

Universidad de Valparaíso, facultad de medicina, carrera tecnología médica, campus Reñaca
y mención imagenología y física médica

Proyecto seminario de grado

**“Utilidad del método Radiomic en el manejo de pacientes adultos con CA
de pulmón”: Una Revisión Narrativa**

Autores:

Jaclynn Contreras Jara Rut 20.173.518-1, Cel: (9)63443339, Email: jaclynncontreras@gmail.com

Dania Cruz Galleguillos Rut 20.287.374-K, Cel: (9)32288609, Email: danial200018@gmail.com

Carlos Rogge Arancibia Rut 19.980.794-3, Cel: (9)66552864, Email: carlos.rogge@alumnos.uv.cl

Hans von Bischoffshausen Muñoz Rut 20.317.766-6, Cel: (9)89703423, Email:
hansvonbi@gmail.com

Profesor guía:

Yuri Berrios Peña. Profesión: Tecnólogo médico. Cargo: Tecnólogo médico en Resonancia Magnética
en Resonancia, Institución Hosp. San Juan de Dios. Cel: (9)61499556, Email: yuribp@gmail.com

Profesor co-guía:

Sergio Ramos Avasola, Profesión: Tecnólogo médico, cargo: Tecnólogo médico en Hemodinamia,
Institución Hosp. G. Fricke. Cel: (9)63409376, Gmail: sergioramosavasola@gmail.com

Fecha de presentación: 08.07.2021

Índice

1 Resumen:	3
2 Palabras Claves:	4
3 Duración del proyecto:	4
4 Lista de acrónimos:	4
5 Introducción:	5
6 Marco teórico	7
6.1 Cáncer de pulmón	7
6.1.1 Definición de cáncer de pulmón.	8
6.1.2 Nódulos benignos	8
6.1.3 Nódulos malignos	8
6.1.3.1 Cáncer pulmonar de células no-pequeñas (NSCLC)	8
6.1.3.2 Carcinoma de células pequeñas (SCLC)	8
6.1.4 Características radiológicas de nódulos pulmonares	8
6.1.5 Epidemiología	9
6.1.6 Etiología del cáncer de pulmón	12
6.2 Diagnóstico	13
6.2.1 Anatomía normal y patológica	13
6.2.1.1 Localización	13
6.2.2 Métodos de diagnóstico:	15
6.3 Radiomics	15
6.3.1 Características radiómicas	17
6.3.1.1 Las características de forma	18
6.3.1.2 Las características de las estadísticas de primer orden	18
6.3.1.3 Las características estadísticas de segundo orden	18
6.3.1.3.1 Matriz de coocurrencia de niveles de grises (GLCM)	18
6.3.1.3.2 Matriz de longitud de corridas de niveles de grises (GLRLM)	18
6.3.1.3.3 Matriz de zona de tamaño de nivel de gris (GLSZM)	19
6.3.1.3.4 Matriz de zona de distancia de nivel de gris (GLDZM)	19
6.3.1.3.5.- Matriz de diferencia de tonos grises de vecindario (NGTDM)	19
6.3.1.3.6 Matriz de dependencia de nivel de grises de vecindario (NGLDM)	19
6.3.1.4 Las características estadísticas de orden superior	19
6.3.1.5 Las características de modelo	19
6.3.2 Procesos y flujo de trabajo:	20
6.3.2.1 Adquisición de imagen y Segmentación de imagen	22

	3
6.3.2.1.1 Métodos de crecimiento regional:	23
6.3.2.1.2 Métodos de conjunto de niveles:	24
6.3.2.1.3 Métodos de corte de gráficos:	24
6.3.2.1.4 Algoritmos de contorno activo (serpiente):	24
6.3.2.2 Características de Armonización, Selección y Reducción	24
6.3.2.3 Construcción de modelos	25
6.3.2.4 Puntuación radiómica	27
6.4 Utilidad diagnóstica de Radiomic en la diferenciación de maligno y benigno de nódulos pulmonares.	31
6.4.1 Clasificación radiómica para nódulos pulmonares.	31
7 Problema:	38
7.1 Pregunta:	38
7.2 Relevancia:	38
8 Objetivos	38
8.1 Objetivo General:	38
8.2 Objetivos Específicos:	39
9 Metodología	39
9.1 Tipo de estudio:	39
9.2 Protocolo o estrategia de revisión de búsqueda:	39
9.2.1 Tipos de estudios:	39
9.2.2 Participantes:	40
9.2.3 Intervenciones:	40
9.2.4 Variables de Resultado:	40
9.3 Estrategias de búsqueda:	41
9.3.1 Bases de datos bibliográficas:	41
9.3.2 Palabras claves:	42
9.3.3 Periodo de búsqueda:	43
9.3.4 Restricciones idiomáticas:	43
9.4 Métodos de las revisiones:	43
9.4.1 Selección de estudios:	43
9.4.2 Extracción de los datos	44
10 Plan de trabajo (Carta Gantt)	44
11 Bibliografía	45

1 Resumen:

Antecedentes: Por bastantes décadas el cáncer de pulmón ha sido un tema preocupante a nivel mundial y no menos preocupante a nivel país, puesto a que se considera una de las patologías con un alto número de mortalidad cercana al 80%, encontrándose en la mayoría de los casos en etapas muy avanzadas dentro de la historia de la enfermedad del cáncer, por esto mismo es que se han generado estrategias en el ámbito radiológico (oncológico) para obtener mejores diagnósticos, de manera más precoz y eficaz, para generar un cambio drástico mayor del 50% en la tasa de supervivencia. Gracias a la evolución de los sistemas de inteligencia artificial se ha asentado un campo en desarrollo capaz de obtener características cuantitativas automatizadas a partir de imágenes médicas obtenidas por tomografía computada, de esta forma predecir el comportamiento de los nódulos pulmonares, tanto benigno como maligno, por medio de características y herramientas radiómicas no invasivas de aprendizaje automático útiles para mejorar el diagnóstico y pronóstico del paciente.

Objetivo: Sintetizar la evidencia científica que muestre el rendimiento diagnóstico de Radiomics en la diferenciación de nódulos pulmonares benignos o malignos.

Metodología: Revisión narrativa de fuentes secundarias, donde se consideran investigaciones científicas disponibles en las bases siguientes de datos científicas: PUBMED, Google Scholar y Springer, Science Direct, SCOPUS, Scielo, EBSCO y Cochrane, las que incluyen el estudio de CA de pulmón, nódulos pulmonares, características radiómicas, exámenes imagenológicos realizados a pacientes con presencia de nódulos pulmonares para determinar el comportamiento benigno o maligno de estos.

2 Palabras Claves:

Radiomic, Cáncer de pulmón, LUNG-RADS, LDCT, Diagnóstico eficaz.

3 Duración del proyecto:

Un año y medio.

4 Lista de acrónimos:

- **CT:** Computer tomography (Tomografía computada)
- **LDCT:** Low-Dose Computer tomography (Tomografía computada de baja dosis)
- **CA:** Cancer
- **ML:** Machine Learning (Aprendizaje automático)

- **IA:** Inteligencia artificial
- **RX:** Radiografía

5 Introducción:

El cáncer de pulmón es una patología que ha sido el centro de estudio para muchos científicos por bastantes décadas, puesto a que esta patología se encuentra clasificada como uno de los cánceres que presenta una alta prevalencia y mortalidad, siendo esta última cercana al 80%. De acuerdo a lo anterior mencionado resulta de vital importancia un diagnóstico eficaz, siendo esta una gran problemática por el motivo de que sus síntomas aparecen cuando la enfermedad se encuentra en etapas avanzadas, dificultando su tratamiento y empeorando el pronóstico del paciente (1). Actualmente la evaluación imagenológica de los nódulos pulmonares se basa en características identificables visualmente por un profesional de la salud como lo es el tamaño, forma y espiculación a través de una tomografía computada de baja dosis (LDCT) para cáncer de pulmón. Dicha técnica imagenológica tiene una gran relevancia en comparación con otras técnicas de imagen, ya que puede visualizar nódulos pequeños o de bajo contraste, por lo que la detección temprana de los nódulos tiene una gran importancia, sin embargo con este único examen no permite el diagnóstico certero, ya que están sujetas a una variabilidad de interpretación, es por esto que requiere de otros exámenes complementarios y de factores más específicos para evaluar una imagen dando con la naturaleza del hallazgo para un mejor diagnóstico (2,3). Otras barreras importantes que existen en la medicina radiológica actual son que el número de casos es muy grande y la interpretación de cada una de las lesiones presentes en una imagen es un proceso complicado para los radiólogos. Asimismo, la ineficiencia del médico puede causar que los pacientes pierdan el mejor momento para el tratamiento (3).

Si bien las imágenes moleculares con tomografía por emisión de positrones o tomografía computarizada por emisión de fotón único ya informan sobre los mecanismos moleculares tumorales en una escala macroscópica, existe una evidencia creciente de que existen múltiples características adicionales dentro de las imágenes médicas que pueden mejorar aún más la caracterización del tumor, la predicción del tratamiento y el pronóstico. Esta cantidad cada vez mayor de datos de imágenes médicas se hace demasiado compleja y masiva para ser interpretada eficientemente por una persona. Esto es debido a los factores físicos personales del médico, como la limitación del sistema visual humano, la fatiga y la distracción (3) por ello es que la implementación de una inteligencia artificial

que sea capaz de analizar estos datos de forma más rápida, reproducible y transparente, lo cual es esencial para la práctica clínica y de esta manera dicha tecnología tendrá un mayor impacto en el diagnóstico. Estas imágenes médicas son susceptibles a análisis y enfoques de aprendizaje automático (ML) que brindarán información adicional desde las imágenes previamente obtenidas. De esta forma, si un radiólogo es capaz de reconocer una docena de características para detectar y describir los nódulos pulmonares, en cambio, con una IA (inteligencia artificial) se pueden extraer potencialmente miles de otras características a partir de las mismas imágenes médicas las cuales pasan desapercibidas completamente por el ojo desnudo. Si tenemos en cuenta la gran cantidad de características y complejidad dentro de las imágenes médicas, los enfoques de ML facilitan y permiten a las computadoras crear algoritmos predictivos y aprender sin reglas programadas explícitas, es decir, aprender a través de la experiencia de nuevos conjuntos de datos (4).

La evolución de estos sistemas inteligentes permitió la creación del método radiómico, el cual es un campo en desarrollo destinado a derivar características radiómicas de imágenes cuantitativas automatizadas a partir de imágenes médicas que pueden predecir el comportamiento de nódulos y tumores de forma no invasiva. Radiomic puede extraer un número mayor de características esenciales para el diagnóstico de nódulos pulmonares, en comparación con la evaluación visual convencional, además de tener una mayor reproducibilidad. Actualmente existen informes que ya han revelado el poder de la radiómica para caracterizar y gestionar los resultados de los pacientes (2-4).

Esta nueva tecnología es un campo de investigación que va en rápida evolución, el cual ha alcanzado una atención considerable en el campo de la oncología desde el punto de vista clínico, basándose en generar una hipótesis, en el cual un fenotipo radiológico puede reflejar alteraciones genéticas en la carcinogénesis y la biología tumoral, y por lo tanto puede predecir el comportamiento tumoral desde el punto de vista biológico (5).

De acuerdo con lo anterior mencionado existe casi nula información de cuáles son las características radiómicas más relevantes para la evaluación de los nódulos pulmonares, que permitan un diagnóstico acertado. Radiomic contribuye a un avance abismal para la medicina lo que permitirá mejorar el manejo de la salud de la sociedad, ya que antes del diagnóstico, la clasificación de los nódulos pulmonares es un paso clave, especialmente porque la clasificación automática puede ayudar a los médicos a brindar una opinión objetiva y cuantitativa, por lo que es confiable, las tecnologías modernas de visión por computadora y aprendizaje automático permiten una clasificación de

imágenes de CT muy rápida y confiable, aparte que la temática se ha vuelto muy popular por su alta eficiencia y ahorro de mano de obra (4).

Es importante destacar que cada día aparecen 4600 casos nuevos de pacientes con cáncer, pero en las últimas décadas las tasas de incidencia de cáncer de pulmón ha disminuido anualmente, y la tendencia de disminución se está acelerando, entre ellos la tasa de hombres está disminuyendo aproximadamente dos veces más rápido que las mujeres, afortunadamente el diagnóstico precoz de cáncer de pulmón ha aumentado en gran medida por el uso de métodos de diagnóstico por imagen como lo es la LDCT, donde tradicionalmente los médicos observan, analizan e interpretan la información de la lesión de acuerdo con los resultados de la morfología del nódulo y las condiciones clínicas, pero eso no es suficiente, determinar a partir de un examen si un nódulo es benigno o maligno, es por esto que se ofrece algoritmos de clasificación automática de nódulos pulmonares para imágenes de CT, que se centran en extraer características, clasificarlas según su ubicación, forma y apariencia y según la clasificación de malignidad y determinar cuáles de estas son más relevantes para que nos permitan determinar un mejor diagnóstico (3).

El objetivo en esta revisión será sintetizar la evidencia científica que muestre el rendimiento diagnóstico de Radiomics en la diferenciación de nódulos pulmonares benignos o malignos, unificando información que está disponible respecto a la características radiómicas más relevantes del nódulo pulmonar en una CT que sean útiles para predecir un posterior cáncer de forma no invasiva y la importancia que tienen radiomic en el diagnóstico, lo cual está directamente relacionado con el futuro pronóstico del paciente.

6 Marco teórico

6.1 Cáncer de pulmón

El cuerpo está formado por millones de células, que cuando envejecen o sufren algún tipo de daño, mueren y posteriormente son reemplazadas por células nuevas. Pero puede existir la posibilidad que este ciclo se des controle y se altere el material genético de la célula (ADN), conociéndose como mutación, donde el crecimiento y división celular se ven alteradas o des controladas, por lo mismo no se produce la muerte de estas células. Esto produce que el ciclo no se complete y las células no mueren cuando deben morir y el cuerpo sigue creando células nuevas que realmente no necesita, estas células extras forman el tumor, escapando del mecanismo de control del sistema inmune. Nos

referimos a tumor maligno o cáncer cuando una célula de estas mutadas tiene la capacidad de diseminarse invadiendo y proliferando a otros tejidos cercanos siendo capaces de destruirlos a su vez, y cuando tienen su origen en el pulmón, hablamos de cáncer de pulmón (10).

6.1.1 Definición de cáncer de pulmón.

El CA de pulmón tiene su origen en el árbol respiratorio, y lamentablemente en sus estadios más tempranos tiene una clínica inespecífica, de hecho, cuando el paciente presenta la clínica ya se encuentra en un estadio bastante avanzado, lo que hace de vital importancia un diagnóstico precoz, y por supuesto acompañado de políticas para una prevención de los factores de riesgos (11). Existen dos principales categorías de acuerdo con el comportamiento de las células cancerosas: CA pulmonar de células pequeñas y CA pulmonar de células no pequeñas

6.1.2 Nódulos benignos

Los nódulos que presentan una ausencia de crecimiento a lo largo de controles periódicos de tiempo se consideran benignos, no presentan un comportamiento invasivo hacia los tejidos adyacentes.

6.1.3 Nódulos malignos

6.1.3.1 Cáncer pulmonar de células no-pequeñas (NSCLC)

Representa alrededor del 80% de los cánceres de pulmón. Dentro de estas células se subdivide en células escamosas, que a su vez representan el 40% de los cánceres de pulmón, siendo el tipo más común, tiene una localización central, un crecimiento lento, provoca necrosis y cavitación. Por otro lado, también existen las células no escamosas donde tenemos el adenocarcinoma que es el 30% de los casos de CA pulmón diagnosticados, este tipo de CA es más frecuente en mujeres y es de tipo periférico (ubicados en pleura y pared torácica), además es del más común en pacientes no fumadores. Y tenemos el carcinoma de células grandes que pertenece al 10% restante (10).

6.1.3.2 Carcinoma de células pequeñas (SCLC)

También conocido como cáncer de pulmón de células de avena, es un subtipo de carcinoma broncogénico, son tumores neuroendocrinos del pulmón que crecen de forma rápida, metastatizan de forma amplia (15), este subtipo corresponde aproximadamente al 20% de los cánceres que se diagnostican, está estrechamente relacionado al consumo de tabaco. Suele ser agresivo y se disemina rápidamente por el cuerpo (10).

6.1.4 Características radiológicas de nódulos pulmonares

Nódulo pulmonar corresponde a una lesión focal que se ubica en el parénquima pulmonar. Cuando hablamos de nódulo pulmonar solitario, nos referimos a una imagen radiológica menor a 3 cm de diámetro (12). Cuando este supera los 3 cm es considerado como una masa pulmonar. Tanto los nódulos pulmonares como las masas pulmonares pueden ser benignos y malignos, su potencial de malignidad va a depender de su tamaño y crecimiento (13).

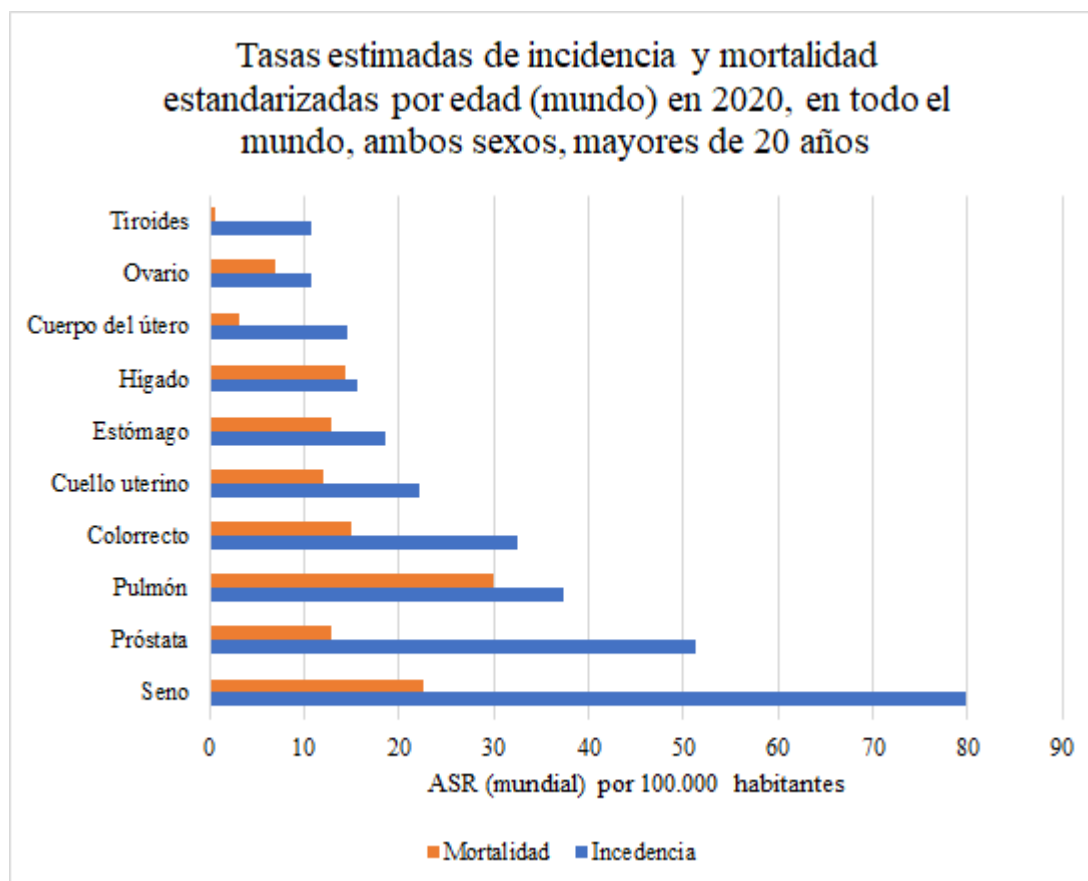
Para evaluar la malignidad de un nódulo solitario en el pulmón se evalúan las siguientes características morfológicas:

- Densidad: Estos nódulos pueden clasificarse en sólidos o subsólidos, pudiendo subdividirse estos últimos en nódulos de vidrio esmerilado (no poseen componente sólido) y nódulos parcialmente sólidos (poseen componentes de vidrio esmerilado y sólidos). Es de suma importancia para el tratamiento y pronóstico del paciente determinar tempranamente si estos nódulos son un hallazgo benigno o maligno (14).
- Forma: Cuando tenemos un nódulo sólido que tiene una forma redonda tiene una menor probabilidad de ser maligno en comparación con otros nódulos que poseen formas más complejas. Por otro lado, si encontramos un nódulo subsólido redondeado es más probable que sea maligno.
- Márgenes: Lo más común en los nódulos pulmonares benignos es que posean márgenes lisos, sin embargo, esto no excluye la malignidad. Si posee lobulaciones, está altamente asociado a malignidad debido a que se atribuye a tasas de crecimiento desiguales. La espiculación (signo de rayos de sol o corona radiada) está causada por un engrosamiento del tabique interlobulillar y fibrosis causada por la obstrucción de los vasos pulmonares o de los canales linfáticos llenos de células tumorales. Es altamente predictivo de malignidad.
- Características internas: La presencia de grasa, calcificaciones y cavitación sirven a la hora de determinar a qué tipo de lesión corresponde el nódulo y pueden presentarse tanto en nódulos benignos como malignos (a excepción de la calcificación que es generalmente un indicio de benignidad).
- Hallazgos complejos como retracción pleural, broncograma aéreo, brillos similares a burbujas, espacio aéreo quístico y convergencia vascular también son indicativos de una alta probabilidad de malignidad. (13)

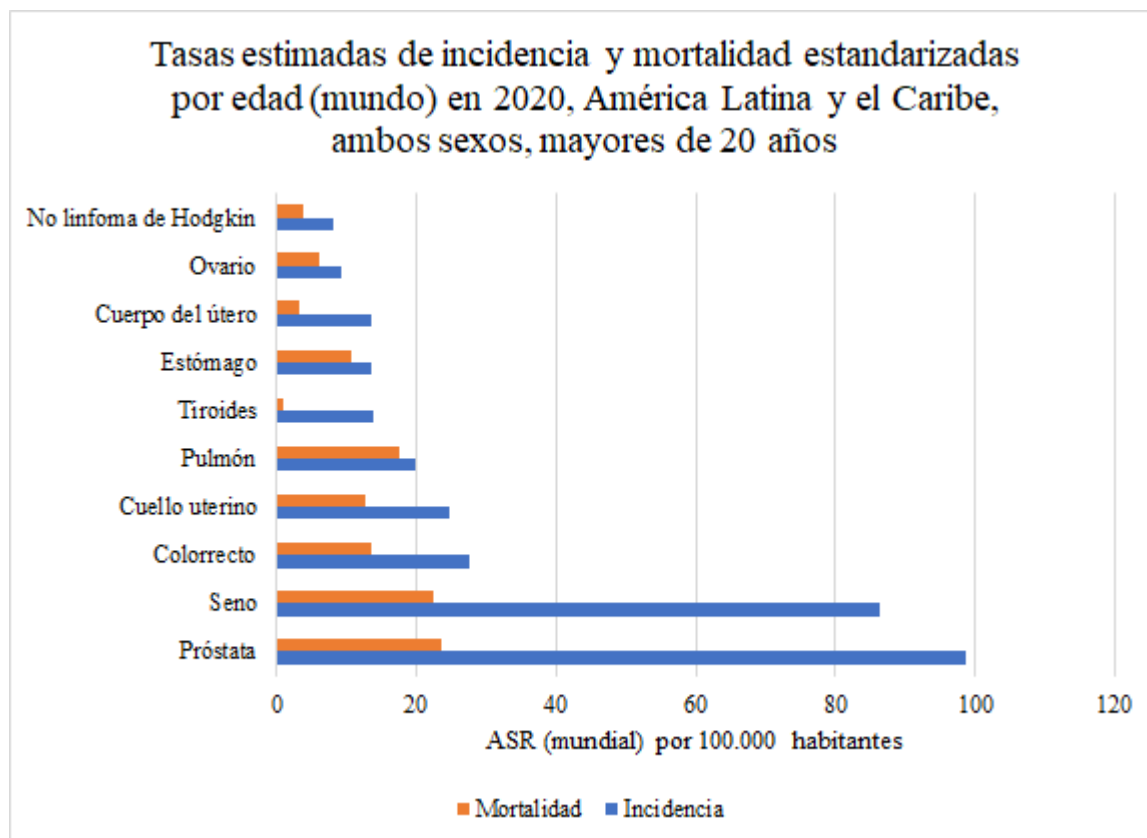
6.1.5 Epidemiología

Por muchos años el estudio sobre cáncer de pulmón ha sido el centro de atención de muchos científicos, debido a su alta tasa de mortalidad y prevalencia en la población mundial (1). Por otra parte, los nuevos conocimientos tanto moleculares y genéticos, el avance tecnológico, las nuevas evidencias epidemiológicas, los nuevos modelos de diagnóstico y las nuevas estrategias terapéuticas que han tenido lugar durante el último tiempo han permitido un mejor control de la enfermedad, con perspectivas de encontrar una solución favorable en un plazo relativamente corto, lo que resulta sumamente esperanzador para el paciente en su tratamiento (11).

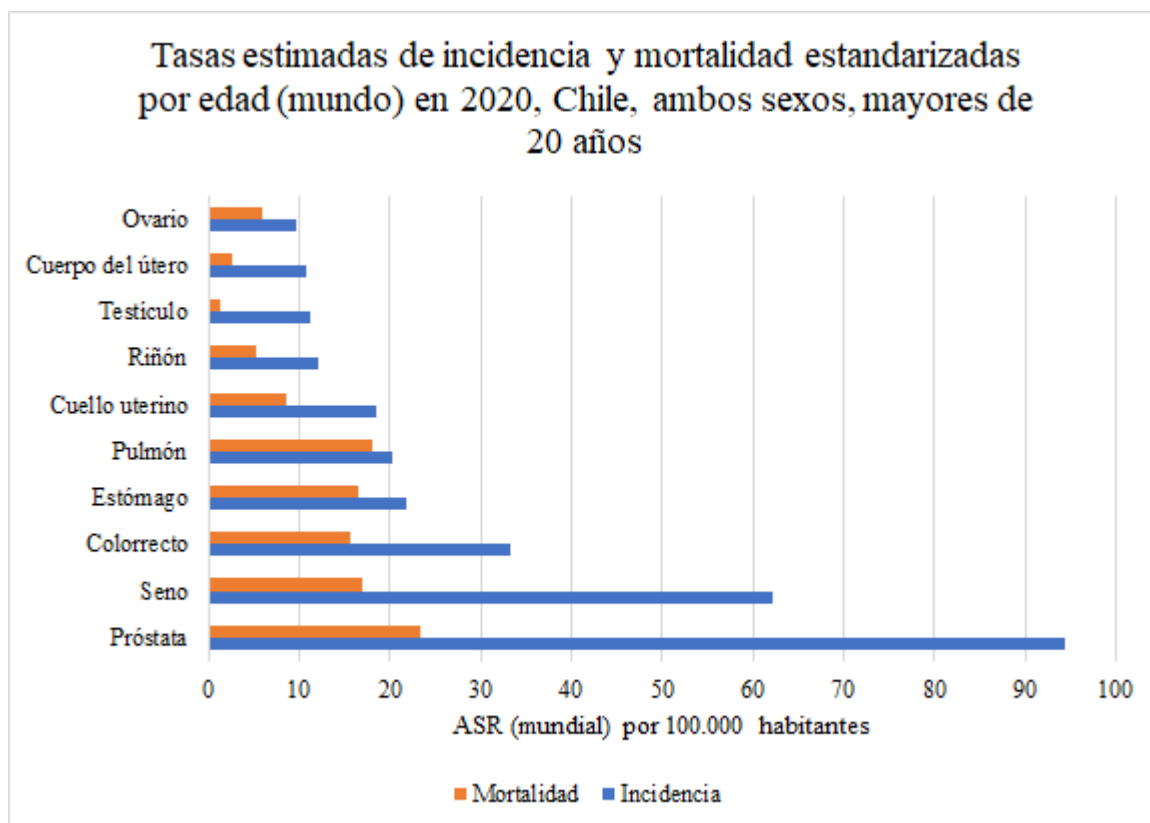
De acuerdo con estudios epidemiológicos proporcionados por Cáncer Today se nos alerta de la alta incidencia y mortalidad a nivel mundial sin discriminar por sexo ubicación geográfica. A través de los siguientes gráficos obtenidos destacamos la situación mundial, de Latinoamérica y Chile respecto al cáncer de pulmón.



Gráfica 1. Número estimado de incidencia y mortalidad de CA en todo el mundo, considerando ambos sexos y mayores de 20 años. De acuerdo con la información entregada en el gráfico la incidencia del cáncer de pulmón (barra de color azul) ocupa el segundo lugar y su mortalidad es superior a su incidencia ocupando el primer lugar comparado con los demás. Recuperado de: Elaboración propia a partir de Cancer Today



Gráfica 2. Tasas estimadas de incidencia y mortalidad por CA estandarizadas por edad en Latinoamérica y el Caribe, considerando ambos sexos y mayores de 20 años. De acuerdo a la información entregada en este gráfico la afectación de cáncer para ambos sexos en Latinoamérica, el cáncer con mayor incidencia es el cáncer de próstata y mama, encontrándose en quinto lugar el cáncer de pulmón y de acuerdo a la mortalidad el cáncer de próstata y mama siguen permaneciendo en los primeros lugares, subiendo de puesto el cáncer pulmón a tercer lugar. Recuperado de: Elaboración propia a partir de Cancer Today.



Gráfica 3. Número estimado de incidencia y mortalidad por CA en Chile, considerando ambos sexos y mayores de 20 años. Esta gráfica nos muestra la relación entre incidencia (Azul) y mortalidad (Rojo) en personas de nacionalidad chilena. Según esto el cáncer de pulmón presenta una alta tasa de mortalidad en personas mayores a 20 años sin discriminar por sexo. Recuperado de: Elaboración propia a partir de Cancer Today.

6.1.6 Etiología del cáncer de pulmón

El hábito del tabaquismo se considera como una de las causas fundamentales para desarrollar CA de pulmón. El descenso del consumo se relaciona con una disminución de la incidencia, por ello son importantes las políticas de prevención respecto al tabaquismo. Aproximadamente del 80% al 90% de los diagnóstico de CA de pulmón se da en fumadores y exfumadores, pese a ello no se encuentran exentos los fumadores pasivos que corresponden a personas que a pesar de no fumar están con frecuencia expuestos a aire contaminado con el humo del tabaco. De igual forma puede diagnosticarse CA del pulmón en personas no fumadoras, no obstante, en esos casos el tumor tendrá otras características (16).

Hay algunos factores predisponentes para desarrollar esta patología, como lo son la edad avanzada y el sexo masculino por el mayor consumo de tabaco de este grupo. Aunque es importante destacar que ha existido un aumento en la incidencia de mujeres. Hay otras causas como trabajar con ciertas sustancias como asbesto, radón, arsénico, etc. La contaminación ambiental sobre todo en las grandes ciudades también es considerada como un factor de riesgo. (16).

6.2 Diagnóstico

6.2.1 Anatomía normal y patológica

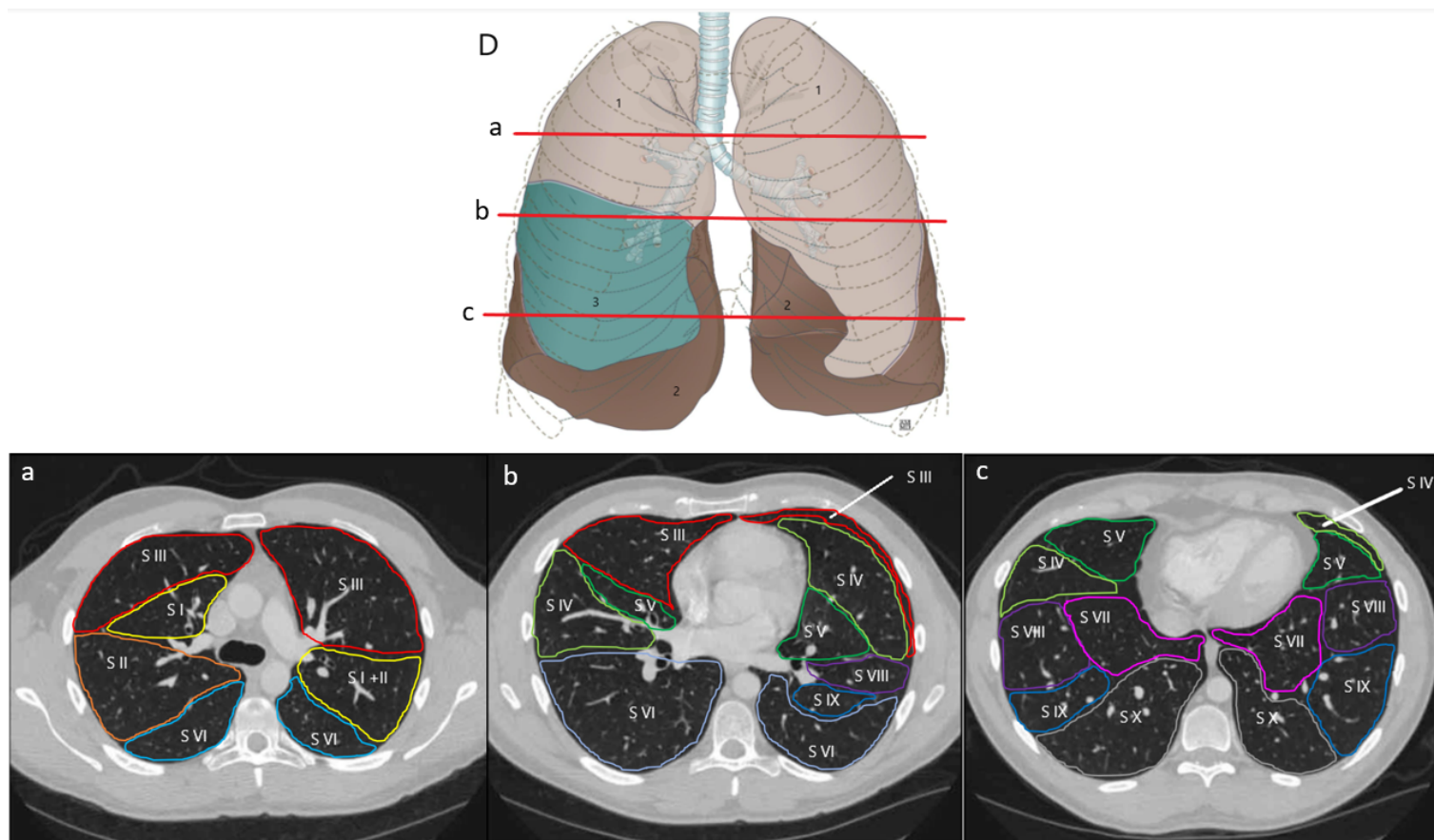
El pulmón es un órgano bilateral ubicado en la cavidad torácica, a ambos lados del mediastino, tiene forma de semicono con un ápice superior y base inferior. Las fisuras dividen a los pulmones en lóbulos, producto de esto hay 3 lóbulos en el pulmón derecho (superior, medios e inferior) y 2 lóbulos en el pulmón izquierdo (superior e inferior), siendo más grande el pulmón derecho que el izquierdo. Cada lóbulo tiene segmentos en su interior, también conocidos como lobulillos, sector donde llega un bronquio segmentario con una rama arterial, y por la periferia a la zona intersticial llega la vena pulmonar y los vasos linfáticos. A partir de la tráquea nacen los bronquios, estos se dividen en ramas que entran a los pulmones, llamados bronquios lobares, y luego dentro del pulmón existe una nueva ramificación que son los bronquios segmentarios que va hacia cada segmento del pulmón, es decir, lobulillos, y luego cuando se va haciendo más distal aparecen los bronquiolos, acabando en bronquiolos terminales, que desembocan en los alvéolos que es donde ocurre el intercambio gaseoso (oxígeno y dióxido de carbono). (17) Ambos pulmones están recubiertos por una membrana serosa llamada pleura, siendo una pleura visceral la que está en contacto con los pulmones y la pleura parietal que es la parte externa que está en contacto con la caja torácica, mediastino y diafragma), la cavidad pleural es el espacio que existe entre ambas capas. (16).

6.2.1.1 Localización

El cáncer pulmonar primario corresponde a aquel que inicia en las vías respiratorias que se ramifican a partir de la tráquea para ventilar los pulmones (bronquios) o en los pequeños sacos aéreos del pulmón (alvéolos). Hablamos de dos grupos: periféricos (localizados más allá del hilio o hacia bronquio segmentario) y centrales (localizados en el hilio o bronquio segmentario).

El cáncer de pulmón metastásico es un cáncer que se ha extendido al pulmón desde una parte externa de éste desde otra parte del cuerpo (con mayor frecuencia desde las mamas, el colon, la próstata, los riñones, la glándula tiroidea, el estómago, el cuello del útero, el recto, los testículos, los huesos o la piel). (18).

Figura 1: Segmentos pulmonares en tres niveles distintos de cortes de pulmón. En **a** se ven en el pulmón derecho el segmento I, II, III, VI, en cuanto al izquierdo se aprecian los segmentos I, II, III, VI. En **b** se observa en el pulmón derecho los segmentos III, IV, V y VI, en el izquierdo se pueden ver los segmentos IV, V, VI, VIII



y IX. En **c** se ve en el pulmón derecho los segmentos IV, V, VII, VIII, IX y X, y del lado izquierdo se aprecian los segmentos IV, V, VII, VIII, IX y X. División segmentaria pulmonar vista desde una ilustración y cortes axiales de TC en ventana pulmonar. Recuperado de: Imaios y editada por los participantes.

6.2.2 Métodos de diagnóstico:

TC/LDCT/Biopsia

- TC

La tomografía axial computarizada realiza múltiples radiografías detalladas de áreas internas del cuerpo, desde ángulos diferentes. Las imágenes son creadas por un programa de ordenador conectado a la máquina emisora de radiación (19). La tomografía computarizada continúa utilizándose para detectar cambios agudos como crónicos en el parénquima pulmonar.

- LDCT

Este término se emplea para referirse a la tomografía computarizada de baja resolución o de baja dosis. Es un procedimiento que se produce en distintos planos, y estas al ser combinadas en un ordenador aportan una visión en todos los planos del cuerpo (20). La LDCT es capaz de producir imágenes con suficiente calidad para detectar la presencia de anomalía en el parénquima pulmonar e incluso utilizando hasta un 90% menos de radiación ionizante que una TC de tórax convencional (21)

- Biopsia

Luego de detectar el cáncer se utilizan diversas pruebas para realizar biopsias que corresponde a un método en el cual se toma una muestra del tejido para ser analizadas por un patólogo para determinar si existen células cancerosas y, de ser así, determinar de qué tipo son. El patólogo revisará en caso de intervención radical también el tamaño y la localización del tumor, el número de ganglios linfáticos afectados, así como cualquier otro aspecto importante de cara a realizar el diagnóstico correcto (16).

6.3 Radiomics

La adición del término "ómicas" a los campos de la ciencia se origina en la ciencia básica. Ahora este, es un sufijo ampliamente utilizado en la investigación de la medicina clínica para denotar el concepto de examinar grandes volúmenes de datos complejos para identificar características o resultados precisos. La radiómica, que es un campo de investigación en exponencial desarrollo (2), tiene como objetivo extraer información cuantitativa, idealmente reproducible de imágenes de diagnóstico, incluidos patrones complejos que son difíciles de reconocer o cuantificar por el ojo humano (1). En contraste con las características de imágenes visuales convencionales, la radiómica puede extraer un número sustancialmente mayor de características de nódulos con una reproducibilidad mucho mejor. (2), encontrando asociaciones entre información cualitativa y cuantitativa extraída de imágenes y datos clínicos, con o sin expresión genética asociada para apoyar la toma de decisiones clínicas basadas en evidencia, esto es llevado a cabo a través de lo que se conoce como características radiómicas (9). El concepto subyacente al proceso es que las imágenes clínicas, tanto morfológicas como funcionales, contienen información cualitativa y cuantitativa, que

puede reflejar la fisiopatología subyacente de un tejido. Los análisis radiómicos se pueden realizar en regiones tumorales, lesiones metastásicas, así como en tejidos normales (9), capturando la heterogeneidad en todo el volumen del tumor, mientras que por otro lado las biopsias son un procedimiento invasivo que capturan la heterogeneidad dentro de solo una pequeña porción de un tumor y generalmente en un solo sitio anatómico, lo anterior ocasiona que este examen de laboratorio sea operador dependiente. Las características radiómicas también están asociadas con la agresividad del tumor, siendo estas útiles para evaluar su comportamiento y clasificar los nódulos de manera más precisa y no tan invasiva como otros tipos de estudios (1).

Existe casi nula información de cuáles son las características radiómicas más relevantes para la evaluación del comportamiento de los nódulos pulmonares de una forma no invasiva, que permitan un diagnóstico acertado. Radiomic contribuye a un avance abismal para la medicina lo que permitirá mejorar el manejo de la salud de la sociedad, ya que antes del diagnóstico, la clasificación de los nódulos pulmonares es un paso clave, especialmente porque la clasificación automática puede ayudar a los médicos a brindar una opinión objetiva y cuantitativa, por lo que es confiable, las tecnologías modernas de visión por computadora y aprendizaje automático permiten una clasificación de imágenes de CT muy rápida y confiable, aparte que la temática se ha vuelto muy popular por su alta eficiencia y ahorro de mano de obra (4).

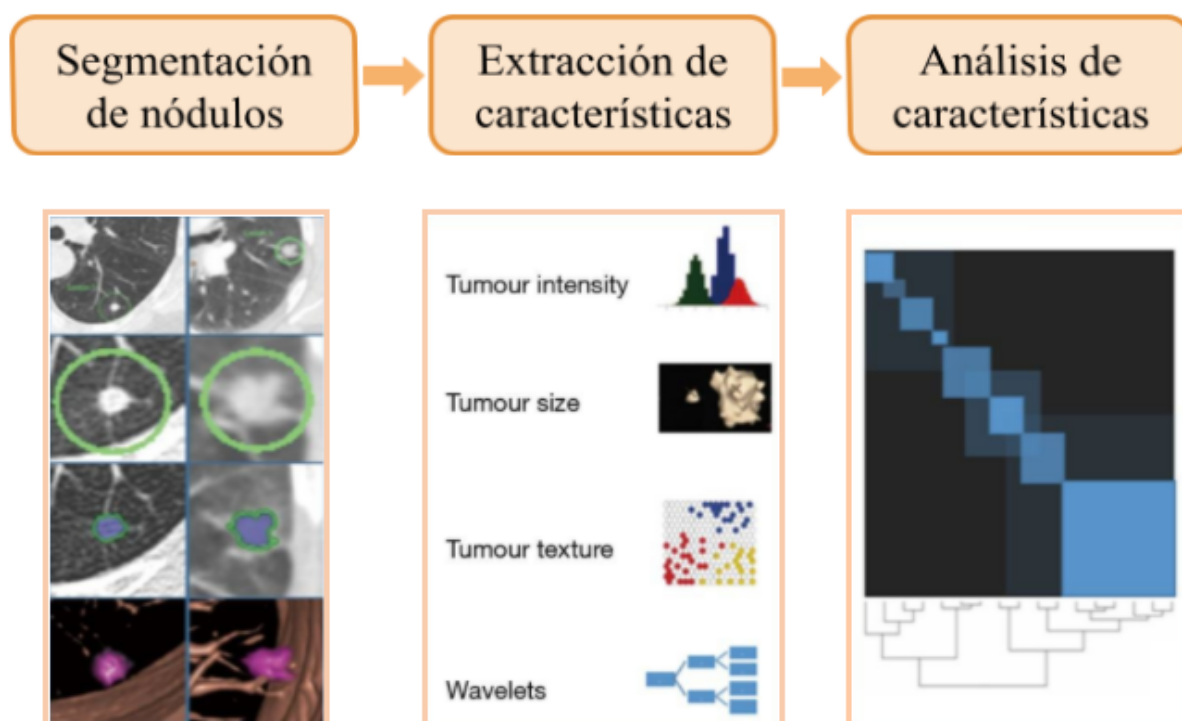


Figura 2: Un resumen de los pasos involucrados en el proceso de radiomics. (I) Adquisición de imágenes y segmentación del volumen de nódulos; (II) extracción de características que cuantifiquen la intensidad, el tamaño, la textura y la textura de las ondículas de los nódulos; (III) análisis de características mediante técnicas

de aprendizaje automático y desarrollo de firmas radiómicas clínicamente predictivas. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5344835/>

6.3.1 Características radiómicas

Las características radiómicas son descriptores extraídos de las imágenes mediante un software que implementa algoritmos matemáticos, presentan diferentes niveles de complejidad y expresan propiedades, en primer lugar, de la forma de la lesión y del histograma de intensidad de vóxel, y en segundo lugar de la disposición espacial de los valores de intensidad a nivel de vóxel (*textura*) (9). Las características radiómicas se pueden extraer de regiones de interés (ROI) bidimensionales (2D) o volúmenes de interés tridimensionales (3D) (1).

Un paso importante en el proceso de calificación es cualificar estadísticamente las características individuales como reproducibles, no redundantes y con un amplio rango biológico. Las características más reproducibles pueden identificar cambios sutiles con el tiempo, la fisiopatología o en respuesta a la terapia. Además, la reproducibilidad debe compararse con todo el rango biológico disponible para esa característica en todos los pacientes. El rango biológico se puede expresar como rango dinámico (DR), se espera que las funciones sean más útiles si tienen un rango dinámico grande. Además, se deben identificar características que no sean redundantes, ya que es axiomático que las características redundantes pueden abrumar a los algoritmos de aprendizaje y no ser informativas para los sistemas de apoyo a la toma de decisiones. (22).

Las características cuantitativas generalmente se clasifican en los siguientes subgrupos:

6.3.1.1 Las características de forma

Están basadas principalmente en la descripción de la región de interés (ROI) y en sus propiedades como el volumen, diámetro en todas las direcciones, superficie máxima, su esfericidad y que tan compacto es el tumor.

6.3.1.2 Las características de las estadísticas de primer orden

Toma en cuenta cada vóxel sin importar su relación espacial y describe sus valores. Estas propiedades están basadas en histogramas por lo que nos informarán acerca de sus valores medios, medianos, máximos y mínimos de las intensidades de los voxels, así como sus medidas de forma y entropía.

6.3.1.3 Las características estadísticas de segundo orden

Incluyen a las denominadas características texturales, las cuales se basan en características que resumen la distribución de frecuencia relativa (esta describe la frecuencia con la que aparece un tono de gris en relación espacial determinada con otro tono de gris presente en la misma imagen) (23),

se obtienen al calcular las relaciones que existen entre los voxels vecinos, gracias a que se proporciona la disposición espacial de las intensidades es posible determinar qué tan heterogénea es la lesión. Un enfoque más simple para entender qué es la textura radiómica, corresponde a definirla como el análisis del gradiente absoluto, que muestra el grado o la brusquedad de las fluctuaciones de intensidad del nivel de grises en una imagen. Para dos píxeles o Voxels contiguos, el gradiente será más alto si es negro y el otro blanco. En cambio, si ambos píxeles o voxels son negros o ambos son blancos (si tienen el mismo tono), la gradiente de localización será cero. También si el nivel de gris aumenta, esto es, de negro a blanco tendrá una gradiente positiva o si disminuye de blanco a negro su pendiente será negativa, pero en ambos casos será irrelevante para la magnitud de la gradiente (1).

6.3.1.3.1 Matriz de coocurrencia de niveles de grises (GLCM)

La cual cuantifica la incidencia de voxels con las mismas intensidades a una distancia predeterminada a lo largo de una dirección fija.

6.3.1.3.2 Matriz de longitud de corridas de niveles de grises (GLRLM)

Que se basa en el cálculo del número de niveles de gris de diferentes longitudes, cuantificando voxels consecutivos con la misma intensidad en direcciones fijas.

6.3.1.3.3 Matriz de zona de tamaño de nivel de gris (GLSZM)

Se basa en un principio similar al GLRLM, pero aquí, los recuentos del número de grupos (las llamadas zonas) de píxeles vecinos interconectados o voxels con el mismo nivel de gris forman la base de la matriz. Una textura más homogénea dará como resultado una matriz más ancha y plana.

6.3.1.3.4 Matriz de zona de distancia de nivel de gris (GLDZM)

No solo evalúa zonas de píxeles vecinos interconectados o voxels con el mismo nivel de gris, sino que requiere que estén a la misma distancia del borde de ROI. Las características GLDZM son, por lo tanto, "híbridos" entre características de textura y características morfológicas.

6.3.1.3.5.- Matriz de diferencia de tonos grises de vecindario (NGTDM)

Cuantifica la suma de las diferencias entre el nivel de gris de un píxel o vóxel y el nivel de gris medio de sus píxeles o voxels vecinos dentro de una distancia predefinida. Las características clave incluyen la tosquedad, el ajetreo y la complejidad de NGTDM.

6.3.1.3.6 Matriz de dependencia de nivel de grises de vecindario (NGLDM)

Se basa en la relación de nivel de gris entre un píxel central o vóxel y su vecindad y reflejan heterogeneidad y homogeneidad, así como no uniformidad de nivel de gris y uniformidad de dependencia.

6.3.1.4 Las características estadísticas de orden superior

Estas características surgen a partir de la aplicación de filtros o transformaciones matemáticas a las imágenes o mediante métodos estadísticos. Estos incluyen el análisis fractal, funcionales de Minkowski, transformadas laplacianas filtradas por Gauss y la transformada de Gabor wavelet, la cual separa muchas imágenes filtradas que tienen cambios en una serie de frecuencias limitadas y tendencias de intensidad. Estas características también son apropiadas para distinguir la textura. (1-9-24).

6.3.1.5 Las características de modelo

Tienen como objetivo interpretar la información espacial de nivel de gris para caracterizar objetos o formas. Se calcula un modelo parametrizado de generación de textura y se ajusta al ROI, y sus parámetros estimados se utilizan como características radiómicas. El modelo autorregresivo es un ejemplo de un enfoque basado en modelos y se basa en la idea de que el nivel de gris de un píxel es una suma ponderada de los niveles de gris de 4 píxeles vecinos (1).

6.3.2 Procesos y flujo de trabajo

El flujo radiómico básico corresponde a: Adquisición y segmentación de la imagen clínica, cálculo y selección de características radiómicas, reducción de la dimensionalidad y procesamiento de imágenes. El modelo estadístico de alto nivel que abarca el aprendizaje automático es el que se aplica para la clasificación de enfermedades. (1-25).

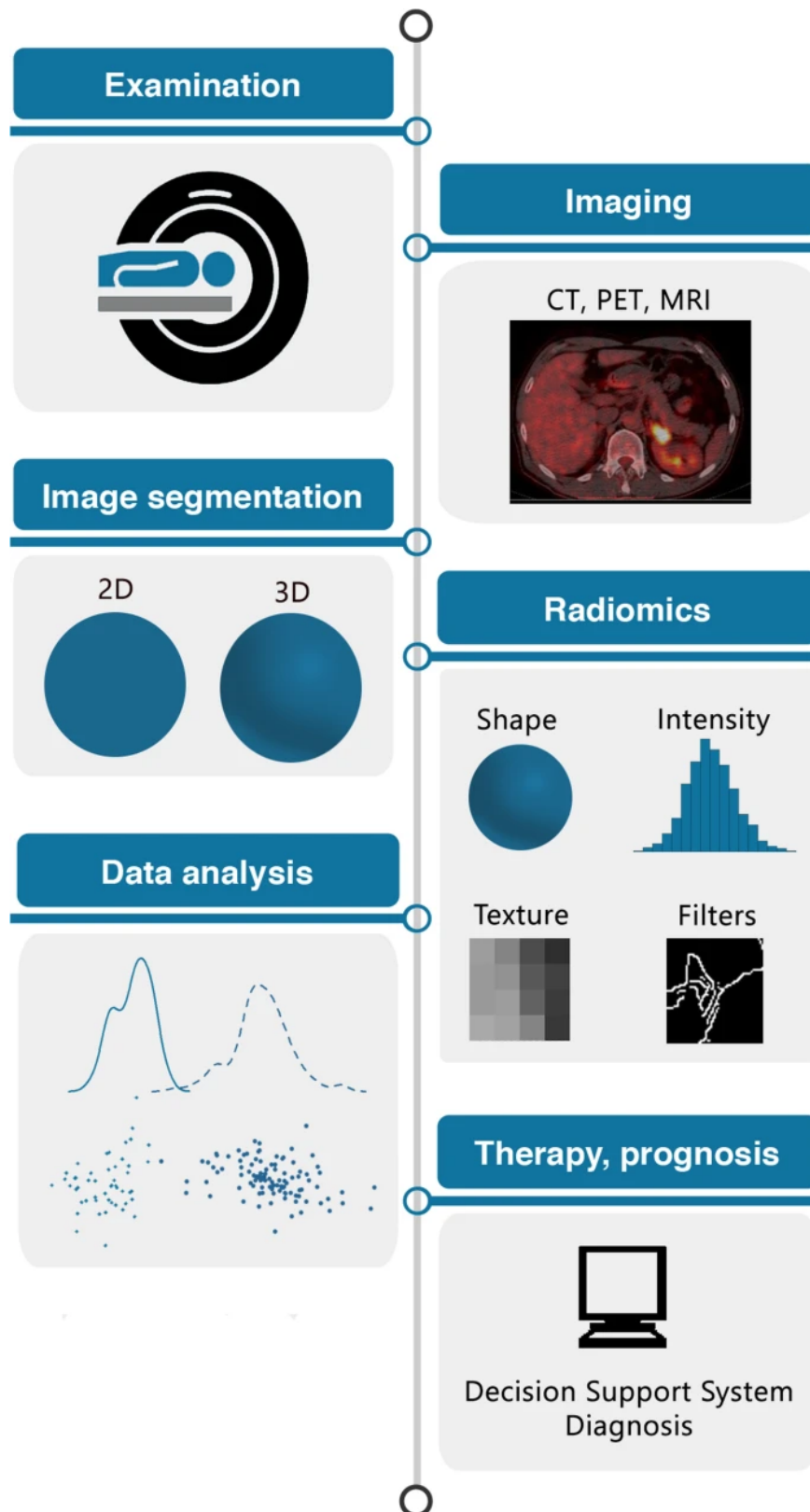


Figura 3: Flujo de trabajo de radiomic. Se esquematiza el viaje del paciente, partiendo con la adquisición y segmentación de imágenes clínicas, extracción de características radiómicas, análisis estadístico del aprendizaje automático, y la terapia y el pronóstico derivados específicos del paciente. Recuperado de: <https://insightsimaging.springeropen.com/articles/10.1186/s13244-020-00887-2>.

6.3.2.1 Adquisición de imagen y Segmentación de imagen

Las técnicas de imágenes clínicas de rutina muestran una amplia variación en los parámetros de adquisición, tales como: resolución espacial de la imagen; administración de agentes de contraste; kVp y mAs (entre otros) para CT, como resultado, las características obtenidas de imágenes adquiridas en una sola institución utilizando diferentes protocolos de adquisición, o adquiridas en diferentes instituciones con diferentes escáneres en diferentes poblaciones de pacientes, pueden verse afectadas por diferentes parámetros, en lugar de reflejar diferentes propiedades biológicas de los tejidos (9).

La segmentación de la imagen clínica corresponde a delimitar la región de interés (ROI en enfoques 2D y VOI en enfoques 3D), esta área o volumen dependiendo del enfoque van a definir la región sobre la cual se calculan las características radiómicas. Es importante señalar que la segmentación es un paso crítico del proceso radiómico porque los datos se extraen de los volúmenes segmentados, esto es un desafío porque muchos tumores muestran bordes poco claros. (9-25)

Cabe destacar que la segmentación puede ser manual, semiautomática (usando algoritmos de segmentación de imágenes estándar) o totalmente automática (utilizando algoritmos de aprendizaje profundo), en la actualidad se encuentran múltiples software en el mercado para la segmentación de imágenes. Existen algunos inconvenientes en cuanto a la segmentación manual y a la semiautomática. En primer lugar, la segmentación manual requiere de mucho tiempo, dependiendo de la cantidad de imágenes y el conjunto de datos que se deseen segmentar. En segundo lugar, tanto la segmentación manual como la semiautomática inducen a un sesgo considerable del observador. La segmentación automatizada sin lugar a dudas es la mejor opción, debido a que esta evita la variabilidad intra e interobservador de las características radiómicas. No obstante, la generalización de algoritmos entrenados en la actualidad es una limitación y la aplicación de esos algoritmos en un conjunto de datos diferentes resulta en su mayoría en un fracaso. Por lo tanto, es necesaria aún más investigación para el desarrollo de algoritmos más robustos y generalizables para la segmentación automática de imágenes. (25)

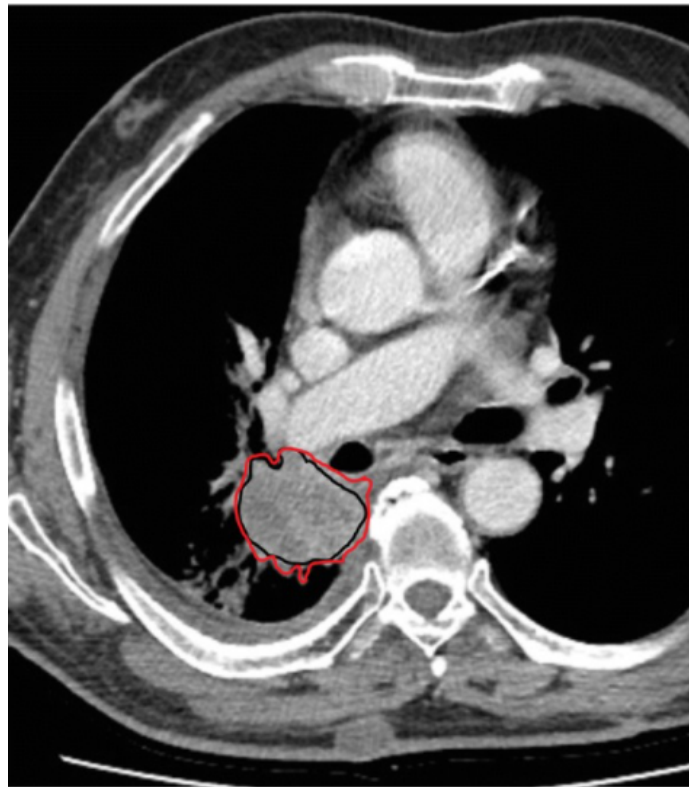


Figura 4: Ejemplo de segmentación manual de cáncer de pulmón en imágenes de tomografía computarizada. Aunque la segmentación manual a menudo se considera una verdad fundamental, esta imagen muestra regiones de interés rojas y negras delineadas por dos lectores diferentes para el mismo tumor. Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6234198/>.

Se han desarrollado métodos de segmentación automáticos y semiautomáticos a través de modalidades de imagen y diferentes regiones anatómicas. Los requisitos comunes incluyen máxima automaticidad con mínima interacción del operador, eficiencia de tiempo, precisión y reproducibilidad de límites. Algunos algoritmos de segmentación se basan en:

6.3.2.1.1 Métodos de crecimiento regional

Requieren que un operador seleccione un punto de semilla dentro del volumen de interés (9). Estos métodos funcionan bien para lesiones relativamente homogéneas, pero muestran la necesidad de una corrección intensiva por parte del usuario para las lesiones no homogéneas. Por ejemplo, la mayoría de los tumores pulmonares en estadio I y estadio II se presentan como lesiones homogéneas de alta intensidad sobre un fondo de parénquima pulmonar de baja intensidad y, por lo tanto, se puede segmentar automáticamente con alta reproducibilidad y precisión. Sin embargo, para opacidades en vidrio esmerilado parcialmente sólidas, nódulos adheridos a los vasos ya la superficie pleural, la segmentación automática se ve afectada por una baja reproducibilidad.

6.3.2.1.2 Métodos de conjunto de niveles

Representan un contorno como el conjunto de nivel cero de una función dimensional superior (función de conjunto de niveles), luego el método fórmula el movimiento del contorno como la evolución de la función de conjunto de niveles.

6.3.2.1.3 Métodos de corte de gráficos

Construyen un gráfico basado en imágenes y logran una solución globalmente óptima de funciones de minimización de energía, pero son computacionalmente costosos y pueden conducir a una segmentación excesiva.

6.3.2.1.4 Algoritmos de contorno activo (serpiente)

Funciona como una banda elástica estirada. Los puntos de partida se dibujan alrededor de la lesión; luego pasan a través de un proceso iterativo hasta un punto con el valor de función de energía más bajo. Estos algoritmos pueden llevar a la serpiente a lugares no deseados porque dependen de un punto de partida óptimo y son sensibles al ruido. Los algoritmos de segmentación semiautomáticos realizan una búsqueda gráfica a través del análisis de contorno activo local, mientras que su función de costo se minimiza mediante la programación dinámica. No obstante, la semi-automatización todavía requiere la interacción humana (9).

6.3.2.2 Características de Armonización, Selección y Reducción

La armonización es una técnica de post procesamiento matemático para eliminar el llamado efecto de lote, es decir, los efectos dependientes del centro de las variaciones de los parámetros de adquisición, existentes en las características radiómicas después de la adquisición, reconstrucción y análisis de imágenes. Por lo que la armonización no se aplica a las imágenes, sino que directamente a los valores numéricos de las características radiómicas, en la actualidad la técnica más popular es ComBat, que ha sido validada para eliminar el efecto central de las características radiómicas al tiempo que se conserva la información fisiopatológica (1).

Una vez completado el análisis de las imágenes radiómicas, se deben identificar las características relevantes que se utilizarán en el modelo estadístico para distinguir, por ejemplo, entre lesiones benignas y malignas, todas las características seleccionadas que se consideran reproducibles, informativas y no redundantes se pueden utilizar para el análisis de asociación. Teóricamente, los cientos de candidatos a características radiómicas que normalmente se extraen podrían usarse como entrada para el modelo de predicción, el número de parámetros requeridos del modelo aumentaría exponencialmente. Por lo tanto, se debe eliminar o transformar una gran cantidad de características candidatas. Este proceso se llama reducción de dimensionalidad. Las características radiómicas

muestran con frecuencia altas correlaciones que indican redundancia de datos, lo que significa que algunas características pueden descartarse y otras agruparse y reemplazarse con una característica representativa, como mediante el uso de análisis discriminante lineal o de componente principal, de tales características, son preferibles las características informativas que muestran el rango biológico natural más alto (es decir, variabilidad entre pacientes) (1).

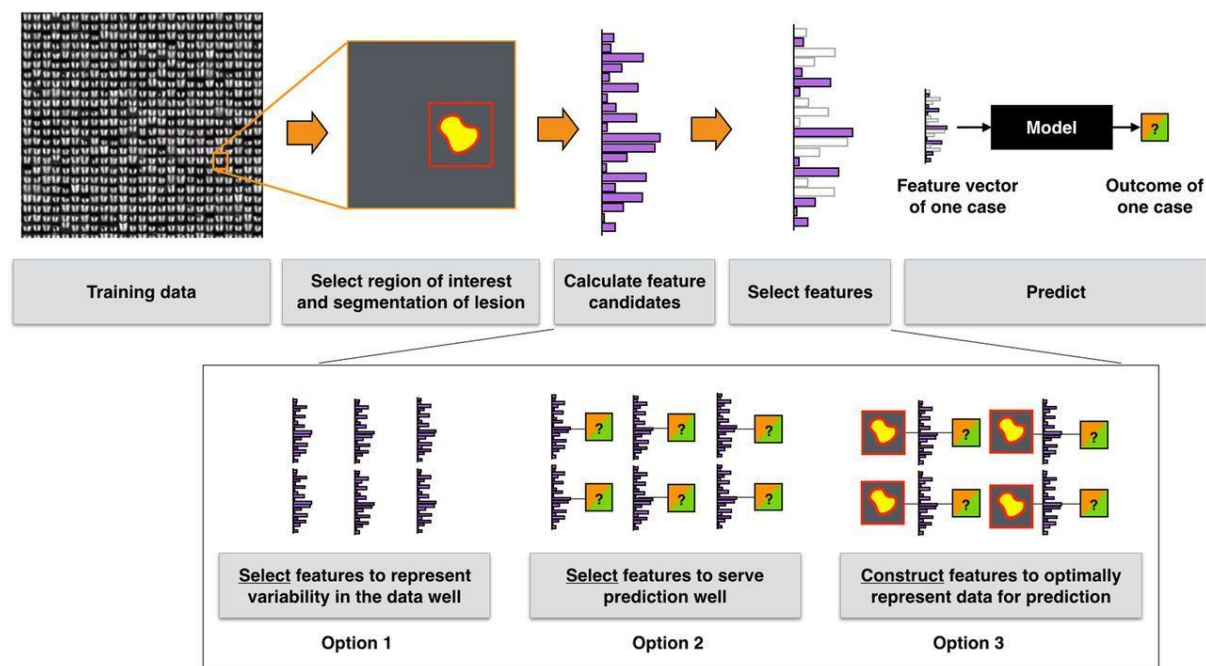


Figura 5: Flujo de trabajo de Radiomics. Primero, se define la ROI o se segmentan las lesiones. Para ROI o lesiones, con frecuencia se extrae una gran cantidad de características candidatas. Se seleccionan las características que representan la variabilidad en los datos de manera más eficiente o que sirven mejor a un modelo de predicción particular. En lugar de seleccionar de un conjunto predefinido de características, los enfoques de aprendizaje profundo vinculan la construcción y el modelado de características directamente para mejorar aún más la precisión y confiabilidad de la predicción. Fuente: <https://jnm.snmjournals.org/content/61/4/488.long>.

6.3.2.3 Construcción de modelos

Las características radiómicas seleccionadas por sí solas no ayudan a la predicción de patologías, por lo que es necesario construir modelos que tengan la capacidad de determinar variables en el presente, como la malignidad de un tumor, o predecir comportamientos a futuro y así dar con un tratamiento acertado (1).

Para el análisis de los datos tendremos diversos enfoques en función de cuál sea el propósito de nuestro estudio. Estos van desde métodos estadísticos hasta aprendizajes automáticos como bosques aleatorios, redes neuronales, regresiones lineales, entre otras (9).

Los modelos hechos a partir del aprendizaje automático relacionan las características radiómicas con una variable objetivo, por ejemplo, la determinación de la malignidad de un nódulo. Esto se logra de dos formas, mediante el aprendizaje supervisado en el cual se necesita una gran cantidad de datos de entrenamiento donde se usan múltiples imágenes etiquetadas correctamente por expertos para así poder reconocer volúmenes y estructuras patológicas o normales sin la necesidad de usar las bases de datos, o a través del aprendizaje no supervisado en el cual se busca encontrar una estructura y formar agrupaciones o clústers desde los datos sin etiquetar por parte de expertos. (26)

Antes de aplicar un modelo predictivo en un entorno clínico, se debe evaluar la estabilidad y reproducibilidad del modelo antes de ser aplicado en pacientes independientes. (9) El primer paso es la validación del modelo y la mejor manera de evaluar su valor clínico potencial es la validación con cohortes independientes recolectados prospectivamente, idealmente dentro de ensayos clínicos. Las variables del paciente o técnica de adquisición/segmentación pueden afectar las características de la imagen a través de asociación causal directa o pueden confundir las asociaciones estadísticas. Por ejemplo, un cáncer de pulmón en un paciente dentro del grupo de riesgo v/s uno fuera de este.

6.3.2.4 Puntuación radiómica

Lambin y col. (27) desarrolló una puntuación de calidad radiómica independiente de la modalidad basada en 16 criterios que tienen diferentes pesos; se puede conseguir un máximo de 36 puntos (100%).

Tabla 1.

Puntaje de calidad radiomic (RQS).

Criterios	Puntos
Calidad del protocolo de imagen: protocolos de imagen bien documentados (por ejemplo, contraste, grosor de corte, energía, etc.) y / o el uso de protocolos de imagen públicos permiten la reproducibilidad /replicabilidad.	+ 1 (si los protocolos están bien documentados) + 1 (si se usa un protocolo público).
Segmentaciones múltiples: las posibles acciones son: segmentación por diferentes médicos / algoritmos / software, segmentaciones perturbadoras por ruido (aleatorio), segmentación en diferentes ciclos respiratorios. Analizar la solidez de las características frente a las variabilidades de la segmentación.	+1
Estudio fantasma en todos los escáneres: detecta diferencias entre escáneres y funciones dependientes del proveedor. Analizar la solidez de las características frente a estas fuentes de variabilidad.	+1
Imágenes en varios puntos de tiempo: recopila imágenes de personas en puntos de tiempo adicionales. Analizar la solidez de las características a las variabilidades temporales (por ejemplo, movimiento de órganos, expansión / contracción de órganos).	+1
Función de reducción o ajuste para múltiples pruebas: disminuye el riesgo de sobreajuste. El sobreajuste es inevitable si el número de características excede el número de muestras. Considere la solidez de las características al seleccionar características.	-3 (si no se implementa ninguna de las medidas) + 3 (si se ha implementado).

Nota: El RQS propone ayudar a evaluar los estudios radiómicos pasados y futuros. Determina fácilmente si un estudio radiómico cumple con los procedimientos de mejores prácticas o, alternativamente, si los investigadores del estudio han justificado suficientemente cualquier incumplimiento de las directrices. **EGFR:** Receptor del factor de crecimiento epidérmico, **AUC:** Área bajo la curva, **TMN:** Sistema de estadificación del cáncer de mayor uso, **AVAC:** medida con respecto a la calidad de vida que favorece la toma de decisiones clínicas. Recuperado de: Elaboración propia a partir de Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine (27).

Tabla 1.*Puntaje de calidad radiomic (RQS) (Continuación).*

Criterios	Puntos
Se espera que el análisis multivariable con características no radiómicas (por ejemplo, mutación EGFR) proporcione un modelo más holístico. Permite la correlación / inferencia entre características radiómicas y no radiómicas.	+1
Detectar y discutir correlatos biológicos: la demostración de diferencias fenotípicas (posiblemente asociadas con patrones de expresión de genes y proteínas subyacentes) profundiza la comprensión de la radiómica y la biología.	+1
Análisis de puntos de corte: determine los grupos de riesgo por la mediana, un punto de corte publicado previamente o informe una variable de riesgo continua. Reduce el riesgo de informar resultados demasiado optimistas.	+1
Estadísticas de discriminación: informe de estadísticas de discriminación (por ejemplo, estadística C, curva ROC, AUC) y su significación estadística (por ejemplo, valores p, intervalos de confianza). También se puede aplicar el método de remuestreo (por ejemplo, bootstrapping, validación cruzada).	+1 (si una estadística de discriminación y su significación estadística son informados) + 1 (si también se aplica una técnica de método de remuestreo).
Estadísticas de calibración: informe de las estadísticas de calibración (por ejemplo, Calibración en grande / pendiente, diagramas de calibración) y su significación estadística (por ejemplo, valores P, intervalos de confianza). También se puede aplicar el método de remuestreo (por ejemplo, bootstrapping, validación cruzada).	+1 (si una estadística de calibración y su significación estadística son informadas) + 1 (si también se aplica una técnica de método de remuestreo).
Estudio prospectivo registrado en una base de datos de ensayos: proporciona el más alto nivel de evidencia que respalda la validez clínica y la utilidad del biomarcador radiómico.	+7 (para la validación prospectiva de una firma radiómica en un ensayo apropiado).

Nota: El RQS propone ayudar a evaluar los estudios radiómicos pasados y futuros. Determina fácilmente si un estudio radiómico cumple con los procedimientos de mejores prácticas o, alternativamente, si los investigadores del estudio han justificado suficientemente cualquier incumplimiento de las directrices. **EGFR:** Receptor del factor de crecimiento epidérmico, **AUC:** Área bajo la curva, **TMN:** Sistema de estadificación del cáncer de mayor uso, **AVAC:** medida con respecto a la calidad de vida que favorece la toma de decisiones clínicas. Recuperado de: Elaboración propia a partir de Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine (27).

Tabla 1.*Puntaje de calidad radiomic (RQS) (Continuación).*

Criterios	Puntos
Validación: la validación se realiza sin reentrenamiento y sin adaptación del valor de corte, proporciona información crucial con respecto al desempeño clínico creíble.	-5 (si falta la validación) +2 (si la validación se basa en un conjunto de datos del mismo instituto) +3 (si la validación se basa en un conjunto de datos de otro instituto) +4 (si la validación se basa en dos conjuntos de datos de dos institutos) +4 (si el estudio valida una firma previamente publicada) +5 (si la validación se basa en tres o más conjuntos de datos de distintos institutos) * Los conjuntos de datos deben ser de tamaño comparable y deben tener al menos 10 eventos por característica del modelo.
Comparación con el "estándar de oro": evalúe hasta qué punto el modelo concuerda o es superior al método actual de "estándar de oro" (por ejemplo, estadificación TNM para la predicción de supervivencia). Esta comparación muestra el valor añadido de la radiómica.	+2
Posible utilidad clínica: informe sobre la aplicación actual y potencial del modelo en un entorno clínico (por ejemplo, análisis de la curva de decisión).	+2

Nota: El RQS propone ayudar a evaluar los estudios radiómicos pasados y futuros. Determina fácilmente si un estudio radiómico cumple con los procedimientos de mejores prácticas o, alternatively, si los investigadores del estudio han justificado suficientemente cualquier incumplimiento de las directrices. **EGFR:** Receptor del factor de crecimiento epidérmico, **AUC:** Área bajo la curva, **TMN:** Sistema de estadificación del cáncer de mayor uso, **AVAC:** medida con respecto a la calidad de vida que favorece la toma de decisiones clínicas

Recuperado de: Elaboración propia a partir de Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine (27).

Tabla 1.*Puntaje de calidad radiomic (RQS) (Continuación).*

Criterios	Puntos
Análisis de rentabilidad: informe sobre la rentabilidad de la aplicación clínica (por ejemplo, AVAC generados).	+1
Ciencia y datos abiertos: haga que el código y los datos estén disponibles públicamente. La ciencia abierta facilita la transferencia de conocimientos y la reproducibilidad del estudio.	+ 1 (si los escaneos son de código abierto) + 1 (si las segmentaciones de la región de interés son de código abierto) + 1 (si el código es de código abierto) + 1 (si las características de radiomics se calculan en un conjunto de ROI representativos y las características calculadas y ROI representativas son de código abierto).
Total points	36 = 100%

Nota: El RQS propone ayudar a evaluar los estudios radiómicos pasados y futuros. Determina fácilmente si un estudio radiómico cumple con los procedimientos de mejores prácticas o, alternativamente, si los investigadores del estudio han justificado suficientemente cualquier incumplimiento de las directrices. **EGFR:** Receptor del factor de crecimiento epidérmico, **AUC:** Área bajo la curva, **TMN:** Sistema de estadificación del cáncer de mayor uso, **AVAC:** medida con respecto a la calidad de vida que favorece la toma de decisiones clínicas

Recuperado de: Elaboración propia a partir de Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine (27).

6.4 Utilidad diagnóstica de Radiomic en la diferenciación de maligno y benigno de nódulos pulmonares.

6.4.1 Clasificación radiómica para nódulos pulmonares.

Tabla 2.

Síntesis de resultados de los estudios seleccionados en la utilidad de radiomic para la diferenciación de nódulos benignos y malignos en el pulmón.

Título	Doi	Sensibilidad	Especificidad	Accuracy	AUC
Application of radiomics in predicting the malignancy of pulmonary nodules in different sizes. (28)	10.2214/AJR.19.21490	0,89*	0,74*	0,77*	0,84*
Perinodular and Intranodular Radiomic Features on Lung CT Images Distinguish Adenocarcinomas from Granulomas. (29)	10.1148/radiol.2018180910	NR	NR	NR	0,8
A comparative study to evaluate CT-based semantic and radiomic features in preoperative diagnosis of invasive pulmonary adenocarcinomas manifesting as subsolid nodules. (30)	https://www.nature.com/articles/s41598-020-79690-4	84,80%	79,20%	NR	0,878
CT-based radiomics signature for differentiating solitary granulomatous nodules from solid lung adenocarcinoma. (31)	https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.09.013	PRC: 82,5%*	PRC: 64,3 % *	PRC: 74,5-84,4% *	PRC: 81.5% *

Nota: Resultados presentados por la literatura seleccionada, donde se muestra la sensibilidad, especificidad, el accuracy y AUC de cada uno de los estudios en la diferenciación de nódulos benignos y malignos en pulmón. *Fue reportado el mejor resultado. **AUC:** Área bajo la curva, **NR:** No Reportada, **PRC:** Radiómica simple combinada con factores de riesgo clínico, **CST:** Modelo LASSO que usa variables clínicas, semánticas y de textura, **QDA classifier:** Análisis Discriminante Cuadrático, **CIRDL:** Modelo Deep Learning Radiomics de imágenes clínicas, **CI:** Intervalo de Confianza.

Tabla 2.

Síntesis de resultados de los estudios seleccionados en la utilidad de radiomic para la diferenciación de nódulos benignos y malignos en el pulmón (Continuación).

Título	Doi	Sensibilidad	Especificidad	Accuracy	AUC
Comparison of prediction models with radiological semantic features and radiomics in lung cancer diagnosis of the pulmonary nodules: a case-control study. (32)	10.1007/s00330-019-06213-9	90%	34-38%	84%	CST 0,88 (0,77-0,97)*
Can Peritumoral Radiomics Improve the Prediction of Malignancy of Solid Pulmonary Nodule Smaller Than 2 cm? (33)	https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.10.029	0.67*	0.96*	0.80*	0.89*
Comparison of Radiomic Models Based on Low-Dose and Standard-Dose CT for Prediction of Adenocarcinomas and Benign Lesions in Solid Pulmonary Nodules. (34)	10.3389 / fonc.2020.634298	0.864, 0.955	0.857, 0.905	NR	0.976, 0.985
Clinical impact of variability on CT radiomics and suggestions for suitable feature selection: A focus on lung cancer. (35)	10.1186/s40644-019-0239-z	Experiment 1: Original voxel 0.9000* Experiment 2: 128 bins 0.9000*	Experiment 1 : Original voxel 0.4333* Experiment 2: 128 bins 0.4667*	Experiment 1:Original voxel 0.7250* Experiment 2: 128 bins 0.7375*	Experiment 1:Original voxel 0.6967* Experiment 2: 128 bins 0.7480*

Nota: Resultados presentados por la literatura seleccionada, donde se muestra la sensibilidad, especificidad, el accuracy y AUC de cada uno de los estudios en la diferenciación de nódulos benignos y malignos en pulmón. *Fue reportado el mejor resultado. **AUC:** Área bajo la curva, **NR:** No Reportada, **PRC:** Radiómica simple combinada con factores de riesgo clínico, **CST:** Modelo LASSO que usa variables clínicas, semánticas y de textura, **QDA classifier:** Análisis Discriminante Cuadrático, **CIRDL:** Modelo Deep Learning Radiomics de imágenes clínicas, **CI:** Intervalo de Confianza.

Tabla 2.

Síntesis de resultados de los estudios seleccionados en la utilidad de radiomic para la diferenciación de nódulos benignos y malignos en el pulmón (Continuación).

Título	Doi	Sensibilidad	Especificidad	Accuracy	AUC
Distinguishing granulomas from adenocarcinomas by integrating stable and discriminating radiomic features on non-contrast computed tomography scans. (36)	10.1016/j.ejca.2021.02.008	NR	NR	Set I with controlling for slice thicknesses < 3 mm: QDA classifier 76%*	Set I with controlling for slice thicknesses < 3 mm: 88%*
Computer-aided diagnosis of ground-glass opacity pulmonary nodules using radiomic features analysis. (37)	10.1088/1361-6560/ab2757	NR	NR	61,3%	0.65-0.83
Delta radiomic features improve prediction for lung cancer incidence: A nested case-control analysis of the National Lung Screening Trial. (38)	10.1002/cam4.1852	40% a 91%	75% a 84%	Large-sized nodule model: 0,88*	0.86*
Differentiation of pulmonary sclerosing pneumocytoma from solid malignant pulmonary nodules by radiomic analysis on multiphasic CT. (39)	https://doi.org/10.1002/acm2.13154	Modelo combinado: 0,8*	Modelo combinado: 0,857*	NR	Modelo combinado: 0,882*

Nota: Resultados presentados por la literatura seleccionada, donde se muestra la sensibilidad, especificidad, el accuracy y AUC de cada uno de los estudios en la diferenciación de nódulos benignos y malignos en pulmón. *Fue reportado el mejor resultado. **AUC:** Área bajo la curva, **NR:** No Reportada, **PRC:** Radiómica simple combinada con factores de riesgo clínico, **CST:** Modelo LASSO que usa variables clínicas, semánticas y de textura, **QDA classifier:** Análisis Discriminante Cuadrático, **CIRDL:** Modelo Deep Learning Radiomics de imágenes clínicas, **CI:** Intervalo de Confianza.

Tabla 2.

Síntesis de resultados de los estudios seleccionados en la utilidad de radiomic para la diferenciación de nódulos benignos y malignos en el pulmón (Continuación).

Título	Doi	Sensibilidad	Especificidad	Accuracy	AUC
Localized thin-section CT with radiomics feature extraction and machine learning to classify early-detected pulmonary nodules from lung cancer screening. (40)	10.1088/1361-6560/aaafab	0,88 *	0,64*	79%*	0,80*
Quantitative radiomic model for predicting malignancy of small solid pulmonary nodules detected by low-dose CT screening.(41)	10.21037/qims.2019.02.02	81,00%	92,20%	89,8%*	0,97*
Lung Cancer and Granuloma Identification Using a Deep Learning Model to Extract 3-Dimensional Radiomics Features in CT Imaging.(42)	https://doi-org.bibliotecadigital.uv.cl/10.1016/j.clc.2021.02.004	CIRDL: 87,63%*	CIRDL: 79,09*	CIRDL: 0.8928-0.9211*	CIRDL: 0.9069*

Nota: Resultados presentados por la literatura seleccionada, donde se muestra la sensibilidad, especificidad, el accuracy y AUC de cada uno de los estudios en la diferenciación de nódulos benignos y malignos en pulmón. *Fue reportado el mejor resultado. **AUC:** Área bajo la curva, **NR:** No Reportada, **PRC:** Radiómica simple combinada con factores de riesgo clínico, **CST:** Modelo LASSO que usa variables clínicas, semánticas y de textura, **QDA classifier:** Análisis Discriminante Cuadrático, **CIRDL:** Modelo Deep Learning Radiomics de imágenes clínicas, **CI:** Intervalo de Confianza.

Tabla 2.

Síntesis de resultados de los estudios seleccionados en la utilidad de radiomic para la diferenciación de nódulos benignos y malignos en el pulmón (Continuación).

Título	Doi	Sensibilidad	Especificidad	Accuracy	AUC
Radiomic features analysis in computed tomography images of lung nodule classification. (43)	10.1371/journal.pone.0192002	92,85%	72,73%.	84%	NR
Radiomic analysis of pulmonary ground-glass opacity nodules for distinction of preinvasive lesions, invasive pulmonary adenocarcinoma and minimally invasive adenocarcinoma based on quantitative texture analysis of CT. (44)	10.21147/journal.issn.1000-9604.2018.04.04	82,50%	62,50%	NR	0,761
Multi-Objective-Based Radiomic Feature Selection for Lesion Malignancy Classification (45)	doi:10.1109/JBHI.2019.2902298	LIDC-IDRI: MO-FS 0.858±0.005*	LIDC-IDRI: MO-FS 0.907±0.004*	LIDC-IDRI: MO-FS 0.889±0.001*	LIDC-IDRI: MO-FS 0.935±0.001*

Nota: Resultados presentados por la literatura seleccionada, donde se muestra la sensibilidad, especificidad, el accuracy y AUC de cada uno de los estudios en la diferenciación de nódulos benignos y malignos en pulmón. *Fue reportado el mejor resultado. **AUC:** Área bajo la curva, **NR:** No Reportada, **PRC:** Radiómica simple combinada con factores de riesgo clínico, **CST:** Modelo LASSO que usa variables clínicas, semánticas y de textura, **QDA classifier:** Análisis Discriminante Cuadrático, **CIRDL:** Modelo Deep Learning Radiomics de imágenes clínicas, **CI:** Intervalo de Confianza.

7 Problema

La evaluación imagenológica de CT convencional en nódulos pulmonares es una herramienta que se basa en discriminadores identificables visualmente (tamaño, forma y espiculación), lo que está sujeto a la variabilidad (interobservador) de interpretación de quien lo evalúe y además que visualmente no se logra apreciar todas las características importantes para el diagnóstico del nódulo pulmonar, por ende no es óptimo para la valoración de nódulos porque las pautas existentes están sujetas a limitaciones: la mayoría de los nódulos pequeños requieren vigilancia y es un desafío o incluso imposible predecir con certeza la probabilidad de malignidad a partir de una sola CT. Según lo que determina la literatura científica es crucial utilizar el método radiómico como complemento diagnóstico que permita derivar las características más comunes, a partir de imágenes médicas que pueden predecir el comportamiento de nódulos y tumores de forma no invasiva.

7.1 Pregunta

¿Existe evidencia científica que indique el rendimiento diagnóstico de Radiomics en la diferenciación de nódulos pulmonares benignos o malignos?

7.2 Relevancia

La importancia de esta tesis radica en que busca sintetizar, a partir de la literatura científica disponible, la utilidad y el proceso de radiomic en la diferenciación de nódulos benignos y malignos en el contexto de CA de pulmón. Esto facilitará el acceso a la información disponible para posteriores investigaciones. Sumado a lo anterior, el concepto de radiomic está en pleno desarrollo por lo tanto no existe información suficiente acerca del tema y además no es del todo homogénea.

8 Objetivos

8.1 Objetivo General

Sintetizar la evidencia científica que muestre el rendimiento diagnóstico de Radiomics en la diferenciación de nódulos pulmonares benignos o malignos.

8.2 Objetivos Específicos

- **Específico 1:** Describir el nódulo y CA pulmonar junto a sus características más relevantes (definición, clasificación, etiología y epidemiología) descritas en la literatura científica.
- **Específico 2:** Describir el diagnóstico de CA de pulmón caracterizando la anatomía normal y patológica, a fin de determinar su localización usando Tomografía computada y LDCT.
- **Específico 3:** Describir el método Radiomic (características generales, proceso y flujo de trabajo, estrategias de extracción radiómicas, puntuación radiómica) y sus herramientas de aprendizaje automático a partir de la literatura científica en la evaluación de nódulos pulmonares.
- **Específico 4:** Identificar la utilidad diagnóstica de radiomic en la diferenciación maligna y benigna de los nódulos pulmonares según literatura científica.

9 Metodología

9.1 Tipo de estudio

Esta tesis entra en la categoría de una revisión narrativa, ya que nuestro objetivo es sintetizar la información disponible en la literatura científica con respecto a la utilidad diagnóstica de radiomics en la diferenciación de nódulos pulmonares.

9.2 Protocolo o estrategia de revisión de búsqueda

9.2.1 Tipos de estudios

En esta revisión se consideran investigaciones científicas tales como: ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, estudios observacionales, estudios randomizados, metaanálisis, estudios retrospectivos y de caso y control. Todos estos deben incluir estudio de CA de pulmón y su relación con el método radiomic, donde se consideran pacientes que presentan CA de pulmón y cuáles son los hallazgos imagenológicos que son relevantes para su diagnóstico eficaz y precoz gracias a la determinación de las características radiómicas junto con métodos de diagnóstico por imagen como la CT convencional de pulmón. Se excluyeron los estudios que incluían otros métodos de diagnóstico por imagen como la RM, la Radiografía. Enfocándonos precisamente en los resultados obtenidos por la CT convencional, LDCT y la cuantificación de Radiomic. También se excluyó tratamiento de CA de Pulmón y la radiogenómica, un área de radiomic que correlaciona las características de las imágenes médicas de cáncer y la expresión génica.

9.2.2 Participantes

Estudios de pacientes adultos con presencia de nódulos pulmonares los cuales se les realizó exámenes imagenológicos (CT y LDCT) para determinar características radiómicas relacionadas con los nódulos pulmonares benignos y malignos.

9.2.3 Intervenciones

Este estudio considera como intervención a pacientes que se le realizó exámenes que utilizan radiaciones ionizantes, más específicamente CT y LDCT de tórax, permitiendo identificar características macroscópicas apreciables a simple vista por el ojo del radiólogo como son: ubicación, forma, tamaño y densidad del nódulo. Este examen debe añadir el análisis radiómico, el cual es asistido por computadoras y rendimiento de riesgo (utilizando herramienta de aprendizaje automático), junto a su respectiva cuantificación de las características radiómicas que permite, y correspondiente clasificación que permite diferenciar entre nódulos pulmonares benignos y malignos, mediante la identificación de características que no son apreciables por el método convencional como lo es: el volumen, la heterogeneidad, la asimetría, el grado de asimetría, y entre otras características del tumor, según se describe en la literatura científica.

9.2.4 Variables de Resultado

- **Localización:** Consiste en la ubicación anatómica en la cual se encuentra la lesión a estudiar.
- **Características de la Lesión:**
 - Densidad.
 - Forma.
 - Márgenes.
 - Características internas.
 - Hallazgos complejos.
 - Tamaño.
- **Características radiómicas:** Son descriptores extraídos de las imágenes mediante un software que implementa algoritmos matemáticos (9).
 - Textura.
 - Estadística de primer orden.

- Estadística de segundo orden.
- Estadística de orden superior.
- Estadística de modelo.
- Sensibilidad.
- Especificidad.

9.3 Estrategias de búsqueda

9.3.1 Bases de datos bibliográficas

Para la realización de esta revisión narrativa se utilizaron las bases de datos de PUBMED, Springer, Google Scholar, Cochrane, Scielo, EBSCO, Science Direct y SCOPUS para encontrar información relevante de CA de pulmón, características radiómicas, nódulos pulmonares, exámenes imagenológicos y guías clínicas.

9.3.2 Palabras claves

Nuestra búsqueda se centró en las palabras claves descritas en la tabla, sin embargo, debido a las diferencias de los buscadores que presentaba cada base de datos, estas debieron ser adaptadas.

N°	Palabras clave
1	Radiomic [title]
2	Radiomic [title/abstract]
3	#1 OR #2
4	Pulmonary nodules [MeSH Terms]
5	Pulmonary nodules [Title/abstract]
6	Lung cancer [MeSH Terms]
7	Lung cancer [Title/abstract]
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7
9	#3 AND #8
10	CT [Title/abstract]
11	Computed tomography [MeSH Terms]
12	Computed tomography [Title/abstract]
13	Screening [Title/abstract]
14	LDCT[Title/abstract]
15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
16	#9 AND #15
17	Randomized controlled trial [pt]
18	Controlled clinical trial [pt]
19	Clinical trial [pt]
20	Meta-analysis [pt]
21	Observational study [pt]
22	Systematic review [pt]
23	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 #16 AND #23

9.3.3 Periodo de búsqueda

El periodo de búsqueda fue de 6 meses, comenzando en noviembre del 2020 hasta abril de 2021.

9.3.4 Restricciones idiomáticas

En este estudio se considerarán estudios publicados en idioma inglés y español.

9.4 Métodos de las revisiones

9.4.1 Selección de estudios

El sistema utilizado para organizar los estudios encontrados fue ordenarlos según la base de datos de donde fueron obtenidos, tabularlos en Excel, detallando el rango de fecha permitido por búsqueda y el tipo de paciente seleccionado en este trabajo de investigación, además se detalló la consulta realizada en cada base de datos y los posteriores resultados.

Luego en otra tabla de Excel se dejó registro del título correspondiente a cada artículo encontrado de las 8 bases de datos consultadas, ordenados de acuerdo con el orden de búsqueda, donde se utilizaron las palabras claves anteriormente especificadas.

La organización del grupo de trabajo y por ende de cada integrante (JC DC CR HB) fue la siguiente: En primera instancia cada miembro del equipo se enfocó en una base de dato en particular, para realizar la búsqueda y luego en conjunto se depuraron los artículos por título.

El total de artículos obtenidos luego de realizar la búsqueda en la base de datos fue de 105 artículos, de los cuales 10 corresponden a la base de datos Pubmed, 3 provenientes de Cochrane, 2 de Springer, 9 de Google Scholar, 1 de Scielo, 46 de EBSCO, 7 de Science Direct y 27 de SCOPUS.

Los resultados de la estrategia de búsqueda inicial se seleccionaron en primera instancia por título de acuerdo a los criterios de eliminación establecidos, los cuales son: El uso de otro método diagnóstico, Repetición (encontrar dos veces el artículo en una o más bases de datos), no ubicable (corresponde a que no es posible encontrar el artículo en internet), no se enfoca en el diagnóstico, revista científica, no incluye la patología y no incluye el método radiomic. Como resultado de la aplicación de estos criterios del total de 105 estudios se admitieron solamente 44.

Fueron excluidos 4 artículos por utilizar otra herramienta diagnóstica que no son de interés para nuestra investigación, 11 artículos estaban repetidos en las bases de datos, 28 artículos no se enfocan en el diagnóstico, lo que es primordial en esta tesis, 3 corresponden a revistas científicas, 8 no incluyen la patología objetivo y 7 no incluyen a Radiomic, siendo esta una de las palabras claves de esta investigación, por lo que es imprescindible para el estudio.

[illegible]

11 Bibliografía

1. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, et al. Introduction to radiomics. *J Nucl Med*. 2020;61(4):488–95.
2. Wilson R, Devaraj A. Radiomics of pulmonary nodules and lung cancer. *Lung Cancer Res*. 2017;6(1):86–91.
3. Wang X, Mao K, Wang L, Yang P, Lu D, He P. An appraisal of lung nodules automatic classification algorithms for CT images. *Sensors (Basel)*. 2019;19(1):194.
4. Cook GJR, Goh V. What can artificial intelligence teach us about the molecular mechanisms underlying disease? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(13):2715–21.
5. Park HJ, Park B, Lee SS. Radiomics and deep learning: Hepatic applications. *Korean J Radiol*. 2020;21(4):387–401.
6. La Investigación Clínica EBP. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN [Internet]. Sld.cu. [citado el 3 de enero de 2021]. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/bioestadistica/metodologia_de_la_investigacion_1998.pdf
7. Miquel VA. Facultad de Medicina [Internet]. Wwww.uv.es. [citado el 3 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.uv.es/derma/CLindex/CLsemiologia/CLsemiologia.html>
8. Gabrielli N. M, Muñoz G. S, Passalacqua H. S, Martinez R. G, Plasencio S. K, Troncoso G. P, et al. Nódulo pulmonar solitario: Desafío diagnóstico y terapéutico. *Cuad cir*. 2007;21(1):65–74.

9. Rizzo S, Botta F, Raimondi S, Origgi D, Fanciullo C, Morganti AG, et al. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *Eur Radiol Exp*. 2018;2(1):36.

10. Familiares GPP. CÁNCER DE PULMÓN [Internet]. Pfizer.es. [citado el 29 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.pfizer.es/docs/pdf/salud/guia-cancer-pulmon.pdf>

11. Kajatt EA. CÁNCER DE PULMÓN, UNA REVISIÓN SOBRE EL CONOCIMIENTO ACTUAL, MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS [Internet]. Org.pe. 2013 [citado el 29 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v30n1/a17v30n1>

12. Clavero JM. NÓDULOS PULMONARES. *Rev médica Clínica Las Condes*. 2015; 26 (3): 302–12.

13. Snoeckx A, Reyntiens P, Desbuquoit D, Spinhoven MJ, Van Schil PE, van Meerbeeck JP, et al. Evaluation of the solitary pulmonary nodule: size matters, but do not ignore the power of morphology. *Insights Imaging*. 2018;9(1):73–86.

14. Lachance CC, Walter M. Artificial intelligence for classification of lung nodules: A review of clinical utility, diagnostic accuracy, cost-effectiveness, and guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020.

15. Danaher L. Small cell lung cancer [Internet]. Radiopaedia.org. [citado el 29 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://radiopaedia.org/articles/small-cell-lung-cancer-4?lang=us>

16. Familiares GPP. CÁNCER DE PULMÓN [Internet]. Pfizer.es. [citado el 30 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.pfizer.es/docs/pdf/salud/guia-cancer-pulmon.pdf>

17. Latarjet M. Anatomía humana 2 tomos con CD 4b0 edición. Editorial Medica Panamericana; 2005.

18. Cáncer de pulmón [Internet]. Msdmanuals.com. [citado el 31 de mayo de 2021]. Disponible en:
<https://www.msdmanuals.com/es-cl/hogar/trastornos-del-pulm%C3%B3n-y-las-v%C3%ADas-respiratorias/tumores-pulmonares/c%C3%A1ncer-de-pulm%C3%B3n>

19. Aecc.es. [citado el 31 de mayo de 2021]. Disponible en:
<https://www.aecc.es/sites/default/files/migration/actualidad/publicaciones/documentos/guia-ca-pulmon.pdf>

20. Sergas.es. [citado el 31 de mayo de 2021]. Disponible en:
<https://avalia-t.sergas.es/DXerais/289/avalia-t200706Cribado-ca-Pulmon.pdf>

21. Radiological Society of North America (RSNA), American College of Radiology (ACR). Detección temprana del cáncer de pulmón [Internet]. Radiologyinfo.org. [citado el 31 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.radiologyinfo.org/es/info/screening-lung>

22. Balagurunathan Y, Kumar V, Gu Y, Kim J, Wang H, Liu Y, et al. Test-retest reproducibility analysis of lung CT image features. J Digit Imaging. 2014;27(6):805–23.

23. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I. Textural Features for Image Classification. IEEE Trans Syst Man Cybern. 1973;SMC-3(6):610–21.

24. Ergen B, Baykara M. Texture based feature extraction methods for content based medical image retrieval systems. Biomed Mater Eng. 2014;24(6):3055–62.

25. van Timmeren JE, Cester D, Tanadini-Lang S, Alkadhi H, Baessler B. Radiomics in medical imaging-"how-to" guide and critical reflection. Insights Imaging. 2020;11(1):91.

26. Langa, G., Röhrich, S., Hofmanninger, J., Prayer, F., Pan, J., Herold, C., & Prosch, H. (2018). Machine learning: from radiomics to discovery and routine. *Der Radiologe*, 58(Suppl 1), 1–6.
27. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, de Jong EEC, van Timmeren J, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(12):749–62.
28. Xu Y, Lu L, E L-N, Lian W, Yang H, Schwartz LH, et al. Application of radiomics in predicting the malignancy of pulmonary nodules in different sizes. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;213(6):1213–20
29. Beig N, Khorrami M, Alilou M, Prasanna P, Braman N, Orooji M, et al. Perinodular and intranodular radiomic features on lung CT images distinguish adenocarcinomas from granulomas. *Radiology*. 2019;290(3):783–92.
30. Wu Y-J, Liu Y-C, Liao C-Y, Tang E-K, Wu F-Z. A comparative study to evaluate CT-based semantic and radiomic features in preoperative diagnosis of invasive pulmonary adenocarcinomas manifesting as subsolid nodules. *Sci Rep*. 2021;11(1):66,
31. Yang X, He J, Wang J, Li W, Liu C, Gao D, et al. CT-based radiomics signature for differentiating solitary granulomatous nodules from solid lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2018;125:109–14.
32. Wu W, Pierce LA, Zhang Y, Pipavath SNJ, Randolph TW, Lastwika KJ, et al. Comparison of prediction models with radiological semantic features and radiomics in lung cancer diagnosis of the pulmonary nodules: a case-control study. *Eur Radiol*. 2019;29(11):6100–8.
33. Wu S, Zhang N, Wu Z, Ren J, E L. Can peritumoral radiomics improve the prediction of malignancy of solid pulmonary nodule smaller than 2 cm? *Acad Radiol [Internet]*. 2020; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2020.10.029>

34. Liu J, Xu H, Qing H, Li Y, Yang X, He C, et al. Comparison of radiomic models based on low-dose and standard-dose CT for prediction of adenocarcinomas and benign lesions in solid pulmonary nodules. *Front Oncol.* 2020;10:634298.
35. Lee S-H, Cho H-H, Lee HY, Park H. Clinical impact of variability on CT radiomics and suggestions for suitable feature selection: a focus on lung cancer. *Cancer Imaging.* 2019;19(1):54.
36. Khorrami M, Bera K, Thawani R, Rajiah P, Gupta A, Fu P, et al. Distinguishing granulomas from adenocarcinomas by integrating stable and discriminating radiomic features on non-contrast computed tomography scans. *Eur J Cancer.* 2021;148:146–58.
37. Gong J, Liu J, Hao W, Nie S, Wang S, Peng W. Computer-aided diagnosis of ground-glass opacity pulmonary nodules using radiomic features analysis. *Phys Med Biol.* 2019;64(13):135015.
38. Cherezov D, Hawkins SH, Goldgof DB, Hall LO, Liu Y, Li Q, et al. Delta radiomic features improve prediction for lung cancer incidence: A nested case-control analysis of the National Lung Screening Trial. *Cancer Med.* 2018;7(12):6340–56.
39. Ni X-Q, Yin H-K, Fan G-H, Shi D, Xu L, Jin D. Differentiation of pulmonary sclerosing pneumocytoma from solid malignant pulmonary nodules by radiomic analysis on multiphasic CT. *J Appl Clin Med Phys.* 2021;22(2):158–64.
40. Tu S-J, Wang C-W, Pan K-T, Wu Y-C, Wu C-T. Localized thin-section CT with radiomics feature extraction and machine learning to classify early-detected pulmonary nodules from lung cancer screening. *Phys Med Biol.* 2018;63(6):065005.
41. Mao L, Chen H, Liang M, Li K, Gao J, Qin P, et al. Quantitative radiomic model for predicting malignancy of small solid pulmonary nodules detected by low-dose CT screening. *Quant Imaging Med Surg.* 2019;9(2):263–72.

42. Lin X, Jiao H, Pang Z, Chen H, Wu W, Wang X, et al. Lung cancer and granuloma identification using a deep learning model to extract 3-dimensional radiomics features in CT imaging. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2021; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2021.02.004>
43. Chen C-H, Chang C-K, Tu C-Y, Liao W-C, Wu B-R, Chou K-T, et al. Radiomic features analysis in computed tomography images of lung nodule classification. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192002.
44. Li W, Wang X, Zhang Y, Li X, Li Q, Ye Z. Radiomic analysis of pulmonary ground-glass opacity nodules for distinction of preinvasive lesions, invasive pulmonary adenocarcinoma and minimally invasive adenocarcinoma based on quantitative texture analysis of CT. *Chin J Cancer Res*. 2018;30(4):415–24.
45. Zhou Z, Li S, Qin G, Folkert M, Jiang S, Wang J. Multi-objective-based radiomic feature selection for lesion malignancy classification. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2020;24(1):194–204.