



FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA

## **FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA**

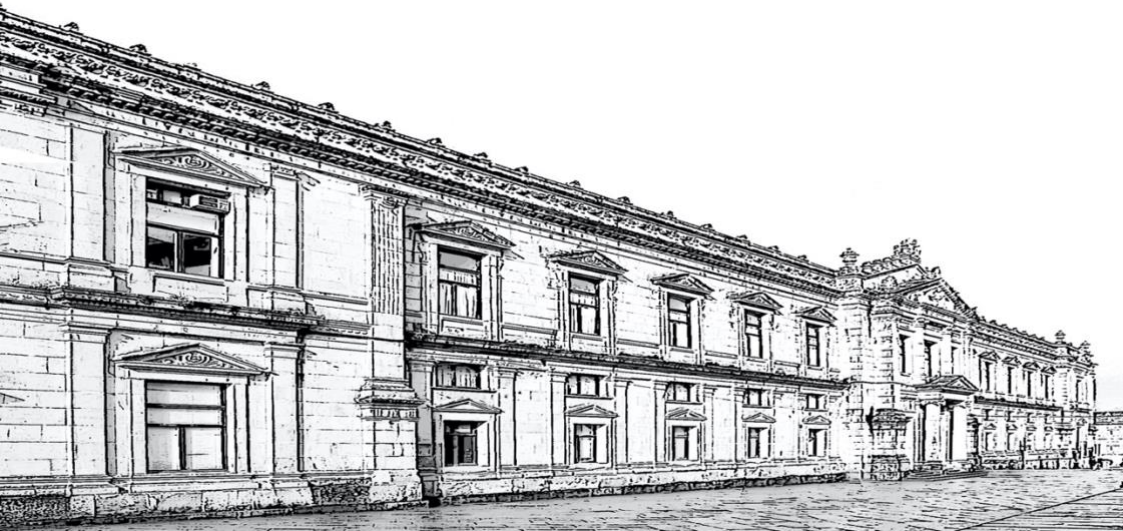
---

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

TRABAJO FINAL DE GRADO DE MEDICINA

# **APLICACIÓN DE RADIOMICS BASADO EN TC PARA LA DETECCIÓN DE LA MUTACIÓN DEL ONCOGÉN KRAS EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL.**

**Autor:** Jacobo Porto Álvarez.  
**Tutor:** Miguel Souto Bayarri.  
**Cotutor 1:** Emilio Huelga Zapico.  
**Cotutora 2:** Eva Cernadas García.  
**Departamento:** Radiodiagnóstico.  
**Curso académico:** 2019/2020  
**Convocatoria:** Junio 2020







## **Agradecimientos**

A mi tutor, el Profesor Miguel Souto Bayarri, por darme la oportunidad de hacer mi TFG en el servicio de Radiodiagnóstico. Desde el primer momento su implicación y apoyo fue fundamental, guiándome y aconsejándome en la inmersión en este tema tan complejo, pero al mismo tiempo tan bonito y lleno de posibilidades.

A mi cotutor el Dr. Emilio Huelga Zapico, del servicio de Radiodiagnóstico, por sus horas de trabajo enseñándome a preparar las imágenes de este trabajo y por las magníficas ideas que me ha aportado.

A mi cotutora la Profesora Eva Cernadas García, por tener siempre abierta la puerta de su despacho para aclararme todas las dudas que me iban surgiendo en la parte más técnica de este TFG.

A todos mis profesores y tutores de prácticas del Grado de Medicina, así como a mis compañeros y amigos.

A toda mi familia por su aliento y ayuda en este largo camino.



## Índice

1. Resumen.....	3
2. Introducción .....	7
2.1. Contextualización del trabajo .....	7
2.1.1. Estadísticas del CCR .....	7
2.1.2. Protooncogén KRAS .....	8
2.1.3. Mutación KRAS en el tratamiento del CCR .....	11
2.1.4. Papel actual de la Radiómica en la oncología ...	13
2.2. Visión artificial, textura y aprendizaje automático	16
2.2.1. Local Binary Patterns .....	17
2.2.2. Wavelets Transform .....	18
2.2.3. Aprendizaje automático supervisado y SVM....	19
2.2.4. Validación del sistema .....	22
3. Justificación y Objetivos .....	24
4. Material y Métodos .....	26
4.1. Selección de pacientes .....	26
4.2. Obtención de las imágenes .....	27
4.3. Extracción de las características de la textura .....	29
4.4. Clasificación de pacientes en KRAS+ o KRAS- ...	30
5. Resultados .....	31
6. Discusión.....	33
7. Conclusiones .....	38
8. Mutación KRAS en el cáncer CCR metastásico .....	39
9. Bibliografía .....	42



## **1. Resumen.**

En este trabajo de final de grado se intentó identificar la mutación en el oncogén KRAS partiendo del sistema clásico de visión artificial. Mediante técnicas descriptivas, se extrajeron las características de la textura de la imagen de TC de pacientes con cáncer colorrectal, y se clasificaron mediante Máquinas de Vectores de Soporte (SVM) en KRAS+ o KRAS-.

El análisis de textura puede proporcionar una evaluación cuantitativa de la heterogeneidad tumoral mediante el análisis de la distribución y relación entre los píxeles de la imagen. El objetivo de este trabajo es demostrar que Radiomics basado en TC puede predecir la presencia de mutación en el oncogén KRAS en cáncer colorrectal.

Se trata de un estudio transversal, con 47 pacientes del Hospital Clínico de Santiago de Compostela y del Hospital Provincial de Conxo de los que también está disponible el análisis anatomopatológico confirmatorio de dicha mutación.

El hecho de poder identificar la expresión genética de un tumor sin tener que hacer una biopsia y un test genético supone una ventaja para el paciente y para el médico, ya que puede permitir tanto evitar procedimientos invasivos que supongan complicaciones y presenten sesgos en la muestra, como orientar hacia una técnica o tratamiento más personalizado y eficaz.

## **Resumo**

Neste proxecto de fin de grao, intentouse identificar a mutación no oncoxen KRAS baseado no sistema clásico de visión artificial. Usando técnicas descritivas, extraéronse as características da textura da imaxe de TC de doentes con cancro colorrectal e clasificáronse mediante Máquinas de Vector de Soporte (SVM) en KRAS + ou KRAS-.

A análise de textura pode proporcionar unha avaliación cuantitativa da heteroxeneidade do tumor mediante a análise da distribución e relación entre píxeles da imaxe. O obxectivo deste traballo é demostrar que a Radiómica baseada en TC pode predicir a presenza de mutación no oncoxen KRAS no cancro colorrectal.

Trátase dun estudo transversal, con 47 doentes do Hospital Clínico de Santiago de Compostela e do Hospital Provincial de Conxo, dos que tamén se dispón dunha análise anatomopatolóxica confirmativa da devandita mutación.

O feito de poder identificar a expresión xenética dun tumor sen ter que facer unha biopsia e unha proba xenética é unha vantaxe para o doente e para o médico, xa que tanto pode evitar procedementos invasivos que impliquen complicacións e presenten sesgos na mostra, como orientar cara a unha técnica ou tratamento máis personalizado e eficaz.

## **Abstract**

In this final degree project, we tried to identify the oncogene KRAS mutation starting from the classic computer vision system. Using descriptive techniques, the characteristics of the CT image texture of patients with colorectal cancer were extracted and classified using Support Vector Machines (SVM) in KRAS+ or KRAS-.

Texture analysis can provide a quantitative assessment of tumor heterogeneity by analyzing the distribution and relationship between the pixels in the image. The objective of this research is to demonstrate that CT-based Radiomics can predict the presence of mutation in the KRAS gene in colorectal cancer.

This is a retrospective study, with 47 patients from the Clinical Hospital of Santiago de Compostela and the Provincial Hospital of Conxo, from whom we also had available the confirmatory pathological analysis of KRAS mutation.

The fact of being able to identify the genetic expression of a tumor without having to do a biopsy and a genetic test is an advantage, both for the patient and the doctor. It prevents invasive procedures that involve complications and presenting biases in the sample. As well, it leads towards a more personalized and effective treatment.



## 2. Introducción.

### 2.1. CONTEXTUALIZACIÓN DEL TRABAJO.

#### 2.1.1. Estadísticas del cáncer colorrectal.

El cáncer colorrectal es el tumor más frecuentemente diagnosticado en la población española (15% del total, 34.331 casos detectados en el año 2017. La SEOM estima una incidencia de 44.231 para el año 2020), seguido por el cáncer de próstata (13%, 13.207 casos detectados en el año 2017. La SEOM estima una incidencia de 15.000 para el año 2020), pulmón (12%), y mama (11%).

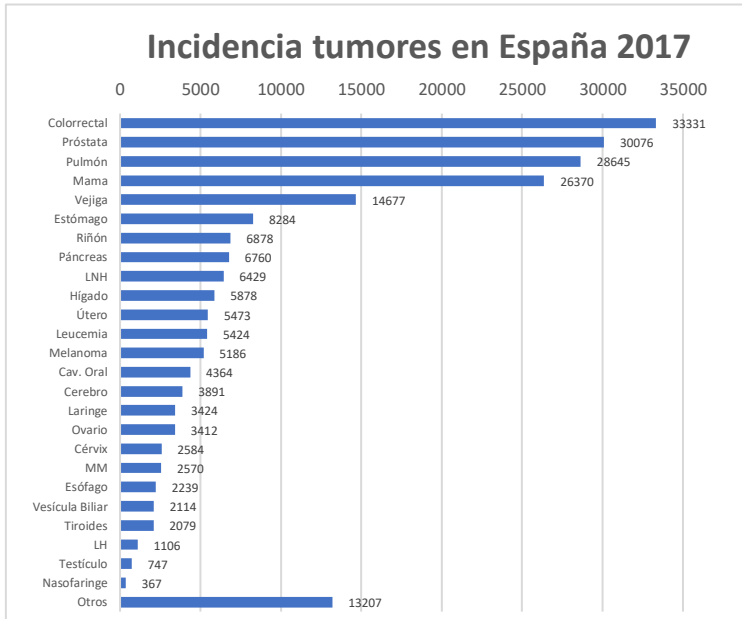


Ilustración 1: Incidencia estimada de tumores más frecuentes en España en el año 2017 (ambos sexos). Datos obtenidos de la SEOM en su informe anual de 2018.

En hombres el cáncer colorrectal es el segundo en incidencia después del cáncer de próstata, seguido en tercer y cuarto lugar por los cánceres de pulmón y vejiga respectivamente.

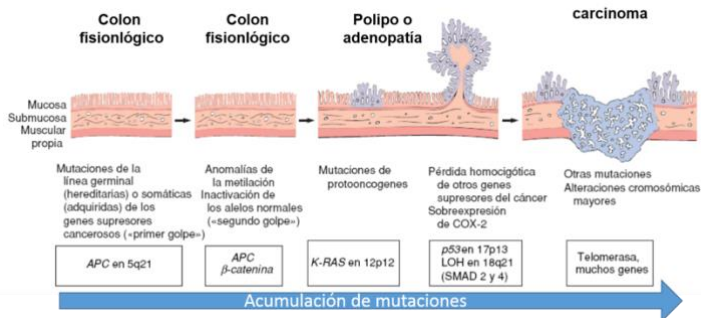
En mujeres, el cáncer de mama es el de mayor incidencia, quedando el cáncer colorrectal en segundo lugar, seguido del cáncer de útero y del cáncer de pulmón.

A pesar de los importantes avances en su tratamiento, sigue siendo la segunda causa de muerte por cáncer considerando la población general (15.923 defunciones/año) (World Health Organization, 2019) (Sociedad Española de Oncología Médica, 2019).

### **2.1.2. Protooncogén KRAS.**

Parece existir un proceso con múltiples etapas de evolución de la mucosa colónica normal hasta un carcinoma potencialmente fatal. Las células, que deben presentar una determinada predisposición genética o sufrir una serie de fenómenos genotóxicos, son inducidas a proliferar, pasando así por una serie de estadios hasta que terminan por hacerlo de manera totalmente descontrolada. Los cambios genéticos involucrados en el desarrollo del cáncer colorectal los podemos clasificar en tres tipos:

- Alteraciones en los protooncogenes.
- Pérdida de la función supresora tumoral por parte del gen.
- Fallos en los genes involucrados en la reparación del ADN.



**Ilustración 2:** Evolución de la mucosa colónica normal hacia carcinoma. Fuente: [www.medicinapreventiva.org](http://www.medicinapreventiva.org)

Uno de los protooncogenes que se pueden ver alterados en este proceso es el **KRAS**, el cual está involucrado en la vía de transducción de señales de crecimiento y diferenciación celular. Se estima que el 65% de los carcinomas colorrectales esporádicos presentan activación por mutaciones puntuales en un gen de la familia **RAS** (principalmente **KRAS**) (Feldman, Sleisenger, & Friedman, 2004).



**Ilustración 3:** Imagen de TC de un paciente del Hospital Clínico de Santiago de Compostela, perteneciente al grupo **KRAS+** de este trabajo. En el corte de TC se puede apreciar metástasis hepáticas del cáncer colorrectal que padecía el paciente.

El gen RAS forma hoy parte de los criterios de la nueva clasificación TNM como factor pronóstico y predictivo, ya que los pacientes con cáncer colorrectal en estadios iniciales (I y II) presentan diferente supervivencia al relacionarlos con la mutación KRAS, siendo esta inferior cuando los pacientes presentan dicha mutación. Sin embargo, en estadios más avanzados (III y IV) dichas mutaciones no tienen tanto valor a la hora de determinar el pronóstico de los pacientes. En los pacientes con cáncer colorrectal sin tratamiento, la supervivencia global media se sitúa aproximadamente en 6 meses, mientras que con el uso de los fármacos disponibles la supervivencia se puede alargar hasta 24 meses, con una tasa de respuesta del 50%. Este pronóstico depende de diversos factores relacionados con el paciente y con el tumor. Algunos de estos factores se pueden emplear para la selección de un determinado tratamiento, como es el caso de la determinación de la existencia o ausencia de mutación en KRAS/NRAS (Gillies, Kinahan, & Hricak, 2016).

Por lo tanto, dicha mutación en KRAS se trata de un factor pronóstico negativo para la supervivencia global del cáncer colorrectal, así como también lo es para la supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, las diferentes herramientas moleculares desarrolladas en los últimos años (como la detección de dicha mutación del gen KRAS) han ayudado a la hora de identificar a los pacientes que pueden ser subsidiarios de determinados tratamientos dirigidos (Vergara, Alvis, & Suarez, 2017).

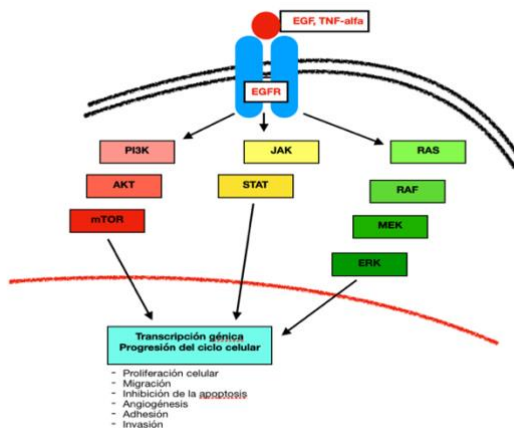
### **2.1.3. Mutación KRAS en el tratamiento del cáncer colorrectal.**

Con el descubrimiento de las terapias dirigidas para diferentes tipos de cáncer, se pasó de la tradicional quimioterapia a un tratamiento que combate los cambios producidos en estos cánceres de manera más específica. Este tipo de tratamiento se puede emplear cuando la quimioterapia carece de efecto o de manera conjunta a la misma, presentando generalmente unos efectos secundarios diferentes y más leves (American Cancer Society, 2019).

Dentro de este grupo de fármacos es conveniente hablar de los que van dirigidos a las células con cambios en el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Los llamados anti-EGFR, como el Cetuximab o el Panitumumab, presentan una pobre respuesta en los casos de cáncer colorrectal con mutaciones en los oncogenes KRAS, NRAS o BRAF.

El EGFR es un receptor de tirosina quinasa perteneciente a la familia ERBB. Su activación también activa una serie de vías de señalización como la PI3K y RAS.

En los últimos años se ha descubierto que las mutaciones en el protooncogén KRAS más frecuentes se hallan en los codones 12 y 13, identificándose ambas como biomarcador de pronóstico negativo. Sin embargo, en ciertos estudios retrospectivos se apunta a que mutaciones en el codón 13 se relacionan con un beneficio en las terapias anti-EGFR con Cetuximab (Gillies, Kinahan, & Hricak, 2016).



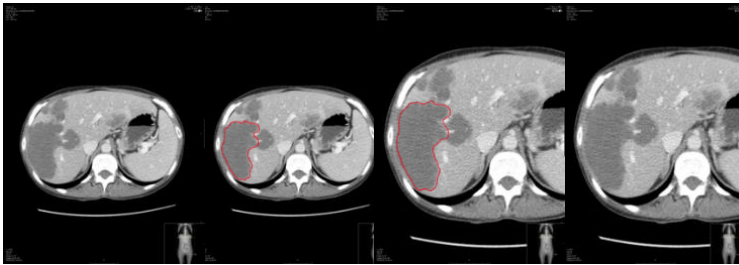
**Ilustración 4:** Principales vías de señalización en la hiperactivación del EGFR. Fuente: [www.encuentrosenlabiologia.es](http://www.encuentrosenlabiologia.es)

Además de estas mutaciones, también se descubrieron otras que afectan a genes distintos al KRAS que interfieren en los tratamientos con anti-EGFR. Existe un estudio transversal en el que se evalúa la asociación de otras mutaciones distintas a KRAS en pacientes con KRAS no mutado tratados con quimioterapia + Panitumumab. Los pacientes con mutaciones en los exones 3 o 4 de los genes KRAS y NRAS tratados con FOL-FOX4 + Panitumumab presentaron una menor supervivencia global y también una menor supervivencia libre de progresión respecto a los pacientes sin mutación de KRAS (Ochoa-Carrillo, y otros, 2014).

El saber si el paciente presenta o no estas mutaciones es lo primero que hace el clínico antes de comenzar con el tratamiento, puesto que si no las presenta el tratamiento se realizará con los fármacos arriba comentados.

#### 2.1.4. Papel actual de la Radiómica en la oncología.

En los últimos años ha crecido el interés en los biomarcadores cuantitativos de imagen, particularmente en lo que respecta a la evaluación de la respuesta tumoral al tratamiento. Gracias a estos biomarcadores, la información que se puede obtener es muy relevante y no apreciable con las técnicas radiológicas convencionales, las cuales tratan las imágenes médicas como imágenes destinadas a una interpretación visual por el radiólogo.



**Ilustración 5:** Secuencia de imágenes de un paciente del Hospital Clínico de Santiago de Compostela con cáncer colorrectal KRAS+, con metástasis hepáticas, incluido en este trabajo. Las imágenes son las que se emplearon para el análisis de la textura. Se resalta en rojo la delimitación por ser imperceptible en la imagen.

El sufijo -omics (-ómica), empleado para referirse al estudio de la totalidad o del conjunto de algo como genes (genómica), ARN (transcriptómica), proteínas (proteómica) o metabolitos (metabolómica), es un término que puede ser empleado en otras áreas de investigación para generar datos complejos a partir de muestras.

La Radiómica (o Radiomics) permite generar datos cuantitativos a partir de imágenes en alta resolución, para

posteriormente analizarlos y generar hipótesis, o para apoyar la toma de decisiones. Esta conversión de imágenes médicas en datos analíticos se apoya en la idea de que las imágenes biomédicas contienen información sobre la fisiopatología subyacente que se puede extraer a través de un análisis cuantitativo de dicha imagen. Con la radiómica podemos obtener información de las características tumorales y del microentorno del tumor gracias a determinadas características cuantitativas de la imagen basadas en la intensidad/densidad, volumen, textura, tamaño o forma. Esta información es diferente a la aportada por las pruebas de laboratorio y otros análisis anatomopatológicos o genómicos. Se estima que la tasa de error en las pruebas histopatológicas de cáncer supera el 20%, por lo que es necesario aportar información diagnóstica cuantitativa adicional y correlacionar los datos radiológicos con los datos genómicos o de otro tipo.

Radiomics puede aplicarse en diferentes contextos, sin embargo, su mayor desarrollo se está produciendo en el campo de la oncología, gracias a las iniciativas Cancer Imaging Program, del NCI (National Cancer Institute) entre otras. Con el avance del conocimiento de la huella molecular de los diferentes tipos de tumores y los tratamientos cada vez más variados e individualizados, la caracterización del tumor y la evaluación de la eficacia del tratamiento se vuelven factores cruciales para intentar una curación. Así, con la utilización de estos biomarcadores de imagen en las técnicas radiológicas podemos obtener información adicional a las pruebas diagnósticas convencionales, obteniendo así un valor añadido en todo

el proceso de la práctica clínica. El potencial de Radiomics para contribuir al apoyo en la toma de decisiones en el ámbito oncológico ha ido creciendo a medida que también evolucionaba el conocimiento y las herramientas analíticas (Gillies, Kinahan, & Hricak, 2016).

El proceso de extracción de datos radiológicos aplicado al campo de la genómica se conoce como radiogenómica, y el principal uso potencial de ésta es que se pueden emplear los datos obtenidos para determinar la expresión de un gen o una mutación determinada. Esto es de suma importancia debido a que los datos radiológicos derivan de todo el tumor, no como los datos anatomopatológicos que solamente derivan de la muestra obtenida. Por lo tanto, la radiogenómica proporciona información de mucho valor respecto a la genómica del proceso tumoral. Además de esto, la radiogenómica también expresa información no relacionada con mutaciones o genómica alguna, por lo que se trata de información independiente que puede ser incorporada a los datos genómicos como información adicional que también nos puede ayudar en el proceso de diagnóstico, pronóstico y en la evolución del tumor.

A pesar de estas posibles aplicaciones, la radiómica aún no se ha explorado en profundidad y es cuestión de tiempo que alcance nuevas posibilidades que actualmente no somos siquiera capaces de atisbar.

## **2.2. VISIÓN ARTIFICIAL, TEXTURA Y APRENDIZAJE AUTOMÁTICO.**

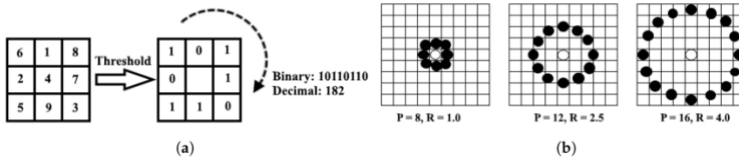
La visión por computador o visión artificial se trata de una disciplina científica capaz de procesar y analizar imágenes del mundo real con el fin de producir información numérica o simbólica que pueda ser detectada por un ordenador.

El intentar describir diferentes texturas de un objeto resulta sumamente difícil para el ojo humano, más aún si esa descripción se pretende hacer en una imagen de TC. Sin embargo, si con el uso de una serie de programas informáticos se consigue asignar un valor numérico a una determinada textura de una imagen TC, se tendrán en cuenta muchas características que son inapreciables para el ojo humano, ya que éste solamente es capaz de distinguir entre 32 y 64 niveles de gris, mientras que una imagen de TC contiene 1024 niveles de gris. De este modo, si con ese análisis de la textura de un tumor con una determinada característica (mutación en el oncogén KRAS) se consigue obtener un patrón característico, posteriormente se podrá comprobar si otros tumores presentan dicho patrón (y por lo tanto dicha mutación del oncogén KRAS).

En la literatura de la visión artificial, hay una serie de técnicas que se emplean para realizar la transformación de la imagen de TC en un conjunto numérico, como puede ser LBP (Local Binary Patterns) o Wavelets.

### 2.2.1. Local Binary Patterns.

Se trata de una técnica numérica capaz de filtrar los píxeles de una imagen y obtener un valor binario representativo. LBP es capaz de codificar la relación entre un píxel central y la intensidad/densidad en escala de grises de los píxeles adyacentes. Se selecciona un píxel central y se analizan los 8 píxeles vecinos, asignándole el valor numérico 1 o 0 en función de si el valor en la escala de grises es mayor o menor al píxel central respectivamente, de esta forma se obtiene un valor numérico binario el cual se transforma a su equivalente decimal.



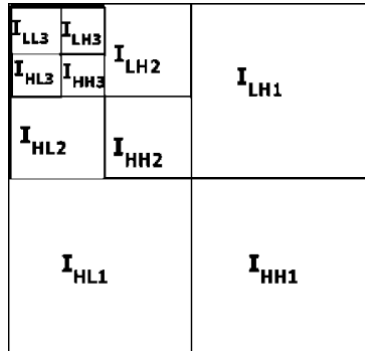
**Ilustración 6:** Proceso realizado por la LBP. (a) binarización de los píxeles en función del píxel central. (b) diferentes distancias entre el píxel central y los más periféricos, que nos determinan el número de píxeles incluidos en la binarización.

En este trabajo se ha empleado una variante de LBP conocida como Patrones Uniformes (LBP-U). De esta forma, seleccionando solo patrones uniformes, se consigue reducir la longitud del valor numérico obtenido (o vector característico) y mejorar la clasificación. Un LBP-U contiene como máximo dos transiciones de 1 a 0 y/o de 0 a 1 (por ejemplo 000100 posee dos transiciones; 010101001 posee siete transiciones). A los patrones con menos de dos transiciones se les asigna un código de patrón individual. Al resto de patrones de más de 2 transiciones se les asigna el mismo código a todos. De esta

forma pasamos de 256 patrones posibles de un LBP normal a 10 patrones posibles de un LBP-U, reduciendo así la longitud del vector. (Sherdek, 2019).

### **2.2.2. Wavelet Transform.**

Gracias a las wavelets y a otros análisis de multirresolución se pueden afrontar determinados problemas que surgen en el tratamiento de las imágenes. Se puede reducir el ruido, mejorar la compresión de las imágenes o detectar determinados objetos en ciertos tipos de imágenes. En las últimas décadas esta técnica ha experimentado un gran desarrollo, empleándose para la compresión de datos en el tratamiento de imágenes digitales, su almacenamiento o transmisión, la eliminación de ruido, el realce de contrastes y para el análisis de texturas. La Wavelet Transform consiste en la transformación de una imagen, dividiéndola en dos tipos de imágenes de menor tamaño, que son la *tendencia* y las *fluctuaciones*. La tendencia se trata de una copia de menor resolución de la imagen original, mientras que las fluctuaciones contienen información referida a los cambios locales en la imagen original. Se puede comparar patrones para detectar formas en una imagen gracias al estudio de la tendencia y de las fluctuaciones, además éstas permiten la compresión de las imágenes a cambio de descartar la información irrelevante y de eliminar ruido (Klapetek, Necas, & Anderson, 2019).



**Ilustración 7:** La Wavelet Transform (WT) convierte una señal en subbandas de frecuencia baja (L) y alta (H). Realizando un WT en ambas direcciones, vertical y horizontal, podemos transformar una imagen en una subbanda de baja frecuencia (LL) y tres subbandas de alta frecuencia (LH, HL y HH). Este proceso se repite de nuevo en la subbanda LL para generar el siguiente nivel de descomposición, eliminando así más ruido con cada descomposición.

Fuente: [www.researchgate.net](http://www.researchgate.net)

### 2.2.3. Aprendizaje automático supervisado y SVM.

El uso de técnicas de aprendizaje automático permite diferenciar automáticamente patrones usando diferentes algoritmos matemáticos. Hay dos tipos principales de técnicas: las supervisadas y las no supervisadas.

El aprendizaje supervisado consiste en entrenar al ordenador proporcionándole patrones ya etiquetados, de esta forma el algoritmo empleado es capaz de aprender las fronteras que separan los diferentes tipos de patrones. Por otro lado, el aprendizaje no supervisado consiste en proporcionarle al ordenador patrones que aún no han sido etiquetados y es el propio ordenador el que los agrupa en diferentes clases. Ambas técnicas son muy empleadas en la visión artificial y en la clasificación de imágenes.

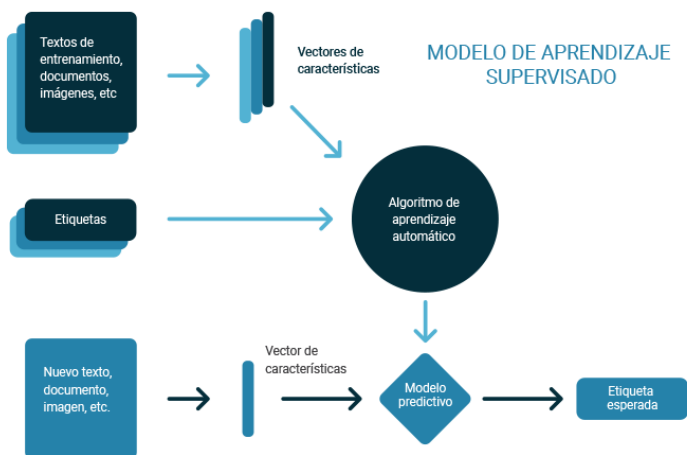
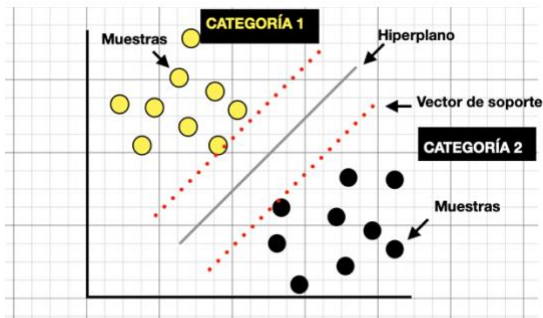


Ilustración 8: Diagrama de flujo del aprendizaje supervisado.  
Fuente: medium.com

La SVM (Support Vector Machine) es un algoritmo de aprendizaje supervisado. La SVM separa las muestras en 3 conjuntos: entrenamiento, validación y test. El grupo de entrenamiento sirve para aprender a la SVM en base a ejemplos, entrenándola así mediante una serie de muestras ya etiquetadas y así construir un modelo capaz de predecir la clase de una nueva muestra. El conjunto de validación sirve para fijar los parámetros más adecuados para el problema planteado a la SVM. Finalmente, el conjunto de test sirve para calcular la precisión (accuracy).

La SVM representa los puntos de muestra en un espacio, separándolos así en 2 categorías mediante un hiperplano que a su vez separa de forma óptima 2 puntos, uno de cada categoría, que son más cercanos entre sí. El algoritmo de la SVM busca el hiperplano que tenga la mayor distancia (margen) con los dos puntos que están más cerca de dicho hiperplano. Así, cuando se incorporan las nuevas muestras al modelo podrán ser clasificadas en una u otra categoría en función del lado del hiperplano en el que se dispongan. Por lo tanto, la SVM construye un modelo capaz de predecir si esa muestra nueva pertenece a una categoría u otra, situándola a un u otro lado del hiperplano. Los puntos que conforman las dos líneas paralelas al hiperplano se conocen como vectores de soporte.



**Ilustración 9:** La SVM separa los vectores que se obtuvieron de la LBP-U en dos clases, previo aprendizaje. En la gráfica vemos que establece un hiperplano óptimo, que se sitúa a la máxima distancia posible de los dos vectores de ambas clases más cercanos entre sí. Estos vectores se conocen como “vectores de soporte”, y la distancia entre éstos y el hiperplano se denomina “margen”. Las nuevas muestras incorporadas a la SVM aprendida se sitúan a uno u otro lado del hiperplano óptimo, clasificándose en una de las dos categorías (KRAS+ o KRAS-).

En este trabajo, la SVM clasificó a los vectores de los pacientes que se obtuvieron con la LBP-U en dos categorías, KRAS+ y KRAS-.

#### **2.2.4. Validación del sistema.**

La metodología de evaluación del sistema se realiza mediante la validación cruzada. De los  $n$  casos de los que se dispone para la SVM, se asigna un porcentaje a entrenamiento, otro a validación y otro a test. En estudios en los que el número de pacientes es reducido (como la mayoría de los estudios referentes a este tema) se realiza la *leave-one-pattern-out*, en la cual se repite  $n$  veces la siguiente secuencia:

- Entrenamiento y validación con todos los pacientes menos uno de ellos, asignando un porcentaje al entrenamiento y otro a la validación. De esta forma tenemos ya la SVM aprendida.
- Test con el paciente que se ha reservado.

Esta secuencia se repite  $n$  veces, siendo  $n$  el número de pacientes disponibles, dejando en cada ocasión un paciente diferente para la realización del test.

Una vez realizado esto, mediante la matriz de confusión se puede visualizar el desempeño del algoritmo usado por la SVM y así ver si el sistema está confundiendo las dos clases. Consiste en enfrentar la categoría real (en columnas) y la predicha por el algoritmo (en filas) y ver así en qué grado coinciden.

Para comprobar el desempeño del modelo empleado en la clasificación, nos fijamos, entre otros parámetros, en la accuracy (precisión) que nos da la SVM. El principal problema que podemos tener en este caso es que ambas clases no se encuentren balanceadas y que una de ellas sea mayor que la otra, pudiendo obtener así un resultado falseado con una alta precisión pero que es debida principalmente al azar. En este caso, mediante el cálculo del Coeficiente Kappa de Cohen, podemos medir la concordancia entre la clasificación real y la predicha ajustando el efecto del azar, y será igual a 1 si la concordancia es máxima o igual a 0 cuando la concordancia observada es en su totalidad debida al azar.

### **3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.**

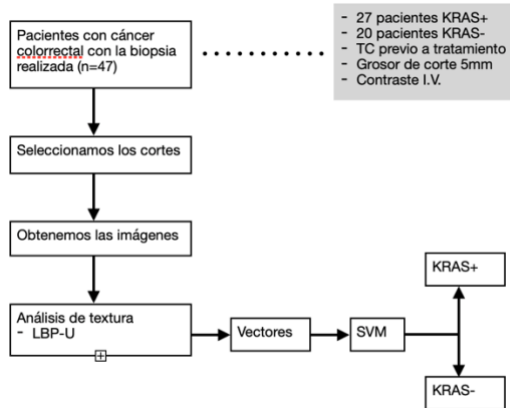
En mi cuarto año de carrera comprendí que el TFG se acercaba cada vez más, y que cuanto antes me dedicara a su elaboración, mejor sería el resultado final. Como siempre he mostrado una mayor preferencia y motivación por la asignatura y la especialidad de Radiodiagnóstico, ya tenía claro que lo quería hacer en dicho servicio. Me puse en contacto con el Dr. Souto Bayarri, que me dijo los posibles temas que tenía para hacer mi TFG. Debido a los numerosos casos de cáncer de colon que hubo y hay en mi entorno familiar y social, el tema de este trabajo me resultó especialmente interesante. Así, junto con mi tutor el Dr. Miguel Souto Bayarri y junto con mis cotutores el Dr. Emilio Huelga Zapico y la Profesora Eva Cernadas García, fui poco a poco adentrándome en el mundo de la radiómica, totalmente desconocido para mi hasta ese momento.

El objetivo de este trabajo es demostrar que "radiomics" basado en TC puede predecir la presencia de mutación en el gen KRAS en pacientes con cáncer colorrectal. El hecho de poder identificar la expresión genética de un tumor sin tener que hacer una biopsia y un test genético es una ventaja para al paciente y para el médico, ya que puede llegar a evitar procedimientos invasivos que supongan complicaciones y presenten sesgos en la muestra, acelerar el proceso de diagnóstico u orientar hacia un tratamiento más precoz, personalizado y eficaz.

Para conseguir este objetivo, es necesario extraer características de la textura de imágenes de tomografía computarizada (TC), no objetivables mediante la visión directa de un radiólogo, utilizando técnicas descriptivas (LBP, Wavelet Transform,...). Posteriormente, mediante algoritmos de aprendizaje automático en Máquinas de Vector de Soporte (SVM), se clasificará de forma automática la firma molecular de cánceres de colon en KRAS+ o KRAS-, en función de esas características de la textura extraídas previamente. De esta forma, se trata de demostrar la existencia de patrones de textura comunes entre los pacientes con cáncer colorrectal KRAS+ que permitan determinar la presencia de dicha mutación.

Esta conversión de los datos obtenidos en los exámenes radiológicos en datos cuantitativos nos ayuda a crear una base de conocimientos que mejore tanto la precisión diagnóstica como la toma de decisiones y la respuesta al tratamiento. Otro objetivo de este trabajo es aumentar aún más la bibliografía disponible sobre este tema, para que así este tipo de procedimientos se vaya estableciendo en la práctica hospitalaria habitual. Para esto es fundamental compartir los datos obtenidos y tratar de establecer unos estándares, lo cual conlleva un esfuerzo multidisciplinario involucrando a físicos, médicos y demás personal científico y sanitario.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS.



| Ilustración 10: Esquema resumen de los pasos realizados en el TFG. |

### 4.1. Selección de los pacientes.

Para la realización de este estudio transversal se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo. Para este estudio se seleccionaron 47 pacientes de las bases de datos del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela y del Hospital Provincial de Conxo. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: (1) pacientes con cáncer colorrectal con determinación de la mutación KRAS mediante biopsia entre el año 2016 y el año 2017 (27 pacientes KRAS+ y 20 pacientes KRAS-); (2) selección de aquellos pacientes cuyo TC con contraste intravenoso date de antes de cualquier tratamiento; (3) obtención de las imágenes de los TC cuyo grosor de corte sea de 5mm.

#### 4.2. Obtención de las imágenes.

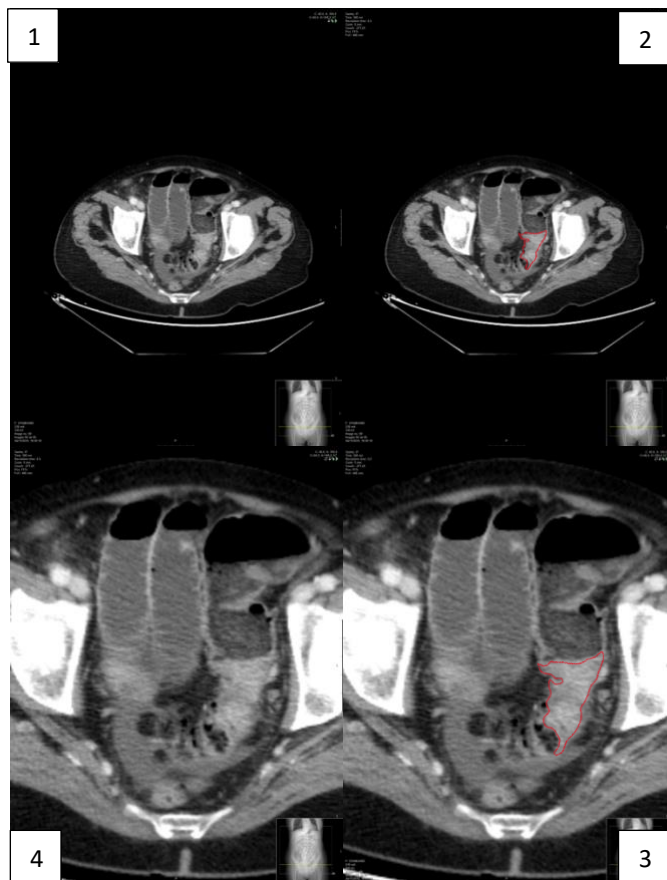
A partir de las imágenes de TC de los pacientes, se seleccionan 3 cortes del tumor, el de mayor diámetro, el inmediatamente craneal y el inmediatamente caudal.

Con cada imagen de los 3 cortes se realiza la siguiente secuencia de procesado:

- Se guarda 1 imagen del tumor sin delimitar en tamaño original: **“original grande.tiff”**
- Se delimita el tumor y se guarda 1 imagen del tumor delimitado en tamaño original: **“limite grande.tiff”**
- Se ajusta el zoom de la pantalla ampliando la imagen y se guarda 1 imagen del tumor delimitado y ampliado: **“limite pequeño.tiff”**
- Por último, sin modificar el zoom, se elimina la delimitación previa y se guarda 1 imagen del tumor sin delimitar y ampliada: **“original pequeño.tiff”**

Finalmente se obtiene así un conjunto de 12 imágenes por cada paciente. El orden de la obtención de las cuatro imágenes en cada uno de los 3 cortes es muy importante para que las imágenes ampliadas tengan el mismo tamaño y enfoque, de esta forma se asegura de que las imágenes ampliadas lo estén en la misma medida

Las imágenes obtenidas son guardadas en un formato de archivo raster TIFF (acrónimo para Tagged Image File Format) dado que es un formato que impide la pérdida de calidad de la imagen, la cual es imperceptible macroscópicamente.

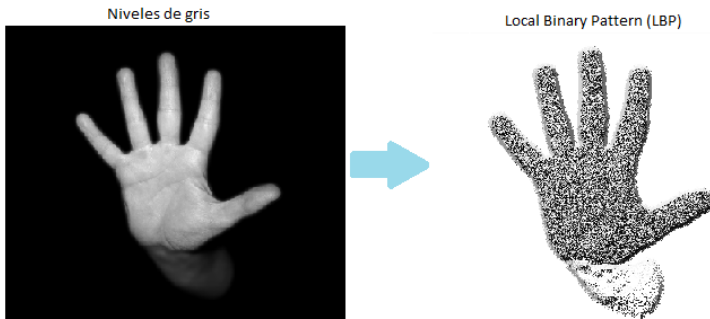


**Ilustración 11:** Secuencia de obtención de imágenes en uno de los pacientes incluidos en el estudio. Se resalta en rojo la delimitación del tumor por ser inapreciable en la imagen. De derecha a izquierda y de arriba a abajo:

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

### 4.3. Extracción de las características de la textura.

Las características de textura de cada tumor se extraen mediante el uso de técnicas descriptivas, de las cuales está el código disponible públicamente en Matlab, y se clasifican automáticamente usando Support Vector Machine (SVM). Las imágenes obtenidas y delimitadas por el radiólogo se transforman en un conjunto de números reales.



**Ilustración 12:** Extracción de las características de la textura de una imagen mediante LBP. Fuente: cesartroyasherdek.wordpress.com

En primer lugar, con la ayuda de un radiólogo experto, se extrae de forma manual la región donde se encuentra el tumor. Una vez aislado el tumor se describe la textura del tumor de forma automática con la LBP-U (variante de patrones uniformes de la LBP) y también con la Wavelet Transform. La LBP-U establece un código binario en función de la diferencia en escala de grises entre el píxel central y sus 8 píxeles vecinos, para finalmente darnos un código numérico o vector. El descriptor final del tumor será el histograma de los valores obtenidos por la LBP de la imagen en la que se encuentra el tumor delimitado.

#### **4.4. Clasificación de pacientes en KRAS+ o KRAS-.**

Una vez obtenidos los descriptores de todas las imágenes, se reserva un paciente para hacer el test y con los restantes se hace el entrenamiento y la validación de la SVM. Con los descriptores de los pacientes incluidos en el grupo de entrenamiento se aprende a la SVM. Posteriormente se ajustan los mejores parámetros posibles con los descriptores de los pacientes incluidos en el grupo de validación, para posteriormente clasificar a los descriptores del paciente que se ha apartado (grupo de test). La SVM clasifica los descriptores de las imágenes de los 3 cortes de cada paciente como KRAS+ o KRAS-. Finalmente, la decisión de si el paciente presenta KRAS+ o KRAS- dependerá de si la mayoría de los cortes son clasificados en uno u otro grupo, es decir, si de los 3 cortes empleados hay 2 o más que son clasificados como KRAS positivo por la SVM, dicho paciente es etiquetado como poseedor de la mutación del gen KRAS.

## 5. RESULTADOS.

De los 27 pacientes KRAS+, el análisis de la textura de imagen de TC clasificó como KRAS+ a 20 y como KRAS- a 7. En cuanto a los pacientes KRAS- (20), 10 ellos fueron clasificados como KRAS+ y otros 10 como KRAS-. La precisión (accuracy) del método empleado respecto a la biopsia fue de 63,83%. El coeficiente kappa de Cohen fue de 24,55% lo que indica una fuerza de concordancia aceptable.

Coeficiente kappa	Fuerza de la concordancia
0,00	Pobre ( <i>Poor</i> )
0,01 - 0,20	Leve ( <i>Slight</i> )
0,21 - 0,40	Aceptable ( <i>Fair</i> )
0,41 - 0,60	Moderada ( <i>Moderate</i> )
0,61 - 0,80	Considerable ( <i>Substantial</i> )
0,81 - 1,00	Casi perfecta ( <i>Almost perfect</i> )

Ilustración 13:  
Interpretación del índice Kappa de Cohen.

En cuanto a los parámetros de validez interna y externa, el análisis de textura obtuvo una sensibilidad del 74,1% con un valor predictivo positivo del 66,7% respecto al análisis anatomopatológico para la determinación de la mutación KRAS. La especificidad obtenida fue del 50% y el valor predictivo negativo del 58,8%.

		BIOPSIA		
		KRAS+	KRAS-	
RADIOMICS	KRAS+	20	10	30
	KRAS-	7	10	17
		27	20	n=47

Ilustración 14: Matriz de confusión del análisis del análisis de textura.

**Tabla 1**

Cifras del CCR y resultados del estudio

Estimación casos CCR 2020 (SEOM)	44231 (16%)
Varones	26044 (16,25%)
Mujeres	18187 (15,52%)
Incidencia CCR (2017)	34331 (15%)
Pacientes incluidos en el estudio	47
Histología	
KRAS+	27 (57,5%)
KRAS-	20 (42,5%)
Resultados de Radiomics	
KRAS+	30
KRAS-	17
Resultados	
Accuracy	63,83 %
Kappa Cohen	24,55 %
Sensibilidad	74,1 %
Especificidad	50 %
VPP	66,7 %
VPN	58,8 %
KRAS+ en CCR metastásico*	
1 metástasis	1 (3,7%)
2 o más metástasis	14 (51,85%)
KRAS- en CCR metastásico*	
1 metástasis	3 (15%)
2 o más metástasis	8 (40%)

CCR: Cáncer colorrectal; SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica; VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo Negativo.

\* Sólo se tienen en cuenta las metástasis hepáticas del CCR.

**Ilustración 15:** Tabla resumen del trabajo.

## 6. DISCUSIÓN.

En este trabajo de final de grado se trató de demostrar que radiomics basado en TC puede predecir la presencia de la mutación KRAS en pacientes con cáncer colorrectal. Para ello fue necesario identificar un patrón de textura específico de dicha mutación en las imágenes de TC de pacientes con cáncer colorrectal KRAS+, el cual no es objetivable mediante la observación directa por un radiólogo experto. Mediante la utilización de técnicas descriptivas se obtuvieron los algoritmos de cada imagen de los 47 pacientes incluidos en este trabajo. Posteriormente, tras aprender a una SVM, se procedió a clasificar a cada paciente en uno de los dos grupos (KRAS+ o KRAS-) en función de la etiqueta que le asignaba la SVM al algoritmo obtenido de las imágenes de cada paciente con las técnicas descriptivas.

En lo que respecta al objetivo de dicho trabajo, se pudo ver que existe una relación más allá de la que cabría esperar por el simple azar entre los datos obtenidos de una técnica de imagen y una alteración genética subyacente, como así refleja el coeficiente Kappa de Cohen positivo (24,55%). Mediante el uso de clasificadores automáticos (SVM) y de operadores de textura (LBP) se pudo identificar que un cáncer colorrectal con KRAS mutado presenta un patrón característico y diferencial de otro cáncer colorrectal sin dicha mutación, y que solamente con los datos obtenidos de una imagen de TC de un cáncer colorrectal se puede estimar si presenta dicha mutación o

no con una sensibilidad del 74,1% y una precisión del 63,83%. Estos resultados se asemejan a los presentes en algunos estudios consultados como “Can CT-based radiomics signature predict KRAS/NRAS/BRAF mutations in colorectal cancer?”, el estudio más similar a este y publicado en *European Radiology* en mayo de 2018, en el que se obtiene una sensibilidad del 75% y una especificidad del 83% (Yang, y otros, 2018). Si bien los resultados de este estudio no son tan significativos, no dejan de ser prometedores, ya que el índice Kappa de Cohen positivo indica que el grado de acuerdo entre ambas técnicas es mayor que el que cabría esperar si sólo estuviese operando el azar. En los parámetros de validez interna se objetiva una mayor sensibilidad que especificidad, siendo ambas inferiores a las obtenidas en el trabajo referido, objetivándose más esta diferencia en la especificidad (74,1% vs 75% en cuanto a la sensibilidad; 50% vs 83% en cuanto a la especificidad) (Yang, y otros, 2018).

Por lo tanto, la relación entre un patrón de textura y una mutación genética subyacente existe y anima a seguir mejorando los procesos para que el rendimiento de esta técnica sea cada vez mejor. La investigación en este campo es creciente, como así refleja el aumento de estudios acerca de las posibles aplicaciones de Radiomics en PubMed. En la recopilación de datos para este trabajo se pudo ver que los estudios se duplicaron en el año 2017 (217 estudios publicados) respecto al año anterior (82 estudios publicados), se volvieron a duplicar en el año 2018 (451 estudios publicados). En lo que llevamos de año

(septiembre de 2019) ya hay más estudios publicados que en todo el año 2018 (578 estudios). Este aumento de la bibliografía, así como la pequeña contribución que se hace con este trabajo, no hace más que incrementar el conocimiento respecto a dichas técnicas basadas en radiomics, lo cual es de vital importancia para establecer unos estándares para la extracción de datos, el análisis y la presentación, ya que en los diferentes estudios consultados para la realización de este trabajo se pudo comprobar que los grupos de investigación usaban diferentes métodos para la extracción de la textura, no quedando todavía claro cuál es el mejor. Para esto es de vital importancia compartir los resultados y así ir creando una base de conocimiento cada vez mayor.

Es necesario seguir la investigación en este campo, estableciendo unos estándares tanto desde la toma de imágenes como también durante la adquisición de datos y la clasificación final de dichas muestras en un grupo u otro. La relación entre el patrón radiológico y la histología subyacente existe, solo es necesario seguir contribuyendo a aumentar la bibliografía disponible y continuar mejorando el proceso para que el rendimiento sea cada vez mayor, lo cual implica un esfuerzo interdisciplinar de los diferentes especialistas involucrados en este proceso

Esta técnica no aspira a sustituir a la biopsia, si no más bien a compaginarse con la misma, tanto para aportar datos de incuestionable valor para la toma de decisiones respecto a otros posibles procesos diagnósticos, como para aumentar las posibles alternativas de tratamiento,

establecer el pronóstico o realizar el seguimiento de pacientes con sospecha de cáncer colorrectal.

Estos resultados invitan a creer en la posibilidad de determinar la presencia de la mutación en un gen específico, mediante la identificación de un patrón obtenido por el procesado y análisis de la información suministrada por una técnica de imagen. Por otro lado, también reflejan la necesidad de establecer los métodos analíticos ideales para implementar así una metodología común que pueda ser reproducida. El progreso en la investigación en radiogenómica en los últimos años está llevando a que este proceso tenga cada vez un mejor rendimiento, lo cual hace que la esperanza de incorporar la radiogenómica al conjunto de datos en los que se basa la toma de decisiones clínicas sea cada vez más fundada y factible.

Las diferencias entre los resultados de este estudio respecto al estudio citado hacen sospechar que las diferentes técnicas de determinación de las características de textura empleadas en cada estudio pueden suponer un sesgo importante, lo que refleja la necesidad de establecer una metodología común. Además de esto, el método de delimitación del tumor de manera manual por el radiólogo puede parecer un tanto subjetiva. Actualmente la delimitación automática que se puede emplear para la segmentación de un órgano o estructura ósea, no se puede realizar en un cáncer debido a la heterogeneidad morfológica del tumor, por lo que es crucial la intervención del radiólogo en este proceso. En todo caso, se estima que las diferencias entre la segmentación realizada por el

radiólogo y la que se haría en una segmentación automática ideal no serían significativas para el resultado final de este estudio, ya que la pérdida de información debida a no incluir en dicha segmentación zonas que sí pertenecen al tumor es mínima y menor que si se hiciera de forma automática. En cambio, si se estima que la posible variación entre el zoom que se le aplica a cada uno de los casos en su delimitación podría intervenir en un posible sesgo de clasificación incorrecta, que en este caso sería no diferencial por afectar a ambos grupos de pacientes, en cuyo caso podría ocasionar una infraestimación de los resultados del estudio. En cuanto al tamaño muestral, el número de pacientes incluidos en este trabajo, aunque pueda parecer insuficiente, se asemeja a los estudios similares consultados (47 vs 56 en el estudio con el que comparamos previamente) (Yang, y otros, 2018).

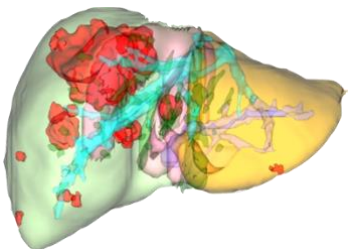
Por último, durante la elaboración de este TFG, también surgió la idea de aplicar este procedimiento a las metástasis hepáticas y tratar de correlacionar el tamaño, número o características de éstas con dicha mutación en KRAS. La pequeña inmersión que se hizo en esta otra aplicación de la radiómica queda recogida en el siguiente apartado y queda a la espera de ser abordada más en profundidad en futuras investigaciones.

## **7. Conclusiones.**

1. Con este trabajo se ha aportado una pequeña contribución a la bibliografía actual acerca de las posibilidades de radiomics. Las publicaciones al respecto crecen de manera exponencial en los últimos meses demostrando así las grandes posibilidades que tiene este campo y el importante papel que tendrá en la medicina del futuro próximo.
2. Se confirma que las imágenes radiológicas poseen información cuantitativa respecto a la patología subyacente.
3. Se pudo comprobar que mediante el uso de radiomics basado en TC se puede predecir si una mutación en el gen KRAS está presente en un paciente con cáncer colorrectal, mas allá del acuerdo esperable por el simple azar.
4. Se concluye por lo tanto, que existen de patrones de textura comunes en pacientes con cáncer colorrectal con mutaciones en el gen KRAS, los cuales pueden ser objetivables mediante técnicas descriptivas como LBP o Wavelet Transform.

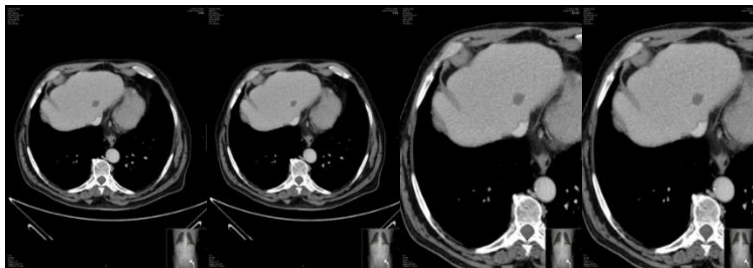
## 8. MUTACIÓN KRAS EN EL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO.

Las posibilidades de la radiómica en la medicina en general y en la oncología en particular son infinitas. Durante la segmentación de las imágenes para la realización de este TFG también se recogieron datos acerca de la existencia de metástasis hepáticas en todos los casos del estudio, anotando su tamaño y número, así como otras características de éstas. En el caso de pacientes con múltiples metástasis se tomaron imágenes de la metástasis de mayor y menor diámetro (como mínimo mayor de 1cm por temor a que la muestra fuese insuficiente). En los casos de metástasis única, se tomaban imágenes de ésta.

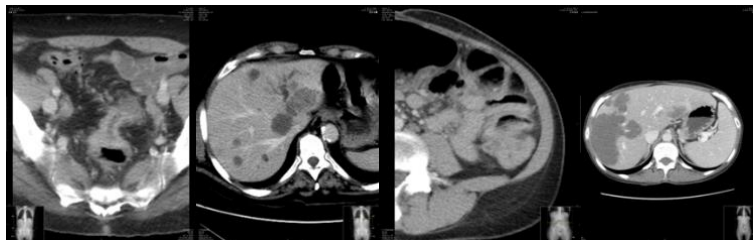


**Ilustración 15:** Reconstrucción de TC de un paciente con cáncer de colon con mutación en KRAS que presentaba metástasis hepáticas al diagnóstico.

En cada metástasis, el procedimiento empleado para la toma de imágenes fue el mismo que el realizado en el estudio explicado previamente. El objetivo de esta toma de muestras es el poder investigar en un futuro una posible correlación entre el comportamiento de las metástasis y la posible presencia de la mutación KRAS en las mismas. Los datos recogidos serán utilizados en próximas investigaciones.



**Ilustración 16:** La obtención y segmentación de las imágenes se realizó igual que en los casos del estudio del tumor original. De izquierda a derecha y de arriba abajo: Original grande, límite grande, límite pequeño y original pequeño.



1

2

3

4

**Ilustración 17:** Pacientes con cáncer colorrectal con mutación en KRAS que presentaban metástasis hepáticas al diagnóstico. En las dos imágenes de la izquierda (1 y 2) se puede ver el TC de un paciente con cáncer colorrectal (1) con múltiples metástasis hepáticas (2). En las dos imágenes de la derecha (3 y 4) puede verse el TC de otro paciente incluido en el estudio. En este caso, se trata del paciente con una mayor diferencia de tamaño entre la metástasis más pequeña y la metástasis más grande. La posible influencia de la mutación KRAS en esta diferencia de tamaño entre las metástasis es también una hipótesis surgida durante la elaboración de este TFG y que será investigada en futuros trabajos.



## 9. Bibliografía

1. Rafiyath S, Braden CD, Espat NJ, Rose LJ, (2019). Medscape [Internet]. Boston, EU.: eMedicine; 2019. Colon Cancer Staging. [consultado: 28 jun 2019]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/2006674-overview>.
2. Aerts H, Van Griethuysen J, Hosny A, Fedonov A, Aucoin N, Fillion-Robin JC, Pieper S. Radiomics [Internet]. Harvard, UK: Harvard Medical School; 2017 [consultada: 28 jun 2019]. Disponible en: <https://www.radiomics.io/index.html>
3. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, Grunberg SM, Spira A, Jänne PA, Joshi VA, McCollum D, Evans TL, Muzikansky A, Kuhlmann GL, Han M, Goldberg JS, Settleman J, Iafrate AJ, Engelman JA, Haber DA, Johnson BE, Lynch TJ. First-Line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2008 May; 26(15):2442-2449.
4. Wagle N, Emery C, Berger MF, Davis MJ, Sawyer A, Pochanard P, Kehoe SM, Johannessen CM, MacConaill LE, Hahn WC, Meyerson M, Garraway LA. Dissecting therapeutic resistance to RAF inhibition in melanoma by tumor genomic profiling. *J Clin Oncol.* 2011 Aug; 29(22):3085-3096.

5. Wibmer A, Hricak H, Gondo T, Matsumoto K, Veeraraghavan H, Fehr D, Zheng J, Goldman D, Moskowicz C, Fine S, Reuter VE, Eastham J, Sala E, Vargas HA. Haralick texture analysis of prostate MRI: utility for differentiating non-cancerous prostate from prostate cancer and differentiating prostate cancers with different Gleason scores. *Eur Radiol.* 2015 Oct; 25(10):2840-2850.
6. Valtorta E, Misale S, Sartore-Bianche A, Nagtegaal ID, Paraf F, Lauricella C, Dimartino V, Hobor S, Jacobs B, Ercolani C, Lamba S, Scala E, Veronese S, Laurent-Puig P, Siena S, Tejpar S, Mottolese M, Punt CJA, Gambacorta M, Bardelli A, Di Nicolantonio F. KRAS gene amplification in colorectal cancer and impact on response to EGFR-targeted therapy. *Int J Cancer.* 2013 Sep; 133(5):1259-1265.
7. Observatorio del Cáncer de la AECC. [www.aecc.es](http://www.aecc.es) [Internet]. Madrid: AECC; 2018 Mar. Incidencia y mortalidad de cáncer colorrectal en España en la población entre 50 y 69 años. [consultado: 1 jul 2019]. Disponible en: <https://www.aecc.es/sites/default/files/content-file/Informe-incidencia-colon.pdf>.
8. Rahmim A, Bak-Fredslund K, Ashrafinia S, Lu L, Schmidtlein CR, Subramaniam M, Morsing A, Keiding S, Horsager J, Munk OL. Pronostic modeling for patients with colorectal liver metastases incorporating FDG PET radiomic features. *Eur J Radiol.* 2019 Apr; 113:101-109.

9. Yang L, Dong D, Fang M, Zhu Y, Zang Y, Liu Z, Zhang H, Ying J, Zhao X, Tian J. Can CT-based radiomics signature predict KRAS/NRAS/BRAF mutations in colorectal cancer?. *Eur Radiol.* 2018 May; 28(5):2058-2067.
10. Huang Y, He L, Dong D, Yang C, Liang C, Chen X, Ma Z, Huang X, Yao S, Changhong L, Tian J, Liu Z. Individualized prediction of perineural invasion in colorectal cancer: development and validation of radiomics prediction model. *Chin J Cancer Res.* 2018 Feb; 30(1):40-50.
11. Chaddad A, Daniel P, Niazi T. *Frontiers in Oncology.* Montreal: McGill; 2018 Apr. Radiomics evaluation of histological heterogeneity using multiscale textures derived from 3D wavelet transformation of multispectral images [consultado: 1 jul 2019]. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00096>.
12. García-Figueras R, Baleato González S, Padhani AR, Luna-Alcalá A, Marhuenda A, Vilanova JC, Osorio-Vázquez I, Martínez-de-Alegría A, Gómez-Caamaño A. Advanced imaging techniques in evaluation of colorectal cancer. *Radiographics.* 2018 Apr; 38(3):740-765.
13. Yip SS, Kim J, Coroller TP, Parmar C, Velazquez ER, Huynh E, Mak RH, Aerts HJ. Associations between somatic mutations and metabolic imaging phenotypes in non-small cell lung cancer. *J Nuc Med.* 2017 Apr; 58(4):569-576.

14. Yip SSF, Parmar C, Kim J, Huynh E, Mak RH, Aerts HJWL. Impact of experimental design on PET radiomics in predicting somatic mutations status. *Eur J Radiol.* 2017 Dec; 97:8-15.
15. Bodalal Z, Trebeschi S, Nguyen-Kim TDL, Schats W, Beets-Tan R. Radiogenomics: bridging imaging and genomics. *Abdom Radiol.* 2019 jul; 44(6):1960-1984.
16. Escudero González JP. Análisis de texturas en imágenes de tomografía computerizada para la caracterización de tumores pulmonares atendiendo a su naturaleza. [Trabajo de fin de grado]. Valencia; 2018.
17. Benet Cubells M, Análisis de texturas de imágenes de resonancia magnética de tumores cerebrales para la caracterización y clasificación de distintas regiones de interés. [Trabajo de fin de grado]. Valencia; 2016.
18. López de Ullibarri Galpasoro I, Pita Fernández S. Medidas de concordancia: el índice Kappa. *Cad Aten Primaria* [Internet]. 2001 sept [consultado: junio 2019]; 6:169-171.  
Disponible en:  
<https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/Publicaciones/Revista/editorial42006.pdf>
19. Klapetek P, Necas D, Anderson C. Gwyddion user guide [Internet]. Rep Checa: Czech Metrology Institute; 2004 [Consultado: sept 2019]. Disponible en: <http://gwyddion.net/documentation/user-guide-en/motivation.html>

20. World Health Organization, [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019 [Consultada: jun 2019]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr>
21. Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Madrid: Fundación SEOM; 2019 [Consultada: jun 2019]. Disponible en: <https://seom.org>
22. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data. *Radiology*. Feb 2016; 278 (2):563-577.
23. Ger RB, Zhou S, Melinda Chi PC, LEE HJ, Layman RP, Jones AK, Goff DL, Fuller CD, Howell RM, Li H, Stafford RJ, Court LE, Mackin DS. Comprehensive investigation on control for CT imaging variabilities in radiomics studies. *Sci Rep*. March 2018; 13047(8):1-14.
24. Zhou Y, He L, Huang Y, Chen S, Wu P, Ye W, Liu Z, Liang Ch. CT-based radiomics signature: a potential biomarker for preoperative prediction of early recurrence in hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol*. Feb 2017; 42:1695-1704.
25. Digumarthy SR, Padole AM, Rastogi S, Price M, Mooradian J, Sequist LV, Kaldra MK. Predicting malignant potential of subsolid nodules: can radiomics preempt longitudinal follow up CT?. *Cancer imaging* [Internet]. Jun 2019 [sept 2019]; 19(36). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0223-7>
26. Oh JE, Kim MJ, Lee J, Hur BY, Kim B, Kim DY, Baek JY, Chang HJ, Park SC, Oh JH, Cho SA, Sohn DK.

- MR-based texture analysis differentiating KRAS mutation status in rectal cancer. CRT [Internet]. May 2019 [Consultado: sept 2019]; Disponible en: <https://www.e-crt.org/journal/view.php?doi=10.4143/crt.2019.050>
27. Vergara E, Alvis N, Suárez A. ¿Existen ventajas clínicas al evaluar el estado de los genes KRAS, NRAS, BRAFF, PIK3CA, PTEN y HER2 en pacientes con cáncer colorrectal?. Rev Colomb Cir. 2017. 32 (1):45-55.
  28. Ochoa-Carrillo FJ, Astudillo-de la Vega H, Alvarado-Cabrero I, Ruiz-García E, Torrecillas-Torres L, Ruiz-García A. Cáncer colorrectal metastásico, hacia un tratamiento personalizado. Gac Mex Onc. Jan 2014. 13(1):39-46.
  29. Troya Sherdek C. Blog de César Troya Sherdek [Internet]. Barcelona: wordpress; Feb 2016 [consultado: jun 2019]. Disponible en: <https://cesartroyasherdek.wordpress.com/2016/02/26/deteccion-de-objetos-vi/>
  30. Amat Rodrigo J. Máquinas de vector soporte (Support Vector Mchines, SVMs) [Internet]. España: GitHub; Apr 2017 [consultado: aug 2019]. Disponible en: <https://joaquinamatrodrigo.github.io>
  31. American Cancer Society. Sitio web de la American Cancer Society [Internet]. Atlanta: Equipo de redactores y editores de la American Cancer Society; Feb 2018 [Consultado: Jul 2019]. Disponible en:

<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/tratamiento/terapia-dirigida.html>

32. Radiopaedia.org. Radiopaedia [Internet]. Melbourne. 2005 [Revisión: 2019; Consultado: jul 2019]. Disponible en: <https://radiopaedia.org/?lang=us>
33. Ghazvini M, Monadjemi SA, Movahhedinia N, Jamshidi K. Defect detection of tiles using 2D-Wavelet Transform and statistical features. World Acad Sci Eng Technol [Internet]. Jan 2009 [Consultado: Sept 2019]; 49:901-904. Disponible en: [https://www.researchgate.net/figure/Proposed-algorithm-for-features-vector-extraction-using-wavelet-transform\\_fig2\\_216184588](https://www.researchgate.net/figure/Proposed-algorithm-for-features-vector-extraction-using-wavelet-transform_fig2_216184588)
34. Bhalla D. Learn Support Vector Machine (SVM) from Scratch in R; Data Science Central [Internet]. New Delhi: Data science central; Jan 2017 [Consultado: Sept 2019]. Disponible en: <https://www.datasciencecentral.com/profiles/blogs/learn-support-vector-machine-svm-from-scratch-in-r>
35. Malik A, Raman B, Kumar S. A robust watermarking scheme exploiting balanced neural tree for ownership protection; reserchgate.net [Internet]. Roorkee: Multimedia Tools and Applications; Oct 2014 [Consultado: Oct 2019]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/figure/level-wavelet-decomposition-of-an-image-I\\_fig2\\_257627651](https://www.researchgate.net/figure/level-wavelet-decomposition-of-an-image-I_fig2_257627651)

36. Feldman M, Friedman L, Brandt LJ, Sleissenger M. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. 7ª ed. EEUU: Panamericana; 2004.
37. Luna González J. Tipos de aprendizaje automático [Internet]. Madrid: SoldAI. Feb 8, 2018 [Consultado: Dic 2019].  
Disponible en:  
<https://medium.com/soldai/tipos-de-aprendizaje-automático-6413e3c615e2>







FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA