el grado de interpretación de las features y su complejidad. Aquellas que han surgido de métodos de deep learning son matemáticamente más complejas, por lo que la capacidad humana de interpretarlas es más reducida. Por ello, en la actualidad la obtención de biomarcadores que combinen la información radiómica con otros hallazgos clínicos, histológicos o genómicos solo es posible a través de las características que surgen de modelos manuales (56).

Lo ideal sería que las características que se extraigan sean lo suficientemente complejas sin exceder un límite que dificulte su interpretación, y evitando ser redundantes (75).

2.2.3.1.5 FASE 5: ANÁLISIS DE FEATURES Y DESCUBRIMIENTO DE MODELOS

El análisis de features debe constar de dos fases. La primera abordaría un análisis diagnóstico, es decir, correlacionaría la información radiómica con características clínicas, genéticas, moleculares o histológicas. Posteriormente, se desarrollaría la segunda fase donde ya se realizarían labores de predicción al aportarle al algoritmo nuevos datos/imágenes (56).

Previamente, se ha de realizar la selección que consiste en reducir las features a aquellas que aumentan el desempeño del modelo en la cohorte de entrenamiento (75). Se puede hacer a través de métodos estadísticos como la correlación de Spearman o la regresión múltiple (76). Asimismo, surgieron en los últimos años iniciativas como LASSO (77) que tratan de reducir las features redundantes.

En cuanto al desarrollo del clasificador, en la actualidad los algoritmos de aprendizaje supervisado son los más empleados (52). Una vez el modelo se ha sometido a un entrenamiento, validación y se ha testado para conseguir una correcta generalización, los modelos radiómicos con mayor precisión deberían validarse externamente con un conjunto independiente de datos (56).

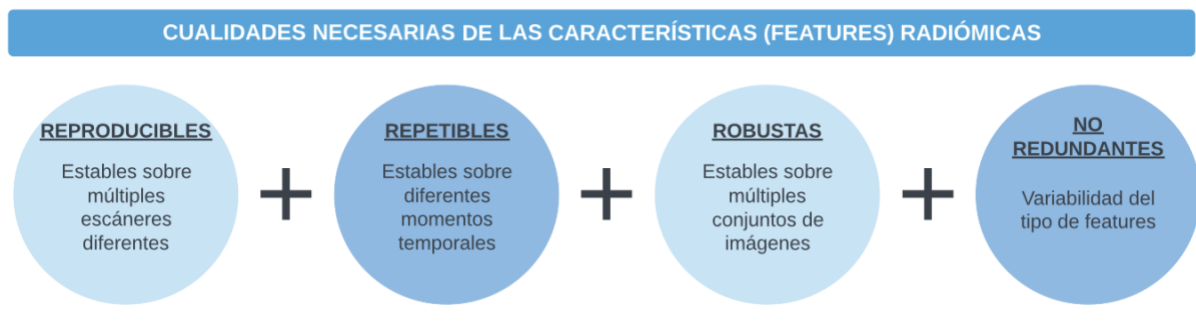


Figura 11: Características de los parámetros radiómicos basado en Varghese et al (75)

Debemos tener en cuenta que para alcanzar modelos radiómicos útiles, las features a partir de las cuales se construyen deberían ser reproducibles, robustas y repetibles, al igual que los softwares de segmentación y análisis fácilmente accesibles para su utilización en la práctica clínica (69,75). Además, la precisión de los modelos suele ser mayor cuando se combinan las características radiómicas con parámetros clínicos, histológicos, sociodemográficos... (64).

Una vez construido el modelo hay que descartar el sobreajuste (overfitting) y los sesgos, ya que limitan la aplicabilidad clínica (52,56). Si el clasificador se sobreajusta, implica que no generaliza bien para conjuntos independientes. Por su parte, los sesgos se relacionan con el hecho de que predominen ciertas características en la cohorte de entrenamiento y estén ausentes en otras cohortes (56).

2.2.3.2 APLICACIONES

Las pruebas de imagen constituyen uno de los pilares para la detección temprana del cáncer (64). Aunque predominantemente la radiología se asocia a la interpretación cualitativa de imágenes, gracias a la radiómica es posible un análisis cuantitativo de características que son imperceptibles al ojo humano (68). Así, la radiómica no busca desterrar la modalidad interpretativa de la radiología, sino contribuir a un enfoque más integrativo y de mayor rendimiento de lo que pueden ofrecer las pruebas de imagen (68). El objetivo final es el de desarrollar una serie de herramientas que se puedan implementar de forma sencilla en el día a día del radiólogo, facilitando su labor y mejorando su desempeño.

El principal campo de aplicación de la radiómica es la oncología donde los biomarcadores obtenidos de las imágenes podrían ser útiles en la detección, diagnóstico, pronóstico, predicción de respuesta al tratamiento y monitorización de las enfermedades neoplásicas (50,69).

Frente a una biopsia clásica, la radiómica presenta la ventaja de ser un método no invasivo, que además permite el análisis global del tumor y su microambiente. De esta forma es posible analizar y monitorizar la heterogeneidad temporal y espacial tumoral (50,65,67).

Algunos estudios muestran una caracterización más precisa de las enfermedades si se combinan características radiómicas con otros biomarcadores. Por ello, podemos plantearnos que la radiómica forme parte de la predicción multimodal dentro de la medicina de precisión y que incluso pueda llegar a completar la información obtenida por las biopsias (69).

Una modalidad de gran interés es la radiogenómica donde el objetivo es la correlación de patrones genéticos con características de imagen. De manera periódica, un paciente oncológico se somete a pruebas de imagen. Sin embargo, la obtención de biopsias y análisis genético es puntual, y refleja las características de una zona concreta y de un momento evolutivo único del tumor. Como la radiómica busca complementar y no ser la herramienta diagnóstica definitiva, podría guiar decisiones tan relevantes como la elección de los genes y el lugar del tumor que deben ser biopsiados (50).

2.2.3.3 RETOS FUTUROS

En los últimos años la explosión de la radiómica ha sido muy evidente. A través de una búsqueda de la palabra radiomics en Pubmed podemos observar que en el año 2016 solo se publicaron 94 artículos, mientras que en el 2022 asciende a 2827.

Para que sea posible el máximo aprovechamiento de la radiómica y su traslación a la práctica clínica habitual, las investigaciones futuras deben hacer frente a los siguientes aspectos: reproducibilidad, estandarización y manejo de big data (50).

La estandarización y reproducibilidad se logrará a través de trabajos correctamente diseñados con métodos de validación comunes, publicación completa de resultados y análisis de sesgos, especialmente si los estudios son de diseño retrospectivo (50).

Por ejemplo, la iniciativa de Radiomics Quality Score-RQS (78) propone una serie de criterios para orientar la evaluación de los estudios radiómicos y así facilitar a los investigadores la adherencia a parámetros estandarizados.

El gold standard para un trabajo sobre radiómica es el estudio prospectivo multicéntrico (66,69,79). Sin embargo, en la actualidad la gran mayoría son retrospectivos y basados en cohortes procedentes de un único centro, limitando la adaptación y la evaluación de los modelos (66).

En cuanto al big data, la radiómica está asociada debido a la gran cantidad de datos generados por las imágenes. De ahí que sean necesarios sistemas de almacenamiento de gran capacidad. Sin embargo, esto no es suficiente, ya que debe existir un intercambio de imágenes y de la información que surge de las mismas. Así, se facilita la realización de estudios multicéntricos que alcanzan un número de participantes suficiente para mejorar el poder estadístico (50,69).

3 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La identificación de la expresión genética de un tumor a través de un método basado en datos cuantitativos obtenidos de imágenes de tomografía computarizada supone una ventaja para el paciente y el médico, y contribuye a la aplicación de la medicina de precisión. Asimismo, aunque su objetivo no es sustituir a la biopsia y estudio anatomopatológico, puede llegar a formar parte de un abordaje multidisciplinar. Presenta la ventaja de ser rápida y con capacidad de estudiar la totalidad del tumor, su entorno y las posibles metástasis, sin verse afectada por la heterogeneidad intratumoral.

Las pruebas de imagen son un elemento esencial en todos los procesos oncológicos, pues los pacientes son sometidos a pruebas radiológicas tanto al diagnóstico para el estadiaje como en el seguimiento. Así, la combinación de diferentes técnicas analíticas, que pueden ir desde la biopsia a un análisis genético y técnicas avanzadas de imagen médica pueden aportar nuevos y fructíferos resultados.

Es importante destacar que la radiología y disciplinas asociadas basadas en inteligencia artificial como la radiómica pueden y deben participar junto a otros equipos (genética, oncología, investigación básica...) en la búsqueda de nuevas dianas diagnósticas, pronósticas y terapéuticas para el cáncer colorrectal.

Las razones que nos motivan a empezar esta investigación son intervenir directamente sobre el tipo de tratamiento adecuado para el paciente junto a la facilidad y rapidez de diagnóstico de la clase de tumor aportado por la radiómica. El análisis radiómico permite aumentar la precisión en el diagnóstico, la evaluación del pronóstico y la predicción de la respuesta terapéutica. Además, tiene un enorme potencial para enriquecer la interpretación de imágenes y expandir los horizontes hacia la extracción de información biológica in vivo.

Partiendo de la hipótesis general de la radiómica los objetivos de este estudio son:

- **Objetivo principal**: extraer características de la textura de imágenes de tomografía computarizada (TC) utilizando algoritmos de machine learning para caracterizar automáticamente los cánceres colorrectales con mutación del gen KRAS.
- **Objetivos secundarios**:
 - Enfatizar el rol de Radiomics aplicado a las imágenes TC para identificar la mutación KRAS desde el momento del diagnóstico
 - Establecer relación entre KRAS y diferentes variables clínicas (edad media, sexo, estadiaje TNM, localización del tumor primario y de las metástasis, valores de CEA, mutaciones concomitantes², supervivencia y mortalidad)
 - Revisar bibliografía disponible respecto a los posibles usos de radiomics en el cáncer colorrectal y contribuir a la ciencia básica y aplicada estableciendo unos criterios comunes en este campo y colaborando en su evolución.
 - Demostrar el potencial de la radiómica en la medicina de precisión

² BRAF, HER2, MSI

4 METODOLOGÍA

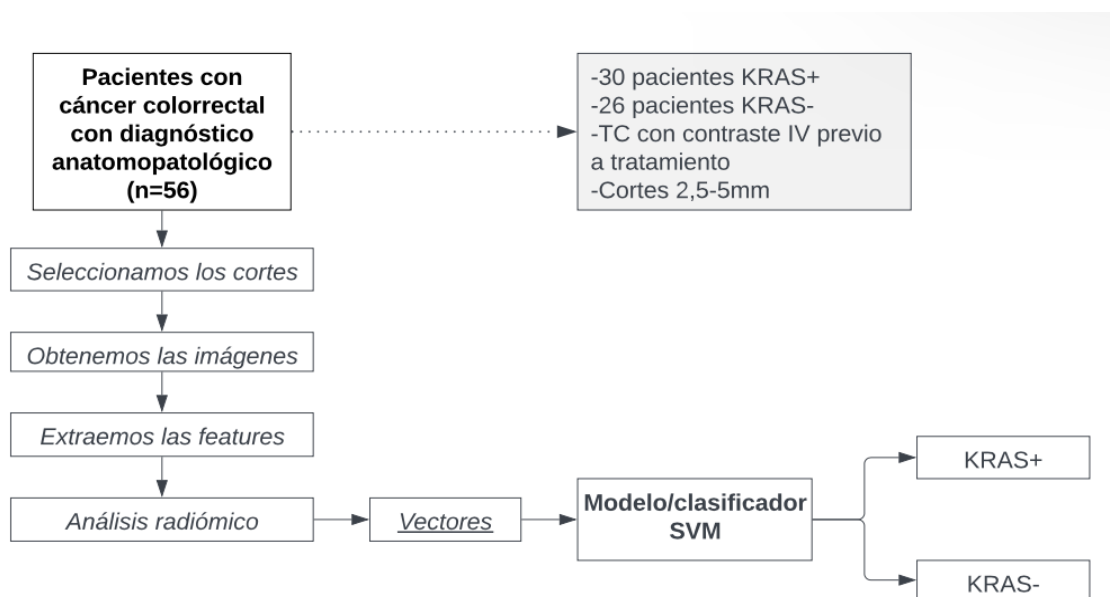


Figura 12: Esquema de los pasos realizados en el estudio

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE PACIENTES

Se trata de un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyen pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal en el área sanitaria de Santiago de Compostela con mutaciones del oncogén KRAS (KRAS +) y pacientes con el oncogén en su estado nativo (KRAS -).

Se han seleccionado 56 pacientes diagnosticados mediante estudio anatomopatológico y de los que se dispone de un estudio de imagen (TC) de un listado de los Servicios de Radiología y Anatomía Patológica de los Hospitales Universitario de Santiago de Compostela y Provincial de Conxo. Para dicho estudio se dispone de equipos de TCDM, que permiten realizar estudios con la calidad adecuada para llevar a cabo segmentaciones y el posterior análisis de las estructuras segmentadas.

La recogida de la información de la imagen y parámetros clínicos es realizada por radiólogos expertos en radiología torácica y abdominal del servicio de Radiología del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela y del Hospital Provincial de Conxo.

4.2 RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS RADIÓMICO

Los parámetros demográficos edad, sexo, estado mutacional (KRAS, BRAF y microsatélites), valores de CEA, grado histológico y tiempo de supervivencia desde el diagnóstico se recogen de los registros de IANUS. Por su parte, la localización tumoral, presencia de metástasis y TNM se obtienen a partir de los registros de pruebas radiológicas.

4.2.1 ADQUISICIÓN DE LA IMAGEN y RECONSTRUCCIÓN

Los criterios de inclusión del estudio son:

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer colorrectal por estudio histopatológico (mediante biopsia o resección quirúrgica) del tumor primario

- Análisis del estado mutacional de KRAS en muestras del tumor primario obtenidas por biopsia y/o resección quirúrgica antes de la aplicación de cualquier tratamiento contra el cáncer
- Tener un TC con contraste previo a cualquier tratamiento
 - o Todos los pacientes son estudiados en decúbito supino y se les administra el mismo tipo de contraste radiológico.
 - o El volumen de contraste está en relación con el peso del paciente, teniendo como referencias cifras que oscilan entre 80-120cc a 4cc por segundo.
 - o Cortes axiales de 2,5-5mm de grosor a partir de la reconstrucción de las imágenes

Aquellos con estudio genético suelen ser pacientes con un estadio tumoral avanzado (IV-metastásico) en el que es importante determinar el tratamiento óptimo entre los que se incluyen las terapias dirigidas según patrón mutacional.

Los criterios de exclusión son:

- Pacientes con cáncer rectal en los que el análisis mutacional se haya llevado a cabo en la pieza quirúrgica posterior al tratamiento radioterápico.
- Pacientes que han recibido alguna terapia contra el cáncer colorrectal (radioterapia, quimioterapia o terapia biológica) antes de realizarse el TC
- Pacientes con TC con un grosor de corte diferente al estipulado
- Pacientes en cuyo TC no sea posible la identificación del tumor primario o sus bordes sean tan imprecisos y borrosos que impidan la segmentación

4.2.2 SEGMENTACIÓN y PROCESAMIENTO

Se buscará el corte axial en fase venosa donde el área del tumor sea mayor, junto al inmediatamente superior e inferior para su segmentación. Se obtendrán un total de 12 imágenes por paciente, es decir, 4 por cada corte axial con la siguiente secuencia, y realizando la segmentación de forma manual junto a un radiólogo experto:

- Original grande: imagen del tumor en tamaño original sin delimitar
- Límite grande: imagen del tumor en tamaño original delimitado
- Límite pequeño: se emplea la herramienta de zoom para ampliar la zona del tumor y se guarda una imagen ampliada del tumor delimitado
- Original pequeño: con las características de zoom anteriormente aplicadas se elimina el delineado y se guarda una imagen del tumor ampliado y sin delimitar.

Las imágenes se guardan con su luminosidad original y en formato tiff (acrónimo para Tagged Image File Format) que evita la pérdida de calidad de la imagen, aunque esta sea imperceptible al ojo humano. Esta secuencia se realiza en el corte central del tumor y en los inmediatamente caudal y craneal. Se excluyen de la segmentación la luz intestinal, así como las áreas de gas y heces.

4.2.3 EXTRACCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS

Una vez delimitada el área de interés o ROI por un radiólogo experto, se procede a la extracción de features con el uso de técnicas descriptivas. Mediante aplicaciones como LBP (Local Binary Pattern), se obtiene un código binario asociado a cada característica extraída. De esta forma, se extrae un vector numérico representativo de dichas características que posteriormente será clasificado mediante un clasificador automático, en nuestro caso mediante SVM.

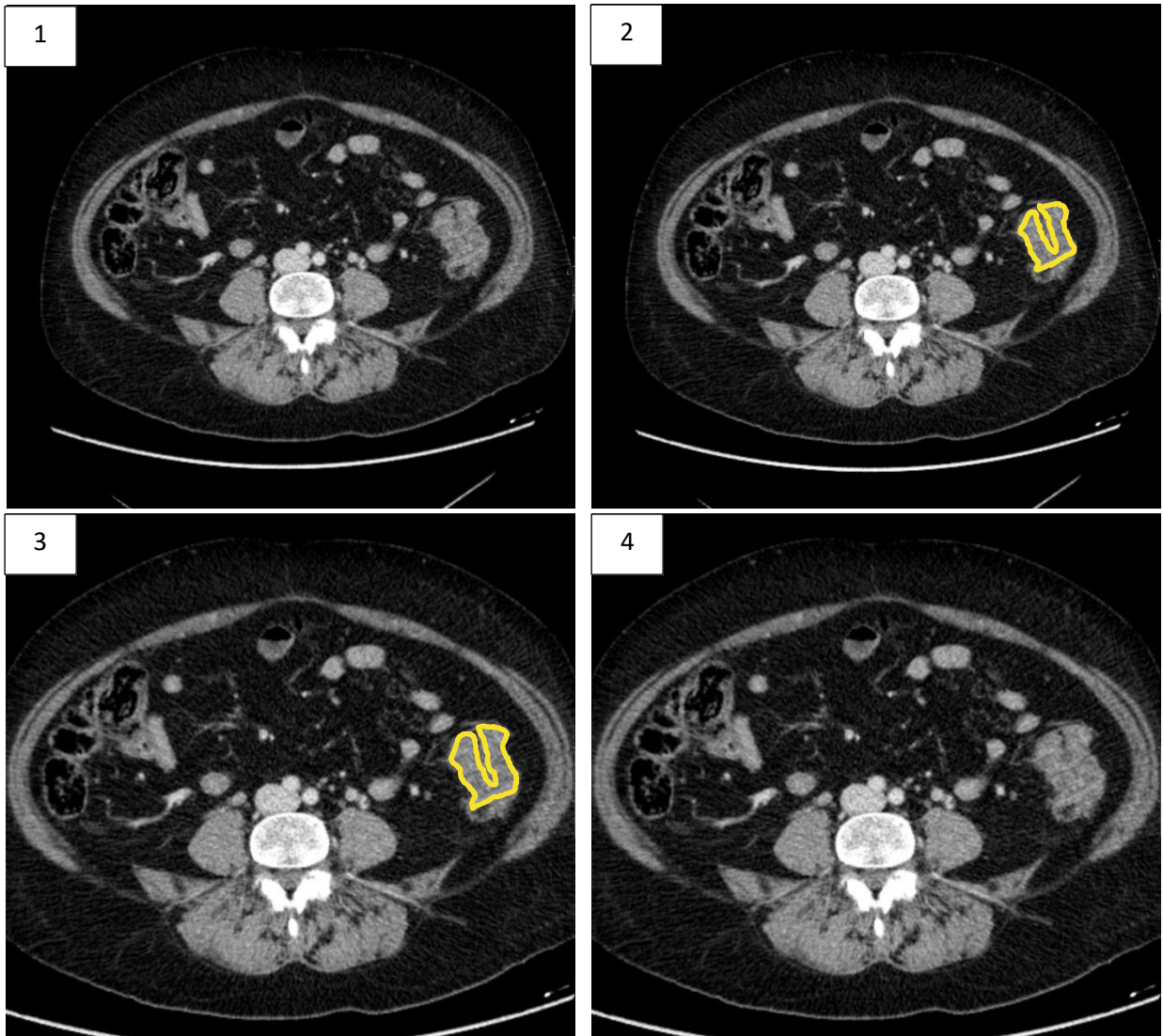
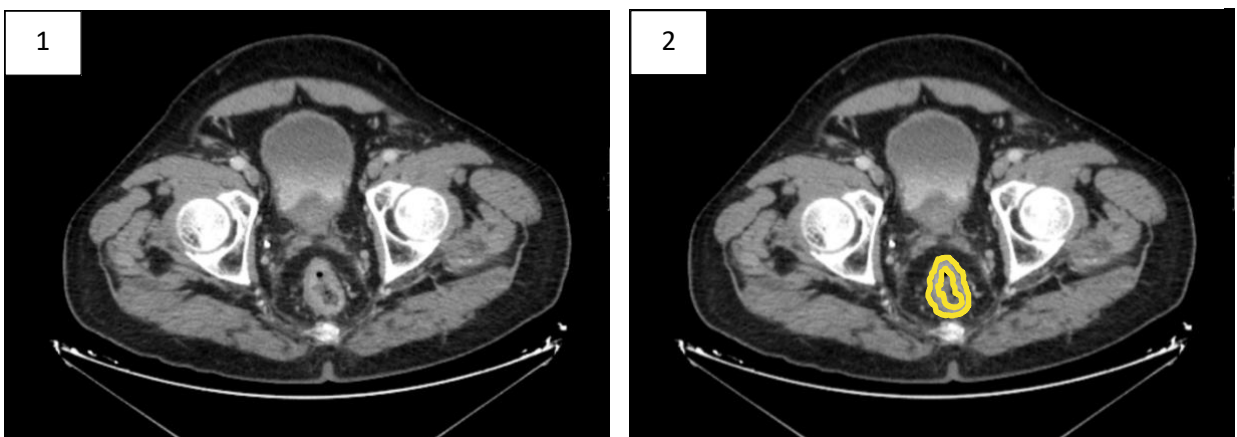


Figura 13: Secuencia de obtención de imágenes de un paciente con cáncer de colon descendente. Las imágenes se delimitaron a través de una línea blanca, pero para facilitar su visualización aparece en amarillo.

- 1°. Original grande
- 2°. Límite grande
- 3°. Límite pequeño
- 4°. Original pequeño



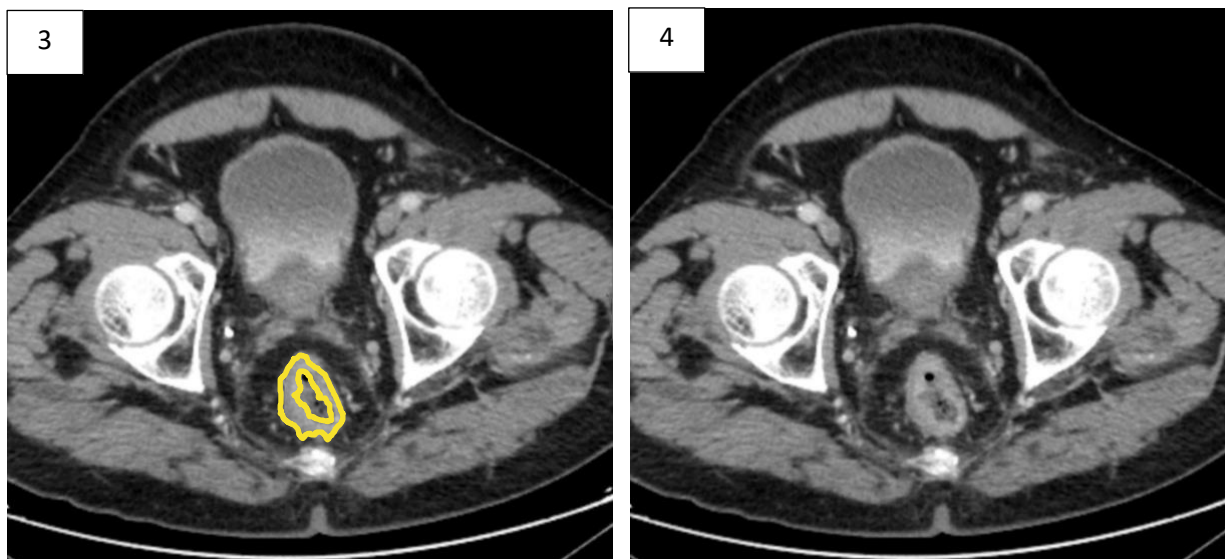


Figura 14: Secuencia de obtención de imágenes de un paciente con cáncer de recto. Las imágenes se delimitaron a través de una línea blanca, pero para facilitar su visualización aparece en amarillo.

- 1°. Original grande
- 2°. Límite grande
- 3°. Límite pequeño
- 4°. Original pequeño

4.2.4 CLASIFICACIÓN Y APLICACIÓN DEL MODELO

A partir de las features obtenidas, elaboramos un modelo radiómico con el sistema de validación cruzada dejando uno fuera. Es decir, se separa un paciente para el grupo de test y con los restantes se hace el entrenamiento y la validación del sistema de SVM. El proceso se podría resumir en:

- Aprendizaje del modelo de SVM con los valores de las features de los pacientes del grupo de entrenamiento
- Ajuste de los parámetros del modelo con los valores de las features incluidas en el grupo de validación para evitar el sobreajuste
- Testear el modelo con el paciente reservado para el grupo de test

Este proceso se repite tantas veces como pacientes (n) formen parte del estudio para que todos sean incluidos al menos una vez en el grupo de test.

El sistema de SVM clasifica los vectores obtenidos de las imágenes de cada corte de TC en KRAS positivo (+) o KRAS negativo (-). El paciente es considerado KRAS (+) por el clasificador según el número de cortes catalogados en dicha categoría. Un paciente será para el algoritmo portador de una mutación de KRAS, si al menos dos de los cortes (central, caudal y craneal) han sido clasificados por el algoritmo como KRAS (+).

4.3 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El desarrollo del proyecto se realizará respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 1964 y ratificaciones de las asambleas siguientes (Tokio 1975, Venecia 1983, Hong Kong 1989, Somerset Oeste 1996, Escocia 2000, Seúl 2008 y Fortaleza 2013) sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos; el RD 1090/2015, de 24 de diciembre, de ensayos

clínicos específicamente lo dispuesto en su artículo 38 sobre buenas prácticas clínicas y el Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina, hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997 y sucesivas actualizaciones.

Los investigadores participantes en este estudio se comprometen a que todo dato clínico recogido de los sujetos a estudio sea separado de los datos de identificación personal, respetando el Reglamento general de protección de datos (UE) 2016/679 del parlamento europeo y del consejo de 27 de abril de 2016 y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE y la Ley 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, en lo relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre (básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica), así como la Ley 3/2001, de 28 de mayo, (reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes), la Ley 3/2005, de 7 de marzo, de modificación de la Ley 3/2001 y el Decreto 29/2009 de 5 de febrero, por el que se regula el acceso a la historia clínica electrónica.

El tratamiento, comunicación y cesión de los datos se hará conforme a lo dispuesto por el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016) y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales. El centro en el que se obtenga la información es el responsable del tratamiento de los datos. Los datos recogidos solo serán utilizados para los fines del estudio de investigación descritos en el protocolo y mantenidos durante el tiempo necesario para la consecución de los objetivos del estudio y de acuerdo con la legislación aplicable.

Según lo dispuesto anteriormente, las imágenes obtenidas serán anonimizadas para ser incluidas en el proyecto y se depositarán en un banco de imágenes para su estudio posterior incluyendo los datos antropométricos. En el apartado de anexo se encuentra adjuntado el consentimiento del comité de ética.

5 RESULTADOS

De los 30 pacientes KRAS positivo (+) por la biopsia, el análisis de radiomics etiquetó correctamente a 23 de ellos, mientras que a 7 pacientes los consideró KRAS negativo. Por su parte, de los pacientes con KRAS en estado nativo por estudio anatomopatológico, el modelo clasificó correctamente, es decir, KRAS (-) a 18 pacientes, mientras que a los 8 restantes como KRAS (+). La precisión (accuracy) de la radiómica respecto a la biopsia fue del 73,21%. El coeficiente de kappa de Cohen fue del 46%, lo que indica una fuerza de concordancia moderada.

Tabla 2: Matriz de confusión del análisis de textura

		BIOPSIA		
		KRAS +	KRAS -	
RADIOMICS	KRAS +	23	8	31
	KRAS -	7	18	25
		30	26	

Si los datos son analizados teniendo en cuenta los parámetros de validez interna y externa se obtiene una sensibilidad del 76,7% y un valor predictivo positivo de 74,20% respecto al estudio anatomopatológico. En cuanto a la especificidad, su valor es del 69,23% y el valor predictivo negativo del 72%.

Tabla 3: Tabla resumen de las variables clínico-radiológicas del estudio

		KRAS POSITIVO (n=30)		KRAS NEGATIVO (n=26)		
		Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	
Número de pacientes		14 (46,7%)	16 (53,3%)	8 (30,77%)	18 (69,23%)	
Edad		65,57 ± 15,40	67,5 ± 10,24	60,875 ± 15,20	64,94 ± 11,58	
Localización	Recto	5 (35,71%)	6 (37,5%)	3 (37,5%)	7 (38,89%)	
	Sigma	6 (42,86%)	5 (31,25%)	2 (25%)	5 (27,78%)	
	Colon descendente	1 (7,14%)	1 (6,25%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Colon transverso	0 (0%)	2 (12,5%)	2 (25%)	5 (27,78%)	
	Colon ascendente	1 (7,14%)	1 (6,25%)	1 (12,5%)	0 (0%)	
	Ciego	1 (7,14%)	1 (6,25%)	0 (0%)	1 (5,55%)	
Metástasis	Hepáticas	Sí	11 (78,57%)	13 (81,25%)	5 (62,5%)	12 (66,67%)
		No	3 (21,43%)	3 (18,75%)	3 (37,5%)	6 (33,33%)
	Pulmonares	Sí	7 (50%)	8 (50%)	2 (25%)	3 (16,67%)
		No	7 (50%)	8 (50%)	6 (75%)	15 (83,33%)
Otras mutaciones	BRAF	Mutado	0 (0%)	0 (0%)	2 (25%)	1 (5,55%)
		No mutado	9 (64,29%)	11 (68,75%)	5 (62,5%)	12 (66,67%)
		No estudiado	5 (35,71%)	5 (31,25%)	1 (12,5%)	5 (27,78%)
	NRAS	No mutado	13 (92,86%)	16 (100%)	8 (100%)	17 (94,44%)
		Mutado	1 (7,14%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,55%)
	MSI	Conservadas	7 (50%)	10 (62,5%)	6 (75%)	12 (66,67%)
No expresadas		1 (7,14%)	0 (0%)	1 (12,5%)	2 (11,11%)	
No estudiadas		6 (42,86%)	6 (37,5%)	1 (12,5%)	4 (22,22%)	
Valor de CEA MEDIO		253,85 ± 453,76	181,69 ± 465,67	157,77 ± 264,21	1154,03 ± 4725,27	
Estadio TNM ³ clínico-radiológico						
T	Tx	1 (7,14%)	0 (0%)	1 (12,5%)	0 (0%)	
	T1	0 (0%)	1 (6,25%)	0 (0%)	0 (0%)	

³ Según AJCC 8ª edición

	T2	1 (7,14%)	1 (6,25%)	2 (25%)	0 (0%)
	T3	7 (50%)	7 (43,75%)	2 (25%)	10 (55,56%)
	T4	5 (35,71%)	7 (43,75%)	3 (37,5%)	8 (44,44%)
N	N0	4 (28,57%)	2 (12,5%)	3 (37,5%)	5 (27,78%)
	N1	5 (35,71%)	8 (50%)	2 (25%)	8 (44,44%)
	N2	5 (35,71%)	6 (37,5%)	3 (37,5%)	5 (27,78%)
M	M0	2 (14,29%)	2 (12,5%)	3 (37,5%)	3 (16,67%)
	M1	12 (85,71%)	14 (87,5%)	5 (62,5%)	15 (83,33%)
Grado histológico	Bajo	12 (85,71%)	15 (93,75%)	8 (100%)	12 (66,67%)
	Medio	1 (7,14%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (22,22%)
	Alto	1 (7,14%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,56%)
	No determinado	0 (0%)	1 (6,25%)	0 (0%)	1 (5,56%)
Supervivencia media (meses)		31,93 ± 19,73	32,31 ± 19,99	32,875 ± 19,89	27,67 ± 21,19

Se ha realizado un análisis estadístico usando el programa IBM SPSS Statistics, en el que se ha encontrado una asociación significativa entre la presencia de KRAS mutado y el desarrollo de metástasis pulmonares (Chi cuadrado, $p=0,017$). Asimismo, la asociación de los valores de CEA con la presencia de metástasis hepáticas (prueba U de Man de Whitney, $p=0,003$) y pulmonares (prueba U de Man de Whitney, $p=0,001$) sí que se considera estadísticamente significativa en nuestra muestra.

Sin embargo, el hecho de que KRAS esté mutado no muestra en nuestro grupo asociación estadísticamente significativa con el sexo del paciente (Chi cuadrado, $p=0,224$), con la presencia de metástasis hepáticas (Chi cuadrado, $p=0,218$), localización del tumor⁴ (test exacto de Fisher, $p=0,486$) ni con los valores del marcador tumoral CEA (prueba U de Man de Whitney, $p=0,079$).

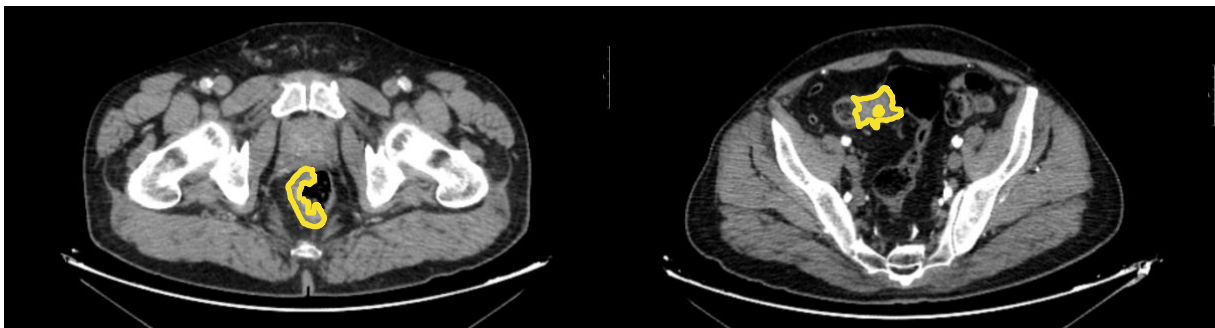


Figura 15: Imágenes de TC de pacientes con diferentes estados del oncogén KRAS. Paciente KRAS negativo en tumor rectal según estudio anatomopatológico (imagen izquierda) y paciente KRAS positivo en tumor de sigma según estudio anatomopatológico (imagen derecha).

⁴ Colon derecho o izquierdo

6 DISCUSIÓN

La finalidad de este trabajo de fin de grado es determinar el potencial de la radiogenómica para predecir mutaciones del oncogén KRAS en cáncer colorrectal mediante la obtención de datos cuantitativos en las imágenes de tomografía computarizada.

Tras la obtención de las características radiómicas de cada imagen de los 56 pacientes incluidos en este estudio y el desarrollo de un algoritmo de SVM, se procede a la clasificación de cada paciente en uno de los dos grupos, KRAS positivo o KRAS negativo, según los valores de las features obtenidas de cada paciente.

Una vez analizados los resultados, podemos concluir que existe una relación entre las características cuantitativas obtenidas de las imágenes y la mutación del oncogén KRAS. Dado que el valor del coeficiente de Kappa de Cohen es del 46%, dicha relación no está simplemente justificada por el azar.

En comparación con el trabajo de fin de grado del Dr. Jacobo Porto (59) cuya metodología es idéntica a la de este trabajo por ser una continuación de su línea de investigación para la que se han reclutado más pacientes, existe una mejoría en todos los parámetros evaluados.

Tabla 4: Comparación TFG realizado por Dr. Porto y TFG actual

	TFG 2020 (Dr. Porto)	TFG 2023 (actual)	% variación
	47 pacientes	56 pacientes	+19,14%
	27 KRAS (+)/ 20 KRAS (-)	30 KRAS (+)/ 26 KRAS (-)	
<i>Sensibilidad (S)</i>	74,1%	76,7%	+3,51%
<i>Valor predictivo positivo (VPP)</i>	66,67%	74,20%	+11,29%
<i>Especificidad (E)</i>	50%	69,23%	+38,46%
<i>Valor predictivo negativo (VPN)</i>	58,8%	72%	+22,45%
<i>Precisión</i>	63,83%	73,21%	+14,70%
<i>Coefficiente de kappa</i>	24,55%	46%	+87,37%

La especificidad es el parámetro de validez interna que muestra un mayor ascenso relativo, mientras que el valor predictivo negativo es el parámetro de validez externa que mayor porcentaje de mejora presenta.

Asimismo, el incremento del coeficiente Kappa de Cohen hasta el 46% refleja la necesidad de investigar y promover la aplicación de la radiómica como herramienta de apoyo en la práctica clínica diaria en un futuro, pues se evidencia una correlación entre el patrón radiómico e histológico-molecular.

En cuanto al análisis de variables demográficas y clínicas, la prevalencia de la mutación es del 53,6% en nuestra cohorte, aproximándose a los valores reflejados por la literatura (32). Sin embargo, hay que tener en cuenta que 46 pacientes (82,14% de la muestra) presentan metástasis y, por tanto, la prevalencia de pacientes KRAS puede estar sobredimensionada al ser un requisito en el estadio IV el análisis de ciertos biomarcadores (KRAS, BRAF, NRAS).

Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre la mutación de KRAS con la presencia de metástasis pulmonares, hallazgo que ya estaba descrito (35,42). No obstante, no existe asociación estadística entre el estado de KRAS con el sexo del paciente, localización del tumor primario, desarrollo de metástasis hepáticas ni valores de CEA en nuestro estudio.

Tabla 5: Estudios de comparación. Formato basado en las tablas del meta-análisis de Jia et al (87)

	Yang et al 2018	Taguchi et al 2019	Jian Cao et al 2020	Yu Li et al 2020	Yuntai Cao et al 2022	Hu et al 2022
Muestra y cohortes	KRAS, NRAS y BRAF 117 pacientes Entrenamiento: 61 (37 KRAS + vs 24 KRAS -) Validación: 56 (35 KRAS + vs 21 KRAS -)	KRAS 40 pacientes (20 KRAS + vs 20 KRAS -) Cohorte única	KRAS 92 pacientes Entrenamiento: 51 (27 KRAS + vs 24 KRAS -) Validación: 41 (25 KRAS + vs 16 KRAS -)	Invasión perineural + KRAS 207 pacientes Entrenamiento: 167 (68 KRAS + vs 99 KRAS -) Test: 40 (16 KRAS + vs 24 KRAS -)	KRAS 447 pacientes Entrenamiento: 313 (149 KRAS+ vs 164 KRAS-) Validación: 134 (58 KRAS + vs 76 KRAS -)	KRAS 231 pacientes Entrenamiento: 184 (80 KRAS + vs 104 KRAS -) Test: 47 (21 KRAS + vs 26 KRAS -)
Features	Solo variables radiómicas (incluye TEXTURA) No incluye variables clínicas	Solo variables radiómicas (TEXTURA) No incluye variables clínicas	Solo variables radiómicas (TEXTURA) No incluye variables clínicas Análisis por estadios (II, III y IV)	Solo variables radiómicas (incluye TEXTURA) No incluye variables clínicas Análisis por estadios (II, III y IV)	Variables radiómicas (incluye TEXTURA) y variables clínicas (edad, CEA, estadio clínico)	Solo variables radiómicas (incluye TEXTURA) No incluye variables clínicas
Metodología	TC fase venosa portal Cortes 1,25mm Segmentación manual 3D SVM Validación cruzada cohorte entrenamiento	TC fase venosa portal Cortes 5mm Segmentación manual 2D SVM Validación cruzada	TC sin contraste y fase venosa portal Cortes axiales 5 mm Segmentación manual 2D SVM Validación cruzada en cohorte de entrenamiento 3 clasificadores (sin contraste, con contraste, combinado)	TC fase venosa portal Cortes 1mm Segmentación manual 2D SVM Validación cruzada cohorte entrenamiento	TC trifásico (arterial, venoso y delayed) Cortes 1,25mm Segmentación manual en 3D Regresión logística (RL: algoritmo machine learning) Validación cruzada cohorte entrenamiento	TC multifase (sin contraste, arterial y venoso) Cortes de grosor variable Segmentación manual 2D Algoritmos: regresión logística, SVM y random tree Clasificadores por fases TC Validación cruzada cohorte entrenamiento
Resultados análisis radiómico de KRAS en las cohortes de validación/test						
AUC	0,829	0,82	Sin contraste: 0,963 Con contraste: 0,951 Combinado: 0,995	Conjunto: 0,862 Por estadios: II (1), III (0,993) y IV (1)	Fase venosa: 0,673 Fase venosa delayed: 0,746 Radiómicas+ clínicas: 0,755	Fase venosa SVM: 0,692 Fase arterial RL: 0,811 Fase arterial + venosa RL: 0,826
S	0,686	No especificado	Sin contraste: 88% Con contraste: 84% Combinado: 100%	No especificado Accuracy: conjunto (75%), estadio II (100%), estadio III (88%), estadio IV (100%)	Accuracy venosa: 0,657 Accuracy delayed: 0,687 Radiomics + clínica: 0,724	Fase venosa SVM: 0,381 Fase arterial RL: 0,762 Fase arterial + venosa RL: 0,714
E	0,857	No especificado	Sin contraste 93,7% Con contraste: 100% Combinado: 93,7%		Radiomics-clínica: 0,684	Fase venosa SVM: 0,846 Fase arterial RL: 0,769 Fase arterial + venosa RL: 0,769
Limitaciones	Retrospectivo Pacientes de todos los estadios (preferencia por acotar a estadio IV) Centro único Validación interna	Retrospectivo Pequeño tamaño muestral Sin cohortes de entrenamiento y validación separadas Segmentación 2D Análisis de un único gen	Retrospectivo Centro único Tamaño muestral pequeño Cáncer rectal y de colon estudiados en el mismo grupo N.º parámetros radiómico bajo	Retrospectivo Pequeño tamaño muestral Análisis de un único gen No hay seguimiento postoperatorio (imposibilidad de análisis de supervivencia)	Retrospectivo Centro único con cohorte de validación propia Falta de estandarización Segmentación manual Máquinas y parámetros de adquisición variables	Retrospectivo Centro único Grosor de los cortes variable Segmentación 2D

Es frecuente encontrar en la literatura el término cohorte de validación en relación con aquella que se emplea para testear el modelo y que no guarda relación con la cohorte de validación usada en el modelo de entrenamiento para evitar el sobreajuste.

De los 30 pacientes con mutaciones de KRAS, 18 presentaban la mutación en el codón 12 (exón 2), 5 el codón 13 (exón 2), 4 en el codón 146 (exón 4) y 1 en el codón 61 (exón 3). Asimismo, había un paciente que tenía mutaciones simultáneamente en el codón 12 y 13; y un paciente donde no se logró hallar en la historia clínica la posición. Las mutaciones en los codones 61 y 146 no son tan frecuentes como las del exón 2, pero estudios ya han demostrado que también muestran resistencia a la terapia anti-EGFR (80).

Comparando con estudios (76,81–85) cuya metodología de trabajo es similar (TC en fase venosa portal, segmentación manual, parámetros radiómicos de textura y uso de algoritmos de machine learning) y que se recogen en la tabla 5 cabe destacar varios aspectos. Todos los estudios son retrospectivos y tienen, salvo el de Taguchi et al (84), tamaños muestrales mayores lo que permite dividir a los pacientes en una cohorte de entrenamiento y otra de validación/test. El grosor de los cortes varía entre 1 y 5mm según el estudio. KRAS es el oncogén analizado en todas las investigaciones, pero Yang et al (83) analiza al mismo tiempo mutaciones en NRAS y BRAF, mientras que Yu Li et al (82) busca también detectar invasión perineural.

En todos los estudios comparados se emplea la fase venosa portal. Sin embargo, existen discrepancias acerca de qué fase aporta mayor rendimiento. En caso de basar el modelo en una única fase, para el grupo de Hu et al (76) la de mayor rentabilidad es la arterial basada en un modelo de regresión logística mientras que combinadas las mejores son la arterial junto a la venosa. Por su parte, para Yuntai Cao et al (81), de forma aislada la fase venosa retrasada, que es posterior a la fase portal, presenta la mejor performance, mientras que para el grupo de Jian Cao et al (85) son los cortes axiales sin contraste los que mejor eficacia diagnóstica muestran, aunque un modelo que combine features de fases sin contraste y con contraste mejora en su estudio el rendimiento del modelo.

Todos estos estudios se caracterizan por basarse en features asociadas a textura, las cuales se pueden relacionar con la heterogeneidad tumoral, la hipoxia celular y fenómenos de angiogénesis (85,86). Es necesario encontrar un balance entre un número de features que permita alcanzar un rendimiento adecuado del modelo y un exceso de ellas que aboque al sobreajuste y encuentre relaciones en conjuntos de datos aleatorios (87,88). Para ilustrarlo, el grupo de Taguchi et al (84) muestra como la capacidad predictiva de la combinación de features es mayor que de forma aislada cada una. Además, Yang et al (83) menciona que no deberían sobrepasar de 1/10 a 1/3 del número de pacientes de cada grupo (KRAS + y KRAS -) en la cohorte de entrenamiento.

Solo el grupo de Yuntai Cao et al (81) elabora un modelo que combina parámetros radiómicos y clínicos (edad, CEA y estadio clínico), puesto que en el resto de modelos o bien no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en variables clínico-demográficas o estas aparecen en una de las cohortes sin encontrarse confirmación en la otra. En consecuencia, no se pueden emplear como variables clínicas predictoras independientes.

En cuanto al análisis por estadios, es una consideración que solo Yu Li et al (82) tiene en cuenta y demuestra que la potencia predictiva es mayor al separar por estadios, ya que se centra en los patrones de textura propios de cada estadio, aunque eso conlleve al mismo tiempo una disminución de la capacidad para generalizar y aplicar el modelo sobre nuevos conjuntos de datos.

Es interesante mencionar otros estudios que emplean algoritmos de deep learning con el mismo objetivo. He et al (89) compara el rendimiento de un modelo radiómico de machine learning y otro de deep learning basado en cortes axiales de fase venosa portal de TC. El área bajo la curva (AUC) del clasificador DL es de 0,90 frente a 0,818 de la radiómica convencional en la cohorte de test.

Además, añade una idea novedosa en relación con la segmentación del contorno tumoral, ya que la precisión diagnóstica alcanzaba su máximo potencial si se tenía en cuenta un área de 20 píxeles alrededor del área ROI. Wu et al (90) también compara un modelo deep learning con uno de machine learning, donde de nuevo el C-index, que puede ser interpretado como el AUC, es mayor para el modelo de DL siendo de 0,786 (95% IC: 0,702-0,863) frente al de ML que es 0,720 (95% IC: 0,625-0,813) para la cohorte de test. Sin embargo, si se combinaban ambos la performance incluso desbancó al modelo de DL alcanzando un c-index de 0,832 (95% IC: 0,762-0,905).

Analizando estudios publicados entre 2018 y 2022 sobre la detección de mutaciones del oncogén KRAS en cáncer colorrectal mediante métodos de inteligencia artificial, se puede concluir que es un campo en expansión.

En diciembre de 2022, el grupo de Jia et al (87) publicó el primer metaanálisis acerca de este tema que incluye 29 artículos publicados entre febrero de 2014 y marzo de 2022, de los cuales más de 60% eran recientes (2020 y 2021). Esta revisión refleja las múltiples modalidades de imagen a las que es aplicable el análisis mutacional de KRAS (TC, PET, RMN), siendo la más empleada la RMN, pese a que el meta-análisis concluya que la performance diagnóstica de la tomografía computarizada es mayor. En cuanto a los diseños de los artículos incluidos, tan solo uno tenía un diseño prospectivo. Asimismo, el 72,41% de los estudios analizados empleaban una única fase (TC) o secuencia (RMN), y predomina el uso de métodos de segmentación manuales.

Las principales críticas hacia los estudios del meta-análisis se resumen en dos aspectos: baja calidad y heterogeneidad. Esta última en relación con el tamaño muestral y los métodos de segmentación. La conclusión, por tanto, es que la radiómica como herramienta predictiva para el análisis mutacional de KRAS aún se encuentra en una fase precoz y deben realizarse estudios multicéntricos prospectivos basados en protocolos estandarizados antes de lograr una implementación efectiva en la práctica clínica rutinaria (87).

Así, el estudio anatomopatológico va a seguir siendo el gold standard para el análisis mutacional. Sin embargo, presenta limitaciones que se podrían resolver si se complementara con un análisis radiómico. Mientras que las pruebas de imagen son rápidas, baratas y no invasivas, y se realizan de manera periódica, el análisis genómico por biopsia no se efectúa de forma tan continuada. Además, la radiómica basada en imágenes de TC abarcaría toda el área tumoral y las posibles localizaciones metastásicas, por lo que se podrían evitar los falsos negativos asociados a analizar un único fragmento tumoral (84,87).

Por otro lado, el principal motivo del desarrollo de resistencia al tratamiento quimioterápico es la aparición de nuevas mutaciones (91). Existe un porcentaje de pacientes que presentan una resistencia primaria a los anticuerpos monoclonales anti-EGFR, es decir, no se van a beneficiar del tratamiento nunca. Sin embargo, el desarrollo de una resistencia secundaria o adquirida es casi siempre la norma en aquellos pacientes que inicialmente eran candidatos al tratamiento (92). Es por ello, que el análisis radiómico por TC seriado a lo largo de la enfermedad brindaría la posibilidad de detectar dicha resistencia que puede estar asociada a mutaciones en KRAS y evitar los efectos adversos del fármaco.

Las propias limitaciones de nuestro estudio no son diferentes a las comentadas por otros autores. En primer lugar, partimos de una muestra de pequeño tamaño obtenida a partir de los registros de un único centro (Complejo Hospitalario Universitario de Santiago) de manera retrospectiva. Con la muestra actual no podemos subdividir a los pacientes en una cohorte de

entrenamiento y otra de validación/test. En segundo lugar, a pesar de contar con un sistema de historia clínica electrónica avanzado es difícil filtrar qué pacientes podrían cumplir los criterios de inclusión del estudio, ya que no existen bases de datos de los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal en Galicia. Esto podría conllevar un sesgo de selección de los pacientes y dificultar la aplicabilidad de la radiómica en el futuro.

En cuanto a aspectos más técnicos del estudio, existe variabilidad en la adquisición y procesamiento de las imágenes puesto que en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago existen diferentes escáneres para la realización de TC y a lo largo de los años la reconstrucción de las imágenes ha evolucionado. Los primeros cortes recopilados para este estudio eran de 5mm y actualmente ya se encuentran en 2,5mm. La tendencia es que cada vez se empleen cortes de menor grosor, ya que es uno de los parámetros que mayor variabilidad aporta en los estudios radiómicos (72). La segmentación es de tipo manual lo que se asocia a gran consumo de tiempo en la delimitación de las regiones de interés y a una gran subjetividad (56). En nuestro estudio empleamos solo la fase venosa portal, pero sería interesante dados los hallazgos descritos anteriormente por otros autores analizar el rendimiento de la fase arterial.

Nuestro modelo clasificador solo emplea características radiómicas y sería favorable su combinación con características clínicas (marcadores tumorales séricos, histopatología, genómica, datos demográficos) puesto que tiende a mejorar la precisión de los modelos (64,81,93).

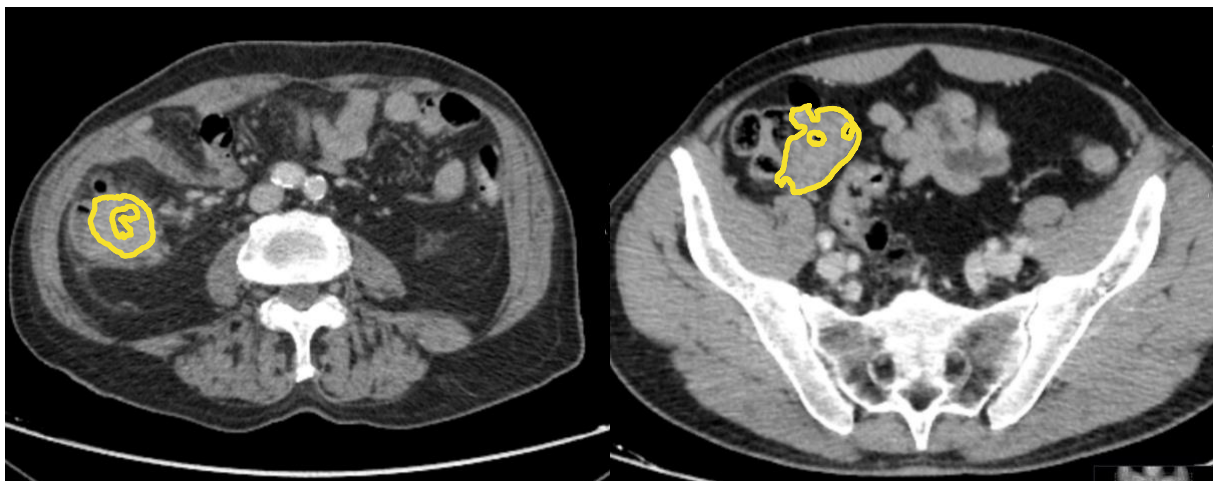


Figura 17: Imágenes de pacientes con análisis de estabilidad de microsatélites recogidos en este trabajo. La imagen de la izquierda es de un tumor con expresión conservada de los genes de reparación de errores de emparejamiento y a la derecha un tumor en colon ascendente con mutaciones, es decir, sin expresión de las proteínas MSH1 y PMS2.

Por último, no se ha realizado análisis de subgrupos según la localización del tumor primario (colon o recto) ni por estadios. Además, el único gen que ha sido analizado es KRAS, pero los genes de reparación de errores de emparejamiento que determinan la inestabilidad de microsatélites suelen examinarse en cualquier estadio clínico, y sus mutaciones también implican variaciones terapéuticas, ya que se benefician de la inmunoterapia. Esto supondría otra área con gran potencial de desarrollo. Durante la recopilación de datos para este estudio, surgió la idea de analizar los genes que determinan la inestabilidad de microsatélites puesto que se encontraban determinados en la mayoría de los pacientes. Por ejemplo, el equipo de Pernicka et al (93) publicó en el año 2019 un estudio donde aplicaban un modelo radiómico de machine learning sobre imágenes de fase venosa portal de TC para la detección de inestabilidad de microsatélites en 198 pacientes, de los cuales 59 formaban parte del

grupo de validación/test. Diseñaron varios modelos predictivos: de características clínicas, de características radiómicas y combinado, obteniendo una performance superior en el modelo combinado (AUC 0,79 con especificidad del 92,5% en el grupo de validación).

Además de basar futuros estudios en recomendaciones y protocolos estandarizados como los propuestos por la “Radiomics Quality Score”, se proponen a continuación una serie de medidas que ayudarían a mejorar la calidad y disminuir la variabilidad de próximos trabajos que se realicen en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Para empezar, se debería elaborar un protocolo por el cual los nuevos pacientes diagnosticados sean, salvo que el paciente niegue su consentimiento, considerados potenciales candidatos para el estudio. Este protocolo debería de publicarse junto a futuros trabajos y especificar cualquier aspecto, desde variables relacionadas con la adquisición (escáner: marca, nº detectores; contraste: tipo, cantidad, lugar de inyección, velocidad de inyección, momento de adquisición) hasta los programas empleados a lo largo de la cadena de trabajo de manera que pueda ser implantado y comparado con estudios de otros centros. Sin embargo, dada la imposibilidad práctica para establecer un protocolo común de adquisición y procesamiento de las imágenes en más de un hospital simultáneamente, se debería proceder a la normalización de datos antes de la extracción de features. También deberíamos probar una transición hacia métodos de segmentación semiautomáticos que acelerarían la cadena de trabajo y evitarían los sesgos derivados la subjetividad de la delineación.

Dado que el sistema gallego de salud (SERGAS) cuenta con tres hospitales terciarios (Vigo, Coruña y Santiago) cuya actividad asistencial se recoge en el programa IANUS, se podrían obtener diferentes cohortes de pacientes que aumenten el tamaño muestral al igual que consigan transformar el estudio en multicéntrico.

Para terminar, deberíamos plantearnos extender el análisis mutacional a otros genes como BRAF, NRAS, genes de reparación de errores de emparejamiento e incluso a otras localizaciones como son las metástasis. Este abordaje sería más integrador y facilitaría el empleo de la radiómica a lo largo del todo el periodo de la enfermedad, desde el diagnóstico hasta la evolución de las metástasis.

Por tanto, concluimos en la línea de otras investigaciones que existe una correlación entre los patrones de textura de las imágenes de TC y el estado mutacional de KRAS. La radiómica no pretende sustituir a los actuales métodos diagnósticos como son la biopsia y análisis anatomopatológico, sino que su objetivo es complementarlos. De esta manera se pueda analizar la heterogeneidad de toda el área del tumor primario y/o de las áreas metastásicas, desde el momento del diagnóstico y a lo largo de toda la evolución de la enfermedad. En un futuro a corto plazo no es factible ni previsible la traslación clínica de la radiómica, puesto que el número de limitaciones de las investigaciones realizadas hasta la fecha es alto.

7 CONCLUSIONES

- 1º. Se confirma que las imágenes radiológicas contienen información cuantitativa que refleja el estado mutacional de KRAS y, por tanto, existen patrones de comunes en pacientes con neoplasias colorrectales y mutaciones del oncogén KRAS.
- 2º. Existe en nuestra cohorte una relación estadísticamente significativa entre la presencia de KRAS mutado y el desarrollo de metástasis pulmonares. Asimismo, los valores de CEA también muestran una asociación estadística con la presencia de metástasis pulmonares y hepáticas.
- 3º. A través de este estudio se contribuye a la investigación en el campo de la radiómica y se proponen criterios para estandarizar y facilitar la traslación a la práctica clínica habitual.
- 4º. Las perspectivas futuras de la radiómica como campo en expansión son prometedoras y se debería extender su aplicación a nuevos genes o localizaciones tumorales (por ejemplo, las metástasis).
- 5º. Se corrobora y enfatiza la necesidad de un trabajo multidisciplinar donde diferentes servicios como anatomía patológica, oncología y radiología se complementen para brindar la medicina de precisión al paciente.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Red Española de Registros del Cáncer (REDECAN). Las cifras del cáncer en España 2022. SEOM [Internet]. Madrid; 2022 [Consultado: Jul 2022].
Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
2. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* [Internet]. 2017 [Consultado: Jul 2022];66(4):683-91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310912>
3. World Health Organization (WHO), International Agency for Cancer Research (IARC). Spain cancer. Globocan [Internet]. Lyon; 2020 [Consultado: Jul 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/724-spain-fact-sheets.pdf>
4. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España. REDECAN [Internet]. 2021 [Consultado: Jul 2022]. Disponible en: <https://redecn.org/storage/documents/b05bfad2-4b48-4519-9f56-6aad911e80b0.pdf>
5. Moghimi-Dehkordi B, Safaee A. An overview of colorectal cancer survival rates and prognosis in Asia. *World J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2012 [Consultado: Jul 2022];4(4):71-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4251/wjgo.v4.i4.71>
6. Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). Incidencia y mortalidad de cáncer colorrectal en España en la población entre 50 y 69 años. Distribución por CCAA y provincias. Observatorio del Cáncer de la AECC [Internet]. 2018 [Consultado: Jul 2022]. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/sites/default/files/content-file/Informe-incidencia-colon.pdf>
7. Suárez S, Gómez A, Almazán R, Fontenla J, Moreno M, Mañá AM, Rodríguez B. Programa galego de detección precoz do cancro colorrectal. Resultados 2013-2020. SERGAS [Internet]. 2022 [Consultado: Jul 2022]. Disponible en: https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/536/Informe_anual_2013_2020_PGDPCC.pdf
8. Sagaert X, Vanstapel A, Verbeek S. Tumor heterogeneity in colorectal cancer: what do we know so far? *Pathobiology* [Internet]. 2018 [Consultado: Jul 2022];85(1-2):72-84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000486721>
9. Silva M, Brunner V, Tschurtschenthaler M. Microbiota and colorectal cancer: from gut to bedside. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021 [Consultado: Jul 2022];12:760280. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.760280>
10. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* [Internet]. 2011 [Consultado: Jul 2022];144(5):646-74.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
11. O'Keefe SJD. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 [Consultado: Jul 2022];13(12):691-706. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2016.165>
12. Noshu K, Sukawa Y, Adachi Y, Ito M, Mitsuhashi K, Kurihara H, et al. Association of *Fusobacterium nucleatum* with immunity and molecular alterations in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016 [Consultado: Jul 2022];22(2):557-66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.557>
13. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Capítulo 15. Cavidad oral y tubo digestivo. En: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editor. *Robbins Patología humana*. 10ª ed. Barcelona: Elsevier Inc; 2018. p. 583-636.
14. Asociación Española de Gastroenterología (AEG), Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFyC). Guía de práctica clínica: diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal

- [Internet]. Madrid: IMC (International Marketing & Communication S.A); 2018 [Consultado: Jul 2022]. Disponible en: <https://www.aegastro.es/documents/pdf/Diagn%C3%B3stico-y-Prevenci%C3%B3n-del-C%C3%A1ncer-colorrectal.pdf>
15. Mayer RJ. Capítulo 81: Cánceres de tubo digestivo bajo. En: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna [Internet]. 21ed. McGraw Hill; 2022 [Consultado: Jul 2022]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3118§ionid=267821633>
 16. Currais P, Rosa I, Claro I. Colorectal cancer carcinogenesis: from bench to bedside. *World J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2022 [Consultado: Jul 2022];14(3):654-63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4251/wjgo.v14.i3.654>
 17. Hossain MS, Karuniawati H, Jairoun AA, Urbi Z, Ooi DJ, John A, et al. Colorectal cancer: a review of carcinogenesis, global epidemiology, current challenges, risk factors, preventive and treatment strategies. *Cancers* [Internet]. 2022 [Consultado: Abr 2023];14(7):1732. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14071732>
 18. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* [Internet]. 1990 [Consultado: Agto 2022];61(5):759-67. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90186-I](http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674(90)90186-I)
 19. Sottoriva A, Kang H, Ma Z, Graham TA, Salomon MP, Zhao J, et al. A Big Bang model of human colorectal tumor growth. *Nat Genet* [Internet]. 2015 [Consultado: Jul 22];47(3):209–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.3214>
 20. Vergara E, Alvis N, Suárez A. ¿Existen ventajas clínicas al evaluar el estado de los genes KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, PTEN y HER2 en pacientes con cáncer colorrectal? *Rev Colomb Cir* [Internet]. 2017 [Consultado: Agto 2022];32(1):45-55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.30944/20117582.7>
 21. Church JM. Molecular genetics of colorectal cancer. *Semin Colon Rectal Surg* [Internet]. 2016 [Consultado: Agto 2022];27(4):172-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.scrs.2016.04.013>
 22. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of colorectal carcinogenesis. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 [Consultado: Agto 2022];158(2):291-302. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.059>
 23. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* [Internet]. 2015 [Consultado: Agto 2022];21(11):1350-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3967>
 24. Inamura K. Colorectal cancers: an update on their molecular pathology. *Cancers* [Internet]. 2018 [Consultado: Abr 2023];10(1):26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers10010026>
 25. Rebersek M. Consensus molecular subtypes (CMS) in metastatic colorectal cancer - personalized medicine decision. *Radiol Oncol* [Internet]. 2020 [Consultado: Agto 2022];54(3):272-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2478/raon-2020-0031>
 26. Menter DG, Davis JS, Broom BM, Overman MJ, Morris J, Kopetz S. Back to the colorectal cancer consensus molecular subtype future. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 2019 [Consultado: Agto 2022];21(2):5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11894-019-0674-9>
 27. Afrăsânie V-A, Marinca MV, Alexa-Stratulat T, Gafton B, Păduraru M, Adavidoaiei AM, et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and microsatellite instability in metastatic colorectal cancer – practical implications for the clinician. *Radiol Oncol* [Internet]. 2019 [Consultado: Agto 2022];53(3):265-74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2478/raon-2019-0033>

28. Aleksakhina SN, Imyanitov EN. Cancer therapy guided by mutation tests: current status and perspectives. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [Consultado: Agto 2022];22(20):10931. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms222010931>
29. García-Alfonso P, García-Carbonero R, García-Foncillas J, Pérez-Segura P, Salazar R, Vera R, et al. Update of the recommendations for the determination of biomarkers in colorectal carcinoma: National Consensus of the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2020 [Consultado: Agto 2022];22(11):1976-91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-020-02357-z>
30. Cantley L. Capítulo 3. Transducción de señales. En: Boron WF, Boulpaep EL. *Fisiología médica*. 3ª ed. Barcelona: Elsevier Inc; 2017. p. 47-72.
31. Zhu G, Pei L, Xia H, Tang Q, Bi F. Role of oncogenic KRAS in the prognosis, diagnosis and treatment of colorectal cancer. *Mol Cancer* [Internet]. 2021 [Consultado: Agto 2022];20(1):143. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12943-021-01441-4>
32. Garcia-Carbonero N, Martinez-Useros J, Li W, Orta A, Perez N, Carames C, et al. KRAS and BRAF mutations as prognostic and predictive biomarkers for standard chemotherapy response in metastatic colorectal cancer: a single institutional study. *Cells* [Internet]. 2020 [Consultado: Agto 2022];9(1):219. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells9010219>
33. Tejpar S, Celik I, Schlichting M, Sartorius U, Bokemeyer C, Van Cutsem E. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 [Consultado: Agto 2022];30(29):3570–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.42.2592>
34. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, Mckinnon RA, Karapetis CS, et al. Meta-analysis comparing the efficacy of anti-EGFR monoclonal antibody therapy between KRAS G13D and other KRAS mutant metastatic colorectal cancer tumours. *Eur J Cancer* [Internet]. 2016 [Consultado: Agto 2022];55(3):122-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.11.025>
35. Schirripa M, Cremolini C, Loupakis F, Morvillo M, Bergamo F, Zoratto F, et al. Role of NRAS mutations as prognostic and predictive markers in metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer* [Internet]. 2015 [Consultado: Agto 2022];136(1):83-90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28955>
36. Larki P, Gharib E, Yaghoob Taleghani M, Khorshidi F, Nazemalhosseini-Mojarad E, Asadzadeh Aghdaei H. Coexistence of KRAS and BRAF mutations in colorectal cancer: a case report supporting the concept of tumoral heterogeneity. *Cell J* [Internet]. 2017 [Consultado: Agto 2022];19(Suppl 1):113-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22074/cellj.2017.5123>
37. Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature* [Internet]. 2002 [Consultado: Agto 2022];418(6901):934. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/418934a>
38. Cascetta P, Marinello A, Lazzari C, Gregorc V, Planchard D, Bianco R, et al. KRAS in NSCLC: state of the art and future perspectives. *Cancers* [Internet]. 2022 [Consultado: Abr 2023];14(21):5430. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14215430>
39. Roa I, Sánchez T, Majlis A, Schalper K. Mutación del gen KRAS en el cáncer de colon y recto. *Rev Med Chil* [Internet]. 2013 [Consultado: Agto 2022];141(9):1166-72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872013000900009>
40. Guerrero S, Casanova I, Farré L, Mazo A, Capellá G, Mangués R. KRAS codon 12 mutation induces higher level of resistance to apoptosis and predisposition to anchorage-independent growth than codon 13 mutation or proto-oncogene overexpression. *Cancer Res*. 2000;60(23):6750–6.

41. Zanatto RM, Santos G, Oliveira JC, Pracucho EM, Nunes AJF, Lopes-Filho GJ, et al. Impact of KRAS mutations in clinical features in colorectal cancer. *Arq Bras Cir Dig* [Internet]. 2020 [Consultado: Agto 2022];33(3):e1524. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-672020200003e1524>
42. Cejas P, López-Gómez M, Aguayo C, Madero R, de Castro Carpeño J, Belda-Iniesta C, et al. KRAS mutations in primary colorectal cancer tumors and related metastases: a potential role in prediction of lung metastasis. *PLoS One* [Internet]. 2009 [Consultado: Agto 2022];4(12):e8199. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0008199>
43. Kwak MS, Cha JM, Cho YH, Kim SH, Yoon JY, Jeon JW, et al. Clinical predictors for KRAS codon 13 mutations in patients with colorectal cancer. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2018 [Consultado: Agto 2022];52(5):431-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0000000000000809>
44. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 2010 [Consultado: Agto 2022];138(6):2073-2087.e3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.064>
45. Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer-the stable evidence. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2010 [Consultado: Agto 2022];7(3):153-62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2009.237>
46. Nojadeh JN, Sharif SB, Sakhinia E. Microsatellite instability in colorectal cancer. *EXCLI J* [Internet]. 2018 [Consultado: Agto 2022];17:159-68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17179/excli2017-948>
47. Hardy M, Harvey H. Artificial intelligence in diagnostic imaging: impact on the radiography profession. *Br J Radiol* [Internet]. 2020 [Consultado: Agto 2022];93(1108):20190840. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20190840>
48. Mayo RC, Leung J. Artificial intelligence and deep learning – radiology’s next frontier? *Clin Imaging* [Internet]. 2018 [Consultado: Agto 2022];49:87-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2017.11.007>
49. Erickson BJ, Korfiatis P, Akkus Z, Kline TL. Machine learning for medical imaging. *Radiographics* [Internet]. 2017 [Consultado: Agto 2022];37(2):505-15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/rg.2017160130>
50. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology* [Internet]. 2016 [Consultado: Agto 2022];278(2):563-77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2015151169>
51. Doi K. Computer-aided diagnosis in medical imaging: historical review, current status and future potential. *Comput Med Imaging Graph* [Internet]. 2007 [Consultado: Agto 2022];31(4-5):198-211. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.compmedimag.2007.02.002>
52. Attenberger UI, Langs G. How does radiomics actually work? – Review. *RöFo* [Internet]. 2021 [Consultado: Agto 2022];193(6):652-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/a-1293-8953>
53. Beregi J-P, Zins M, Masson J-P, Cart P, Bartoli J-M, Silberman B, et al. Radiology and artificial intelligence: an opportunity for our specialty. *Diagn Interv Imaging* [Internet]. 2018 [Consultado: Agto 2022];99(11):677-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2018.11.002>
54. Wolfewicz A. Deep learning vs. machine learning- what’s the difference? [Internet]. *Levity*; 2022 [Consultado: Agto 2022]. Disponible en: <https://levity.ai/blog/difference-machine-learning-deep-learning>

55. Wolfewicz A. How do machines learn? A beginners guide [Internet]. Leivity; 2022 [Consultado: Agto 2022]. Disponible en: <https://leivity.ai/blog/how-do-machines-learn>
56. Lafata KJ, Wang Y, Konkel B, Yin F-F, Bashir MR. Radiomics: a primer on high-throughput image phenotyping. *Abdom Radiol* [Internet]. 2022 [Consultado: Oct 2022];47(9):2986-3002. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00261-021-03254-x>
57. Stecanella B. Support vector machine (SVM) algorithm explained [Internet]. Monkey Learn Blog; 2017 [Consultado: Agto 2022]. Disponible en: <https://monkeylearn.com/blog/introduction-to-support-vector-machines-svm/>
58. Salunkhe V. Support vector machine (SVM) [Internet]. Medium; 2021 [Consultado: Agto 2022]. Disponible en: <https://medium.com/@viveksalunkhe80/support-vector-machine-svm-88f360ff5f38>
59. Porto J. Aplicación de radiomics basado en TC para la detección de la mutación del oncogén KRAS en pacientes con cáncer colorrectal. *Repos Minerva USC* [Internet]. 2020 [Consultado: Agto 2022]:[56p.]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10347/24851>
60. Burns E, Brush K. What is deep learning and how does it work? [Internet]. Enterprise AI. Tech Target; 2021 [Consultado: Agto 2022]. Disponible en: <https://www.techtarget.com/searchenterpriseai/definition/deep-learning-deep-neural-network>
61. Ibrahim A, Primakov S, Beuque M, Woodruff HC, Halilaj I, Wu G, et al. Radiomics for precision medicine: current challenges, future prospects, and the proposal of a new framework. *Methods* [Internet]. 2021 [Consultado: Agto 2022];188:20–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymeth.2020.05.022>
62. Ikawati V, Yoeni I, Prihatmanto AS. Prediction of covid-19 disease using X-Ray images with deep learning algorithm. *J of App Sci & Adv Eng* [Internet]. 2023 [Consultado: Abr 2023];1(1):28–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.59097/jasae.v1i1.11>
63. Kalita D. Basics of CNN in deep Learning [Internet]. Analytics Vidhya; 2022 [Consultado: Agto 2022]. Disponible en: <https://www.analyticsvidhya.com/blog/2022/03/basics-of-cnn-in-deep-learning/>
64. Gillies RJ, Schabath MB. Radiomics improves cancer screening and early detection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2020 [Consultado: Oct 2022];29(12):2556-67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0075>
65. Limkin EJ, Sun R, Dercle L, Zacharaki EI, Robert C, Reuzé S, et al. Promises and challenges for the implementation of computational medical imaging (radiomics) in oncology. *Ann Oncol* [Internet]. 2017 [Consultado: Agto 2022];28(6):1191-206. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx034>
66. Qi Y, Zhao T, Han M. The application of radiomics in predicting gene mutations in cancer. *Eur Radiol* [Internet]. 2022 [Consultado: Agto 2022];32(6):4014-24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-021-08520-6>
67. Capobianco E, Dominiotto M. From medical imaging to radiomics: role of data science for advancing precision health. *J Pers Med* [Internet]. 2020 [Consultado: Agto 2022];10(1):15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jpm10010015>
68. Scapicchio C, Gabelloni M, Barucci A, Cioni D, Saba L, Neri E. A deep look into radiomics. *Radiol Med* [Internet]. 2021 [Consultado: Oct 2022];126(10):1296-311. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11547-021-01389-x>
69. Scheckenbach K. Radiomics: big data instead of biopsies in the future? *Laryngorhinootologie*

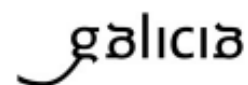
- [Internet]. 2018 [Consultado: Sep 2022];97(S01):S114-41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-121964>
70. Liu Z, Wang S, Dong D, Wei J, Fang C, Zhou X, et al. The applications of radiomics in precision diagnosis and treatment of oncology: opportunities and challenges. *Theranostics* [Internet]. 2019 [Consultado: Oct 2022];9(5):1303-22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7150/thno.30309>
 71. Ger RB, Zhou S, Chi P-CM, Lee HJ, Layman RR, Jones AK, et al. Comprehensive investigation on controlling for CT imaging variabilities in radiomics studies. *Sci Rep* [Internet]. 2018 [Consultado: Oct 2022];8(1):13047. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-31509-z>
 72. Lu L, Liang Y, Schwartz LH, Zhao B. Reliability of radiomic features across multiple abdominal CT image acquisition settings: a pilot study using ACR CT Phantom. *Tomography* [Internet]. 2019 [Consultado: Oct 2022];5(1):226-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18383/j.tom.2019.00005>
 73. Yamashita R, Perrin T, Chakraborty J, Chou JF, Horvat N, Koszalka MA, et al. Radiomic feature reproducibility in contrast-enhanced CT of the pancreas is affected by variabilities in scan parameters and manual segmentation. *Eur Radiol* [Internet]. 2020 [Consultado: Oct 2022];30(1):195-205. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-019-06381-8>
 74. Kumar V, Gu Y, Basu S, Berglund A, Eschrich SA, Schabath MB, et al. Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging* [Internet]. 2012 [Consultado: Oct 2022];30(9):1234–48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2012.06.010>
 75. Varghese BA, Cen SY, Hwang DH, Duddalwar VA. Texture analysis of imaging: what radiologists need to know. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2019 [Consultado: Oct 2022];212(3):520-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.18.20624>
 76. Hu J, Xia X, Wang P, Peng Y, Liu J, Xie X, et al. Predicting Kirsten rat sarcoma virus gene mutation status in patients with colorectal cancer by radiomics models based on multiphasic CT. *Front Oncol* [Internet]. 2022 [Consultado: Feb 2023];12:848798. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.848798>
 77. Wang J, Zhang H, Wang J, Pu Y, Pal NR. Feature selection using a neural network with group Lasso regularization and controlled redundancy. *IEEE Trans neural networks Learn Syst* [Internet]. 2021 [Consultado: Feb 2023];32(3):1110-23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1109/tnnls.2020.2980383>
 78. 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* [Internet]. 2017 [Consultado: Dic 2022];14(12):749-62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.141>
 79. Hatt M, Lucia F, Schick U, Visvikis D. Multicentric validation of radiomics findings: challenges and opportunities. *EBioMedicine* [Internet]. 2019 [Consultado: Feb 2023];47:20–1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.054>
 80. Loupakis F, Ruzzo A, Cremolini C, Vincenzi B, Salvatore L, Santini D, et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2009 [Consultado: Feb 2023];101(4):715-21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6605177>
 81. Cao Y, Zhang J, Huang L, Zhao Z, Zhang G, Li H, et al. Development and validation of radiomics signatures to predict KRAS mutation status based on triphasic enhanced computed tomography in patients with colorectal cancer. *Research Square* [Internet]. 2022 [Consultado: Feb

- 2023]:[13p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-1261428/v1>
82. Li Y, Eresen A, Shangguan J, Yang J, Benson AB, Yaghmai V, et al. Preoperative prediction of perineural invasion and KRAS mutation in colon cancer using machine learning. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2020 [Consultado: Dic 2022];146(12):3165-74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-020-03354-z>
 83. Yang L, Dong D, Fang M, Zhu Y, Zang Y, Liu Z, et al. Can CT-based radiomics signature predict KRAS/NRAS/BRAF mutations in colorectal cancer? *Eur Radiol* [Internet]. 2018 [Consultado: Nov 2022];28(5):2058-67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-017-5146-8>
 84. Taguchi N, Oda S, Yokota Y, Yamamura S, Imuta M, Tsuchigame T, et al. CT texture analysis for the prediction of KRAS mutation status in colorectal cancer via a machine learning approach. *Eur J Radiol* [Internet]. 2019 [Consultado: Dic 2022];118:38-43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.06.028>
 85. Cao J, Wang GR, Wang ZW, Jin ZY. CT texture analysis: a potential biomarker for evaluating KRAS mutational status in colorectal cancer. *Chin Med Sci J* [Internet]. 2020 [Consultado: Dic 2022];35(4):306-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24920/003770>
 86. Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, Sahani DV, Pickhardt PJ. CT texture analysis: definitions, applications, biologic correlates, and challenges. *Radiographics* [Internet]. 2017 [Consultado: Feb 2023];37(5):1483-503. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/rg.2017170056>
 87. Jia L-L, Zhao J-X, Zhao L-P, Tian J-H, Huang G. Current status and quality of radiomic studies for predicting KRAS mutations in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* [Internet]. 2023 [Consultado: Feb 2023];158:110640. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2022.110640>
 88. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, et al. Introduction to radiomics. *J Nucl Med* [Internet]. 2020 [Consultado: Feb 2023];61(4):488-95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.118.222893>
 89. He K, Liu X, Li M, Li X, Yang H, Zhang H. Noninvasive KRAS mutation estimation in colorectal cancer using a deep learning method based on CT imaging. *BMC Med Imaging* [Internet]. 2020 [Consultado: Feb 2023];20(1):59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12880-020-00457-4>
 90. Wu X, Li Y, Chen X, Huang Y, He L, Zhao K, et al. Deep learning features improve the performance of a radiomics signature for predicting KRAS status in patients with colorectal cancer. *Acad Radiol* [Internet]. 2020 [Consultado: Feb 2023];27(11):E254-E262. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2019.12.007>
 91. Russo M, Crisafulli G, Sogari A, Reilly NM, Arena S, Lamba S, et al. Adaptive mutability of colorectal cancers in response to targeted therapies. *Science* [Internet]. 2019 [Consultado: Feb 2023];366(6472):1473-80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1126/science.aav4474>
 92. Leto SM, Trusolino L. Primary and acquired resistance to EGFR-targeted therapies in colorectal cancer: impact on future treatment strategies. *J Mol Med* [Internet]. 2014 [Consultado: Feb 2023];92(7):709-22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00109-014-1161-2>
 93. Golia Pernicka JS, Gagniere J, Chakraborty J, Yamashita R, Nardo L, Creasy JM, et al. Radiomics-based prediction of microsatellite instability in colorectal cancer at initial computed tomography evaluation. *Abdom Radiol* [Internet]. 2019 [Consultado: Feb 2023];44(11):3755-63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00261-019-02117-w>

9 ANEXOS



Comité de Ética de la Investigación
Santiago Lugo



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Lorenzo Armenteros del Olmo, Secretario suplente del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 22 de octubre de 2019 el estudio:

Título: Desarrollo e implementación de un sistema RADIOMICS de detección de la mutación del oncogén KRAS en el cáncer colorrectal con tomografía computarizada multidetector

Versión: 3.0

Promotor/a: Miguel Souto Bayarri

Investigador/a: Miguel Souto Bayarri

Código de Registro: 2019/356

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos legales aplicables y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE** para la realización del citado estudio.