

ANÁLISIS DE IMÁGENES Y EL APOORTE DE LA RADIÓMICA EN EL ESTUDIO DEL CÁNCER DE MAMA

Paulina M Cárcamo Ibarra^{1✉}, Ulises A López González², Scarlet B. Urtecho Suárez³, Clara Burgos⁴,
Elena López-Navarro⁴, José Villanueva-Tarazona⁴, Rafael-J. Villanueva⁴, Sergio Diez Domingo^{1,5}

¹Escuela de doctorado, Departamento de Fisiología, Universidad de Valencia; ²Escuela de doctorado,
Departamento de Enfermería Clínica y Comunitaria, Universidad de Valencia; ³Fundación Instituto
Valenciano de Oncología; ⁴Instituto Universitario de Matemática Multidisciplinar, ⁵Servicio de Protección
Radiológica, Hospital Clínico Universitario de Valencia

✉ Autora de contacto: paulinamcarcamo@gmail.com

RESUMEN

El cáncer de mama (CM) es el cáncer más comúnmente diagnosticado en el mundo y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres. Entre sus subtipos, el CM-HER2 destaca por su agresividad y alta tasa de recurrencia. En este contexto, la radiómica emerge como una novedosa herramienta que permite la obtención de biomarcadores a partir de imágenes médicas digitales capaces de predecir la evolución de la enfermedad. Este trabajo evalúa la eficacia de la radiómica en la predicción de la evolución del CM con información disponible a partir de la práctica clínica habitual. Se trata de un estudio observacional multicéntrico en mujeres con CM-HER2 en el que se extrajeron biomarcadores de imagen de sus mamografías digitales. La capacidad predictiva se valoró mediante modelos de regresión logística contruidos con variables radiómicas y clínicas disponibles en las historias clínicas (HC). Este trabajo forma parte de una tesis doctoral con el mismo nombre presentada en la Universidad de Valencia.

INTRODUCCIÓN

Durante el Siglo XX la mayor eficacia en el tratamiento de enfermedades infecciosas y el control de su transmisión ha producido un cambio epidemiológico global, llevando al cáncer a convertirse en una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Con el aumento de la esperanza de vida de la población, el cáncer de mama (CM) se ha transformado en el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado a nivel mundial. Ante este panorama, la radiómica surge como una técnica de imagen emergente que permite el análisis de imágenes médicas a nivel celular y molecular, y que ha mostrado

su potencial para mejorar la precisión en la detección, diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer de mama en la práctica clínica. Por lo tanto, la evaluación de la utilidad de la radiómica en el cáncer de mama se presenta como una necesidad en la investigación médica actual.

Este capítulo trata sobre un estudio en el que se evaluó la capacidad de la radiómica para predecir el comportamiento del CM en la práctica clínica habitual, es decir, con datos de vida real.

LA RADIÓMICA COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA

La “radiómica” (*radiomics* en inglés) corresponde al análisis de propiedades de un tejido, órgano o tumor mediante un proceso de extracción de características de una imagen digital (que no pueden ser detectadas mediante una inspección visual o métrica simple) y su asociación con variables clínicas o biológicas para complementar la toma de decisiones médicas¹⁻³. En otras palabras, la radiómica es una disciplina que se apoya en la idea de que los datos obtenidos a partir de observaciones fenotípicas en imágenes médicas pueden arrojar luz sobre características genotípicas y parámetros clínicos cruciales, como el éxito de las terapias y la supervivencia a largo plazo, mediante la aplicación de modelos estadísticos y métodos de aprendizaje automático.

Los datos de imágenes radiológicas están contenidos en millones de píxeles. Por ejemplo, una tomografía computarizada de cráneo con una resolución de 512x512x128 contiene aproximadamente 33,6 millones de píxeles. A cada punto de la imagen, en píxeles 2D, llamados vóxeles en 3D, se le asigna un valor numérico. En el caso de las imágenes por tomografía computarizada (CT de *computerized tomography*) estos valores numéricos pueden ser 4096 gradaciones por píxel. Al mismo tiempo, se supone que el ojo humano solo es capaz de distinguir solamente unos 30 tonos diferentes de gris⁴.

CARACTERÍSTICAS RADIÓMICAS

En términos muy resumidos, son datos cuantitativos extraídos de imágenes médicas, tales como tomografías computarizadas, resonancias magnéticas o radiografías, que capturan información detallada sobre la textura, forma y patrones presentes en las estructuras o lesiones dentro de la imagen. Estas medidas permiten describir y cuantificar aspectos específicos de una región de interés en la imagen (ROI), incluyendo detalles como la

intensidad de los píxeles, la forma de las estructuras y la distribución de los valores de píxeles, entre otros. En la **Tabla I** se muestra la clasificación de las características radiómicas y una descripción breve de cada una, con los ejemplos más utilizados en la investigación biomédica.

TABLA I. CLASIFICACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS RADIÓMICAS

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

ROI: región de interés (*region of interest*)

Explicar los detalles de cada uno de los marcadores radiómicos excede los objetivos de este capítulo. Sin embargo, es adecuado profundizar en dos grupos de marcadores para poder entender los resultados de este trabajo.

- A. Características de histograma: se basan en la distribución de las frecuencias de los distintos niveles de gris en los píxeles de una ROI. Incluyen valores como media de nivel de gris, el valor máximo, el mínimo, la varianza y los percentiles⁵.
- B. Características de textura: se basan en la construcción y análisis de matrices de píxeles para describir la textura en una imagen. Las más utilizadas suelen ser la GLCM (Matriz de Coocurrencia de Niveles de Gris), GLRLM (Matriz de Longitud de Carrera de Niveles de Gris) y la GLSZM (Matriz de Zona de Tamaño de Nivel de Gris). Cada tipo de matriz utiliza un enfoque diferente para generar mediciones cuantitativas dentro de una ROI.

En la **Figura 1** se muestra cómo se construye una medida de textura a partir de una GLCM, la cual captura relaciones espaciales de pares de píxeles con intensidades de nivel de gris predefinidas, en diferentes direcciones (horizontal, vertical o diagonal), y con una distancia predefinida entre los píxeles. En la **Figura 1**, la coocurrencia 4-2 (secuencia enmarcada en el rectángulo verde) se repite 3 veces en la imagen (enmarcada en un círculo

verde), dándonos una noción de textura de esta. Es decir, y en términos simples, la GLCM mide cuántas veces aparece cada par de niveles de gris adyacentes en la imagen⁶.

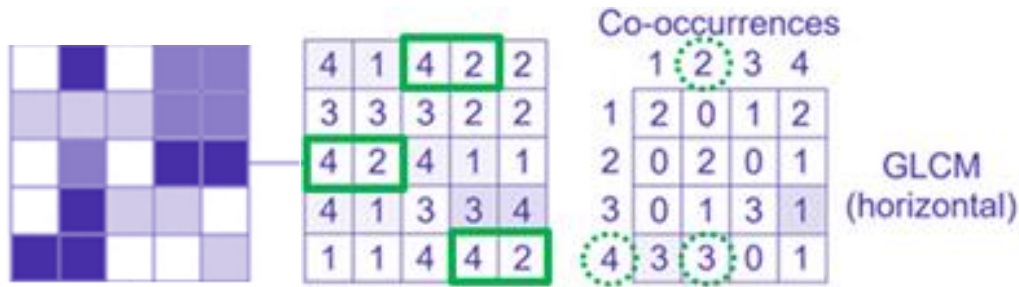


Figura 1. Cálculo de las características de textura radiómica en una Matriz de Coocurrencia de Niveles de Gris (GLCM)

LA HETEROGENEIDAD TUMORAL

La heterogeneidad tumoral se refiere a las diferencias entre las células tumorales en cuanto a morfología celular, expresión génica, metabolismo, motilidad, proliferación y potencial metastásico^{7,8}. Este fenómeno ocurre tanto entre tumores como dentro de los mismos tumores (heterogeneidad intratumoral). En el último caso, la heterogeneidad podría resultar en una distribución no uniforme de subpoblaciones de células tumorales genéticamente distintas en los sitios de la enfermedad y dentro de ellos (heterogeneidad espacial) o variaciones temporales en las características moleculares de las células cancerosas (heterogeneidad temporal).

Se reconoce que la heterogeneidad tumoral presenta un desafío significativo en el diagnóstico y tratamiento del cáncer, ya que las diferentes poblaciones de células pueden responder de manera distinta a las terapias, generando resistencia al tratamiento^{9,10}. Los tumores con mayor heterogeneidad intratumoral han demostrado tener un peor pronóstico, que podría ser secundario a biología intrínsecamente agresiva o resistencia al tratamiento¹¹.

Se postula la existencia de subregiones tumorales con diferente comportamiento biológico, pueden medirse mediante imágenes médicas como mamografías, resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones combinada con la tomografía computarizada (PET/CT)¹².

La evaluación precisa de la heterogeneidad tumoral a través de imágenes médicas podría permitir predecir la respuesta a la terapia y resultados a largo plazo de los pacientes con

cáncer, así como, aumentar el poder diagnóstico y predictivo que actualmente se tiene en el área oncológica^{13,14}.

UTILIDAD DE LA RADIÓMICA EN EL CÁNCER DE MAMA

Diferentes modalidades de imagen médica tienen aplicaciones tanto para el cribado, la estadificación como el establecimiento del pronóstico del CM. La mamografía es el pilar de los programas de cribado de CM en la población general y ha demostrado que su uso sistemático no tan no sólo ha favorecido una reducción de la mortalidad, sino también la morbilidad gracias al tratamiento oportuno¹⁵⁻¹⁸. Por otro lado, pruebas más sofisticadas como la tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada (PET/CT) se ha consolidado en la actualidad como un método de imagen funcional esencial para la toma de decisiones en el manejo del CM. La Sociedad Europea de Oncología Médica y la *National Comprehensive Cancer Network* recomiendan el uso de imágenes de 2-[¹⁸F]FDG PET/CT para el estudio del CM localmente avanzado en base a la evidencia disponible relacionada con la mejor estadificación regional y a distancia que este estudio proporciona¹⁹⁻²¹.

RADIÓMICA CON DATOS REALES SOBRE CÁNCER DE MAMA

Teniendo en cuenta la evidencia publicada sobre la utilidad de la radiómica en el CM y sus limitaciones, se elaboró un estudio para evaluar la capacidad de la radiómica para predecir el comportamiento CM en la práctica clínica habitual, es decir, con datos en vida real.

La mayoría de los estudios publicados hasta la fecha sobre radiómica y CM utilizan imágenes PET/CT debido a la mayor cantidad de características que pueden ser obtenidas en forma de datos cuantitativos. Sin embargo, esta técnica diagnóstica no se aplica de manera rutinaria al inicio del seguimiento de las personas diagnosticadas de CM (al menos hasta el año en que se escribe este capítulo). Esto limita la cantidad de imágenes que se pueden conseguir para buscar biomarcadores de imagen en la población real. Sin embargo, y como ya dijimos, el análisis radiómico es aplicable a cualquier imagen digital. Por ello, es posible utilizar las mamografías digitales disponibles en los historiales médicos de las personas con CM. La mamografía es una prueba ampliamente utilizada que se utiliza tanto en el cribado como en el diagnóstico de CM. La gran mayoría de personas diagnosticadas de CM cuentan con una imagen mamográfica que frecuentemente se encuentra disponibles

en los PACS hospitalarios, transformándose en una fuente de datos accesible para realizar el flujo radiómico y extraer marcadores de imagen.

Es cierto que los estudios diseñados para evaluar la utilidad de la radiómica utilizan pacientes previamente seleccionados, a los cuales se aplican técnicas de imagen que responden a protocolos *ad hoc* diseñados para este tipo de estudios, lo que aumenta la calidad de los datos que utilizan, a costa de disminuir la validez de una generalización de sus conclusiones. Este estudio, aunque tiene como principal limitante la ausencia de un protocolo de obtención de imagen que asegure la idoneidad de los datos para su análisis cuantitativo, representa una aplicación de la radiómica en un entorno más real, y por lo tanto, sus conclusiones son más cercanas a lo que podría obtenerse si se usara esta técnica como parte del manejo de esta enfermedad en un entorno real.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trató de un estudio observacional retrospectivo de historias clínicas de mujeres diagnosticadas de CM subtipo HER2 (CM-HER2) de tres centros hospitalarios de la Comunidad Valenciana. Se escogió este subtipo de enfermedad debido a su curso clínico agresivo, con mayor frecuencia de recidivas y menor supervivencia en comparación con otros subtipos de CM^{22,23}. La revisión de los registros hospitalarios inició el 01 de diciembre de 2021 y la recogida de datos finalizó el 15 de julio de 2022. Los primeros registros electrónicos estuvieron disponibles a partir del año 2014.

Los criterios de inclusión fueron: sexo femenino, diagnóstico de CM-HER2 localizado o localmente avanzado, disponibilidad de acceso a estudios imagenológicos digitalizados en la historia clínica electrónica (HCE). Un total de 1013 registros fueron recuperados inicialmente para el estudio. Los criterios de exclusión fueron: enfermedad metastásica al diagnóstico, presencia de tumores sincrónicos, casos sin fecha de diagnóstico inicial. Tras aplicar los criterios de selección, un total de 100 HCEs fueron seleccionadas para su análisis, todas pertenecientes a pacientes de sexo femenino. El primer y último diagnóstico de CM registrado en las HCEs seleccionadas fueron el 18 de abril de 1995 y el 02 de septiembre de 2021. El primer y último diagnóstico de recidiva de la enfermedad fueron el 16 de enero de 2003 y el 09 de febrero de 2022. Se estableció como fecha del fin de seguimiento el 07 de julio de 2022 (fecha de las HCEs hasta la que se realizó la revisión y recogida de datos). El esquema del flujo de selección de historias se muestra en la **Figura 2**.

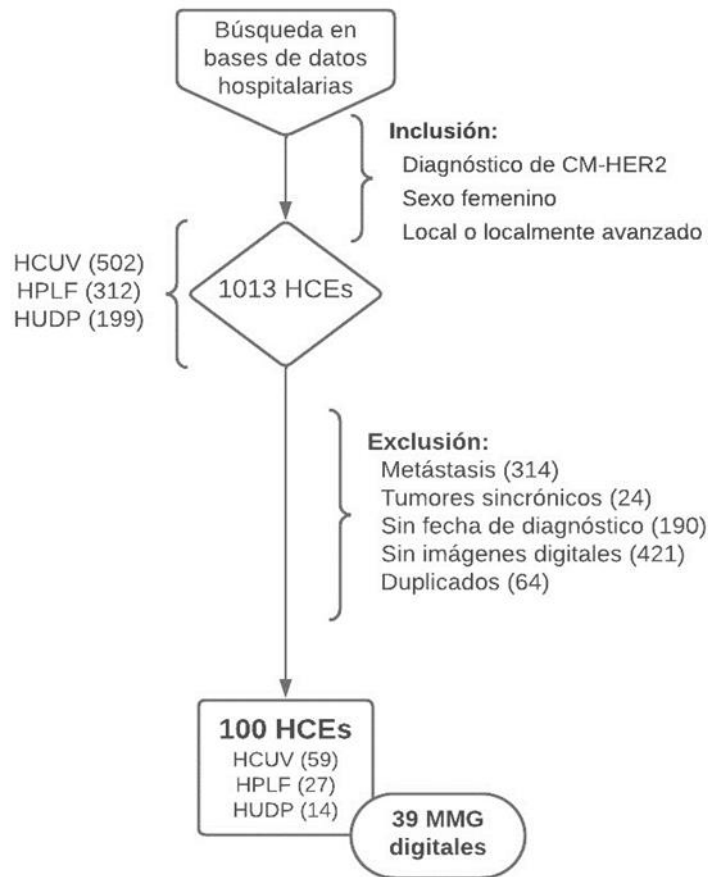


Figura 2. Flujograma selección de historias clínicas.

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

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

Se extrajeron además variables clínicas para describir las características de las pacientes y el curso de la enfermedad. Para analizar la supervivencia libre de enfermedad de las pacientes estudiadas se calculó el tiempo libre de progresión. Para el cálculo de la mortalidad y la supervivencia global se recogió también el registro de fallecimiento y la fecha de éste. Se recogieron también los datos sobre marcadores tumorales tras el tratamiento quirúrgico y al momento de la recidiva (CA15.3, CEA). Se agruparon los casos entre aquellos que tenían niveles normales o elevados de estos marcadores considerando factores como el tabaquismo²⁴. Debido a su asociación teórica con la agresividad del tumor, también se

recogió la relación entre neutrófilos y linfocitos²⁵ calculada desde los resultados de los hemogramas disponibles tras el tratamiento quirúrgico y al momento de la recidiva.

OBTENCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LAS IMÁGENES

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

Debido a que los datos de imagen utilizados provienen de diversas fuentes, con dispositivos y programas informáticos de diferentes fabricantes, y mediante distintos protocolos de adquisición en los centros hospitalarios, puede existir incertidumbre en la fiabilidad de las mediciones y, por ende, esto puede afectar el resultados de las evaluaciones radiómicas²⁶. Por lo tanto, el preprocesamiento de las imágenes médicas es de crucial importancia antes de llevar a cabo la extracción de marcadores radiómicos.

Los pasos comunes de preprocesamiento incluyen la normalización de datos y el ajuste de tamaños mediante interpolación. Estos pasos han demostrado tener un impacto en el cálculo de las características radiómicas y, en consecuencia, en los resultados del análisis de radiómica²⁷. Para abordar esta cuestión, las imágenes mamográficas seleccionadas fueron sometidas a un proceso de preprocesamiento realizado por un equipo de expertos en imagen médica del Servicio de Protección Radiológica del HCUV. Este proceso incluyó control de calidad, aplicación de filtros, redimensionado y armonización. Dado el amplio rango dinámico de las imágenes médicas, se optó por utilizar un número de BIN (grupos o contenedores que agrupan valores similares en un histograma) de 64. Esto permitió comprender la distribución de los datos y reducir la cantidad de información a un formato más manejable.

EXTRACCIÓN DE MARCADORES RADIÓMICOS DE MAMOGRAFÍAS

La selección de la región de interés o ROI (del inglés *region of interest*) fue realizada de forma manual basándose en los hallazgos visuales y según lo descrito en el informe mamográfico (ver **Figura 4**Figura). Sólo se segmentaron las lesiones mamarias. No se hicieron ROIs de las adenopatías axilares patológicas. En el caso de que la lesión mamaria tuviese un marcador de referencia radiológico (por ejemplo, tipo arpón-guía), el objeto radiopaco se excluyó de la ROI (sustracción manual).

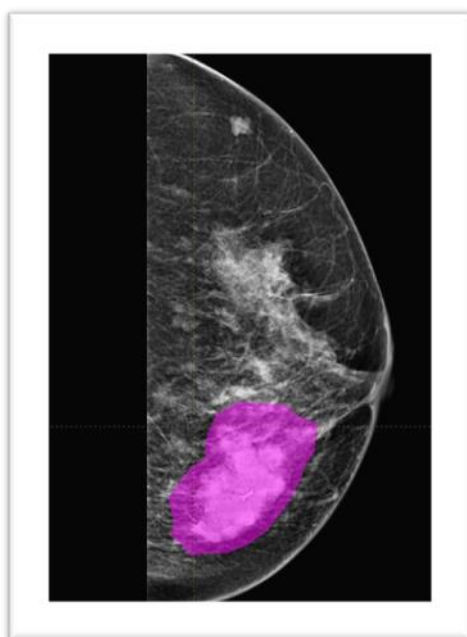


Figura 4. Ejemplo de ROI manual en tumor mamario con programa LIFEx (herramienta: Pencil 2D)

En cuanto a los marcadores radiómicos extraídos desde las imágenes digitales, se escogieron sólo aquellos relacionados con la heterogeneidad tumoral que arrojaron datos numéricos analizables (no se trabajó con vectores ni matrices). Las imágenes mamográficas entregan solo datos bidimensionales, por lo que parámetros radiómicos relacionados con el volumen de las lesiones no se pueden obtener. De este modo, 5 tipos de marcadores radiómicos fueron extraídos: dos basados en la intensidad (frecuencia e histograma de intensidades) y tres en la textura de la ROI (GLCM, GLRLM y NGTDM). La nomenclatura utilizada y la definición de estas variables se basa en las publicaciones de la iniciativa internacional de estandarización de biomarcadores de imagen IBSI (del inglés *Image Biomarker Standardisation Initiative*).

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

SELECCIÓN DE MARCADORES DE IMAGEN

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

A continuación, se intentará dar una explicación en detalle de cómo se han obtenido estos marcadores que luego fueron analizados en el resto del estudio.

Como anteriormente se mencionó, se obtuvieron cinco tipos de marcadores radiómicos y un total de 77 marcadores (15 de frecuencia de intensidades, 19 de histograma de intensidades, 23 de GLCM, 15 de GLRLM y 5 de NGTDM). El primer paso para trabajar con datos de naturaleza tan diversas es la estandarización de estos. Al estandarizarse los datos, no es relevante la unidad de medida de cada uno, ya que trabajamos con su valor relativo dentro de cada grupo (*Z*-score). El valor *Z* es una medida que indica cuántas desviaciones estándar un valor particular se encuentra por encima o por debajo de la media de su grupo. Esto permite comparar y evaluar los datos de los marcadores radiómicos de manera más intuitiva sin verse influenciados por las diferentes unidades de medida originales. Si un biomarcador tiene un valor $Z=1$, sabemos que se encuentra una desviación estándar sobre la media de todos los valores. Si un biomarcador tiene un valor $Z=0$, significa que tiene el valor de la media de todos los biomarcadores de ese tipo.

Antes de usar estos marcadores para generar modelos explicativos o predictivos, es necesario descartar todos aquellos que no aporten información o que puedan generar ruido en el análisis posterior. Reducir el número de variables radiómicas es fundamental para

construir modelos predictivos que sean robustos estadísticamente y comprensibles para las personas que los utilizan.

Tras su transformación a valores Z , es posible saber si los marcadores tienen una variabilidad significativa entre las distintas imágenes analizadas. Si todas las imágenes tienen un valor $Z=0$ o cercano, significa que el biomarcador es similar en todas ellas, y por lo tanto es posible prescindir de él ya que no permite diferenciar entre el grupo CMR y nCMR. Mediante este mismo análisis es posible eliminar valores que debido a su excepcionalidad generan ruido en el análisis de datos. En este estudio fueron eliminadas aquellos marcadores de imagen que tuvieron un Z -score con un valor absoluto superior a 4, por considerarse valores atípicos extremos (“*outliers*”). En la **Figura 5** se muestra la variabilidad de los distintos marcadores relacionados con intensidad obtenidos de las mamografías digitales.

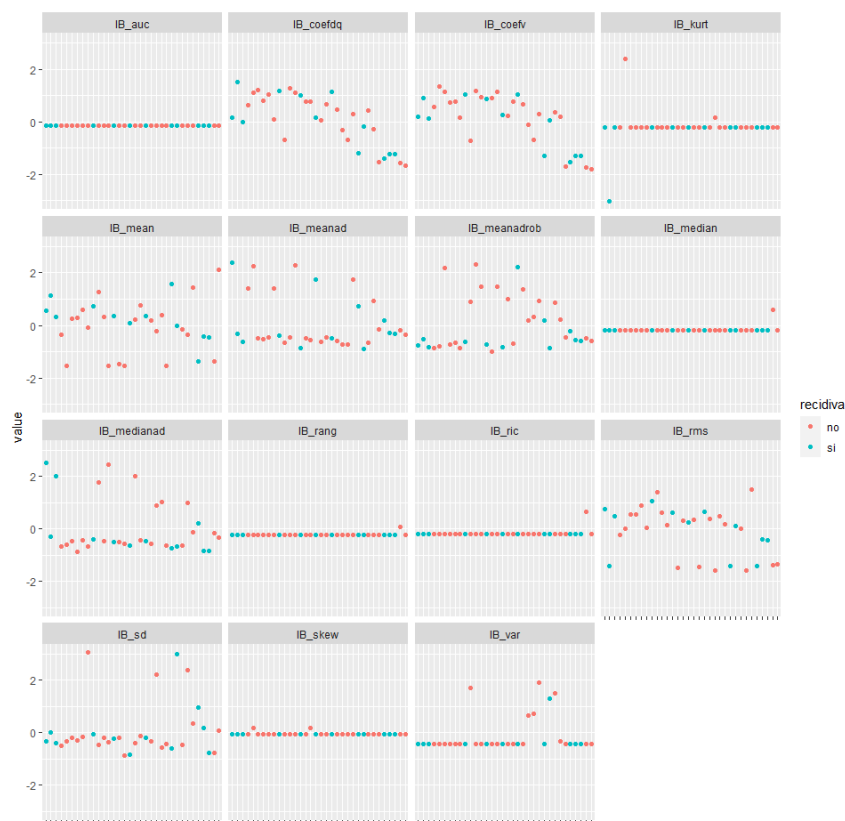


Figura 5. Valores estandarizados de las variables radiómicas basadas en la frecuencia de intensidades

IB: intensity based; IB_mean: mean; IB_var: variance; IB_skew: skewness; IB_kurt: kurtosis; IB_median: median; IB_sd: standard deviation; IB_ric: interquartile Range; IB_rang: range; IB_meanad: mean absolute deviation; IB_meanadrob: robust mean absolute deviation; IB_medianad: median absolute deviation; IB_coefv: coefficient of variation; IB_coefdq: quartile coefficient of dispersion; IB_auc: area under curve; IB_rms: root mean square.

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

En base a lo explicado anteriormente, en cada grupo de marcadores radiómicos se realizó una selección manual de características, eliminando aquellas con poca variabilidad entre imágenes según la inspección visual de los datos y aquellas variables con un coeficiente de correlación de Spearman $> 0,5$. En la **Figura 6** se muestran los resultados del análisis de correlación de los distintos marcadores relacionados con intensidad obtenidos de las mamografías digitales.

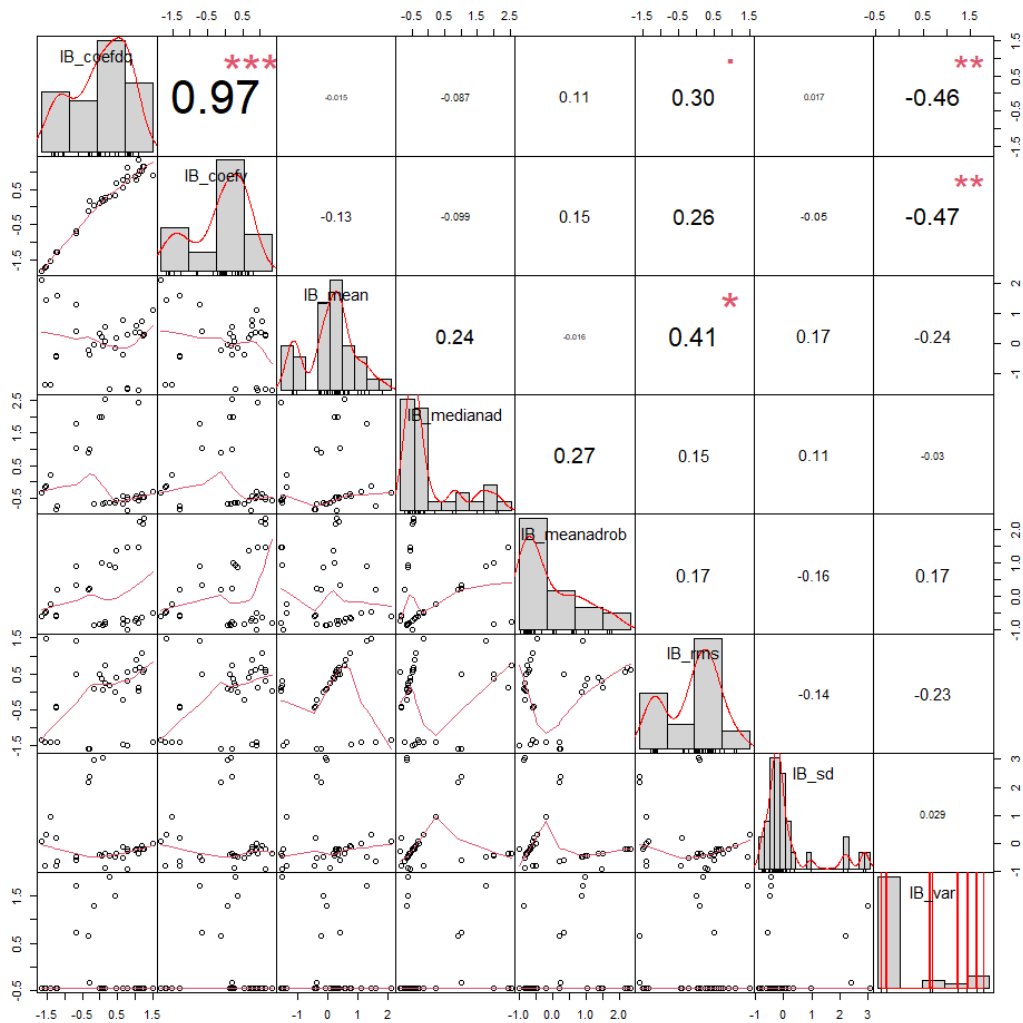


Figura 6. Matriz de correlación entre variables radiómicas basadas en la frecuencia de intensidades

IB: intensity based; IB_mean: mean; IB_var: variance; IB_skew: skewness; IB_kurt: kurtosis; IB_median: median; IB_sd: standard deviation; IB_ric: interquartile Range; IB_rang: range; IB_meanad: mean absolute deviation; IB_meanadrob: robust mean absolute deviation; IB_medianad: median absolute deviation; IB_coefv: coefficient of variation; IB_coefdq: quartile coefficient of dispersion; IB_auc: area under curve; IB_rms: root mean square.

Finalmente, tras este procedimiento, con las variables seleccionadas en cada grupo se construyeron sendos modelos de regresión logística para evaluar su asociación con la presencia de recidiva tumoral. La regresión logística es una técnica bioestadística utilizada para modelar matemáticamente la relación entre una variable dependiente binaria (es decir, que tiene dos categorías, como sí/no, éxito vs fracaso, o como en este caso, recidiva vs no recidiva) y un conjunto de variables independientes (predictores, que en este caso son los biomarcadores radiómicos). Este modelo matemático tiene la forma de una función logarítmica en la que a cada variable se asigna un coeficiente de regresión. En conjunto, la ecuación modela una curva sigmoidea en la que los extremos representan la probabilidad de que ocurra o no el evento de interés, pero individualmente cada coeficiente representa la

relación entre las variables predictoras y la variable dependiente binaria. Es decir, cada coeficiente de la regresión representa la contribución de cada predictor individual a la probabilidad de que se observe el evento. Cuanto mayor sea el valor absoluto de un coeficiente, mayor será la influencia de ese predictor en la probabilidad de que se observe el evento. Para cada coeficiente se estima un intervalo de confianza un p-valor en función de su razón de verosimilitud dado los datos con los que se construye el modelo.

En la selección de variables que se ha realizado mediante el uso de regresión logística se establecieron como significativos aquellos coeficientes de regresión que mostraron un p-valor $<0,20$ tras un procedimiento de selección hacia atrás basado en la razón de verosimilitud (*backward selection likelihood-based*). En la **Tabla II** se muestra a la izquierda la variable que fue seleccionadas tras los procedimientos anteriores con las cuales se construyó la base del modelo de regresión logística. A la derecha se muestra las variables finalmente seleccionadas tras el ajuste del modelo.

TABLA II. MODELOS DE REGRESIÓN PARA LA SELECCIÓN DE MARCADORES RADIÓMICOS RELACIONADAS CON LA INTENSIDAD

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

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

Al aplicar este procedimiento, la selección de variables para cada grupo de marcadores radiómicos fue el siguiente:

- Tras el proceso de selección según su variabilidad de valores Z, 7 de las 15 variables extraídas de las mamografías digitales relacionadas con la intensidad fueron utilizadas para construir un modelo de regresión logística. De todas estas, la variable desviación media robusta absoluta basada en intensidad (*robust mean absolute deviation intensity based*) fue la que demostró una mayor capacidad predictiva, siendo seleccionada para su análisis posterior.
- Tras el proceso de selección según su variabilidad de valores Z, 9 de las 19 variables basadas en el histograma de intensidades fueron utilizadas para construir un modelo de regresión logística. De todas ellas, la moda y el área bajo la curva del histograma basado en intensidades (*mode intensity histogram, area under curve intensity histogram*) fueron las variables que demostraron la mayor capacidad predictiva, siendo seleccionadas para su análisis posterior.
- Tras el proceso de selección según su variabilidad de valores Z, 13 de las 23 variables relacionadas con la GLCM extraídas de las mamografías digitales fueron utilizadas para construir un modelo de regresión logística. De todas estas, las que demostraron mejor capacidad predictiva y fueron seleccionadas para construir el modelo radiómico posterior fueron la media del conjunto de valores de matriz (*joint average*), la varianza de valores (*joint variance*), el logaritmo en base 2 y 10 de la medida de entropía (*joint entropy log2/log10*) y la diferencia de varianza del conjunto de la matriz (*difference variance*)
- Tras el proceso de selección, 6 de las 15 variables relacionadas con la GLRLM extraídas de las mamografías digitales fueron utilizadas para construir un modelo de regresión logística. De todas estas, sólo la medida del porcentaje de recorrido (*run percentage*) fue seleccionada para construir el modelo radiómico posterior.
- Tras el proceso de selección, ningún marcador radiómico relacionado con la NGTDM fue seleccionado para su análisis debido a que no mostraron capacidad predictiva en la construcción del modelo de regresión logística.

En total, de 77 variables iniciales sólo fueron seleccionadas 9 para el estudio (poco más del 10% del total de variables disponibles) Esta reducción de la dimensionalidad hecha forma manual y bien justificada hace más comprensible el proceso radiómico (en contraste a aquellos estudios que utilizan algún mecanismo basado en inteligencia artificial o algoritmos automatizados de selección)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En términos muy generales, se hizo un análisis descriptivo de la muestra mediante frecuencias y proporciones en el caso de las variables categóricas y con medidas de tendencia central o posición para las variables numéricas. Se hizo un análisis bivariante entre los casos clasificados como CMR o nCMR y cada una de las covariables disponibles. Las pruebas de contraste de hipótesis aplicadas para las variables categóricas fueron la prueba de Chi cuadrado (o la prueba exacta de Fisher en el caso de frecuencias menores a 5) en el caso de datos independientes. En el caso de las variables categóricas apareadas se utilizó la prueba de McNemar.

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

- El primer modelo incluyó aquellas variables que demostraron diferencias significativas entre los grupos CMR y nCMR en el análisis univariante y que de manera teórica podrían influir en el riesgo de progresión (*Modelo Clínico*).
- El segundo modelo fue construido con los 9 marcadores radiómicos seleccionados por su capacidad predictiva según el procedimiento explicado en el apartado anterior (*Modelo Radiómico*).
- El tercer modelo incluyó aquellas variables que mostraron significancia estadística en los dos modelos anteriores (*Modelo Multimodal*). La selección de variables para este modelo se realizó de manera manual en función de la bondad de ajuste de los Modelos clínico y radiómico, la razón de verosimilitud y el cálculo del estadístico pseudo R² de cada uno. Todas las variables estudiadas mostraron baja correlación entre ellas según el factor de inflación de la varianza (ninguna mostró un valor >3, por lo que se comprueba la ausencia de colinealidad de los factores incluidos en el modelo).

La validez de los modelos se valoró mediante la construcción de una curva ROC y el cálculo del área bajo la curva para cada uno. La curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) es una medida bioestadística que permite evaluar los modelos de clasificación, incluyendo los modelos de regresión logística. En este estudio, se ha ajustado el umbral de probabilidad con la que se clasificaron los casos (CMR vs nCMR) para conseguir la mejor curva ROC (esto implica el cambio de la sensibilidad y especificidad del modelo). La

medida utilizada para evaluar el ajuste del umbral de clasificación es el área bajo la curva (ABC-ROC). Un ABC -ROC cercano a 1 indica un modelo con una excelente capacidad de discriminación, mientras que un valor cercano a 0,5 indica una capacidad de discriminación similar a la de una elección aleatoria.

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

RESULTADOS PRINCIPALES

Del total de la muestra, en el 60% de los casos se registró el diagnóstico de recidiva de CM durante el seguimiento. La edad media de las mujeres fue de 51 años (DE 13,5; edad mínima y máxima 23 y 86 años). Al comparar las características clínicas basales de los grupos, se observó que el grupo CMR registró significativamente una mayor proporción de mujeres con diagnóstico de CM antes de los 50 años respecto a las pacientes nCMR (58,3 vs 37,5% respectivamente). No se observaron diferencias en cuanto al resto de características clínicas estudiadas (ver **Tabla III** TABLA III. DESCRIPCIÓN DE LAS MUJERES CON CÁNCER DE MAMA HER2 SELECCIONADAS PARA SU ANÁLISIS). En cuanto a los tratamientos oncológicos registrados en las HCEs (quimioterapia, radioterapia o cirugía), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las mujeres con y sin enfermedad recidivante (**Tabla IV**), y se observó que la proporción de casos con respuesta completa fue mayor en el grupo nCMR respecto del grupo CMR (42,5 vs 15%; p-valor=0,027).

TABLA III. DESCRIPCIÓN DE LAS MUJERES CON CÁNCER DE MAMA HER2 SELECCIONADAS PARA SU ANÁLISIS

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

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

TABLA IV. CARACTERÍSTICAS DE LOS TRATAMIENTOS Y LAS RESPUESTAS A TRATAMIENTO DE LAS MUJERES CON CÁNCER DE MAMA HER2 SELECCIONADAS

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

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

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

Modelo clínico

Para explorar la capacidad predictiva de este modelo, se dividió la muestra en un grupo de entrenamiento y otro de prueba (70% y 30% respectivamente) y se calibró el punto de corte de la probabilidad predicha por el modelo para clasificar los casos como CMR. Las variables seleccionadas para el modelo de regresión multivariante fueron la edad al diagnóstico, la respuesta al tratamiento con QT neoadyuvante, el tipo de linfadenectomía, la etapa al diagnóstico y el tiempo de seguimiento. Fueron descartadas por no aportar significativamente al ajuste del modelo el hábito tabáquico, el tipo de cirugía, el estudio de los bordes quirúrgicos, el valor de ki67, la presencia de receptores hormonales, y las mediciones de los marcadores tumorales tras la cirugía y al final del tiempo de observación hasta la progresión. El modelo tras el ajuste de los valores predichos a los datos se muestra en la **Tabla V**. La edad mayor de 50 años al momento del diagnóstico se asoció a un menor riesgo al diagnóstico de recidiva (OR 0,2; IC95% 0,1-0,7); mientras que se asociaron a un mayor riesgo de recidiva de forma significativa la ausencia de tratamiento neoadyuvante (OR 8,1; IC95% 1,6-52,1) y la respuesta parcial al tratamiento neoadyuvante (OR 4,4; IC95% 1,2-19,3), respecto a la respuesta completa al tratamiento neoadyuvante, y la linfadenectomía completa respecto a la BSGC (OR 4,8; IC95% 1,4-19,8). Estas

asociaciones fueron independientes del efecto del tiempo de seguimiento desde el diagnóstico: por cada año de seguimiento la probabilidad de pertenecer al grupo CMR aumentó hasta cerca de un 60% (OR 1,3; IC95% 1,2-1,6).

Este modelo mostró una alta capacidad para categorizar los casos correctamente dentro de cada grupo (AUC = 0.81) cuando el punto de corte de la probabilidad predicha para la clasificación de un caso como CMR se estableció en 0.5.

TABLA V. RESUMEN DEL MODELO CLÍNICO PARA PREDECIR EL RIESGO DE RECIDIVA TUMORAL

Variables clínicas	OR	IC95%	p-valor
<i>Intercepto</i>	0,03	0,00-0,27	0,004
Edad al diagnóstico			
Edad < 50 años	(ref)	-	-
Edad ≥50 años	0,24	0,07-0,74	0,016
Tiempo seguimiento			
Años	1,32	1,13-1,60	0,002
Respuesta QT-NA			
Completa	(ref)	-	-
Parcial	4,41	1,17-19,38	0,036
Sin QT-NA	8,09	1,55-52,07	0,018
Linfadenectomía			
BSGC	(ref)	-	-
Completa	4,81	1,35-19,77	0,020
Etapas al diagnóstico			
Etapas 0-I	(ref)	-	-
Etapas II	2,60	0,59-13,18	0,221
Etapas III	0,55	0,08-3,57	0,528
Observaciones		84	
Pseudo R2		0,38	
ABC-ROC		0,81	

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

Modelo Radiómico

El modelo de regresión logística se construyó con las 9 variables seleccionadas según el procedimiento descrito en el apartado anterior. En el caso de los Modelos Radiómicos y Multimodal, debido al reducido tamaño de la muestra, la calibración se hizo con el total de casos y no pudo ponerse a prueba su capacidad predictiva.

Tras ajustar el modelo, las variables que mostrar mejor capacidad explicativa fueron la variable desviación media robusta absoluta basada en intensidad, la moda del histograma basado en intensidades y la medida del porcentaje de recorrido de la GLRLM. Este modelo fue capaz de explicar cerca del 30% de los datos. Las características de los modelo inicial y el final y sus coeficientes transformados a OR se muestran en la **Tabla VI**.

TABLA VI. RESUMEN DEL MODELO RADIÓMICO PARA PREDECIR EL RIESGO DE RECIDIVA TUMORAL

Marcadores radiómicos	Modelo Radiómico inicial			Modelo Radiómico final		
	OR	IC95%	p-valor	OR	IC95%	p-valor
<i>Intercepto</i>	0.48	0.16 – 1.17	0.130	0.50	0.19 – 1.12	0.110
Marcadores relacionados con intensidad						
IB meanadrob	0.35	0.06 – 1.19	0.156	0.48	0.13 – 1.25	0.184
IH mode	2.50	0.92 – 8.85	0.099	2.99	1.32 – 8.67	0.018
IH auc	1.00	0.21 – 5.10	0.997	-	-	-
Marcadores relacionados con textura						
GLCM joiaver	0.49	0.16 – 1.23	0.152	-	-	-
GLCM joiavar	1.92	0.64 – 7.61	0.276	-	-	-
GLCM joientlg2	0.74	0.25 – 2.09	0.568	-	-	-
GLCM joientlg10	1.02	0.32 – 3.46	0.973	-	-	-
GLCM difvar	1.17	0.44 – 3.06	0.738	-	-	-
GLRLM runperc	0.47	0.11 – 1.56	0.247	0.52	0.20 – 1.19	0.143
Observaciones	37			37		
Pseudo R2	0.393			0.330		
ABC-ROC				0.75		

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

Modelo Multimodal

Finalmente se combinaron ambos abordajes para evaluar el efecto de incorporar los marcadores radiómicos al modelo explicativo que incluyó solo variables clínicas. Aunque se contó con menos del 50% de observaciones con datos disponibles, las variables clínicas continuaron siendo significativas en este modelo, y el sentido de las relaciones también se mantuvo. Tras incorporar los marcadores radiómicos se observó que la medida de la moda del histograma basado en intensidades fue la variable que mejor complementó a las variables clínicas (**Tabla VII**). De este modo, se estimó que un aumento en una desviación

estándar de este parámetro puede aumentar por cuatro el riesgo de recidiva tumoral según los datos estudiados, independiente de la edad de las mujeres, la respuesta al tratamiento o las características moleculares del cáncer. Debido al menor número de observaciones de este modelo, no se pudo testear la capacidad predictiva de este modelo. Sin embargo, se comparó el rendimiento diagnóstico de las variables seleccionadas en el Modelo Clínico con el Multimodal utilizando los datos de aquellas pacientes con imágenes mamográficas analizables. Como se observa en las curvas ROC de la **Figura 6**, el Modelo Multimodal mostró un rendimiento superior a aquel que considera solo las variables clínicas (ABC-ROC 0,74 vs 0,63, respectivamente).

TABLA VII. RESUMEN DE LOS MODELOS CLÍNICOS Y MULTIMODAL PARA PREDECIR EL RIESGO DE RECIDIVA TUMORAL

Variables clínicas y marcadores radiómicos	Modelo Clínico			Modelo multimodal		
	OR	IC95%	P-valor	OR	IC95%	P-valor
<i>Intercepto</i>	0.03	0.00 – 0.51	0.039	0.00	0.00 – 0.18	0.034
Edad al diagnóstico						
Edad < 50 años	(ref)	-	-	-	-	-
Edad ≥50 años	0.84	0.14 – 5.28	0.846	-	-	-
Tiempo seguimiento						
Años	1.12	0.78 – 1.66	0.541	-	-	-
Respuesta QT-NA						
Completa	(ref)	-	-	-	-	-
Parcial	1.76	0.12 – 26.84	0.671	9.23	0.36 – 473.19	0.209
Sin QT-NA	2.44	0.29 – 26.22	0.422	18.63	1.08 – 1003.14	0.082
Linfadenectomía						
BSGC	(ref)	-	-	-	-	-
Completa	12.34	1.69 – 261	0.033	29.16	1.84 – 4312	0.065
Marcador radiómico						
IH mode	-	-	-	4.41	1.38 – 24.26	0.033
Observaciones	31			31		
Pseudo R2	0.241			0.389		
ABC-ROC	0.6318			0.7386		

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

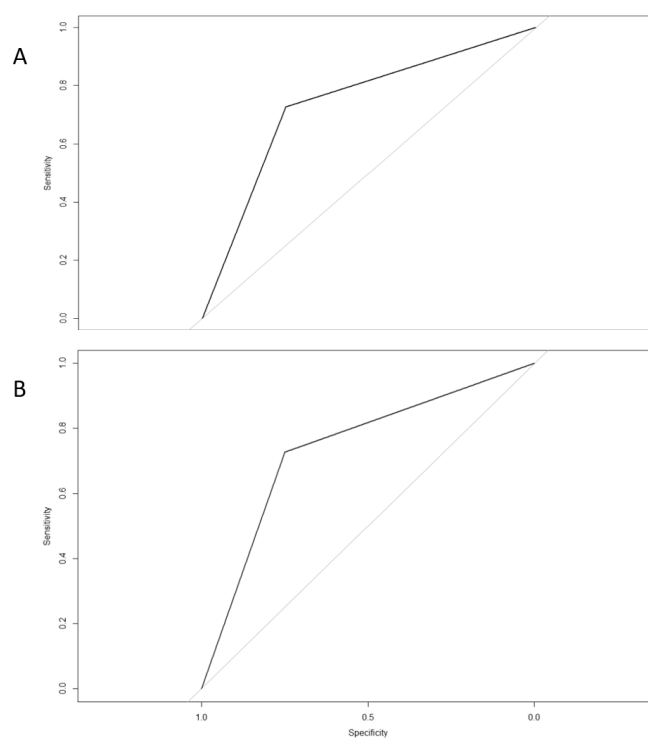


Figura 6. Validez diagnóstica (curvas ROC) del Modelo Clínico (A) y Multimodal (B) para predecir el riesgo de recidiva tumoral

CONCLUSIONES

La radiómica, como campo de investigación basado en la extracción y análisis de datos cuantitativos de imágenes médicas, aunque persisten limitaciones en su aplicabilidad en la práctica clínica, principalmente debido a la falta de estandarización en la metodología de la técnica. Pese a ello, ofrece una alternativa prometedora en la toma de decisiones clínicas para pacientes con CM.

En este estudio, se evidenció que un modelo predictivo basado en variables clínicas adecuadamente calibrado puede efectivamente anticipar el riesgo de recurrencia en casos de CM-HER2. Asimismo, se observó que la combinación de marcadores radiómicos con datos clínicos permitió la creación de un modelo explicativo (modelo multimodal) que se ajustó mejor a los datos en comparación con el uso exclusivo de información clínica. Este modelo demostró una mayor capacidad para identificar los casos de CMR o nCMR, aunque su capacidad predictiva no pudo ser evaluada debido a la limitada disponibilidad de imágenes médicas en el estudio.

Estos resultados sugieren la capacidad predictiva de la radiómica con datos del mundo real, que se podrían demostrar con mayor validez si se dispusiera de una muestra más amplia de imágenes mamográficas digitales. En otras palabras, este estudio apunta a que la aplicación del análisis radiómico a imágenes de uso común, junto con la información ya presente en los registros electrónicos hospitalarios, podría ayudar a identificar a pacientes en alto riesgo de recurrencia tumoral y anticipar la reaparición de la enfermedad. Si a esto se sumase la información que pueden proporcionar otros tipos de imágenes utilizadas en la evaluación de las pacientes con CM, como la RM y/o PET/CT, se podría lograr un enfoque aún más preciso para predecir los desenlaces clínicos en el CM-HER2.

Se requieren más estudios observacionales, tanto retrospectivos como prospectivos, multicéntricos e incluso ensayos clínicos, para evaluar la efectividad de los biomarcadores radiómicos. La evolución de la tecnología médica abre oportunidades para enriquecer el análisis radiómico, incluyendo la integración de múltiples modalidades de imagen, lo que puede llevar a una comprensión más profunda de la enfermedad y estrategias de tratamiento más efectivas.

En este trabajo además se muestra un flujo de trabajo que puede aplicarse al estudio de distintas patologías oncológicas y a otras distintas áreas médicas, incorporando información biológica, clínica y de imágenes para desarrollar modelos radiómicos no sólo diagnósticos sino también predictivos. La aplicación de la radiómica en entornos del mundo real brinda una perspectiva práctica que puede informar futuras investigaciones y enfoques clínicos más personalizados. A pesar de los desafíos metodológicos y técnicos que persisten, los resultados respaldan el potencial de la radiómica como una adición valiosa a la práctica clínica, mejorando la estratificación de pacientes y la predicción de desenlaces en el manejo del cáncer de mama HER2.

La implementación de redes sanitarias globales de aprendizaje rápido es esencial, permitiendo la integración completa de datos radiómicos con otra información del paciente (demográfica, biológica, etc.), tratamientos, resultados y estándares de imágenes. Esto facilitaría el desarrollo, mejora y validación de modelos de apoyo a la toma de decisiones clínicas, manteniendo la privacidad de los datos de los pacientes. Para lograrlo, es esencial que las especialidades médicas adopten la estandarización, automatización e intercambio de datos de imagen, integrándolos en la práctica clínica habitual. Esto aumentaría la cantidad de datos de imagen para una caracterización precisa de los tumores a través de la radiómica y conseguir así una medicina mucho más efectiva y personalizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cook GJR, Siddique M, Taylor BP, Yip C, Chicklore S, Goh V. **Radiomics in PET: Principles and applications.** Clin Transl Imaging 2014;2:269–76. DOI: 10.1007/S40336-014-0064-0/FIGURES/1.
2. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, De Jong EEC, Van Timmeren J, et al. **Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine.** Nat Rev Clin Oncol 2017;14:749–62. DOI: 10.1038/NRCLINONC.2017.141.
3. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, Van Stiphout RGPM, Granton P, et al. **Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis.** Eur J Cancer 2012;48:441–6. DOI: 10.1016/J.EJCA.2011.11.036.
4. Kreit E, Mähnger LM, Hanlon RT, Dennis PB, Naik RR, Forsythe E, et al. **Biological versus electronic adaptive coloration: how can one inform the other?** J R Soc Interface 2013;10:20120601. DOI: 10.1098/rsif.2012.0601.
5. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJWL, Andrearczyk V, Apte A, et al. **The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping.** Radiology 2020;295:328. DOI: 10.1148/RADIOL.2020191145.
6. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, et al. **Introduction to Radiomics.** Journal of Nuclear Medicine 2020;61:488. DOI: 10.2967/JNUMED.118.222893.
7. Lin G, Keshari KR, Park JM. **Cancer Metabolism and Tumor Heterogeneity: Imaging Perspectives Using MR Imaging and Spectroscopy.** Contrast Media Mol Imaging 2017;2017. DOI: 10.1155/2017/6053879.
8. O'Neill AC, Alessandrino F, Tirumani SH, Ramaiya NH. **Hallmarks of Cancer in the Reading Room: A Guide for Radiologists.** AJR Am J Roentgenol 2018;211:470–84. DOI: 10.2214/AJR.17.19425.
9. Dagogo-Jack I, Shaw AT. **Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies.** Nat Rev Clin Oncol 2018;15:81–94. DOI: 10.1038/NRCLINONC.2017.166.
10. Mroz EA, Tward AD, Pickering CR, Myers JN, Ferris RL, Rocco JW. **High intratumor genetic heterogeneity is related to worse outcome in patients with**

- head and neck squamous cell carcinoma.** *Cancer* 2013;119:3034–42. DOI: 10.1002/CNCR.28150.
11. Samanta D, Semenza GL. **Metabolic adaptation of cancer and immune cells mediated by hypoxia-inducible factors.** *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2018;1870:15–22. DOI: 10.1016/J.BBCAN.2018.07.002.
 12. Sala E, Mema E, Himoto Y, Veeraraghavan H, Brenton JD, Snyder A, et al. **Unravelling tumour heterogeneity using next-generation imaging: radiomics, radiogenomics, and habitat imaging.** *Clin Radiol* 2017;72:3–10. DOI: 10.1016/J.CRAD.2016.09.013.
 13. Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, Sahani D v., Pickhardt PJ. **CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges.** *Radiographics* 2017;37:1483–503. DOI: 10.1148/RG.2017170056.
 14. Tixier F, le Rest CC, Hatt M, Albarghach N, Pradier O, Metges JP, et al. **Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline 18F-FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer.** *J Nucl Med* 2011;52:369–78. DOI: 10.2967/JNUMED.110.082404.
 15. Bevers T, El-Serag H, Hanash S, Thrift AP, Tsai K, Maresso KC, et al. **Screening and Early Detection. Abeloff's Clinical Oncology.** 6th ed., Elsevier; 2020, p. 375-398.e7. DOI: 10.1016/B978-0-323-47674-4.00023-2.
 16. National Comprehensive Cancer Network. **Breast Cancer Screening and Diagnosis. NCCN Guidelines 2021.** Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1421> (último acceso el 19 de febrero de 2022).
 17. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. **The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review.** *Br J Cancer* 2013;108:2205–40. DOI: 10.1038/BJC.2013.177.
 18. Nelson HD, Cantor A, Humphrey L, Fu R, Pappas M, Daeges M, et al. **Screening for Breast Cancer.** *Evidence Syntheses* 2016;124:1–277.
 19. Caresia Aroztegui AP, García Vicente AM, Alvarez Ruiz S, Delgado Bolton RC, Orcajo Rincon J, Garcia Garzon JR, et al. **18F-FDG PET/CT in breast cancer: Evidence-based recommendations in initial staging.** *Tumor Biology* 2017;39:1–23. DOI: 10.1177/1010428317728285.
 20. Aide N, Salomon T, Blanc-Fournier C, Grellard JM, Levy C, Lasnon C. **Implications of reconstruction protocol for histo-biological characterisation of breast cancers**

- using FDG-PET radiomics.** *EJNMMI Res* 2018;8:1–11. DOI: 10.1186/S13550-018-0466-5/FIGURES/6.
21. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. **NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 1.2017.** *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2017;15:433–51. DOI: 10.6004/JNCCN.2017.0044.
 22. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. **Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene.** *Science* 1987;235:182–91. DOI: 10.1126/SCIENCE.3798106.
 23. Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, Esteva FJ, et al. **Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Clinical Practice Guideline Update.** *J Clin Oncol* 2018;36:2804–7. DOI: 10.1200/JCO.2018.79.2713.
 24. Mérida De La Torre FJ, Moreno Campoy EE, Martos Crespo F. **Impacto de la aplicación de un protocolo para el uso adecuado y seguro de marcadores tumorales.** *Med Clin (Barc)* 2015;145:526–8. DOI: 10.1016/J.MEDCLI.2015.04.031.
 25. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. **Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis.** *J Natl Cancer Inst* 2014;106. DOI: 10.1093/JNCI/DJU124.
 26. Mackin D, Fave X, Zhang L, Fried D, Yang J, Brian Taylor, et al. **Measuring computed tomography scanner variability of radiomics features.** *Invest Radiol* 2015;50:757–65. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000180.
 27. Shafiq-Ul-hassan M, Zhang GG, Latifi K, Ullah G, Hunt DC, Balagurunathan Y, et al. **Intrinsic dependencies of CT radiomic features on voxel size and number of gray levels.** *Med Phys* 2017;44:1050–62. DOI: 10.1002/MP.12123.