

Escuela de Física

Trabajo Especial de Grado



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE FÍSICA



CLASIFICACIÓN DE TUMORES CEREBRALES DE ACUERDO AL
GRADO DE MALIGNIDAD MEDIANTE EL ANÁLISIS DE
PARÁMETROS CARACTERÍSTICOS DEL BORDE DEL TUMOR

Trabajo Especial de Grado presentado ante
La ilustre Universidad Central de Venezuela
por Br. Miguel Angel Yáñez
para optar por el Título de
Licenciado en Física
Tutor Dr. Miguel Martín - Landrove

Nosotros los abajo firmantes, jurados designados por el Consejo de Escuela de Física de la Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela para examinar el trabajo presentado por el Br. Miguel Angel Yáñez, titulado “Clasificación de tumores cerebrales de acuerdo al grado de malignidad mediante el análisis de parámetros característicos del borde del tumor”, para optar por el título de Licenciado en Física certificamos que este trabajo cumple con los requisitos exigidos por el Reglamento de Trabajo Especial de Grado de la Escuela de Física. Presentado el día 10 de febrero de 2010 en la Sala de Seminarios Guillermo Ruggeri en la Escuela de Física de la Facultad de Ciencias en la Universidad Central de Venezuela a las 3:00 p.m.

Dr. Miguel Martín Landrove
Tutor

Dr. Nelson Urdaneta
Jurado Principal

Msc. Alfredo Marcano
Jurado Principal

DEDICATORIA

A mis padres por su valiosa enseñanza de la bondad, la razón, el profesionalismo y la responsabilidad. Por su apoyo incondicional que a través de los años se convirtió en una fortaleza para seguir adelante y vencer los obstáculos que la vida impone. Me han enseñando que con fe y luchando con honestidad es posible alcanzar las metas que nos proponemos.

A Marianne Yánez por ser junto a José Antonio Yánez y Marlene Sánchez un ejemplo a seguir. La admiración que siento por ustedes es imposible de describir en palabras. Calidad humana, inteligencia, perseverancia, dedicación, triunfo, son algunas cualidades que los describen y es por eso que me siento tan orgulloso de pertenecer a esta familia, la familia gripe como solía llamarnos en mi niñez. Los amo por sobre todas las cosas.

RECONOCIMIENTO

A mi Tutor Dr. Miguel Martín-Landrove por ofrecerme la oportunidad de desarrollar este proyecto de investigación, su dedicación, esfuerzo, enseñanza y servir de guía en la realización del mismo. Por su gran aporte en la enseñanza de la Física Médica, la investigación y adiestramiento de estudiantes tanto de Pre-Grado como de Post-Grado. La búsqueda de encontrar la solución de pequeños detalles demuestra la importancia que le da a cada proyecto en el que se involucra y eso profesionalmente es un hábito que todos debemos adoptar para obtener resultados limpios.

Al profesor MSc. Jesús Dávila por ofrecerme la oportunidad de crecer como Físico Médico. Su compromiso con la enseñanza de la Física y formación de Físicos Médicos es una forma de demostrar su profesionalismo. Por brindarle a los estudiantes oportunidades de aprendizaje teórico y práctico de la Física de la Radioterapia y por su gran dedicación en el área de la Física Médica aplicada e investigación.

A la Unidad de Radioterapia GURVE por su colaboración y gran aporte de material necesario para la realización de este trabajo. Al personal del Servicio de Radioterapia la Trinidad GURVE por apoyar este trabajo y hacerme sentir como en casa. Institución caracterizada por la búsqueda de la excelencia y el buen trato al público. Que dios los bendiga a todos y gracias por darme el honor de pertenecer a esta gran familia.

AGRADECIMIENTOS

A Dios y a la Virgen por mostrarme en todo momento el camino correcto a través de la fe. A mis padres, mi hermanita Mary, a mis Tías: Ñaña, Milena, Nelly, Isbe y Yeyita, gracias por el apoyo que siempre me han aportado y el cariño inmenso que me hacen sentir. Estoy seguro que hablo por la Familia Gripe al expresar nuestro agradecimiento a tan valiosas personas como son ustedes, que siempre han estado en las buenas y en las malas, las quiero mas que adorar jejejejeje. A mis tíos de Barquisimeto: Carlos, Cesar que en paz descanse, Jesús María, Luz, Gloria, Floralba, Mariela, y todos mis tíos de Lara, una familia tan grande como el cariño que nos tenemos, por estar siempre pendiente de mí y el amor que me han brindado.

A mi novia Esmeralda Montilla que me ha acompañado desde el primer semestre de la carrera apoyándome en todo momento. Tus consejos han sido muy valiosos y muchos de mis logros te los debo a ti. He aprendido muchas cosas durante estos años que hemos estado juntos compartiendo conocimiento, sensaciones, dificultades, alegrías y decepciones. Gracias por expresarte con sinceridad y demostrarme que en la vida no importa si te caes lo que importa es levantarte de nuevo y aprender para no volver a caer, te amo

A los niños inocentes por compartir tantas aventuras y experiencias durante una de las etapas más importantes de nuestras vidas, la Universidad. Hemos construido una amistad única que vale la pena defender. Me siento orgulloso de cada uno de ustedes y doy gracias por haberlos conocido, los quiero.

A mis compañeros y colegas Físicos de la Universidad Central de Venezuela y Universidad de Carabobo. Las horas de estudio que hemos implementado juntos para lograr esta meta han valido la pena y es una experiencia que siempre recordaré, pues es imposible de olvidar el esfuerzo implementado en los cursos de Métodos Matemáticos de la Física II, Electromagnetismo y Física del Estado Sólido. Tres semestres consecutivos viendo clases con

el profesor Carlos Gago a quien admiro y respeto tanto por su amplio conocimiento no solo de la Física sino también de la Ciencia y por su calidad humana.

A mis mejores amigos Fran y Andrés. Cada uno de nosotros hemos tenidos nuestras propias experiencias pero al final nos damos cuenta que los amigos nos acompañan en ese camino apoyándonos, aconsejándonos, dándonos ánimos, y disfrutando de los grandes momentos de la vida. Gracias por su apoyo, ¡se les quiere!

Índice General

<i>Introducción</i>	10
<i>Objetivos</i>	11
<i>Capítulo 1 Biología del Cáncer y las características de los tumores del Sistema Nervioso Central</i> ..	12
<i>Ciclo celular</i>	12
<i>Características de los tumores del Sistema Nervioso Central</i>	14
<i>Capítulo 2 Fundamentos de las imágenes por Resonancia Magnética</i>	19
<i>Estructura del Átomo</i>	19
<i>Momentos Magnético Dipolares</i>	20
<i>Momento Magnético Nuclear</i>	22
<i>Magnetización del tejido</i>	23
<i>Relajación</i>	32
<i>Tiempo de Relajación T1</i>	32

<i>Tiempo de Relajación T2 y T2*</i>	36
<i>Selección del plano Tomográfico</i>	40
<i>Medios de contraste</i>	45
<i>Capítulo 3 Análisis y procesamiento de imágenes</i>	48
<i>Imagen Digital</i>	48
<i>Segmentación de imágenes médicas</i>	49
<i>Detección de bordes</i>	50
<i>Capítulo 4 Antecedentes</i>	55
<i>Procedimiento experimental</i>	64
<i>Búsqueda y selección de imágenes</i>	64
<i>Procedimiento de segmentación de imágenes y detección de bordes</i>	67
<i>Cálculo del exponente de rugosidad α_{loc}</i>	73
<i>Capítulo 5 Resultados y Discusiones</i>	75
<i>Conclusiones</i>	87

<i>Recomendaciones</i>	88
<i>Referencias bibliográficas y no bibliográficas</i>	89
<i>Apéndice A</i>	91
<i>Apéndice B</i>	93
<i>Apéndice C</i>	103

Índice de Figuras

<i>Figura 1.1 Esquema del ciclo celular en los mamíferos.</i>	13
<i>Figura 2.1 Momento magnético dipolar de una barra de imán, una bola cargada rotando y un protón</i>	21
<i>Figura 2.2 Átomo de Helio.</i>	23
<i>Figura 2.3 Colección de protones en ausencia de campo magnético.</i>	25
<i>Figura 2.4 Precesión del momento magnético del núcleo de hidrógeno sometido a un campo magnético B_0.</i>	25
<i>Figura 2.5 Diagrama de Zeeman representando la diferencia entre los dos estados energéticos posibles para los espines</i>	26
<i>Figura 2.6 Colección de espines orientados en presencia de campo magnético (a). Magnetización neta del tejido como resultado de la aplicación de un campo magnético</i>	27
<i>Figura 2.7 Salto de los espines nucleares del nivel de menor energía al nivel de mayor energía al aplicar una onda electromagnética</i>	29
<i>Figura 2.8 Incidencia de la radiofrecuencia en el vector magnetización neta</i>	30
<i>Figura 2.9 Proceso de excitación del tejido</i>	31
<i>Figura 2.10 Curva de relajación longitudinal</i>	33

<i>Figura 2.11 Eficacia de la liberación energética en función del tipo de molécula.....</i>	<i>34</i>
<i>Figura 2.12 Tres curvas de relajación longitudinal distintas de tres porciones de tejido con la misma densidad de núcleos de Hidrógeno.....</i>	<i>36</i>
<i>Figura 2.13 Estudio de la relajación transversal en función del tiempo (t)</i>	<i>36</i>
<i>Figura 2.14 Decrecimiento de las señales de la magnetización transversal</i>	<i>39</i>
<i>Figura 2.15 Diferencia entre T2 y T2*</i>	<i>40</i>
<i>Figura 2.16 Embobinado para el campo Magnético principal.....</i>	<i>41</i>
<i>Figura 2.17 Pares de bobinas de gradiente magnético</i>	<i>42</i>
<i>Figura 2.18 Grosor del corte tomográfico.....</i>	<i>43</i>
<i>Figura 2.19 Proceso de selección del plano tomográfico.....</i>	<i>44</i>
<i>Figura 2.20 Grosor del corte tomográfico.....</i>	<i>44</i>
<i>Figura 3.1 Matriz imagen</i>	<i>48</i>
<i>Figura 3.2 Resolución de la imagen</i>	<i>49</i>
<i>Figura 3.3 Posibilidades de movimiento del píxel central.....</i>	<i>54</i>
<i>Figura 3.4 Ejecución del algoritmo cerrando el contorno</i>	<i>54</i>

<i>Figura 4.1 Análisis de escalamiento para el tumor B en tiempos diferentes. Brú et al., 1998</i>	<i>57</i>
<i>Figura 4.2 Representación de la fluctuación del radio.....</i>	<i>58</i>
<i>Figura 4.3 Exponente de rugosidad local medido a diferentes tiempos. Brú et al., 1998.....</i>	<i>60</i>
<i>Figura 4.4 (a) Análisis de escalamiento para un Glioblastoma Multiforme. (b) Análisis de escalamiento para diferentes tumores. Quintana et al., 2007</i>	<i>62</i>
<i>Figura 4.5 Método de conteo de cajas para determinar la dimensión fractal. Quintana et al., 2007</i>	<i>63</i>
<i>Figura 4.6 Correlación entre α_{loc} (exponente de rugosidad local) en función del grado de malignidad. Quintana et al., 2007.....</i>	<i>63</i>
<i>Figura 4.7 Imagen de baja resolución.....</i>	<i>65</i>
<i>Figura 4.8 Correspondencia de las imágenes con y sin contraste.....</i>	<i>66</i>
<i>Figura 4.9 Craneotomía.....</i>	<i>67</i>
<i>Figura 4.10 Región de interés.....</i>	<i>68</i>
<i>Figura 4.11 Matrices imagen del ROI sin y con contraste respectivamente.....</i>	<i>68</i>
<i>Figura 4.12 Sustracción de las imágenes con y sin contraste.....</i>	<i>69</i>
<i>Figura 4.13 Segmentación de la imagen.....</i>	<i>70</i>

<i>Figura 4.14 Matriz 3 X 3 para el píxel de recorrido.....</i>	<i>71</i>
<i>Figura 4.15 Detección del borde</i>	<i>72</i>
<i>Figura 4.16 Borde no aceptado</i>	<i>72</i>
<i>Figura 4.17 Impresión en pantalla del valor promedio con su desviación estándar, máximo valor y mínimo valor de α_{loc}</i>	<i>74</i>
<i>Figura 5.1 $w(l,t)$ vs. l para un GBM.....</i>	<i>75</i>
<i>Figura 5.2 $w(l,t)$ vs. l para un Astrocitoma Grado III</i>	<i>76</i>
<i>Figura 5.3 Valor de α_{loc} para cada paciente en función del corte tomográfico</i>	<i>79</i>
<i>Figura 5.4 Valor de α_{loc} para cada paciente en función del corte tomográfico</i>	<i>80</i>
<i>Figura 5.5 Valor de α_{loc} para cada paciente en función del corte tomográfico</i>	<i>81</i>
<i>Figura 5.6 Valor de α_{loc} para cada paciente en función del corte tomográfico</i>	<i>82</i>
<i>Figura 5.7 Correlación de α_{loc} con el grado de malignidad para tumores Astrocitomas</i>	<i>84</i>

Índice de Tablas

<i>Tabla 2. 1 Elementos de interés biológico y sus características nucleares</i>	<i>24</i>
<i>Tabla 4.1 Líneas celulares cultivadas in vitro Brú et al., 2003</i>	<i>61</i>
<i>Tabla 4.2 Tumores humanos y animales Brú et al., 2003</i>	<i>61</i>
<i>Tabla 4.3 Cantidad de pacientes con Astrocitoma analizados para la investigación.....</i>	<i>64</i>
<i>Tabla 5.1 aloc para GBM.....</i>	<i>77</i>
<i>Tabla 5.2 aloc para Astrocitoma grado III.....</i>	<i>77</i>
<i>Tabla 5.3 aloc para Astrocitoma grado II</i>	<i>78</i>
<i>Tabla5.4 aloc para Astrocitoma grado I.....</i>	<i>78</i>
<i>Tabla 5.5 Correlación entre el valor de con el grado de malignidad de Astrocitomas</i>	<i>84</i>
<i>Tabla 5.6 Valor del exponente de rugosidad para diferentes pacientes con meningioma</i>	<i>85</i>
<i>Tabla 5.7 Clasificación de los Meningiomas de acuerdo la OMS</i>	<i>86</i>

Resumen

En general los tumores presentan una forma irregular con propiedades geométricas que parecen depender del grado de malignidad del tumor [16, 17]. Para estudiar estas irregularidades es necesario implementar procedimientos de segmentación de imágenes para definir el contorno y las zonas activas del tumor. En el presente trabajo, imágenes de Resonancia Magnética con y sin contraste provenientes de un servicio de Radioterapia son utilizadas para evaluar los parámetros del contorno que pueden estar relacionados con el estadio de malignidad, teniendo como referencia la clasificación de la lesión mediante estudios histopatológicos, pudiendo así establecer una relación entre dichos parámetros y la biología del tumor. El contorno del tumor ha sido obtenido para cada plano de la imagen en su extensión volumétrica con la finalidad de obtener la dispersión de los valores en función del corte. Para obtener dichos contornos se utilizó un algoritmo de segmentación basado en el Método del Umbral [9]. Exponentes Críticos [14, 15] asociados a la rugosidad del contorno del tumor fueron calculados obteniendo resultados que demuestran correlación entre dichos parámetros y el grado de malignidad del tumor.

Introducción

En Radioterapia Oncológica es de suma importancia conocer el estadio de malignidad del tumor, ya que ésta información es importante para establecer una buena planificación del tratamiento. Aunque la experiencia clínica del médico puede darle la capacidad de tener una idea del tipo y estadio del tumor que presenta el paciente mediante la evaluación de imágenes diagnósticas como Tomografía Computarizada y Resonancia Magnética; aún así estas características no se pueden determinar con márgenes adecuados de seguridad.

Hasta el momento el único procedimiento que ofrece un alto porcentaje de confiabilidad en el momento de clasificar al tumor según su grado de malignidad es la obtención de muestras biológicas o biopsias provenientes del tejido tumoral, pues esta clasificación viene dada por la diferenciación que presenta el tejido tumoral respecto al tejido sano relacionado a la lesión.

El presente trabajo ofrece nuevas técnicas para la clasificación de los tumores de acuerdo al grado de malignidad utilizando un algoritmo de segmentación de imágenes, con la finalidad de estudiar las características del borde correspondiente a la lesión. El parámetro relacionado con el contorno del tumor es calculado en toda la extensión volumétrica de la lesión para varios pacientes que presenten la misma enfermedad. Este estudio se realizará a los diferentes niveles de malignidad de un grupo de tumores y de esta manera se espera asociar, según la morfología que describe al borde tumoral, su grado de malignidad

Objetivo general

Analizar parámetros característicos del borde del tumor mediante el uso de análisis de escalamiento.

Objetivos específicos

1.- Desarrollar métodos de estandarización de la información 3D de la imagen limitada al volumen que contiene la lesión.

2.- Desarrollar métodos de segmentación de imágenes y determinación de bordes.

3.- Desarrollar métodos para la determinación del parámetro característico del borde en cada corte segmentado.

4.- Evaluar la dispersión del parámetro en toda la extensión de la lesión:

a.- De acuerdo a la dirección de los cortes originales.

b.- De acuerdo a cada corte que contiene la lesión.

c.- De acuerdo a pacientes que presenten la lesión en el mismo estadio de acuerdo a los estudios histopatológicos.

5.- Establecer correlaciones de los parámetros evaluados con el grado de malignidad de la lesión tumoral.

Capítulo 1

BIOLOGÍA DEL CÁNCER Y LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El organismo cuenta con un mecanismo que se encarga de regular cuidadosamente la multiplicación de las células de un tejido, proceso que responde a las necesidades específicas del individuo [1]. Estos mecanismos de regulación pueden ser alterados trayendo como consecuencia el crecimiento y división descontrolada de la célula en la que ocurre la alteración [1]. Si esta célula tiende a proliferar sin responder a los mecanismos de regulación se genera un clon capaz de expandirse indefinidamente formando una masa denominada **tumor** [1]. Si el tumor tiene la capacidad de diseminarse por todo el organismo se denomina **tumor maligno o Cáncer** [1].

Ciclo Celular

La proliferación celular depende de una serie de procesos bioquímicos y físicos, conocidos como el ciclo celular, el cual se compone de cuatro fases, tal como se muestra en la figura 1.1 [2].

En la fase G1 (Gap 1) ocurren una serie de procesos bioquímicos y eventos reguladores, en la que existe crecimiento celular con síntesis de proteínas y de ARN. Se puede definir como el período que transcurre entre el fin de una mitosis y el inicio de la síntesis de ADN [3]. La célula duplica su tamaño y masa debido a la continua síntesis de todos sus componentes, como resultado de la expresión de los genes que codifican las proteínas responsables de su fenotipo particular [3].

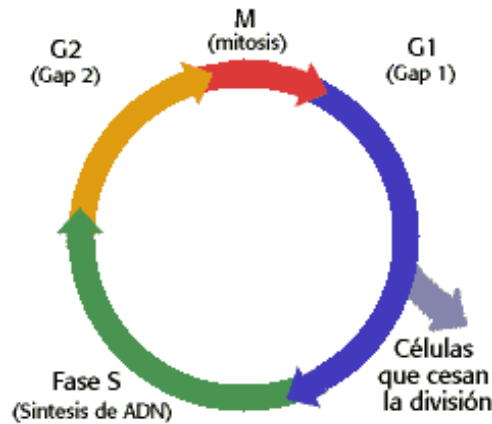


Figura1.1 Esquema del ciclo celular en los mamíferos.

Una vez que la célula pasa la fase G1 comienza a prepararse para la síntesis de ADN entrando a la fase S, donde ocurre la replicación del ADN. Seguidamente encontramos la fase G2 (Gap 2), donde ocurren los procesos de condensación, alineación y separación de los cromosomas hasta llegar a la mitosis (M) en donde ocurre la división celular [2].

Para que las mutaciones oncogénicas den origen a un cáncer deben ser generadas durante el proceso de división celular. Las mutaciones ocurridas en cualquiera de las moléculas reguladoras del ciclo celular pueden generar un descontrol, tal como una replicación y reparación anormal de ADN y/o el desarrollo de Neoplasias [1].

Un tumor está constituido por una población celular que ha logrado evadir los procesos reguladores de la proliferación celular, produciéndose así un crecimiento descontrolado del tejido afectado [2].

Los tumores benignos son neoplasias que se caracterizan por ser localizadas y presentan

células similares a las células normales que conforman el tejido normal. Las moléculas de interacción que unen las células mantienen a los tumores benignos localizados en el tejido de origen. En contraste los tumores malignos son neoplasias que se caracterizan por su habilidad de invadir, destruir y reemplazar los tejidos normales produciéndose las metástasis. Este proceso es posible debido a que las células que componen a este tipo de tumor adquieren en algún momento la capacidad de ingresar al sistema circulatorio estableciendo zonas de proliferación alejadas del lugar de aparición original [1].

Los tumores requieren de irrigación sanguínea para su crecimiento, lo que conlleva al reclutamiento de nuevos vasos sanguíneos. Si el tumor no obtiene los nutrientes suficientes la división de las células del exterior del tumor se equilibra con la muerte de las células centrales. Es por esto que la mayoría de los tumores inducen a la formación de nuevos vasos sanguíneos que invaden la masa tumoral para nutrirlo, proceso denominado angiogénesis, aumentando su tamaño, incrementando la probabilidad de que se produzcan mutaciones dañinas adicionales y facilitando el proceso de metástasis [1].

Características de los tumores en el Sistema Nervioso Central

Las células cancerosas presentan características histológicas que permiten su distinción de otros tipos celulares. En general, son menos diferenciadas que las células normales y/o que las células de tumores benignos. Esto significa que las células malignas no expresan todas las proteínas características del tejido normal asociado a la lesión. Sin embargo, estas células mantienen la similitud suficiente con el tejido normal del cual provienen haciendo que la denominación de los tumores siga la tendencia a clasificarlos de acuerdo con su origen embrionario [1].

La mayoría de los tumores de sistema nervioso central (SNC) son originados a partir de las células gliales que son las que ofrecen soporte a las neuronas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ofrece una clasificación de los tumores del SNC basada en su morfología, citogenética, genética molecular y marcadores inmunológicos, estableciendo así una escala para determinar el grado de malignidad según las características histológicas del tumor [4].

El **grado I** incluye lesiones de bajo potencial proliferativo, naturaleza frecuentemente discreta y posibilidad de curación al cabo de la resección quirúrgica [4].

El **grado II**, incluye lesiones que por lo general son infiltrantes y de baja utilidad mitótica pero que recidivan y algunos tipos de tumores tienden a avanzar a grados más altos de malignidad [4].

El **grado III**, incluye lesiones de malignidad histológica probada, en general, en forma de actividad mitótica, capacidad de infiltración claramente expresada y anaplasia [4].

El **grado IV** incluye lesiones que presentan actividad mitótica, lo cual las hace propensas a la necrosis y, en general, se relacionan con evolución prequirúrgica y posquirúrgica rápida de la enfermedad [4].

Una clasificación mas detallada de los tumores de sistema nervioso central según la OMS se presenta en la **Tabla A. 1 y A.2 (ver apéndice A)**

El **astrocitoma pilocítico** (grado I) es un tumor completamente circunscrito, de crecimiento lento, que suele ser quístico y que se manifiesta principalmente en los niños y los adultos jóvenes [4]. Desde el punto de vista histológico, los astrocitomas pilocíticos están

compuestos de proporciones variables de células bipolares compactadas con fibras de Rosenthal y células multipolares de textura suelta con microquistes y cuerpos granulares. Este tumor es el glioma más común en los niños y representa el 10% de los tumores astrocíticos cerebrales y 85% de los tumores cerebelares. Se presenta en todo el neuroeje; los sitios preferidos son el nervio óptico, el quiasma óptico, el hipotálamo, el tálamo y los ganglios basales, los hemisferios cerebrales, el cerebelo y el tronco cerebral. El astrocitoma pilocítico es el principal tumor del SNC asociado con la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1). No hay citogenética o genética molecular específica para este tumor, el cual es mortal en raras ocasiones [4]. El diagnóstico se obtiene mediante el estudio de una biopsia extraída del paciente.

El **astrocitoma difuso** (grado II), conocido también como astrocitoma difuso de grado bajo, está caracterizado por el crecimiento lento y la infiltración de estructuras cerebrales vecinas [4]. Histológicamente, los astrocitomas difusos están compuestos por astrocitos fibrilares bien diferenciados o neoplásicos gemistocíticos [4]. Por lo general, este tipo de tumor afecta a los adultos jóvenes y tiende a la evolución maligna a astrocitoma anaplásico y, finalmente, glioblastoma. Los astrocitomas difusos representan el 35% de los tumores cerebrales astrocíticos. Se localizan en cualquier región del SNC pero más comúnmente se desarrollan en el cerebro. Estos tipos de tumores afectan a los pacientes con mutaciones heredadas de la línea germinal *TP53* (síndrome de Li-Fraumeni). En más de 60% de los casos se han observado mutaciones de *TP53* (conocidas también como *p53*) [4]. La alteración cromosómica más común observada en el astrocitoma difuso es la supresión de la banda cromosómica 17p13.1. El tiempo de supervivencia medio después de la intervención quirúrgica es entre 6 y 8 años, con considerable variación individual. El diagnóstico se obtiene mediante el estudio de una biopsia extraída del paciente.

El **astrocitoma anaplásico** (grado III), conocido también como astrocitoma maligno y astrocitoma de grado alto, surge a raíz de un astrocitoma difuso o se manifiesta sin indicación de un precursor menos maligno. Desde el punto de vista histológico, este tumor tiene más

celularidad, atipia nuclear clara y actividad mitótica marcada cuando se lo compara con un astrocitoma difuso. Los astrocitomas anaplásicos tienden intrínsecamente a progresar a glioblastoma. Tiene una frecuencia alta de mutaciones de *TP53*, la cual es similar a la del astrocitoma difuso. Las anomalías cromosómicas no son específicas y muchas de las alteraciones genéticas observadas en los astrocitomas anaplásicos afectan a genes que regulan la evolución del ciclo celular. El tiempo promedio de evolución es de hasta dos años; los factores predictivos positivos comprenden juventud y alto estado de actividad del paciente, y resección tumoral macroscópica total [4]. El diagnóstico se obtiene mediante el estudio de una biopsia extraída del paciente.

El **glioblastoma** (grado IV), conocido también como glioblastoma multiforme, se genera a partir de un astrocitoma difuso o de un astrocitoma anaplásico, pero más frecuentemente se presenta sin manifestación de un precursor menos maligno. Histológicamente, este tumor es un glioma celular anaplásico compuesto por células tumorales astrocíticas, escasamente diferenciadas, generalmente pleomórficas, con atipia nuclear marcada y actividad mitótica enérgica. El glioblastoma secundario es el término empleado para describir un glioblastoma que se desarrolló a partir de un astrocitoma difuso o de un astrocitoma anaplásico. El glioblastoma es el tumor cerebral más frecuente y representa casi de 12 a 15% de todos los tumores cerebrales y de 50 a 60% de todos los tumores astrocíticos y la incidencia pico se presenta entre las edades de 45 y 70 años. El glioblastoma afecta principalmente a los hemisferios cerebrales. Las dos variantes histológicas incluyen: glioblastoma de células gigantes y gliosarcoma. El glioblastoma se ha relacionado con anomalías genéticas más específicas que cualquier otra neoplasia astrocítica, pero ninguna es específica al mismo. La amplificación del locus del receptor del factor de crecimiento epidérmico, se observa prácticamente en el 40% de los glioblastomas primarios pero no es frecuente en los glioblastomas secundarios; así como en el 45% de los glioblastomas primarios se observan las mutaciones del gen *PTEN* y estas son más frecuentes en los primarios que en los secundarios. El glioblastoma se encuentra entre las neoplasias humanas

más agresivamente malignas, con una duración total media de la enfermedad inferior a un año en pacientes con glioblastoma primario. La mutación del gen *PTEN* se relaciona con pronóstico deficiente en un subconjunto de pacientes con gliomas [4]. El diagnóstico se obtiene mediante el estudio de una biopsia extraída del paciente.

El **xantastrocitoma pleomórfico** (grado II) es un tumor astrocítico poco común compuesto por células pleomórficas y lipidizadas que expresan la proteína acídica fibrilar glial (GFAP). Este tipo de tumor representa menos de 1% de las neoplasias astrocíticas, generalmente se manifiesta en los niños y los adultos jóvenes y, con frecuencia, compromete el cerebro y las meninges. Tiene un pronóstico relativamente favorable; se han observado tasas de supervivencia sin recidiva de 72% a los cinco años y de 61% a los 10 años. No hay citogenética o genética molecular específica para este tumor [4]. El diagnóstico se obtiene mediante el estudio de una biopsia extraída del paciente.

El **astrocitoma subependimario de células gigantes** (ASCG) (grado I) es un tumor benigno, de crecimiento lento que generalmente surge en la pared de los ventrículos laterales y está compuesto por astrocitos ganglioides grandes. El ASCG se manifiesta casi exclusivamente en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET); su incidencia oscila entre aproximadamente 6 y 16% de los pacientes con CET. Habitualmente, el SEGA se manifiesta durante las dos primeras décadas de vida. Los estudios sobre el ligamiento genético indican dos lugares de CET diferentes en el cromosoma 9q (*CET1*) y en el cromosoma 16p (*CET2*). Aún no se ha determinado su relación con los tumores astrogiales [4]. El diagnóstico se obtiene mediante el estudio de una biopsia extraída del paciente.

Capítulo 2

FUNDAMENTOS DE LAS IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA

En Medicina el objeto de estudio es la estructura y funcionamiento del cuerpo humano en condiciones de salud y enfermedad, el cual provee información acerca de sus propiedades estáticas y dinámicas. La presentación de esta información en forma de imágenes representa uno de los métodos de diagnóstico más eficientes para observar cambios en la estructura y en muchos casos en el funcionamiento de un tejido en particular del cuerpo humano revelando información acerca de características tales como transmisión, reflexión, opacidad, emisión, conductividad y magnetización del tejido [5].

Las imágenes por Resonancia Magnética en medicina (MRI por sus siglas en inglés) son un método de diagnóstico guiado por imágenes basado en un principio físico en el que interactúa un campo magnético con el espín del núcleo de un átomo que compone la materia; permite visualizar ciertas estructuras del cuerpo humano con un alto grado de nitidez y claridad [6], permitiendo distinguir los diferentes tejidos que se encuentran en la región de estudio.

Estructura del Átomo

Toda la materia está compuesta por átomos, y cada átomo está constituido por protones, electrones y neutrones, distribuyéndose los protones y los neutrones en el núcleo del átomo y los electrones en los orbitales del átomo rodeando al núcleo. El número y distribución de los electrones en el átomo determina algunas de sus propiedades químicas y físicas así como el

número y configuración de los protones y neutrones determinan la estabilidad del núcleo y la configuración electrónica del átomo. El número de protones en el átomo es definido como número atómico (Z) [6]. El número atómico del átomo de hidrógeno (^1H) es igual a 1 lo que significa que el átomo de hidrógeno está compuesto por un protón y un electrón.

Los orbitales en donde se encuentran los electrones del átomo representan niveles energéticos (n) y cada orbital es capaz de aceptar cierto número de electrones. Los niveles de energía para los electrones están subdivididos a su vez en subniveles que describen el estado del electrón en la estructura del átomo, estos subniveles son denominados mediante otros números cuánticos [5].

El número cuántico principal (n) define el nivel principal de energía y el orbital donde se encuentra el electrón. El segundo número cuántico l (número cuántico orbital) describe el momento angular del electrón. El tercer número cuántico m_l (número cuántico magnético orbital) describe la orientación del momento magnético orbital del electrón en presencia de un campo magnético. El cuarto número cuántico (m_s) describe la componente del espín o momento angular intrínseco del electrón en la dirección del campo magnético aplicado.

Momentos Magnéticos Dipolares

Las imágenes por Resonancia Magnética son posibles debido a la propiedad que poseen las partículas cargadas con espín, y es que poseen un momento magnético dipolar. A escala macro este fenómeno es similar al de una barra de imán la cual posee un polo norte y un polo sur, que al ser sometida a un campo magnético externo la barra tiende a orientar el eje norte-sur de acuerdo al campo magnético aplicado [6].

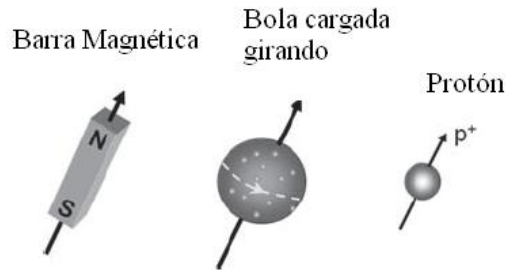


Figura 2.1 Momento magnético dipolar de una barra de imán, una bola cargada rotando y un protón

A escala microscópica el momento magnético dipolar de una partícula en presencia de un campo magnético externo puede orientarse solo de dos maneras: paralelo, significa que el momento magnético dipolar de la partícula se orienta a favor del campo magnético aplicado; anti-paralelo, que significa que la orientación del momento magnético dipolar de la partícula es opuesto al sentido del campo magnético externo [6]. La unidad de medida de los momentos magnéticos dipolares viene dada por una cantidad que se define como magnetón de Bohr y es directamente proporcional a la carga del electrón y su espín ($\hbar/2$) e inversamente proporcional a su masa.

$$\mu_b = \frac{e \hbar}{2m_e}$$

Ecuación 2.1 Magnetón de Bohr

En el caso del protón se define la cantidad magnetón nuclear la cual está definida como el

magnetón de Bohr sustituyendo la masa del electrón por la masa del protón.

$$\mu_N = \frac{e^+ \hbar}{2m_p}$$

Ecuación 2.2 Magnetón nuclear

Momento Magnético Nuclear

El momento magnético de un núcleo es el resultado de los momentos magnéticos dipolares de los protones y neutrones que se encuentran en él. Cuando en el núcleo los protones y los neutrones se encuentran en cantidades pares sus momentos magnéticos se cancelan exactamente de manera tal que el momento magnético dipolar del núcleo es cero. En caso contrario, el núcleo presenta un momento magnético dipolar neto. El ejemplo más simple es el isótopo ^1H del átomo de hidrógeno cuyo núcleo consta de un protón; posee el momento magnético nuclear mas fuerte entre los átomos y su masa es relativamente pequeña en comparación con los núcleos de otros átomos. El nitrógeno-14 contiene en el núcleo 7 protones y 7 neutrones; seis de los protones se encuentran apareados y 6 de los neutrones se encuentran apareados, dejando así 1 protón y 1 neutrón desapareado, ambos con un momento magnético dipolar diferente por lo que da como resultado un momento magnético nuclear neto menor que el del protón o el neutrón.

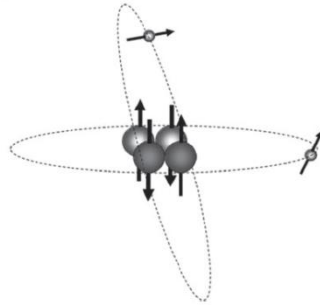


Figura 2.2 Átomo de Helio

En la figura 2.2 se muestra el átomo de Helio el cual consiste de 2 protones y 2 neutrones cada uno de los cuales cancela el momento magnético dipolar de su igual, es decir un protón cancela el momento magnético dipolar del otro protón así como un neutrón cancela el momento magnético dipolar del otro neutrón, por lo que el átomo de Helio no posee momento magnético nuclear neto.

Magnetización del tejido

En las imágenes por Resonancia Magnética se usa como átomo de estudio el ^1H , que a su vez es el isótopo de mayor abundancia natural en el Universo, ya que el cuerpo humano está compuesto por tejidos que en su mayoría contienen agua (H_2O) y grasa (CH_2) [7]. En la tabla 2.1 se muestran algunos de los elementos encontrados en el cuerpo humano y sus características nucleares.

Elemento	Composición nuclear		Espín Nuclear	Constante Giromagnética γ (MHzT ⁻¹)	Abundancia Natural (%)	ω a 1.5 T (MHz)
	Protones	Neutrones				
¹ H	1	0	½	42.5774	99.985	63.8646
² H	1	1	1	6.53896	0.015	9.8036
³ He	2	1	½	32.436	0.000138	48.6540
⁶ Li	3	3	1	6.26613	7.5	9.39919
⁷ Li	3	4	3/2	16.5483	92.5	24.8224
¹² C	6	6	0	0	98.90	0
¹³ C	6	7	½	10.7084	1.10	16.0621
¹⁴ N	7	7	1	3.07770	99.634	4.6164
¹⁵ N	7	8	½	4.3173	0.366	6.4759
¹⁶ O	8	8	0	0	99.634	0
¹⁷ O	8	9	5/2	5.7743	0.038	8.6614
¹⁹ F	9	10	½	40.0776	100	60.1164
²³ Na	11	12	3/2	11.2686	100	16.9029
³¹ P	15	16	½	17.2514	100	25.8771
¹²⁹ Xe	54	75	1/2	11.8604	26.4	17.7906

Tabla 2. 1 Elementos de interés biológico y sus características nucleares

Si consideramos una porción de tejido que contiene una gran cantidad de átomos de hidrógeno encontramos que cada uno de ellos posee un espín nuclear de igual magnitud pero orientados en diferentes direcciones; así pues el vector suma de los vectores espín de cada átomo dan como resultado una magnetización neta igual a cero [7].

Al someter al tejido a un campo magnético, cada espín comienza a precesar alrededor del campo magnético aplicado. El movimiento del momento magnético del núcleo está descrito por sus coordenadas perpendiculares al eje de precesión (X, Y) el cual es paralelo al campo magnético. Estas coordenadas perpendiculares son variables en tiempo mientras que la coordenada Z, paralela al eje precesión, es una constante, razón por la que esa componente tiene un buen número cuántico asociado y los valores de expectación de las otras son cero. La

ecuación de movimiento para los valores de expectación de las componentes del momento magnético dipolar del núcleo predice este comportamiento de precesión con una velocidad angular proporcional al campo magnético aplicado dada por la ecuación de Larmor.

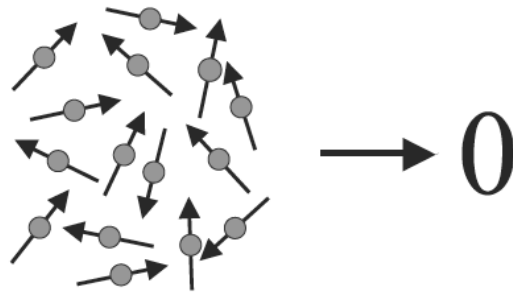


Figura 2.3 Colección de protones en ausencia de campo magnético.

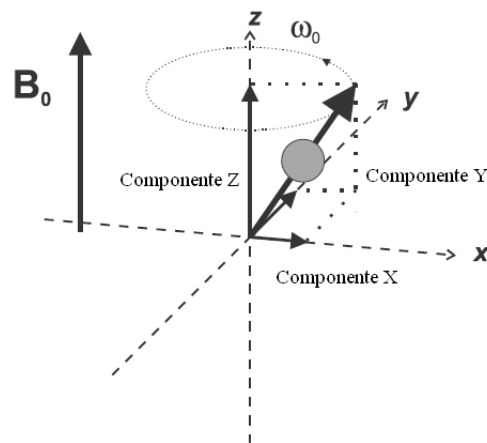


Figura 2.4 Precesión del momento magnético del núcleo de hidrógeno sometido a un campo magnético B_0 .

$$\omega_o = \gamma B_o$$

Ecuación 2.3 Ecuación de Larmor

Donde ω_o es la velocidad angular de Larmor en Megahertz (MHz) y γ es la constante giromagnética para cada núcleo. En la tabla 2.1 se muestran ω para un campo magnético de 1.5 Tesla y la constante giromagnética (γ) para los núcleos mostrados.

No todos los espines nucleares presentes en el tejido se alinean a favor del campo magnético aplicado ya que existen dos orientaciones posibles: alineación a favor del campo (paralelo) y en contra del campo (anti-paralelo). Si estas dos orientaciones ocurrieran en exactas proporciones no sería posible lograr una magnetización neta del tejido; afortunadamente estas dos posibles orientaciones ocurren en proporciones ligeramente diferentes. Los espines orientados a favor del campo magnético poseen una energía ligeramente menor que la que poseen los espines orientados en contra del campo magnético [6].

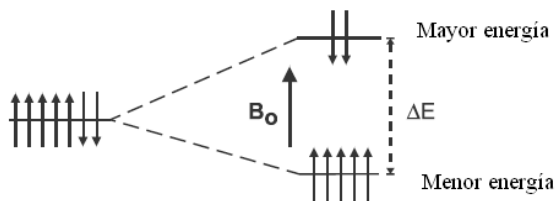


Figura 2.5 Diagrama de Zeeman representando la diferencia entre los dos estados energéticos posibles para los espines

La diferencia entre estos dos estados energéticos depende a la magnitud del dipolo

magnético nuclear (μ) y del campo magnético aplicado (\mathbf{B}_0) [6]. La cantidad de átomos orientados en cada estado energético viene dado por la distribución de equilibrio de Boltzman [7].

$$\Delta E = \hbar \omega_o = \frac{\hbar \gamma B_o}{2\pi} = \mu B_o$$

Ecuación 2.4 Diferencia de energía entre los dos niveles energéticos posibles.

$$\frac{N_{upper}}{N_{lower}} = e^{-\frac{\Delta E}{kT}}$$

Ecuación 2.5 Distribución de Boltzman.

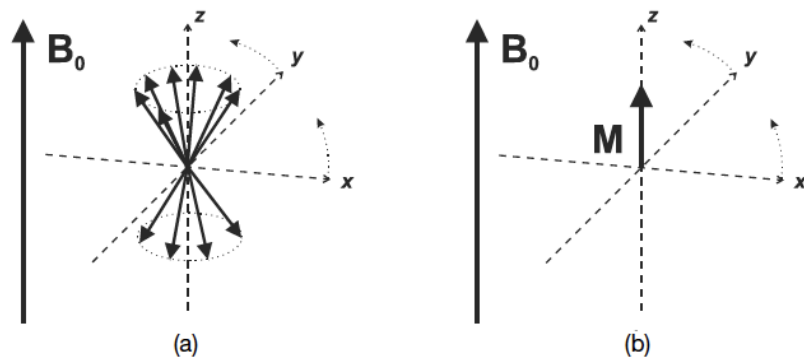


Figura 2.6 Colección de espines orientados en presencia de campo magnético (a). Magnetización neta del tejido como resultado de la aplicación de un campo magnético

La orientación de los espines respecto al campo magnético dan como resultado una

magnetización del tejido en estudio puesto que la cantidad de espines orientados paralelos al campo magnético es ligeramente mayor al número de espines orientados anti paralelos al campo magnético. La ecuación 2.6 muestra cómo la magnetización de un tejido es proporcional al campo magnético a través de la susceptibilidad magnética (χ).

$$M = \chi B_o$$

Ecuación 2.6 Magnetización del tejido.

La diferencia de energía entre los dos estados energéticos posibles para los espines nucleares es la clave para obtener imágenes por Resonancia Magnética (MRI por sus siglas en inglés) aplicando una onda electromagnética, Radiofrecuencia (RF), con una energía que proporciona la diferencia de energía entre los niveles energéticos de los espines causando así la excitación de los núcleos, es decir, los espines que se encuentran en el estado de energía mas bajo hacen un salto hacia el estado de energía mas alto, esto significa que el átomo de hidrógeno absorbe la energía de onda electromagnética. La RF también induce transiciones en sentido contrario, produciendo emisiones de energía. Esto lo hace con la misma probabilidad con la que se absorbe energía, razón por la cual de no existir ningún otro mecanismo de intercambio de energía, el balance neto daría de igual número de excitaciones con igual número de decaimientos y no se detectaría el fenómeno resonante

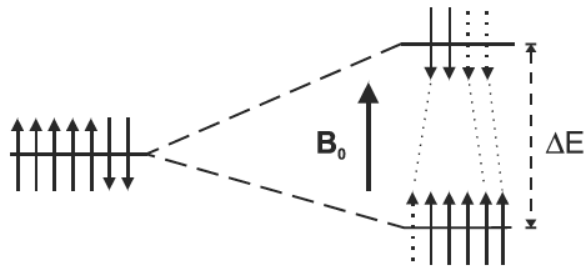


Figura 2.7 Salto de los espines nucleares del nivel de menor energía al nivel de mayor energía al aplicar una onda electromagnética

Aunque cada átomo de hidrógeno absorbe la energía de la radiofrecuencia, es mas conveniente discutir las condiciones de resonancia analizando los efectos de absorción de energía en términos del vector magnetización neto del tejido en estudio \mathbf{M} [7]. Durante la emisión de la radiofrecuencia ocurren dos efectos sobre los espines nucleares, los que están en el nivel de energía mayor experimentan emisión de energía haciendo un salto del nivel de energía mayor al nivel de energía menor, mientras que los espines que se encuentran en el nivel de energía menor experimentan una absorción de energía haciendo un salto del nivel de energía menor al nivel de energía mayor. Puesto que la cantidad de espines en el estado de energía mas bajo es ligeramente mayor que la cantidad de espines en el estado de energía más alto existe una absorción de energía neta en el tejido. El pulso de radiofrecuencia es emitido con una velocidad angular ω_0 , la cual es la velocidad angular de precesión del espín nuclear del átomo de hidrógeno en este caso, y perpendicular al campo magnético. En la figura 2.8 se muestra el efecto de la radiofrecuencia \mathbf{B}_1 sobre el vector magnetización neta en presencia de un campo magnético.

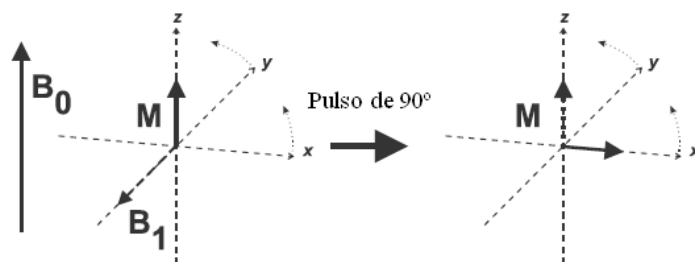


Figura 2.8 Incidencia de la radiofrecuencia en el vector magnetización neta

La absorción de la energía de radiofrecuencia causa que el vector magnetización \mathbf{M} rote fuera de su posición de equilibrio en una dirección perpendicular al campo magnético y a la radiofrecuencia. Si la amplitud y duración de la radiofrecuencia es apropiada, se puede hacer que la absorción de energía cause que el vector magnetización \mathbf{M} rote 90° y se sitúe en el plano transversal (X, Y) al campo magnético, este efecto es conocido como pulso de 90° [7].

Cuando se retira la radiofrecuencia los espines nucleares comienzan a alinearse y regresan a su posición original de equilibrio emitiendo una señal de radiofrecuencia con ω_0 . Además el vector magnetización comienza a precesar alrededor del eje paralelo a \mathbf{B}_0 con la misma velocidad angular de precesión de los espines nucleares de los átomos de hidrógeno dada por la ecuación de Larmor (Ecuación 2.3), en este momento se da el fenómeno de resonancia magnética.

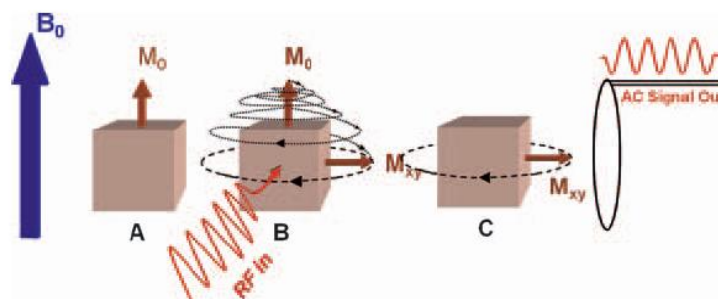


Figura 2.9 Proceso de excitación del tejido

La medida de la precesión de la magnetización en el plano transversal es hecha haciendo uso de la ley de Faraday la cual establece que la variación del flujo de campo magnético a través de una superficie cerrada (espira de alambre) induce una corriente en dicha espira. En este caso el campo magnético es producido por los efectos colectivos de los dipolos magnéticos nucleares de los átomos de hidrógeno, y la variación en el flujo de campo magnético sobre la espira es dada por la precesión de los espines nucleares que se encuentran cerca de la espira [6]. La figura 2.9 muestra el proceso de inducción de la corriente en la espira la cual se asocia a un voltaje de corriente alterna inducido medible.

El voltaje inducido, la señal de resonancia magnética, es conocido como FID (Free Induction Decay, por sus siglas en inglés). La magnitud inicial del FID depende de la magnitud de la magnetización \mathbf{M} . El FID decae en el tiempo en la medida que los átomos de hidrógeno liberan la energía absorbida, proceso que es conocido como relajación [7].

Relajación

La relajación es el proceso mediante el cual los átomos liberan la energía que fue absorbida durante la excitación por la radiofrecuencia, y es tan importante como la absorción de la energía en el proceso de resonancia magnética. Se pueden medir dos tiempos de relajación T_1 y T_2 , ambos son consecuencia de la transferencia de energía espontánea debido a la excitación de los átomos; su diferencia radica en la deposición final de la energía [7].

Tiempo de Relajación T_1

Es el tiempo requerido para que la componente longitudinal (paralela al campo magnético) de la magnetización regrese al 63% del valor máximo de la magnetización [7], en otras palabras, describe la recuperación de la magnetización longitudinal a lo largo de la dirección del campo magnético luego de aplicar un pulso de radiofrecuencia [6]. Este proceso está gobernado por una ecuación de crecimiento exponencial [6].

Durante la relajación los núcleos de ^1H van liberando su exceso energético. Una vez finalizada la relajación el vector magnetización recuperará su valor inicial alineado con el campo magnético. Si estudiamos después de un pulso de radiofrecuencia, las variaciones en el tiempo de la proyección sobre el eje longitudinal (M_z) del vector magnetización (relajación longitudinal), cuando el valor de la proyección sea idéntico al valor inicial de M , la relajación habrá terminado.

$$M(\tau) = M_0 (1 - e^{-\tau/T_1})$$

Ecuación 2.7 ley de crecimiento exponencial

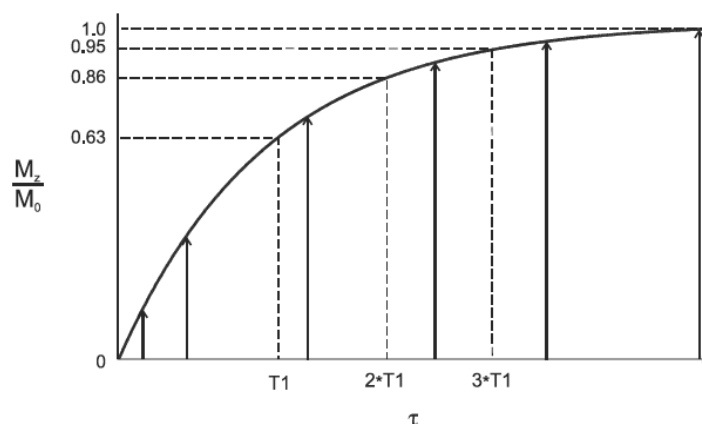


Figura 2.10 Curva de relajación longitudinal

Cuando el tiempo transcurrido a partir del pulso inicial (τ) sea igual a T_1 , M_z/M_0 será igual a 0,63, lo que equivale a decir que T_1 es el tiempo que tarda la magnetización en recuperar un 63% de su valor; T_1 no es el tiempo que dura la relajación.

El T_1 recibe el nombre de tiempo de relajación espín-red, “spin-lattice”, espín-plasma o tiempo de relajación longitudinal ya que viene determinado por el estudio de la proyección sobre el eje z.

El valor de T_1 es fuertemente dependiente del tipo y movilidad de las moléculas con las que el ^1H se relaciona. En efecto, la liberación energética de los núcleos se realiza al existir en su entorno estructuras moleculares que presentan diferencias de energías de rotación, vibración ó traslación, del mismo orden de magnitud que las que tienen que liberar los núcleos. Se comprende que según sea el entorno molecular exista una mayor o menor facilidad en la liberación energética [6] y en consecuencia un T_1 más corto o largo respectivamente.

Los medios en los que el Hidrógeno forma parte de moléculas pequeñas y móviles como el agua libre, ofrecen dificultades para que el ^1H libere su energía ya que estas moléculas tienen un amplio espectro de energías y en consecuencia hay relativamente pocas moléculas que se encuentren dentro del rango energético que tienen que liberar los núcleos. En las macromoléculas el rango energético es generalmente de menor orden que el utilizado en IRM lo cual representa que los núcleos de ^1H tendrán en ellas dificultades para liberar energía. Por el contrario, las moléculas intermedias como las lipídicas, utilizan energías del mismo orden de magnitud que la que tienen que liberar los núcleos. En consecuencia el proceso de relajación se facilita y el T_1 será corto.

Los valores del T_1 son también fuertemente dependientes del campo magnético principal ya que éste impone la banda de frecuencias de trabajo y por lo tanto, en un mismo medio, la eficacia de la relajación varía. Los valores del T_1 aumentan con el valor del campo magnético.

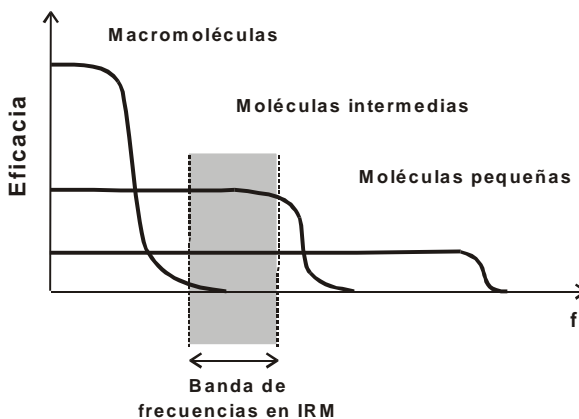


Figura 2.11 Eficacia de la liberación energética en función del tipo de molécula

La señal que se obtiene depende del ^1H del agua. Aunque existen varios modelos sobre los "estados del agua orgánica", en **IRM** se suelen diferenciar dos estados del agua, el agua libre

y el agua ligada formando capas de hidratación. El agua libre tiene un T_1 muy largo por su gran movilidad, cuando el agua se liga a macromoléculas, pierde libertad, facilitándose la liberación energética y en consecuencia disminuyendo el valor del T_1 . La señal resultante dependerá en los tejidos orgánicos de la proporción agua libre/agua ligada. Esta proporción conformará los diversos valores cromáticos de la imagen. Cuanto mayor es el componente de agua libre, mayor es el valor del T_1 .

Es evidente que porciones de tejido con la misma densidad de núcleos de Hidrogeno (D) pueden tener distinto valor de T_1 . Para poder obtener una imagen que contraste por la influencia del T_1 , un procedimiento que podríamos imaginar consiste en enviar un pulso de 90° , dejar pasar un cierto tiempo (τ) para que los núcleos liberen su energía según su entorno y leer el valor de sus respectivas relajaciones longitudinales. Si tienen T_1 diferentes, leeremos valores diferentes y a través de una escala de grises podremos obtener una imagen potenciada en T_1 .

Imaginemos tres porciones de tejido con el mismo valor de D, al enviar un primer pulso de 90° las tres magnetizaciones se vuelcan sobre el plano X, Y. Al relajarse cada porción de tejido lo hace según un T_1 distinto. El que tiene mayor facilidad (T_1 corto) alcanzaría el valor inicial mas rápidamente. Si transcurrido un corto tiempo (τ) leemos el estado de la relajación longitudinal M_z e imaginamos una escala de grises en la que la intensidad fuese proporcional al valor de M_z , a la porción de tejido con el T_1 mas corto le correspondería una mayor intensidad. Por lo tanto, la intensidad de la señal sería tanto menor cuanto mayor dificultad en la relajación energética.

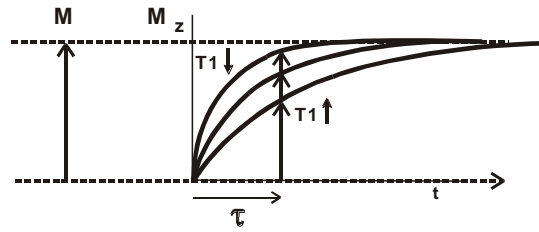


Figura 2.12 Tres curvas de relajación longitudinal distintas de tres porciones de tejido con la misma densidad de núcleos de Hidrógeno

Podemos considerar como una imagen estándar de referencia en T_1 aquella en que los valores de T_1 cortos se representan en gran intensidad por el contrario los valores de T_1 largos tenderán al negro. Es decir consideraremos una imagen estándar en T_1 aquella en la que la intensidad de la señal es inversamente proporcional al valor de T_1 y por tanto directamente proporcional a la facilidad de la relajación energética.

Tiempos de Relajación T_2 y T_2^*

Es el tiempo requerido para que la componente transversal de la magnetización M decaiga al 37% de su valor inicial. También es llamado relajación espín-espín o tiempo de relajación transversal.

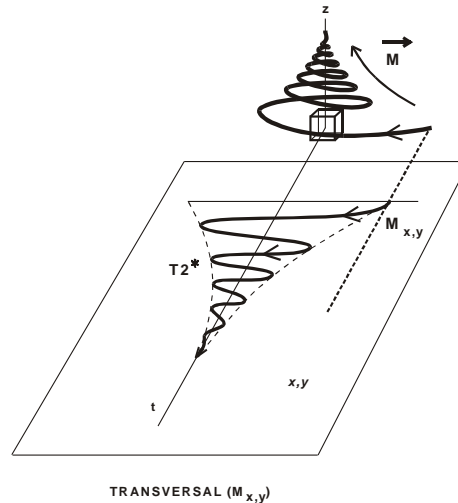


Figura 2.13 Estudio de la relajación transversal en función del tiempo (t)

Cuando $M_{x,y}$ sea igual a cero, implica que el vector magnetización se ha alineado sobre el eje z con el campo magnético principal. Recordemos que el vector magnetización no es más que la expresión resultante del comportamiento de los espines nucleares. Si representamos sobre el plano transversal la evolución de la proyección de los espines con el tiempo después de un pulso de 90° , observamos como, si inmediatamente después del pulso estaban en fase, a medida que pasa el tiempo, esta coherencia se va perdiendo, desfasándose progresivamente, debido a las diferencias en los campos magnéticos que individualmente perciben los núcleos de ^1H de una porción de tejido [6].

Durante la relajación, cada núcleo libera su exceso energético a una frecuencia que depende del campo magnético que localmente percibe, tal como expresa la ecuación de Larmor. El valor del campo magnético percibido por el núcleo, aparte del campo magnético externo, depende del entorno bioquímico en que se encuentra ya que todas las cargas eléctricas en movimiento de su entorno modifican localmente el valor del campo magnético. Esta influencia del entorno bioquímico se conoce como interacción espín-espín. Si los núcleos de ^1H estuvieran totalmente aislados (interacción espín-espín nula) y percibieran únicamente el campo magnético externo creado por el imán, todos los núcleos de ^1H liberarían su energía a la misma frecuencia y el proceso de relajación sería muy sincrónico o coherente. Por el contrario si los núcleos de ^1H forman parte de radicales químicos distintos, los campos localmente percibidos son ligeramente distintos (interacción espín-espín no nula) lo que origina que cada núcleo libere la energía a frecuencias distintas originándose una relajación asincrónica o incoherente.

El sincronismo en la relajación depende por tanto de las heterogeneidades del campo magnético externo en el tejido y de características tisulares internas, función de la composición y estructuración molecular del tejido. En particular es importante la presencia de iones que puedan alterar localmente el campo magnético percibido por los núcleos de ^1H creando variaciones de la susceptibilidad magnética y si la influencia de estas cargas eléctricas actúa siempre de la misma

forma sobre los núcleos o de forma aleatoria. En el agua libre debido a la movilidad de las moléculas, la resultante promedio debido a las variaciones magnéticas locales es prácticamente nula, con lo que la interacción espín-espín es de escasa trascendencia y tendremos una gran coherencia en la relajación. Por el contrario, en los tejidos muy estructurados la movilidad es poca y en consecuencia los núcleos percibirán campos magnéticos ligeramente distintos en función de las diferentes estructuras bioquímicas de sus alrededores lo que implicará una gran incoherencia (interacción espín-espín elevada) en la relajación de los núcleos de ^1H .

El sincronismo en la relajación nuclear se observa estudiando la relajación transversal $\mathbf{M}_{x,y}$. En efecto, si los núcleos tienen una relajación incoherente, cada núcleo emite a frecuencias distintas. Los espines de los núcleos que emiten a frecuencias más elevadas precesan a frecuencias más elevadas y en consecuencia las proyecciones sobre el plano transversal de sus espines, se adelantan respecto a los que emiten a frecuencias más bajas. Ello origina que el plano transversal se alcance rápidamente la orientación al azar. Por el contrario si la relajación es muy coherente, todos los núcleos liberan la energía a frecuencias muy similares, lo que origina un gran sincronismo y muy poco desfase. En consecuencia se tardará mucho en que los espines alcancen la orientación al azar.

La evolución de la magnetización transversal con el tiempo hasta que se anula, corresponde a una senoide a la frecuencia de relajación, amortiguada por una exponencial decreciente. Este decrecimiento exponencial de la envolvente está regulada por un parámetro que llamamos \mathbf{T}_2^* si se consideran todos los factores que influyen sobre el asincronismo de los núcleos o \mathbf{T}_2 si no se consideran ni la influencia de las heterogeneidades del campo magnético externo ni las variaciones locales magnéticas que actúan de forma fija sobre los núcleos. Por tanto \mathbf{T}_2 nos indica el asincronismo de los núcleos durante la relajación debido a las influencias espín-espín aleatorias que dependen de la composición y estructuración propias del tejido. Si suponemos un campo externo perfectamente homogéneo y un tejido sin variaciones magnéticas

locales fijas, el T_2 coincide con el T_2^* . Por lo general el T_2^* siempre es menor que el T_2 ya que cuando se contemplan todas las causas que pueden producir asincronismo la relajación es mucho más incoherente.

Si consideramos solamente la relajación transversal de la magnetización, la ecuación que gobierna el decrecimiento viene dada por la expresión

$$M_{x,y}(t) = M_0 e^{-t/T_2}$$

Ecuación 2.8 Decrecimiento exponencial de la magnetización

Donde M_0 es el valor inicial de la componente transversal de la magnetización. Cuando $t = T_2$, $M_{x,y}/M_0$ es igual a 0,37.

Una curva de magnetización que decrece rápidamente, implica un valor de T_2 corto ($\downarrow T_2$), indicando un gran asincronismo en la relajación (alta influencia espín-espín)

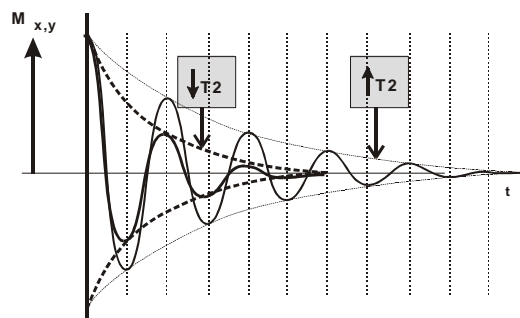


Figura 2.14 Decrecimiento de las señales de la magnetización transversal

Podemos obtener una imagen en la que el contraste potencie su diferencia con los valores de T_2 . Esta imagen potenciada T_2 , nos dará idea, a través del sincronismo en la relajación de la estructuración molecular en la porción de tejido. En una imagen potenciada en T_2 , la intensidad de la señal es directamente proporcional al valor de T_2 . Es decir, a mayor señal mayor coherencia en la relajación, menor influencia entre núcleos. Los líquidos en reposo tienen una alta señal de resonancia en imágenes potenciadas en T_2 . Una imagen en la que los líquidos aparecen en alta señal diremos que es potenciada en T_2 . Cuanto mayor sea la intensidad de los líquidos tanto mayor es la potenciación en T_2 . Si la imagen que obtenemos no está corregida de las heterogeneidades del campo magnético externo ni de los efectos de las variaciones de susceptibilidad fijas, obtendremos una imagen potenciada en T_2^* siempre que los líquidos aparezcan muy intensos.

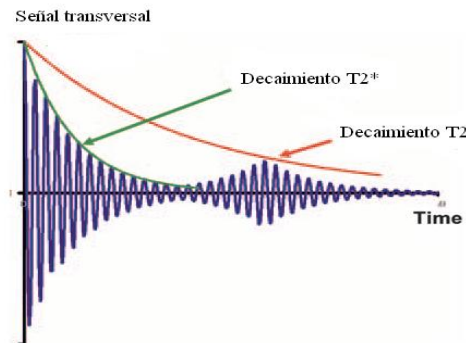


Figura 2.15 Diferencia entre T_2 y T_2^*

Selección del plano Tomográfico

Una de las grandes ventajas que aporta la RM (resonancia magnética) como método de imagen es la posibilidad de obtener una imagen tomográfica en cualquier dirección del espacio.

Si el campo magnético fuese uniforme dentro del imán todos los núcleos absorberían la energía de RF a la misma frecuencia. Para lograr una excitación selectiva por planos hay que garantizar una variación uniforme del campo magnético según la dirección perpendicular a los planos elegidos, lo que constituye un gradiente magnético en aquella dirección.

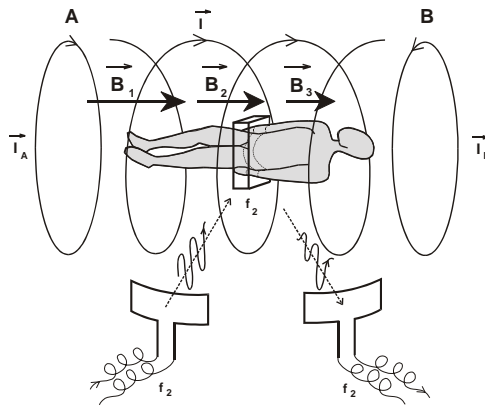


Figura 2.16 Embobinado para el campo Magnético principal

Los gradientes magnéticos se crean mediante pares de bobinas recorridas por corrientes continuas en sentidos contrarios. Si colocamos una bobina (**A**) en el extremo caudal de la bobina principal y hacemos que sea recorrida por una corriente continua (I_A) en el mismo sentido que la del bobinado principal (**I**), la bobina A crea un campo magnético que en cada punto se suma vectorialmente al campo magnético principal. A medida que nos vamos alejando, la influencia del campo magnético de la bobina (**A**) sobre el principal es cada vez menor, lográndose una variación del campo magnético con la distancia (Gradiente Magnético). Esta variación con la distancia puede ser reforzada colocando en el extremo opuesto una segunda bobina (**B**) recorrida por una corriente (I_B) en sentido contrario. Ello crea un campo magnético que en cada punto se resta vectorialmente al campo magnético de la bobina principal. Este conjunto de dos bobinas recorridas por corrientes en sentidos contrarios crea un gradiente magnético cráneo-caudal. Una

vez establecido este gradiente, todos los núcleos sobre un plano perpendicular al gradiente (en este caso, todos los núcleos sobre un plano axial del paciente) percibirán el mismo valor del campo magnético y por tanto tendrán la misma frecuencia de precesión, la cual será ligeramente distinta de sus planos adyacentes. Para excitar selectivamente un plano basta con emitir la **RF** a la frecuencia de precesión adecuada. Los otros planos no entrarán en resonancia. Para obtener una imagen tomográfica de otro plano transversal basta con cambiar la frecuencia de emisión sin tener que desplazar al paciente. Se ha establecido mediante los gradientes magnéticos una codificación espacial cráneo-caudal ya que a cada frecuencia le corresponde un plano transversal.

De la misma forma, colocando una bobina en la parte anterior del paciente y otra en la parte posterior logramos establecer un gradiente magnético antero-posterior y por lo tanto una codificación de frecuencias que proporcionará planos coronales. Por último, creando gradiente de derecha a izquierda lograríamos tomografías sagitales.

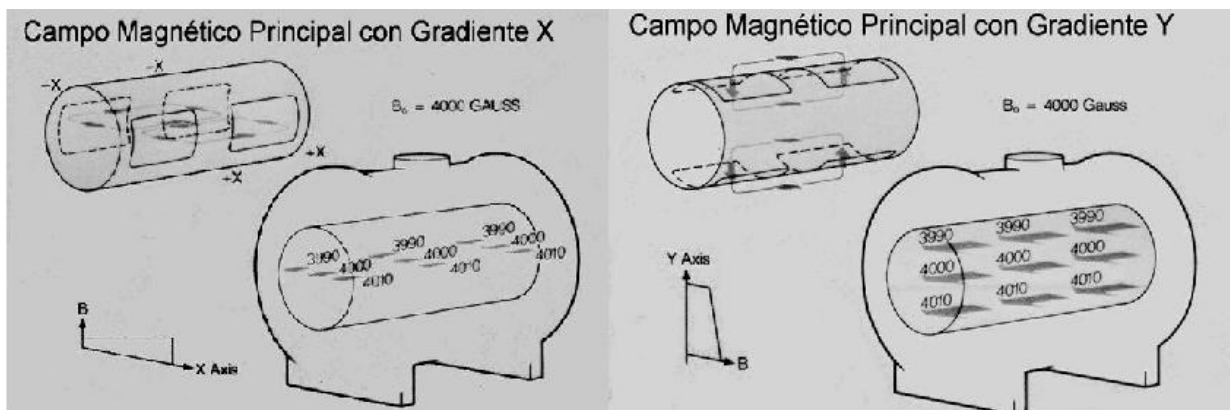


Figura 2.17 Pares de bobinas de gradiente magnético

Estos gradientes magnéticos no son más que perturbaciones del campo magnético inicial que hacen que el campo magnético sea dependiente de la posición y viene dado la expresión [7]:

$$B_i = B_0 + G_T \otimes r_i$$

Ecuación 2.9 Campo magnético dependiente de la posición.

Donde B_i es el campo magnético en la posición r_i , G_t es la amplitud del gradiente magnético. En presencia de los gradientes magnéticos la ecuación de Larmor viene dada por la siguiente expresión [7]:

$$\omega_i = \gamma(B_0 + G \cdot r_i)$$

Ecuación 2.10 Ecuación de Larmor.

Donde ω_i es la velocidad angular de precesión del protón en la posición r_i , G es un vector que representa la amplitud dirección y sentido del gradiente magnético. La escogencia de un ancho de banda de frecuencia determina el grosor del corte tomográfico.

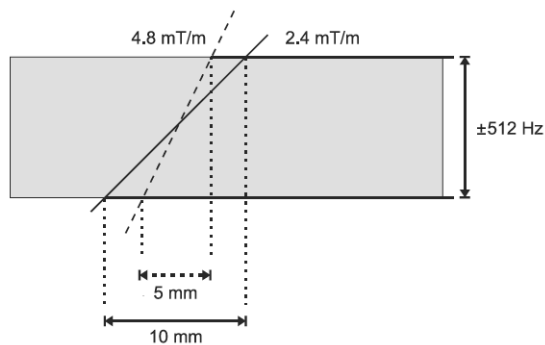


Figura 2.18 Grosor del corte tomográfico

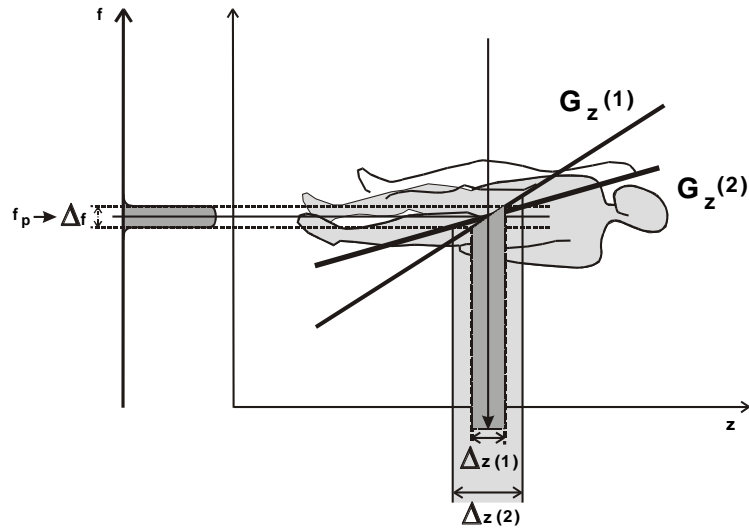


Figura 2.19 Proceso de selección del plano tomográfico

El campo magnético que cada protón experimenta y su frecuencia de resonancia asociada dependen de su posición [7].

Otra manera de escoger el grosor del corte es modificando el gradiente magnético lo cual consiste en modificar las amplitudes de las corrientes en los embobinados.

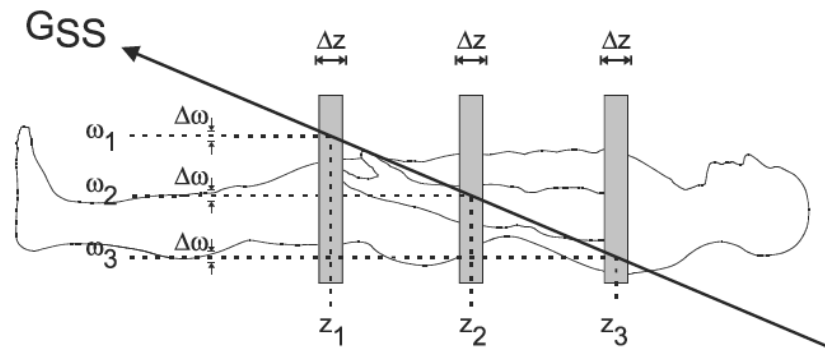


Figura 2.20 Grosor del corte tomográfico

Medios de Contraste

Existen sustancias paramagnéticas como el Gadolinio (**Gd**) que facilitan la relajación de los núcleos de ^1H suficientemente próximos. Estas sustancias también implican heterogeneidades del campo magnético en sus proximidades. Pero en imágenes potenciadas en T_1 , se detectará la presencia de la sustancia de contraste por que permite una liberación más rápida de energía a los núcleos de ^1H con los que entra en contacto, acortando por lo tanto su T_1 . En imágenes estándar en T_1 existirá un aumento de señal. Fijémonos que el mecanismo de acción de la sustancia de contraste utilizada en IRM es muy distinto del mecanismo de las sustancias de contraste utilizadas en RX. En RX detectamos directamente el contraste por su mayor coeficiente de atenuación, en RM detectamos el contraste indirectamente por el efecto que causa sobre los núcleos de ^1H .

El mecanismo de acción común de las sustancias de contraste utilizadas en Resonancia Magnética consiste en favorecer la relajación energética de los núcleos de ^1H (disminuir el T_1) y aumentar el asincronismo en la relajación de los núcleos de ^1H (disminuir el T_2). Por tanto, dada una potenciación de una imagen, las sustancias de contraste pueden aumentar (contrastes positivos) o disminuir (contrastes negativos) la señal.

El estudio de las variaciones de los valores de T_1 y T_2 del tejido se encuadra dentro de la Relaxometría. En lugar de trabajar con los valores de T_1 o T_2 se utilizan los valores inversos $1/\text{T}_1$ y $1/\text{T}_2$, conocidos como índice de relajación longitudinal ($1/\text{T}_1$) e índice de relajación transversal ($1/\text{T}_2$). Bajo estos conceptos, una sustancia de contraste aumenta los valores de los índices de relajación.

De una forma simplificada, para un valor de campo magnético externo y condiciones de

temperatura fijadas, el incremento de los índices de relajación puede considerarse que depende linealmente de la concentración de contraste que tiene influencia sobre el tejido. La constante de proporcionalidad (**R**) se conoce como Relaxividad.

$$1/T_1 \text{ (post-contraste)} = 1/T_1 \text{ (pre-contraste)} + \mathbf{R}_1 \text{ [Concentración de contraste]}$$

$$1/T_2 \text{ (post-contraste)} = 1/T_2 \text{ (pre-contraste)} + \mathbf{R}_2 \text{ [Concentración de contraste]}$$

Tanto la Relaxividad Longitudinal (**R₁**) como la Relaxividad Transversal (**R₂**) se expresan en $\text{mMol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ (Para valores de campo y temperatura determinados). Cuanto mayor es el valor de la relaxividad, mayor es la repercusión del contraste. Los valores de **R₁** y **R₂** dependen del tipo de agente de contraste.

El valor de **R₁** está influenciado básicamente por la accesibilidad de los núcleos de ¹H del medio a las capas electrónicas más externas del agente de contraste, por lo tanto es fundamental la estructura bioquímica del agente de contraste.

El valor **R₂** está influenciado por las variaciones locales de campo magnético que induce la sustancia de contraste por lo que depende básicamente del momento magnético del agente de contraste (**μ**), (expresado en Magnetones de Bohr). Dosis equimolares de dos sustancias de contraste con valores diferentes de **μ**, implicaran diferentes valores de **R₂**, siendo el efecto tanto mayor cuanto mayor sea el valor del momento magnético. Evidentemente la introducción de una sustancia de contraste implica una heterogeneidad magnética añadida sobre el núcleo de ¹H y, por tanto, un mayor efecto de desfase. Todo ocurre como si localmente el efecto del campo magnético se viese aumentado, es decir, que se aumenta el efecto de susceptibilidad magnética **χ**, con lo que el valor del momento magnético del contraste se determina por el cambio en la

susceptibilidad magnética que produce.

Es conveniente indicar los valores de \mathbf{R}_1 y \mathbf{R}_2 para cada agente de contraste. Si un agente lo elegimos para que en imágenes estándar \mathbf{T}_1 (\mathbf{T}_1 corto \Rightarrow alta señal) de una potenciación positiva, tiene que tener un \mathbf{R}_1 lo mas alto posible mientras que debemos elegir una secuencia de pulsos que minimice la influencia del \mathbf{R}_2 .

Capítulo 3

ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE IMÁGENES

Imagen Digital

Las imágenes digitales son una función $f(i,j)$ que representan la luminosidad de un objeto de forma discreta como valores de intensidad y coordenadas espaciales. En este sentido se entiende por una imagen digital a un segmento rectangular denominado matriz formado por un conjunto de elementos de matriz denominados píxel cuyo valor representa un nivel de gris para formar un objeto visual en dos dimensiones [8].

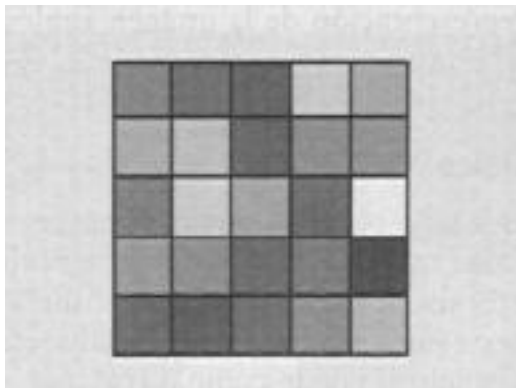


Figura 3.1 Matriz imagen

La figura 3.1 representa una matriz 5 x 5 lo que indica que la imagen está formada por 5 filas y 5 columnas para un total de 25 píxeles cada uno con un valor de gris determinado. El tamaño de la imagen y por consiguiente el tamaño del píxel juegan un papel importante en la

resolución de la imagen, cuanto mas grande sea la imagen y mas pequeño sea el tamaño del píxel la resolución de la imagen será mayor.

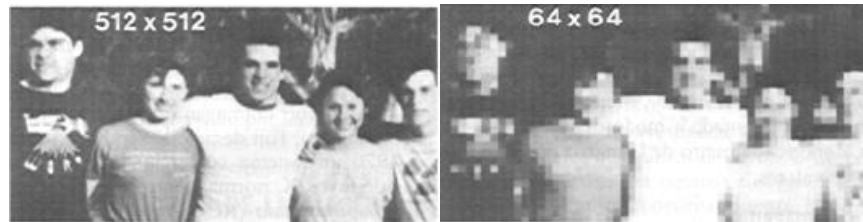


Figura 3.2 Resolución de la imagen

Segmentación de imágenes Médicas

Clásicamente, la segmentación de imágenes se define como la división de una imagen en regiones homogéneas con respecto a alguna característica como intensidad o una textura. Si el dominio de la imagen esta dado por I , entonces el problema de segmentación consiste en determinar el conjunto $S_k \subset I$ cuya unión es la imagen I completa [9].

$$I = \bigcup_{k=1}^K S_k$$

Ecuación 3.1 Conjunto de elementos que conforman una imagen segmentada

Los atributos básicos para la segmentación son la amplitud de luminosidad para el caso de

imágenes monocromáticas y los colores que la componen en el caso de imágenes a color [10]. Las imágenes médicas son monocromáticas basadas en escalas de grises. Existen diferentes métodos que son utilizados con la finalidad de segmentar, entre ellos los más comúnmente usados están: el establecimiento de umbrales, región creciente, métodos de agrupamiento, modelos de campos aleatorios de Markov, redes neuronales, modelos deformables, entre otros. En este capítulo haremos referencia al método utilizado en el presente trabajo, establecimiento de umbrales.

El establecimiento de umbrales es un método que busca segmentar imágenes escalares creando una partición binaria de las intensidades de las imágenes tratando de determinar un valor de intensidad, llamado umbral, que separa las clases deseadas. La segmentación se logra agrupando todos los píxeles con mayor intensidad al umbral en una clase, y todos los otros píxeles en otra clase [8]. En este sentido la umbralización se hace en base al nivel de gris de un píxel que sea distintivo entre los píxeles pertenecientes al tumor y los píxeles pertenecientes a tejido sano, por lo que aquellos píxeles cuyo nivel de intensidad es igual o mayor al píxel umbral serán agrupados y representados por el color blanco en la imagen binaria y aquellos píxeles cuyo nivel de intensidad sea menor al píxel umbral serán agrupados y representados por el color negro en la imagen binaria. De esta manera se identifica el tumor con la finalidad de obtener su borde.

Detección de Bordes

En general la detección de bordes se basa en la aplicación de un operador gradiente o lo que es lo mismo un operador de diferenciación ya que un píxel pertenece a un borde si se produce una variación brusca de niveles de grises con sus vecinos. Mientras más brusco sea el cambio es más fácil detectar el borde. La derivada en una función digital está definida como la variación de intensidad de los píxeles adyacentes a un píxel determinado [11]. La primera diferencia de la

función debe ser cero en zonas de intensidades constantes y diferente de cero en caso contrario, mientras que la segunda diferencia debe ser cero en zonas de intensidad constante y zonas donde la variación de la intensidad del píxel se comporte de manera lineal, es decir la pendiente de la curva (intensidad de píxel vs. píxel) es constante, y debe ser distinta de cero en la zona justo donde se produzca la variación de la intensidad del píxel.

Un ejemplo de operador gradiente es el operador de realce de bordes Laplaciano, el cual está basado en derivadas segundas.

$$\nabla^2 f(x, y) = \frac{\partial^2 f(x, y)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 f(x, y)}{\partial y^2}$$

Ecuación 3.2 Operador Laplaciano.

En el procesamiento de imágenes la discretización de este operador actúa detectando los cambios de intensidades entre pares de píxeles en la direcciones x e y.

$$L(i, j) = \nabla^2 p(i, j) = \Delta x^2 p(i, j) + \Delta y^2 p(i, j)$$

Ecuación 3.3 Discretización del operador Laplaciano.

En donde

$$\Delta x^2 = [p(i-1, j) - p(i, j)] - [p(i, j) - p(i+1, j)]$$

$$\Delta y^2 = [p(i, j+1) - p(i, j)] - [p(i, j) - p(i, j-1)]$$

Este operador calcula la diferencia entre el nivel de intensidad del píxel central y el promedio de los niveles de intensidad de los cuatro píxeles adyacentes en la dirección horizontal y vertical implementando una máscara (matriz) de tamaño 3 x 3 píxeles que recorre toda la imagen hasta cubrirla por completo haciendo los cálculos correspondientes a medida que se desplaza.

En este trabajo la detección de bordes se hace sobre una imagen binaria producto de la segmentación mediante el método del umbral, por lo tanto utilizar operadores gradiente para la detección de bordes puede dar resultados afectados por ruido. El método de detección de bordes Canny ofrece una alternativa para esta situación. El mecanismo de acción de este procedimiento es la utilización de dos umbrales de intensidad, lo que le permite discriminar en dos tipos los cambios de intensidad, un umbral inferior que corresponde a “bordes débiles” y un umbral superior que corresponde a “bordes fuertes”.

Este método hace uso de la primera diferencia ya que toma el valor de cero en todas las regiones donde no varía la intensidad y tiene un valor constante en toda la transición de intensidad. Por lo tanto un cambio de intensidad se manifiesta como un cambio brusco en la primera diferencia. En este caso se utiliza un gradiente que aplicado a una imagen $f(x,y)$ en un punto (x,y) se define como un vector como se muestra en la ecuación 3.4, [12].

$$G f(x, y) = \begin{bmatrix} G_x \\ G_y \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f(x, y)}{\partial x} \\ \frac{\partial f(x, y)}{\partial y} \end{bmatrix}$$

Ecuación 3.4 Vector en dirección del gradiente.

Siendo G un vector perpendicular al borde cuya dirección apunta en la misma dirección del máximo gradiente de $f(x,y)$ en el punto (x,y) cuya magnitud y dirección vienen dadas por:

$$|G| = \sqrt{G_x^2 + G_y^2}$$
$$\phi(x, y) = \tan^{-1}\left(\frac{G_y}{G_x}\right)$$

Ecuación 3.5 Magnitud y dirección del vector asociado al gradiente.

Con estas ecuaciones se determinan las imágenes salientes I_m e I_0 , imagen de magnitud y orientación del gradiente respectivamente. Si el valor de la magnitud del gradiente es menor que uno de sus píxeles vecinos en la dirección calculada con ecuación 3.5 se asigna el valor 0 a dicho píxel, de lo contrario se asigna valor 1.

La utilización de este método en general lleva consigo un procedimiento para el cierre del contorno debido a que muchas veces el borde queda abierto, y uno de los algoritmos utilizados para ese fin es llamado “bug following”, el cual se basa en la conexión que existe entre el píxel central de la máscara y sus vecinos inmediatos [13]. El mecanismo de acción del algoritmo es el recorrido del contorno en sentido de las agujas del reloj donde se revisan los valores de intensidad de los 4 píxeles inmediatos; los dos píxeles laterales, el superior y el inferior; realizando movimientos alrededor del píxel central hacia la derecha si hay transición de píxel blanco a píxel negro y hacia la izquierda si hay transición de píxel negro a píxel blanco.

En el presente trabajo se utilizó una modificación de este algoritmo haciendo uso de un código de cadena en el cual el movimiento del píxel central no está limitado a los 4 píxeles vecinos inmediatos sino que tiene 8 posibilidades como se muestra en la siguiente figura.

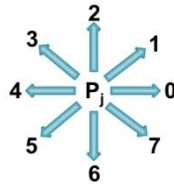


Figura 3.3 Posibilidades de movimiento del píxel central

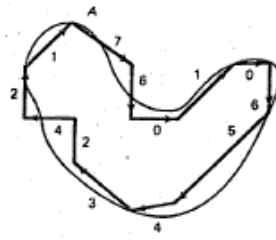


Figura 3.4 Ejecución del algoritmo cerrando el contorno

El hecho de que el píxel central tenga 8 posibilidades de movimiento se reducen las posibilidades de suavizar el borde, ajustándose a las irregularidades que presentan los tumores en su borde. El código del algoritmo utilizado para dicho fin se encuentra expuesto en el apéndice B.

Capítulo 4

ANTECEDENTES

Un fractal es un objeto geométrico cuya estructura básica, fragmentada o irregular, se repite a diferentes escalas. El término deriva del Latín Fractus que significa fracturado. Un objeto fractal posee las siguientes características: es demasiado irregular para ser descrito por la geometría clásica, posee detalle a cualquier escala de observación, su dimensión es fraccionaria, existe similitud entre detalles a gran escala y pequeña escala. Bajo esta definición el concepto de longitud no está claramente definido. La dimensión Fractal nos indica de qué forma o en que medida una línea fractal llena una porción de plano. Sabemos que en geometría clásica un segmento tiene dimensión uno, un círculo tiene dimensión dos y una esfera tiene dimensión tres, mientras que la dimensión de un objeto fractal es fraccionaria.

El crecimiento tumoral es un proceso complicado que puede ser descrito mediante el estudio de su comportamiento dinámico y morfológico a través de monitorear la variación del volumen y la superficie del tumor a través del tiempo; lo cual proporciona elementos para la elaboración de un modelo de crecimiento tumoral que depende de la tasa proliferación de células tumorales y su extensión en el tejido huésped [15]. La continua búsqueda de los mecanismos de desarrollo de los tumores se ha enfocado en el estudio de los cambios moleculares acotando el fenotipo de malignidad de lesión a nivel celular.

El estudio del contorno de los objetos puede proporcionar información importante acerca de su comportamiento dinámico, y en el caso de los tumores, las características del borde permite la realización de análisis de escalamiento para determinar parámetros propios de objetos de naturaleza fractal. Análisis de escalamientos en Física son aquellos que permiten estudiar la

variación de las propiedades de un sistema físico en función de la escala, en este caso como varían las propiedades del contorno del tumor con respecto a la longitud del borde. Exponentes críticos pueden ser definidos en función de la simetría espacial y temporal de la evolución de los tumores los cuales permiten la caracterización de la dinámica de crecimiento de los mismos [15].

El desarrollo de muchos sistemas con interfaces rugosas ha sido descrito mediante análisis de escalamiento para determinar su geometría fractal. La forma del perfil del tumor permite clasificar al tipo de tumor de acuerdo a su geometría y su dinámica [14], permitiendo determinar el número y tipos de células que proliferan en la superficie de la lesión.

En estudios anteriores (Brú et al., 1998) han sugerido un modelo matemático el cual describe este comportamiento, mediante la obtención de exponentes críticos referentes a la forma del contorno, la evolución en el tiempo y la rugosidad del tumor. La base de estos estudios radica en el hecho que los tumores presentan estructuras que pertenecen a la familia de las geometrías fractales, lo que permite, estudiando sus propiedades, describir el comportamiento dinámico del tumor utilizando análisis de escalamiento. Tumores cultivados in vitro fueron estudiados con la finalidad de analizar su comportamiento dinámico y morfológico mediante análisis de escalamiento que permiten obtener parámetros característicos [14].

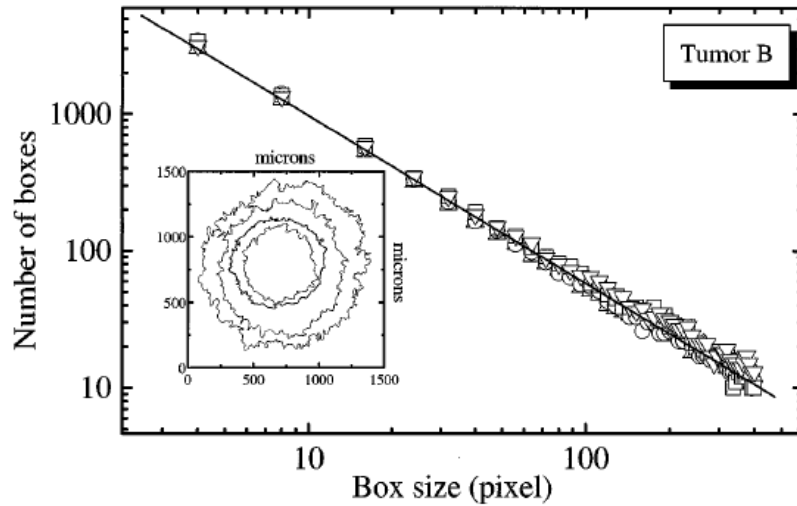


Figura 4.1 Análisis de escalamiento para el tumor B en tiempos diferentes. Brú et al., 1998

La figura 4.1 muestra el cálculo de la dimensión fractal mediante el método de conteo de cajas donde cada figura representa un tiempo diferente. Los triángulos representan la medida inicial (0 horas), los círculos la medida a 21 horas, los rectángulos la medida a 29 horas y los triángulos invertidos la medida a 52 horas [14]. El valor obtenido para la dimensión fractal fue de $D_f = 1,21 \pm 0,05$. El mismo análisis fue hecho para los otros tres tumores resultados similares que entran dentro del error.

Para describir el parámetro que caracteriza la rugosidad del contorno del tumor es necesario calcular la fluctuación del radio entre cada punto que pertenece al contorno del tumor y el promedio del radio, respecto al centro de masa.

$$w(l, t) = \left\{ \frac{1}{l} \sum_{r_i \in l} [r_i(t) - \langle r_i \rangle_l]^2 \right\}^{1/2}$$

Ecuación 4.1 Fluctuación entre la distancia de cada punto al centro de masa y el promedio del radio del tumor.

Donde $\langle r_i \rangle_l$ es el promedio local del radio en función de la longitud de arco l y $\langle r_i \rangle_L$ es el promedio sobre todo el sistema respecto al centro de masa.

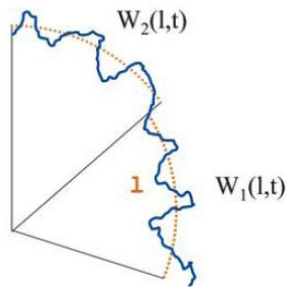


Figura 4.2 Representación de la fluctuación del radio respecto al centro de masa

Esta función de fluctuación muestra un comportamiento de escalamiento [14].

$$w(l, t) = \begin{cases} t^\beta & \rightarrow t \ll t_s \\ t^\alpha & \rightarrow t \gg t_s \end{cases}$$

Ecuación 4.2 Aproximación del valor $w(l, t)$ dependiendo de t_s

Donde α es el exponente de rugosidad, β es el exponente de crecimiento y son dependientes de t_s que es el tiempo de saturación, el exponente dinámico viene dado por $z = \alpha/\beta$.

Cuando $w(l,t)$ difiere de $w(L,t)$ se puede definir α_{loc} y α como parámetro de rugosidad local y global respectivamente.

$$w(l,t) \approx l^{\alpha_{loc}}, \quad w(L,t) \approx L^{\alpha}$$

Ecuación 4.3 Estimación del valor de α_{loc} y α respectivamente.

Como resultado de aplicar este tipo de análisis a este tipo de tumor Brú et al. 1998, obtuvieron que $\alpha_{loc} = 0,87 \pm 0,05$ derivado de la graficación de $w(l,t)$ en función de l en escala LogLog como muestra la figura 4.3 [14]. Donde se puede notar que $D_f + \alpha_{loc} = 2,08 \pm 0,10$ entrando en acuerdo con la geometría euclidiana que establece que es un problema de 2 dimensiones. La demostración de esta propiedad se encuentra explicada en [20].

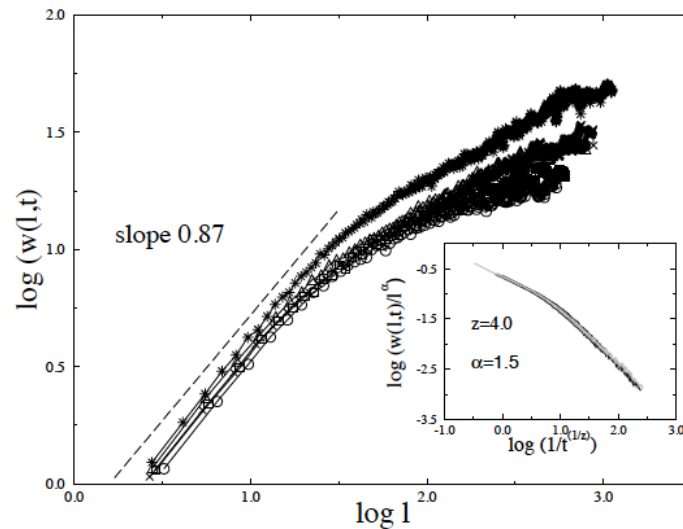


Figura 4.3 Exponente de rugosidad local medido a diferentes tiempos. Brú et al., 1998

En el año 2003 A. Brú y colaboradores en su trabajo **The Universal Dynamics of Tumor Growth** realizaron análisis de escalamiento a colonias provenientes de 15 líneas celulares creciendo *in Vitro* y 16 tipos de tumores desarrollándose *in vivo* con la finalidad de analizar sus propiedades fractales. Al igual que en trabajo anterior (Brú et al., 1998) las colonias celulares se desarrollaron en capsulas de petri en un medio mínimo y complementado con los nutrientes necesarios para su crecimiento y mantenimiento, donde durante su crecimiento se tomaron fotografías de manera de evidenciar su evolución en el tiempo.

En cuanto a los tumores *in vivo* el procedimiento fue extraer quirúrgicamente una porción de tejido de tumores humanos del Hospital Clínico San Carlos (Madrid España). Estas muestras fueron sometidas a un procedimiento especial donde se agrego a cada muestra Ki67 (Brú et al., 2003) con la finalidad de resaltar la actividad celular en la muestra.

Cell line	Type	Origin	d_f	α_{loc}	α_{glob}	β	z	β^*	Growth rate ($\mu\text{m/h}$)
HT-29	Colon adenocarcinoma	Human	1.13	0.91	1.51	0.38	3.9	0.15	1.93
HT-29 M6	Mucus secreting HT-29 cells	Human	1.12	0.91	1.47	0.37	3.9	0.14	1.85
C-33 ^a	Cervix carcinoma	Human	1.25	0.89	1.48	0.36	4.1	0.14	6.40
Saos-2	Osteosarcoma	Human	1.34	0.92	1.50	0.37	4.0	0.14	0.94
AT5	Primary human foreskin fibroblasts	Human	1.23	0.91	1.48	0.37	4.0	0.14	8.72
HeLa	Cervix carcinoma	Human	1.30	0.90	1.47	0.39	3.7	0.15	1.34
3T3	Mouse fibroblasts	Animal	1.20	0.90	1.51	0.37	4.0	0.15	1.10
3T3 K-ras	Transformed mouse fibroblasts	Animal	1.32	0.91	1.52	0.39	3.8	0.16	1.89
3T3 V-src	Transformed mouse fibroblasts	Animal	1.34	0.90	1.50	0.38	3.9	0.15	1.35
VERO C	African green monkey kidney cells	Animal	1.18	0.92	1.50	0.38	3.9	0.15	5.10
Car B	Mouse spindle carcinoma	Animal	1.20	0.93	1.51	0.37	4.1	0.14	2.06
MCA3D	Mouse keratinocytes	Animal	1.09	0.89	1.52	0.39	3.9	0.16	3.73
Mv1Lu	Mink, lung epithelial cells	Animal	1.23	0.90	1.52	0.36	4.2	0.15	11.50
B16	Mouse melanoma	Animal	1.13	0.93	1.55	0.37	4.2	0.13	5.83
C6	Rat astrocytoma	Animal	1.21	0.91	1.49	0.37	4.0	0.14	2.90

Tabla 4.1 Líneas celulares cultivadas in vitro Brú et al., 2003

Type	Origin	d_f	α_{loc}	α_{glob}
Colorectal adenocarcinoma (protruded)	Human	1.29	0.90	1.57
Colorectal adenocarcinoma (excavated)	Human	1.17	0.89	1.39
Thyroid carcinoma	Human	1.05	0.90	1.34
Melanoma	Human	1.35	0.78	1.40
Lung epidermoid carcinoma	Human	1.19	0.94	1.40
Mammary adenocarcinoma	Human	1.31	0.89	1.41
Mammary nodal metastases	Human	1.31	0.89	1.43
Melanoma nodal metastases	Human	1.06	0.89	1.42
Gallbladder adenocarcinoma	Human	1.27	0.95	1.37
Basocellular carcinoma	Human	1.25	0.93	1.45
Colorectal adenoma	Human	1.10	0.95	1.53
Gastric adenocarcinoma	Human	1.21	0.95	1.33
Vocal chord epidermoid	Human	1.23	0.93	1.42
Esophagus adenocarcinoma	Human	1.20	0.91	1.30
FibroEhrlicht	Animal	1.27	0.94	1.47
Colon adenocarcinoma	Animal	1.19	0.91	1.43

Tabla 4.2 Tumores humanos y animales Brú et al., 2003

Las tablas 4.1 y 4.2 muestran los resultados obtenidos para cada caso donde la dimensión fractal parece no depender exactamente de las características morfológicas de la lesión debido a

que los valores varían en un rango de 1,05 a 1,30. Estas diferencias pueden deberse al método experimental (*in vivo e in Vitro*) [15] o las condiciones específicas del cultivo o el proceso de crecimiento.

Quintana et al., 2007 [16, 17] evalúan el contorno irregular que presentan, en general, los tumores, realizando análisis de escalamiento y procedimientos de segmentación de imágenes para definir las zonas activas del tumor y su contorno, determinando así las propiedades fractales del tumor y exponentes críticos relacionados con su dinámica de crecimiento con la finalidad de encontrar un vínculo entre el tipo de tumor (benigno y maligno) y estos parámetros. Los estudios fueron realizados con imágenes de resonancia magnética de tumores cerebrales y biopsia para la clasificación del tejido y usarla como referencia del estadio del tumor. Los resultados obtenidos demuestran que las propiedades fractales pueden ser obtenidas mediante el análisis de imágenes médicas, y presentan una correlación significativa con el tipo de tumor, hallando valores característicos del contorno del tumor que indican benignidad o malignidad del mismo.

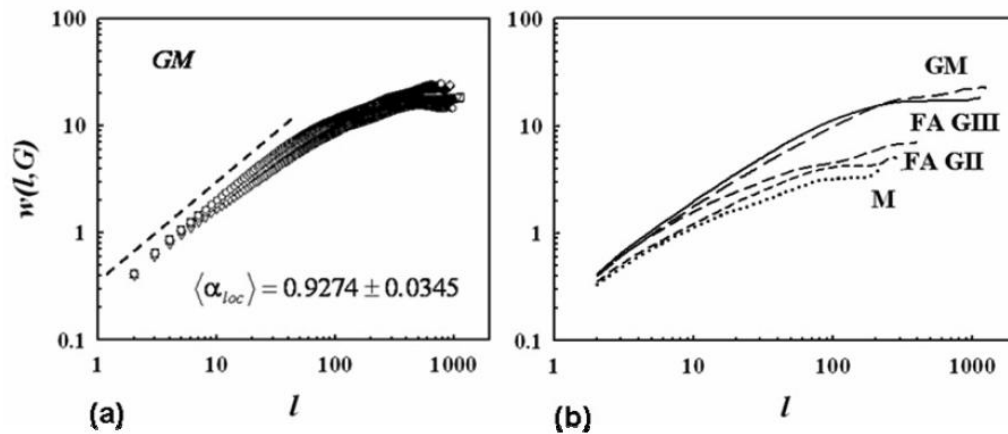


Figura 4.4 (a) Análisis de escalamiento para un Glioblastoma Multiforme. (b) Análisis de escalamiento para diferentes tumores. Quintana et al., 2007

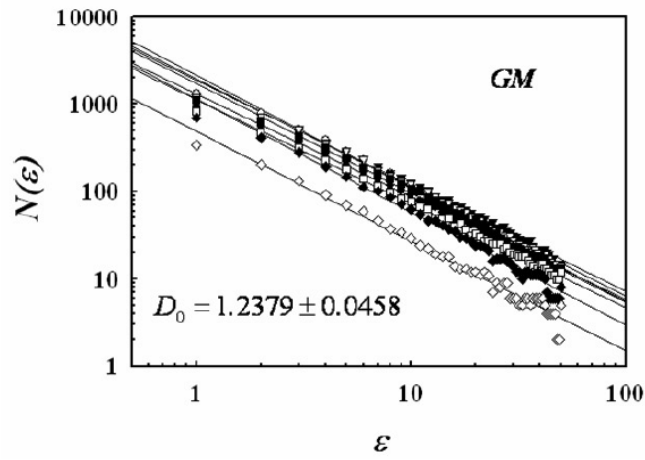


Figura 4.5 Método de conteo de cajas para determinar la dimensión fractal. Quintana et al., 2007

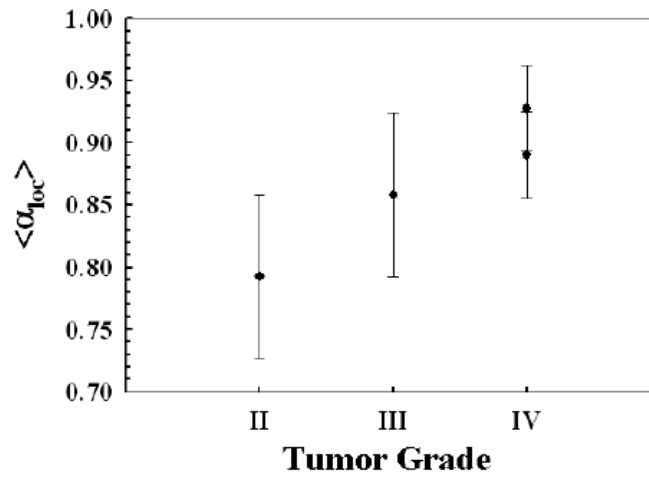


Figura 4.6 Correlación entre α_{loc} (exponente de rugosidad local) en función del grado de malignidad. Quintana et al., 2007

Procedimiento experimental

Búsqueda y selección de imágenes

Para realización de este proyecto de investigación fue necesario contar con imágenes de Resonancia Magnética de pacientes que para el momento de la obtención de imágenes no hayan experimentado algún tipo de tratamiento que pudiesen alterar la características iniciales del tumor. Es por ello que se realizó una búsqueda profunda y una selección de imágenes funcionales para el fin de este trabajo.

Gracias al servicio de Radioterapia Curve La Floresta y La Trinidad fue posible la obtención de imágenes de pacientes con tumores cerebrales. La búsqueda fundamental se basó en Astrocitomas de todos los grados posibles, sin embargo la investigación no se limitó al análisis de los Astrocitomas sino que también se incluyeron otras lesiones tumorales tales como los Meningiomas.

Con respecto a los Astrocitomas nos encontramos con una base de datos que comprendía 22 pacientes incluyendo los grados I, II, III, IV Glioblastoma Multiforme (GBM). 8 GBM, 5 Astrocitomas grado III, 3 Astrocitomas grado II, 6 Astrocitomas grado I; de los cuales no todas la imágenes fueron útiles para la investigación por razones que serán explicadas mas adelante.

Astrocitoma grado I	6 Pacientes	1 Paciente utilizado
Astrocitoma grado II	3 Pacientes	2 Pacientes utilizados
Astrocitoma grado III	5 Pacientes	2 Pacientes utilizados
Astrocitoma grado IV	8 Pacientes	3 Pacientes utilizados

Tabla 4.3 Cantidad de pacientes con Astrocitoma analizados para la investigación

La selección de las imágenes se hizo de acuerdo a varios criterios tales como calidad de la imagen, identificación de la lesión en la imagen, acumulación del contraste en la lesión, posesión de la imagen con contraste y sin contraste, verificación de precisión de los cortes entre las imágenes con contraste y sin contraste, es decir, verificar que cada corte tomográfico en la imagen con contraste corresponda al mismo corte en la imagen sin contraste.

La calidad de la imagen es un factor crítico para llevar a cabo esta investigación debido a que de la resolución va a depender la precisión y exactitud de los valores obtenidos. En algunos casos la resolución de la imagen no fue óptima por lo que se descartaron varias de las imágenes por esa razón. Esta deficiencia en la resolución de la imagen pudo deberse a movimientos del paciente dentro del Resonador Magnético ocasionando ruido en la imagen. La situación en donde la resolución de la imagen es baja representa un problema porque la definición de la frontera del tumor es difícil. La figura 4.7 muestra un ejemplo de un paciente que no es útil para esta investigación debido a la baja resolución y calidad de la imagen.



Figura 4.7 Imagen de baja resolución

Otro factor importante es la correspondencia de los cortes en las imágenes con contraste y sin contraste, ver figura 4.8, ya que el método de segmentación que se utilizó para determinar el

borde del tumor hace uso de ambas imágenes y para tener certeza de obtener un borde representativo de la lesión ambas imágenes deben estar ubicadas en el mismo plano (mas detalle ver metodología de la segmentación).

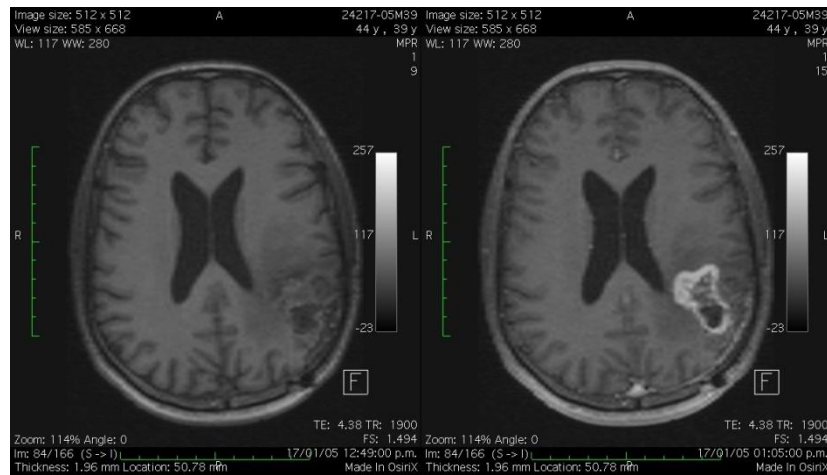


Figura 4.8 Correspondencia de las imágenes con y sin contraste

Imágenes de pacientes que hayan recibido algún tipo de tratamiento no son útiles porque la lesión puede sufrir cambios en las características iniciales o no estar tras haber experimentado una resección parcial. La figura 4.9 muestra un Astrocitoma grado III que fue reseñado quirúrgicamente.

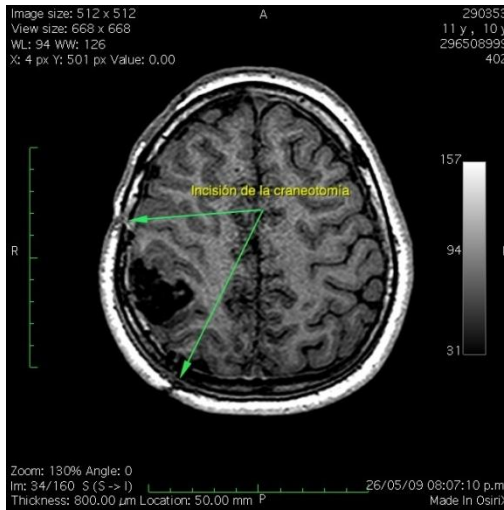


Figura 4.9 Craneotomía

Procedimiento de Segmentación de imágenes y detección de bordes

Una vez seleccionadas las imágenes a utilizar, se hizo uso del ambiente Matlab para hacer la segmentación de la imagen y determinar el borde del tumor, con el cual se hacen los cálculos referentes a los parámetros buscados.

En primer lugar el algoritmo procesa la imagen con y sin contraste definiendo sus matrices respectivas, mostrando la imagen con contraste para establecer una región de interés (ROI por sus siglas en inglés) acotando el cálculo a las dimensiones del tumor, el ROI se hace directamente en la imagen con contraste ya que es donde se puede distinguir la lesión como se observa en la figura 4.10

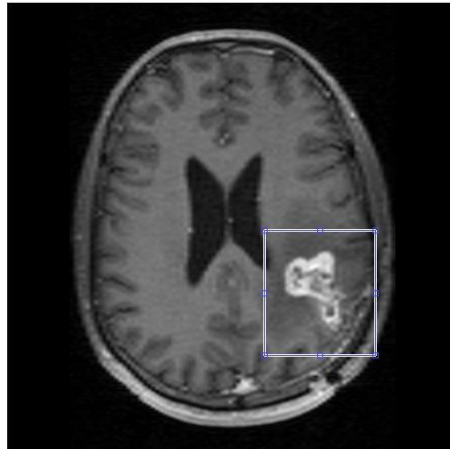


Figura 4.10 Región de interés

Una vez seleccionado el ROI se definen dos matrices imagen nuevas en función de las coordenadas del ROI tanto en la imagen con contraste como en la imagen sin contraste. Es importante destacar que las matrices imagen deben tener el mismo tamaño [M, N].

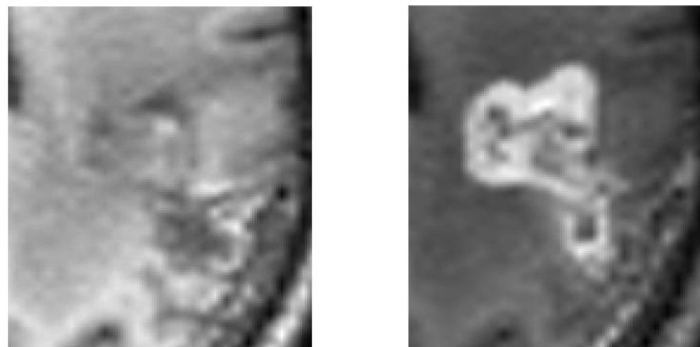


Figura 4.11 Matrices imagen del ROI sin y con contraste respectivamente

Seguidamente estas matrices se sustraen con la finalidad de obtener una imagen que contenga información acerca de la captación de contraste y así distinguir con mayor claridad el borde de la lesión como se muestra en la figura 4.12. Cabe resaltar que al sustraer la imagen con contraste menos la imagen sin contraste lo que se esta haciendo es sustraer los valores de los niveles de gris de los píxeles de las imágenes.

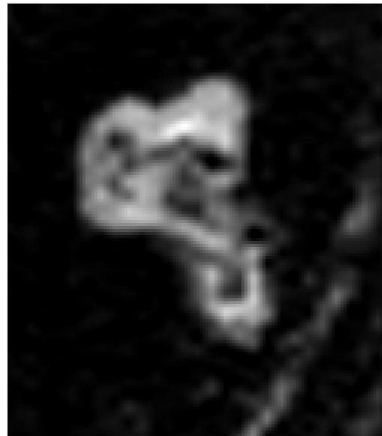


Figura 4.12 Sustracción de las imágenes con y sin contraste

Sobre la imagen resultante de la sustracción se hace la segmentación mediante el método del umbral para obtener una imagen binaria donde lo blanco represente tumor y lo negro tejido no tumoral. La idea de este método de segmentación es seleccionar un píxel en función de su nivel de gris al cual lo llamamos umbral de manera que los píxeles que tengan un nivel de gris mayor al umbral estarán representados por el color blanco en la imagen binaria y los píxeles que tengan un nivel de gris menor al umbral estarán representados por el color negro en la imagen binaria.

Se estableció un criterio de segmentación para estandarizar el método el cual consiste en seleccionar 10 píxeles umbral partiendo del píxel medio entre el píxel de mayor intensidad en la imagen y el de menor intensidad en la imagen, los otros 9 píxeles umbrales se toman hacia niveles de gris menos intensos que el píxel medio. La idea de hacer este procedimiento de seleccionar varios píxeles es tomar en cuenta que para ciertos píxeles la imagen binaria no define la frontera del tumor y es por eso que tenemos que tomar un rango de valores de píxel para el cálculo del α_{loc} tomando al final un promedio de valores de α_{loc} (mas detalles ver procedimiento del cálculo de α_{loc}).



Figura 4.13 Segmentación de la imagen

Una vez segmentada la imagen el paso siguiente es determinar la frontera del tumor. Para ello se diseñó un algoritmo que se rige mediante un código de cadena basado en la interconexión entre los píxeles. La idea fundamental es seleccionar un píxel que recorra el borde del tumor para encontrar los píxeles ubicados en la periferia.

Se define una matriz 3 X 3 para identificar el píxel que recorre el borde del tumor; éste tiene 8 posibilidades de movimiento como se muestra en la figura 4.14

3	2	1
4	P_j	0
5	6	7

Figura 4.14 Matriz 3 X 3 para el píxel de recorrido

El criterio de desplazamiento del píxel central se basa en conocer los valores de los píxeles vecinos inmediatos, el cual está restringido por la cantidad de píxel blancos alrededor de P_j , no puede tener más de dos píxeles blancos como vecinos inmediatos. Esto garantiza P_j se mueva por los píxeles pertenecientes a la periferia. Otra restricción impuesta al algoritmo es que una vez hecho un recorrido en un sentido se le está prohibido regresarse por el mismo camino. El sentido de recorrido privilegiado es en el sentido de las agujas del reloj; si la posición 0 no cumple con las restricciones pasa a la posición 1, y así sucesivamente. Esto logra ubicar los píxeles del borde del tumor.



Figura 4.15 Detección del borde

Debido a que se seleccionan varios píxel umbral, se pueden aceptar los bordes correspondientes a ese umbral o no. El criterio de aceptación depende de que el borde sea cerrado y pertenezca al tumor. En algunos casos el borde no se cierra y eso es debido a las restricciones impuestas al algoritmo como se muestra en la figura 4.16

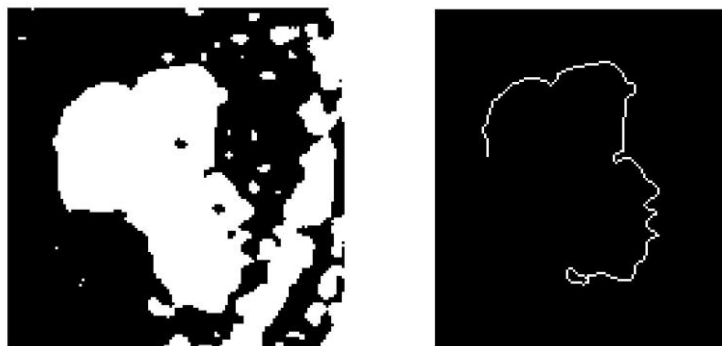


Figura 4.16 Borde no aceptado

Cálculo del exponente de Rugosidad α_{loc}

Según la ecuación 4.3 el α_{loc} es un exponente que relaciona la longitud de arco del borde (l) con el parámetro de fluctuación del radio $w(l,t)$ a lo largo de cada longitud de arco que rodea al tumor.

$$w(l,t) \approx l^{\alpha_{loc}}$$

Ecuación 4.3

El algoritmo que se utilizó en este trabajo está diseñado para calcular el centro de masa del borde seleccionado y los valores de $w(l,t)$, haciendo uso de la ecuación 4.1, suponiendo longitudes de arcos superpuestos, es decir, se toma en cuenta la longitud de arco mas pequeña posible y a partir de ésta se aumenta la longitud de arco agregando un píxel cada vez. Este procedimiento se realiza para cada borde resultante de cada píxel umbral si cumple con los criterios de aceptación.

Haciendo una regresión lineal de primer orden cuya variable independiente es $X = \log(l)$ y la variable dependiente es $Y = \log(w(l,t))$ se obtiene una expresión lineal donde el coeficiente que acompaña a la X es el valor del exponente de rugosidad α_{loc} . Una vez calculado los valores antes mencionados se imprime en pantalla el valor promedio con su desviación estándar, máximo valor y mínimo valor de α_{loc} encontrado así como también el máximo valor, valor promedio y valor mínimo de intensidad de píxel encontrado en la imagen de la sustracción.

Se aceptaron valores de α_{loc} cuando el contorno era suficientemente largo sobre los 10 umbrales, y cuando el coeficiente de correlación r^2 era de 0.99 o superior

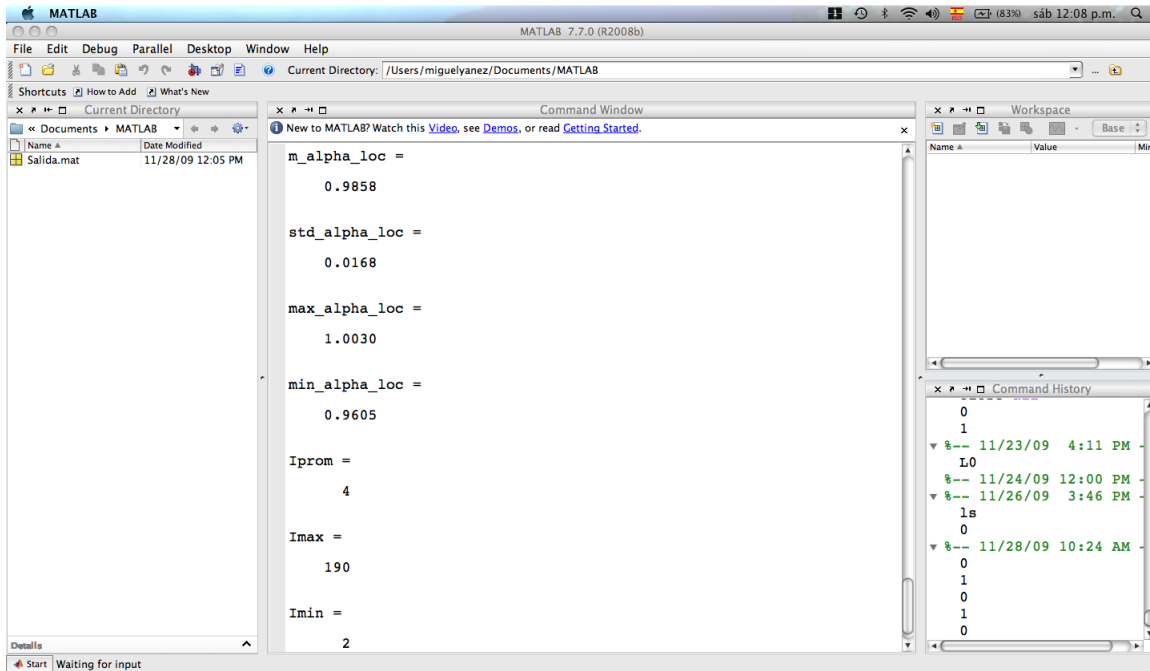


Figura 4.17 Impresión en pantalla del valor promedio con su desviación estándar, máximo valor y mínimo valor de α_{loc}

Cabe resaltar que lo anteriormente descrito funciona para un corte tomográfico dado. Las dimensiones del tumor abarcan varios cortes, por lo que este procedimiento debe realizarse para cada corte que contenga al tumor en las direcciones disponibles (axial, coronal, sagital).

Capítulo 5

RESULTADOS Y DISCUSIONES

Para el desarrollo de este trabajo de investigación imágenes de Resonancia Magnética de 8 pacientes en total fueron estudiados con la finalidad de encontrar parámetros característicos del borde del tumor de cada uno.

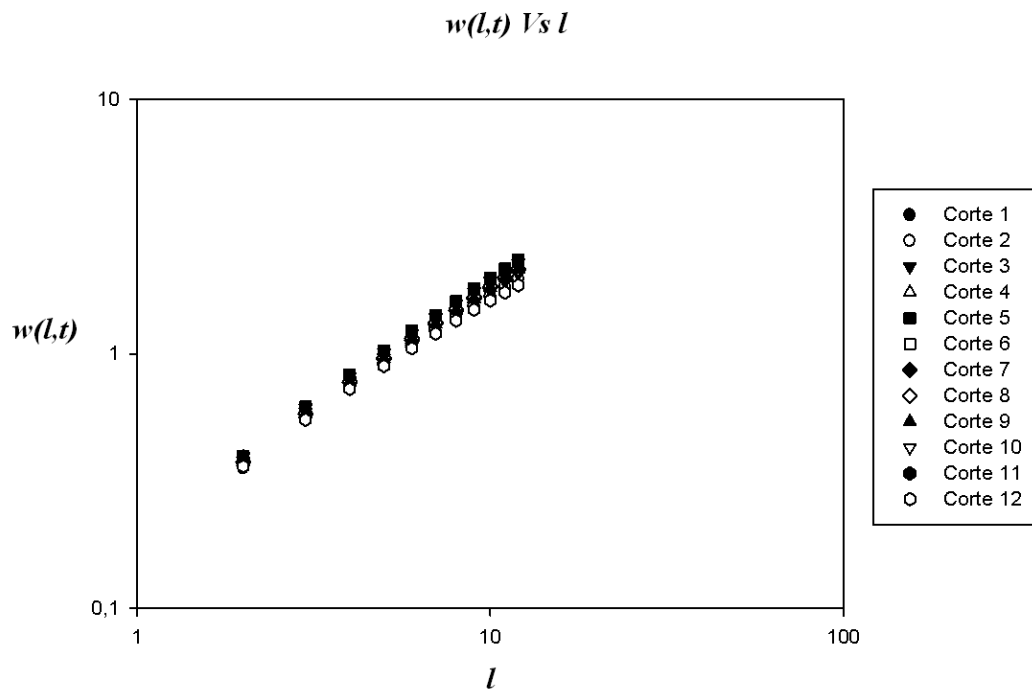


Figura 5.1 $w(l,t)$ vs. l para un GBM

De acuerdo a la ecuación 4.3 la fluctuación del radio $w(l,t)$ tiene relación con la longitud

de arco l de forma exponencial. La figura 5.1 muestra el comportamiento de $w(l,t)$ en función de la longitud de arco en escala logarítmica de un paciente con un Astrocitoma grado IV (GBM) para varios cortes en la dirección axial del paciente. En el capítulo IV se muestra que aplicando el logaritmo en ambos lados de la ecuación se obtiene una función lineal cuya pendiente es el valor del exponente de rugosidad α_{loc} . Estos resultados fueron obtenidos del cálculo de $w(l,t)$ en función de la longitud de arco guardando los datos obtenidos en una hoja de cálculo para poder hacer el gráfico correspondiente. Es notable que en escala logarítmica la función resultante sea lineal ya que la curva muestra una tendencia lineal formando una recta. De igual manera sucede con un Astrocitoma grado III como lo muestra la figura 5.2

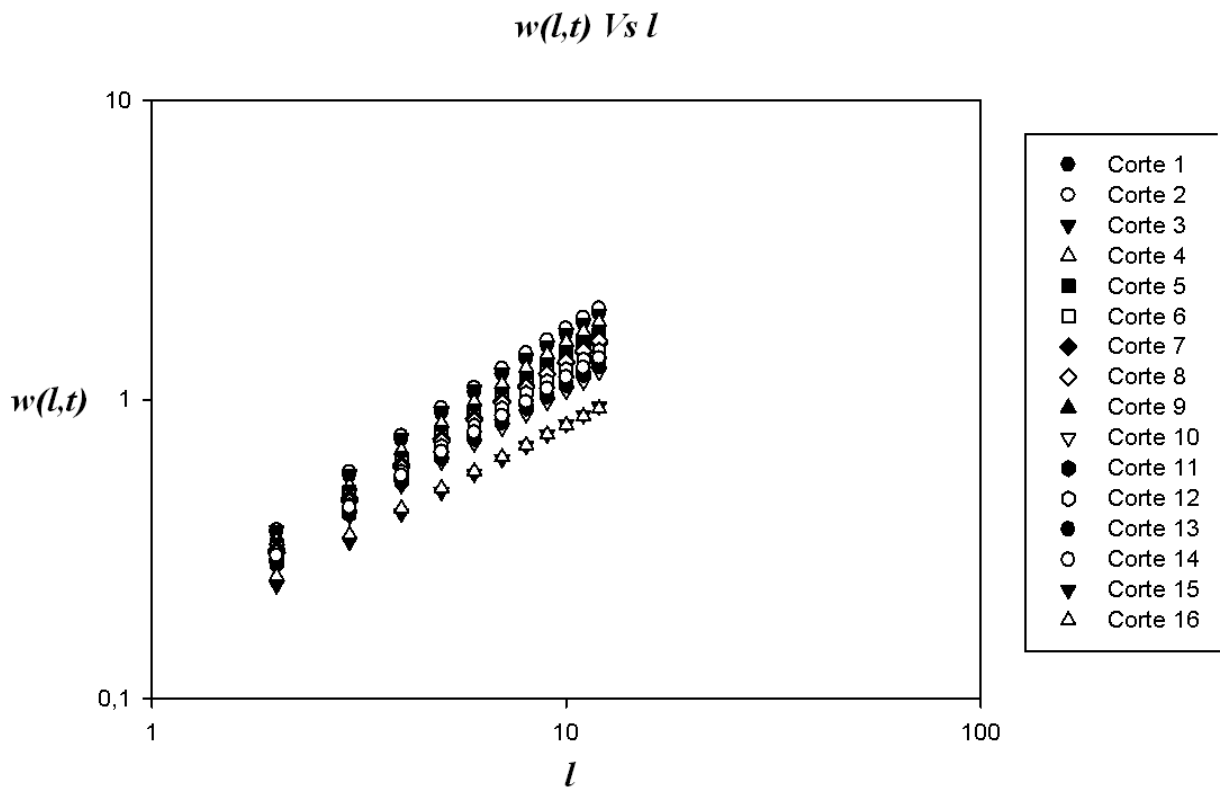


Figura 5.2 $w(l,t)$ vs. l para un Astrocitoma Grado III

A diferencia de la gráfica obtenida para el GBM, los resultados obtenidos para el Astrocitoma grado III (figura 5.2) muestran una diferencia entre los valores de $w(l,t)$ para cada corte y esto sugiere una diferencia para el valor del exponente de rugosidad α_{loc} en cada corte. Lo que sugiere que el tumor es heterogéneo en su superficie y que el valor de α_{loc} no se mantiene constante para todos los cortes que contiene la lesión.

Los valores de α_{loc} obtenidos tomando en cuenta todos los cortes que contiene a la lesión \pm su desviación estándar son los siguientes:

	Exponente de Rugosidad α_{loc} para GBM		
	Axial	Coronal	Sagital
Paciente 1	$0,93 \pm 0,04$	$0,89 \pm 0,03$	-
Paciente 2	$0,94 \pm 0,02$	$0,90 \pm 0,08$	-
Paciente 3	$0,96 \pm 0,03$	$0,92 \pm 0,02$	-

Tabla 5.4 α_{loc} para GBM

	Exponente de Rugosidad α_{loc} para Astrocitoma grado III		
	Axial	Coronal	Sagital
Paciente 1	$0,93 \pm 0,02$	-	-
Paciente 2	$0,89 \pm 0,04$	$0,89 \pm 0,02$	$0,94 \pm 0,03$

Tabla 5.5 α_{loc} para Astrocitoma grado III

Exponente de Rugosidad α_{loc} para Astrocitoma grado II			
	Axial	Coronal	Sagital
Paciente 1	$0,79 \pm 0,02$	-	-
Paciente 2	$0,80 \pm 0,07$	$0,83 \pm 0,05$	-

Tabla 5.6 α_{loc} para Astrocitoma grado II

Exponente de Rugosidad α_{loc} para Astrocitoma grado I			
	Axial	Coronal	Sagital
Paciente 1	$0,78 \pm 0,1$	$0,79 \pm 0,07$	-

Tabla5.7 α_{loc} para Astrocitoma grado I

Las tablas 5.1, 5.2, 5.3 y 5.4 muestran los resultados del cálculo del valor promedio α_{loc} para cada paciente según los planos axial, coronal y sagital. De los pacientes estudiados algunos de ellos poseen imágenes en los tres planos mientras que otros poseen imágenes solo en dos planos e incluso en un solo plano. Cabe resaltar que existen programas capaces de hacer una reconstrucción para obtener las imágenes en cualquiera de las tres direcciones a partir de cualquier plano tomográfico, como lo es Osirix versión 3.3 para Mac. En este trabajo solamente se analizaron las imágenes en los planos tomográficos en los que fue hecho el estudio de Resonancia Magnética de manera de garantizar la fidelidad de la información presente en las imágenes y no desvirtuarla mediante algún proceso numérico de reconstrucción.

Las tablas antes mencionadas revelan el hecho de que el tumor no solamente es inhomogéneo en cuanto al corte sino que también es anisotrópico según se varía el plano tomográfico estudiado. Pues es de esperarse que si existe una diferencia en el valor de α_{loc} entre cortes de un solo plano, no tiene que mantenerse constante si se cambia el plano de estudio.

A continuación se muestran gráficos en relación al valor de α_{loc} para cada tipo de tumor en función del corte.

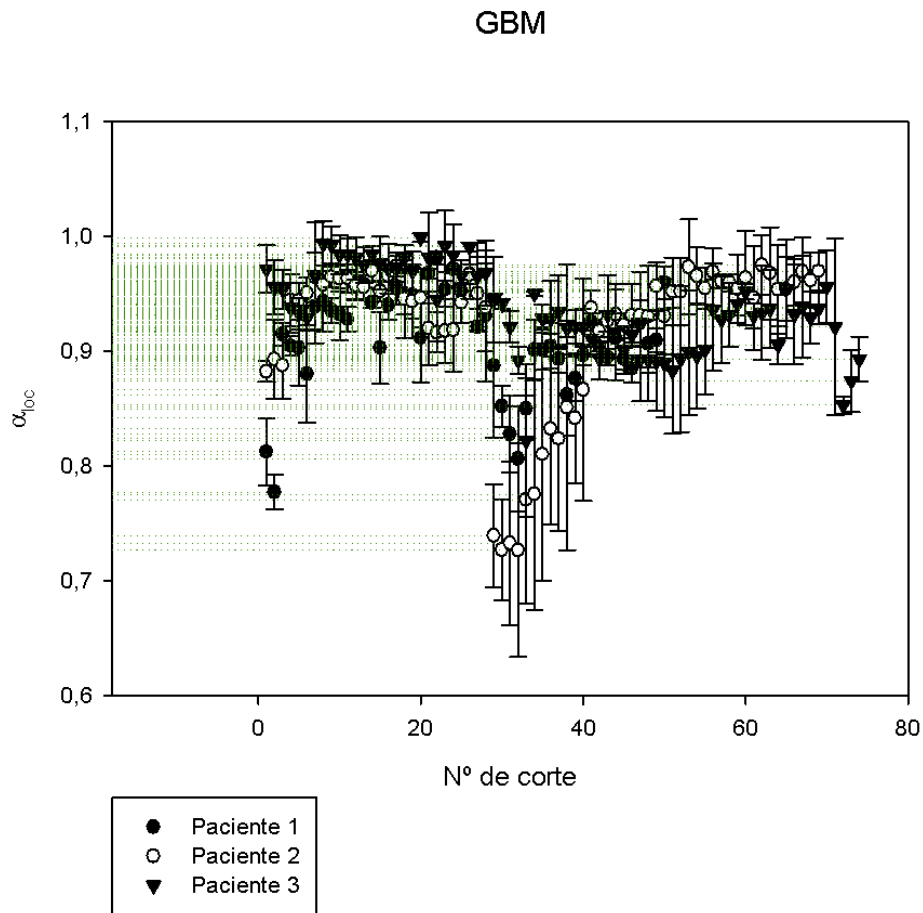


Figura 5.3 Valor de α_{loc} para cada paciente en función del corte tomográfico

Astrocitoma Grado III

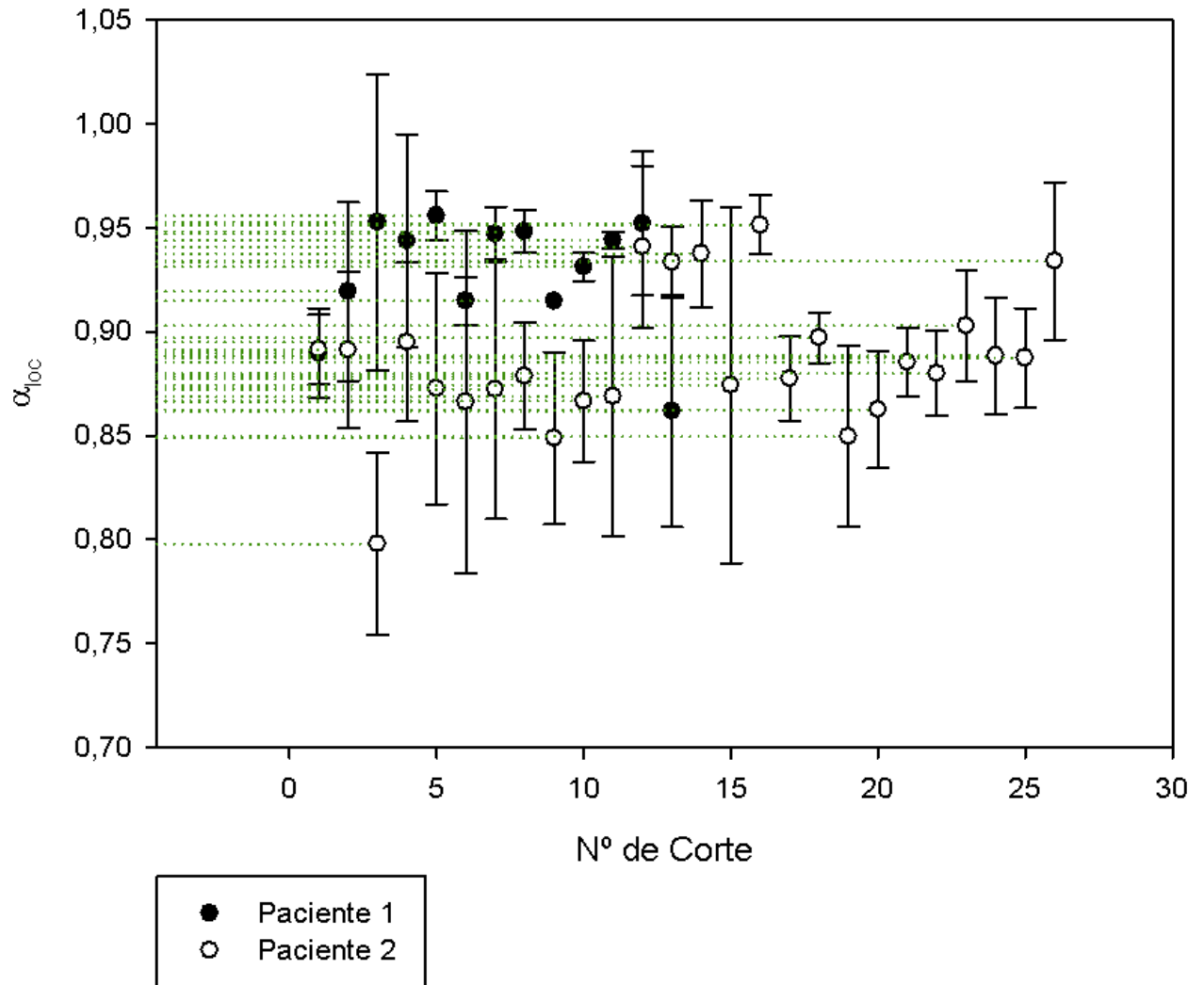


Figura 5.4 Valor de α_{loc} para cada paciente en función del corte tomográfico

Astrocitoma Grado II

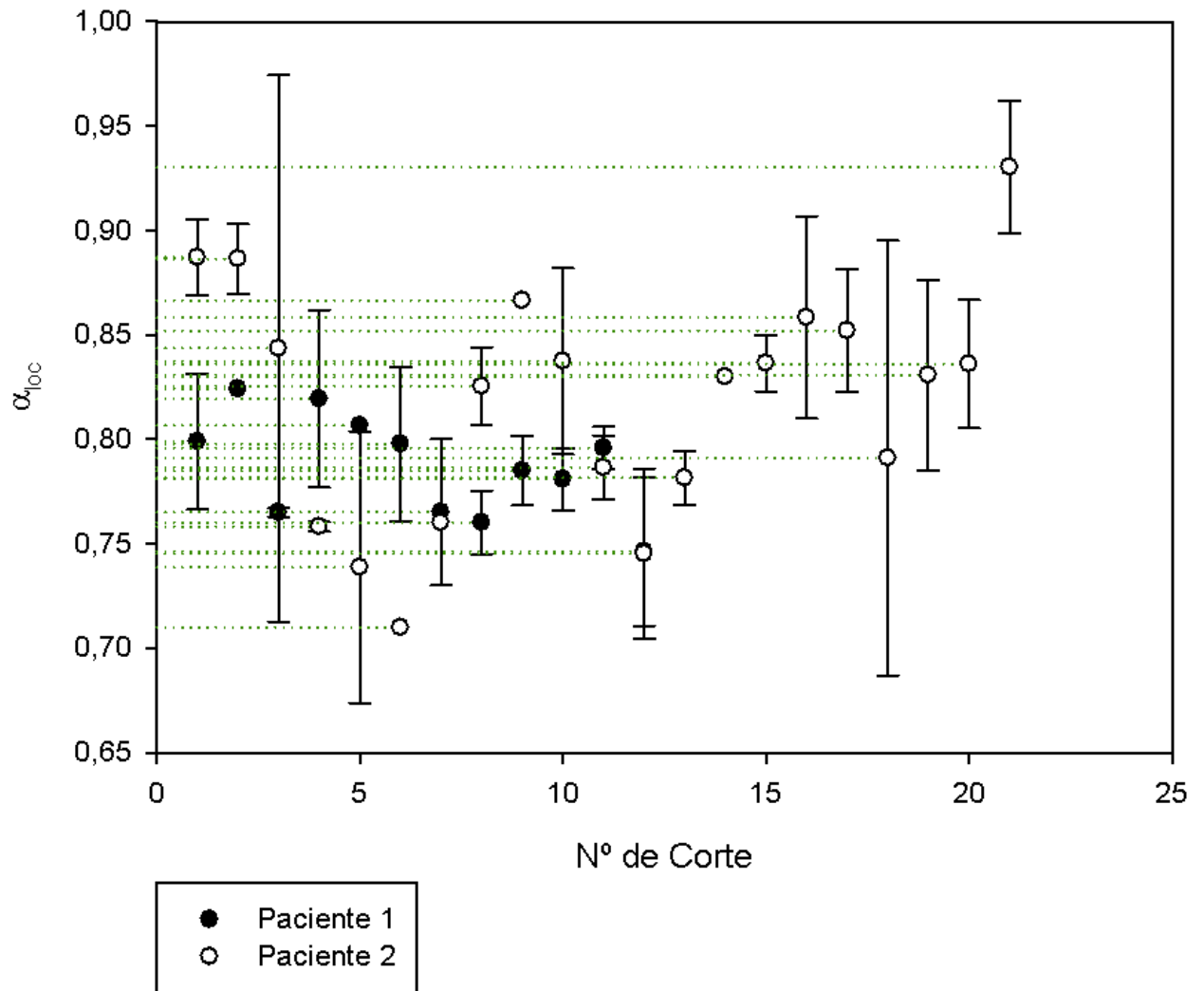


Figura 5.5 Valor de α_{loc} para cada paciente en función del corte tomográfico

Astrocitoma Grado I

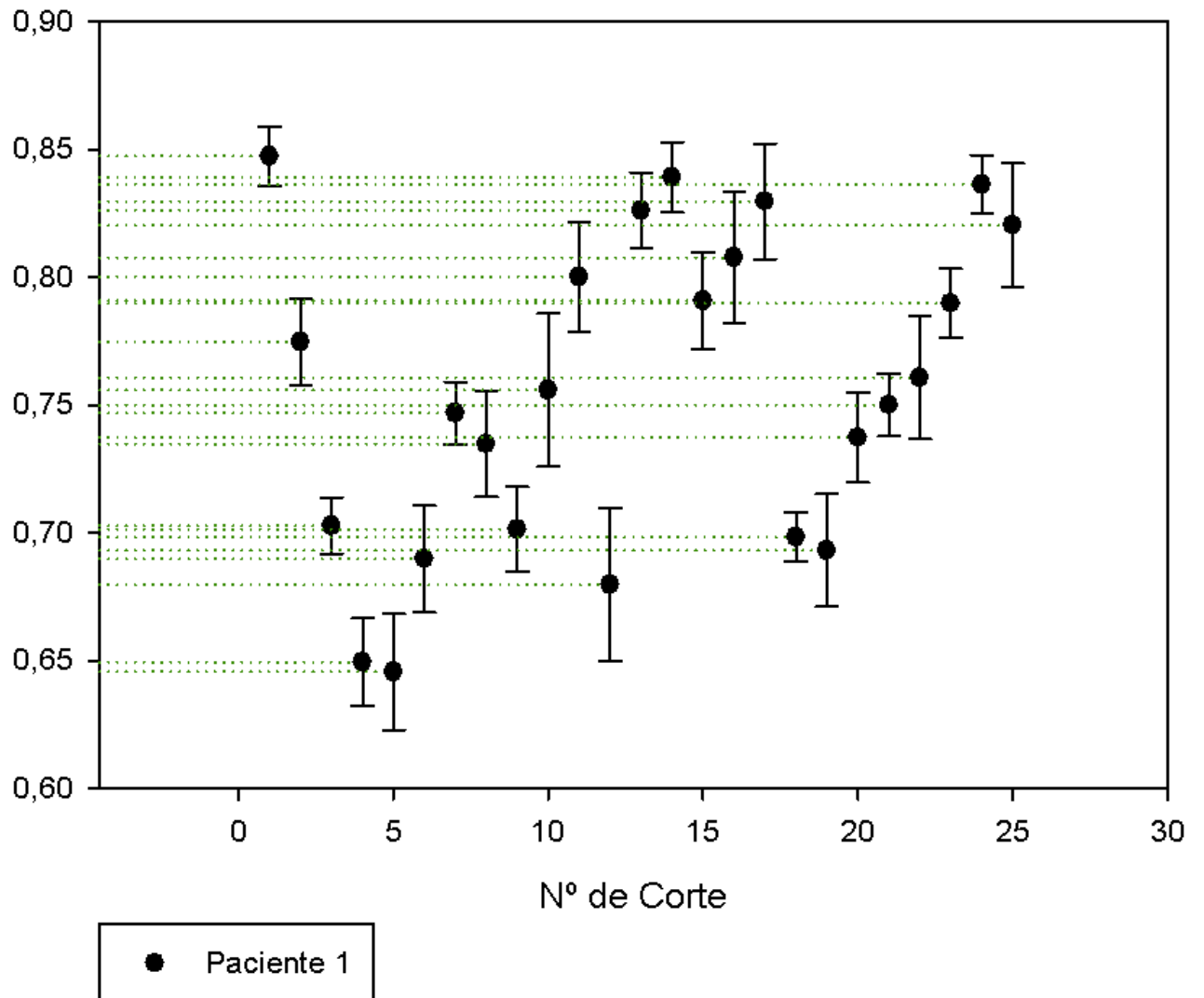


Figura 5.6 Valor de α_{loc} para cada paciente en función del corte tomográfico

Las figuras 5.3, 5.4, 5.5 y 5.6 muestran el valor del exponente de rugosidad para cada tipo de Astrocitoma incluyendo todos los pacientes que contienen el mismo tipo de lesión tomando en cuenta los planos tomográficos disponibles (Axial, Coronal y Sagital).

Para los pacientes con Glioblastoma Multiforme (figura 5.3) se observa que en la mayoría de los cortes el valor de α_{loc} oscila entre 0,90 y 1; sin embargo es notable una disminución de éste valor entre el corte 20 y el corte 40, podríamos pensar que en la mitad del tumor el comportamiento para un GBM es que el valor de α_{loc} disminuya, lo que es falso ya que este comportamiento lo expresa solo 1 de los 3 pacientes estudiados.

Para los pacientes con Astrocitoma grado III (figura 5.4) se observa que en la mayoría de los cortes el valor de α_{loc} oscila entre 0,85 y 0,95. Es curioso notar que para el paciente 1 los valores de α_{loc} parece mantenerse constante para valores que oscilan entre 0,93 y 0,95; y para el paciente 2 los valores de α_{loc} parece mantenerse constante para valores que oscilan entre 0,86 y 0,90; sin embargo hay cortes en ambos pacientes en los que el valor de α_{loc} se encuentran entre 0,85 y 0,95.

Para los pacientes con Astrocitoma grado II (figura 5.5) se observa que en la mayoría de los cortes el valor de α_{loc} oscila entre 0,75 y 0,85. Es notable que el número de cortes que contienen a la lesión para el paciente 2 es mayor que para el paciente 1, lo que indica que el tumor del paciente 1 es mas pequeño que el tumor del paciente 2. Para el paciente 1 es notable que la mayoría de los valores de α_{loc} se encuentran entre 0,75 y 0,80 mientras que el paciente 2 presenta valores que oscilan entre 0,75 y 0,85.

Para el paciente con Astrocitoma grado I (figura 5.6) se observa que en la mayoría de los cortes el valor de α_{loc} oscila entre 0,65 y 0,85.

Tomando en valor promedio del α_{loc} para cada tipo de Astrocitoma podemos construir un gráfico que muestre el comportamiento del exponente de rugosidad en función del grado de malignidad como lo muestra la figura 5.7.

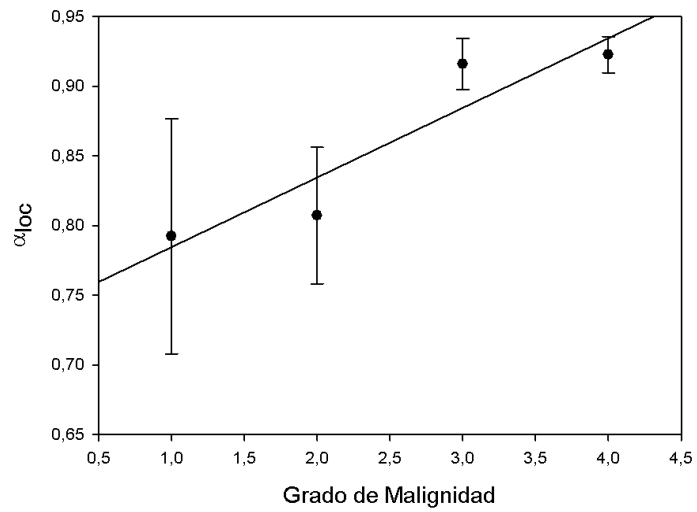


Figura 5.7 Correlación de α_{loc} con el grado de malignidad para tumores Astrocitomas

Grado Tumoral	$\langle \alpha_{loc} \rangle$	σ
I	0.792	0.085
II	0.807	0.049
III	0.916	0.018
IV	0.922	0.013

Tabla 5.8 Correlación entre el valor de α_{loc} con el grado de malignidad de Astrocitomas

Estos resultados revelan un comportamiento en el que el exponente de rugosidad α_{loc} tiende a aumentar con el grado de malignidad para Astrocitomas, lo que sugiere una proporcionalidad entre ambos parámetros; sin embargo con estos datos no es posible establecer el tipo de proporcionalidad debido a la poca estadística.

Hasta el momento parece mas evidente distinguir entre Astrocitomas de bajo grado (grado I y II) y Astrocitomas de alto grado (grado III y IV) ya que los valores de α_{loc} en promedio para Astrocitomas de grado I y II son semejantes así como también para Astrocitomas grado III y IV según indica la tabla 5.5.

Además de los Astrocitomas, se estudiaron meningiomas por presentar características distintivas. Los meningiomas usualmente son bien circunscritos desde el punto de vista radiológico y clínico, crecen lentamente comprimiendo el cerebro adyacente y erosionando las estructuras óseas vecinas y se caracterizan por ser lesiones benignas de bajo grado. Según la OMS hay una clasificación para Meningiomas basada en la tasa de crecimiento y riesgo de recaída [2]. Ver tabla 5.6

Meningioma (paciente)	$\langle \alpha_{loc} \rangle$	σ
1	0,8291	0,0631
2	0,8358	0,0666
3	0,6599	0,1564
4	0,8292	0,0826

Tabla 5.9 Valor del exponente de rugosidad para diferentes pacientes con meningioma

Estos resultados revelan datos interesantes mostrando un carácter constante del valor de

α_{loc} con respecto al paciente, de cuatro pacientes analizados tres mantuvieron un valor de α_{loc} constante. Es importante resaltar que en la historia clínica del paciente 3 no hay un estudio histopatológico que respalde el diagnóstico de Meningioma aunque la experiencia del Médico al ver las imágenes de Resonancia Magnética refiere tal diagnóstico. En este sentido parece haber una tendencia a mantener el valor de α_{loc} constante en los meningiomas para un valor de $\alpha_{loc} = 0,831 \pm 0,086$. Este hecho puede explicarse ya que la mayoría de estas lesiones son benignas.

<p>Grado I OMS</p> <p>Tumores con baja tasa de crecimiento.</p> <p>Recidiva después de la resección completa poco probable</p>	<p>Meningioma meningotelial</p> <p>Meningioma fibroblástico</p> <p>Meningioma transicional (mixto)</p> <p>Meningioma psamomatoso</p> <p>Meningioma angiomatoso</p> <p>Meningioma microcístico</p> <p>Meningioma secretor</p> <p>Meningioma linfoplasmocítico</p> <p>Meningioma metaplásico</p>
<p>GRADO II OMS</p> <p>Tumor con mayor tasa de crecimiento. Riesgo de recidiva mayor después de la resección completa</p>	<p>Meningioma atípico</p> <p>Meningioma de células claras</p> <p>Meningioma cordoide</p>
<p>GRADO III OMS</p> <p>Tumor con el mayor riesgo de recidiva después de tratamiento y mayor riesgo de metástasis</p>	<p>Meningioma rabdoide</p> <p>Meningioma papilar</p> <p>Meningioma anaplásico (maligno)</p>

Tabla 5.10 Clasificación de los Meningiomas de acuerdo la OMS

Conclusiones

Los resultados muestran que los tumores poseen propiedades fractales que pueden ser determinadas mediante análisis de escalamiento de imágenes médicas. Los valores del exponente de rugosidad calculado para Astrocitomas de diferentes grados de malignidad concuerdan con los resultados obtenidos anteriormente por [16, 17] aún cuando se implementó un método de segmentación diferente, mostrando una correlación significativa con el grado de malignidad del tumor y merece futuros análisis y más estadística para comprobar si existe alguna relación con los modelos de crecimiento tumoral basados en ecuaciones de reacción y difusión [18, 19].

La dependencia espacial observada tanto para diferentes cortes de un mismo tumor como diferentes planos del mismo tumor indican heterogeneidad en la forma del tumor por lo que se sugiere la implementación de otros métodos de segmentación para tomar en cuenta la heterogeneidad y anisotropía.

Los resultados obtenidos para Meningiomas muestran que el valor del exponente de rugosidad tiende a mantenerse constante para diferentes Meningiomas, pudiendo corroborar el hecho de que el grado de malignidad de estos tumores puede no depender de las características del borde, ya que la mayoría de estas lesiones son benignas. Sin embargo estos resultados no proporcionan información concluyente debido a la poca estadística presente; es necesaria la realización de nuevos estudios para lograr una estandarización de los resultados.

Recomendaciones

Llevar a cabo procedimientos de segmentación referidos al volumen de la lesión mediante la reconstrucción en 3-D de la lesión y así obtener el parámetro de rugosidad α_{loc} en función de la superficie del tumor a través del ángulo sólido. Esto con la finalidad de tomar en cuenta la heterogeneidad que presenta el tumor a lo largo de las direcciones axial, coronal y sagital.

Para este tipo de estudio es de suma importancia la resolución que presenta la imagen por lo tanto hay que emplear un esfuerzo para lograr imágenes de la mejor calidad posible por parte del personal encargado de la obtención de la imagen. En algunos casos la mala resolución de la imagen viene dada a causa de movimientos involuntarios que presenta el paciente, en este caso puede ser recomendable, si está dentro de las posibilidades, sedar al paciente para minimizar los movimientos. No obstante, no sólo la movilidad del paciente puede dar como resultado una imagen con baja resolución sino que también las condiciones técnicas como lo es el mantenimiento del equipo, la calidad de la imagen aumenta con la utilización de Resonadores Magnéticos de última generación, así como también la utilización de Resonadores Magnéticos cerrados

Seguir la investigación para reunir una base de datos mayor con la que se pueda establecer valores estándar del parámetro calculado

En el caso de utilizar imágenes por Resonancia Magnética puede ser conveniente utilizar las diferentes modalidades como T1, T2, Flair, Difusión, etc. Utilizando métodos de segmentación de imágenes como Morfología Matemática es posible extraer información relevante de cada una de las modalidades y formar una imagen final que reúna las características deseadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1] Harvey Lodish. Arnold Berk, S. Lawrence Zipursky, Paul Matsudaira, David Baltimore, James Darnell. *Biología Molecular de la Célula*. Cuarta Edición, Editorial Media Connected, 2006, pp. 1054-1084

- [2] Nelson Urdaneta, Andrés Vera, Richard E. Peschel, Lynn D. Wilson. *Radioterapia Oncológica Enfoque Multidisciplinario*. Segunda Edición, Editorial Disinlimed 2008

- [3] Harvey Lodish. Arnold Berk, S. Lawrence Zipursky, Paul Matsudaira, David Baltimore, James Darnell. *Biología Molecular de la Célula*. Cuarta Edición, Editorial Media Connected, 2006, pp. 496-498

- [4] Pagina web de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
“<http://www.nci.nih.gov/espanol/pdq/tratamiento/cerebralesadultos/HealthProfessional/page3>”
2009

- [5] William R. Hendee, E. Russell Ritenour. *Medical Imaging Physics*. Cuarta Edición, Editorial Wiley-Liss, 2002. pp 1-26

- [6] R. Edward Hendrick. *Breast MRI Fundamental and Thecnical Aspects*. Editorial Springer. 2008

- [7] Mark A. Brown, Richard C. Semelka. *MRI Basic principles and applications*. Tercera Edición, Editorial Wiley-Liss. 2003

- [8] Stewart C. Bushong. *Manual de Radiología para Técnicos*. Sexta Edición, Editorial HarcoutBrace, pp 357-360.

- [9] Coto E., *Métodos de Segmentación de imágenes Médicas, Lecturas en Ciencias de la computación*, ISSN 1316-6239, Caracas Venezuela, marzo 2003.

- [10] PRATT W., *Digital Image Processing*, Cuarta Edición 2007

- [11] Marcos Martín. Técnicas Clásicas de Segmentación de Imagen. 21 de mayo de 2002
- [12] Jorge Valverde Rebaza. Detección de bordes mediante el algoritmo de Canny. Escuela Académico Profesional de Informática. Universidad Nacional de Trujillo
- [13] Anil K. Jain. Fundamentals of image processing, Prentice Hall Information and System Science Series. Thomas Kailath, Editor. 1989.
- [14] Antonio Brú, Juan Manuel Pastor, Isabel Fernaud, Isabel Brú, Sonia Melle, y Carolina Berenguer. Super-Rough Dynamics on Tumor Growth, Physical Review Letters., Volume 81, Number 18, pp. 4008-4011, 1998
- [15] Antonio Brú, Sonia Albertos, Jose Luis Subiza, José Lopez García-Ansejo, e Isabel Brú. The Universal Dynamics of Tumor Growth., Biophysical Journal., Volume 85, pp. 2948-2961, 2003
- [16] A. Quintana, M. Martin-Landrove y D. Pereira. Fractal Properties and Critical Exponents for Tumor Staging and Classification. III International Congress on computational Bioengineering. 2007
- [17] Miguel Martín-Landrove, Demian Pereira, María E. Caldeira, Salvador Itriago y María Juliac. Fractal Analysis of Tumoral Lesions in Brain. Conference of the IEEE EMBS, 2007
- [18] Swanson K. R., Bridge C., Murray J.D., Alvord Jr E. C., Virtual and Real Brain Tumors: Using Mathematical Modeling to Quantify Glioma Growth and Invasion, Journal of the Neurological Sciences, Vol. 216 1 – 10, 2003.
- [19] Clatz O., Sermesant M., Bondiau P.-Y., Delingette H., Warfield S.K., Malandain G., Ayache N., Realistic Simulation of the 3-D Growth of Brain Tumors in MR Images Coupling Diffusion with Biomechanical Deformation, IEEE Transactions on Medical Imaging, Vol. 24 1334 – 1346, 2005.
- [20] A. L. Barabási, H. E. Stanley. Fractal Concepts in Surface Growth. Primera Edición. Publicado por Cambridge University Press, 1995.

Apéndice A

Clasificación de los tumores de Sistema Nervioso Central según la Organización Mundial de la Salud

Tumores Neuroepiteliales	Tumores Gliales	Tumores Astrocíticos	Astrocitoma Pilocítico
			Astrocitoma Difuso
			Astrocitoma Anaplásico
			Glioblastoma Multiforme
		Tumores Oligodendriliales	Oligodendroglioma
			Oligodendroglioma Anaplásico
		Gliomas mixtos	Oligoastrocitoma
			Oligoastrocitoma anaplásico
		Tumores Ependimarios	Ependimoma Mixopapilar
			Subependimoma
			Ependimoma Anaplásico
		Tumores Neuroepiteliales de origen incierto	Astroblastoma
			Glioma Coroide del tercer Ventrículo
			Gliomatosis Cerebri
	Tumores Neuronales y mixtos Neurogliales	Gangliocitoma	
		Ganglioglioma	
		Astrocitoma y Ganglioglioma desmoplásico infantil	
		Tumor Neuroepitelial Disembrioplásico	
		Neurocitoma central	
		Liponeurocitoma cerebeloso	
		Paraganglioma	
	Tumores no Gliales	Tumores Embrionarios	Ependimoblastoma
			Meduloblastoma
			Tumor Neuroectodérmico primitivo supratentorial
		Tumores del Plexo Coroideo	Papiloma del plexo Coroideo
			Carcinoma del plexo Coroideo
		Tumores del Parénquima Pineal	Pineoblastoma
Pinealocitoma			
Tumor del Parénquima Pineal de diferenciación intermedia			

Tabla A.1 Clasificación de los tumores de SNC parte 1.

Tumores Meníngeos	Meningioma
	Hemangiopericitoma
	Lesión Melanocítica
Tumores de células Germinales	Germinoma
	Carcinoma Embrionario
	Tumor del saco Vitelino
	Coriocarcinoma
	Teratoma
	Tumor mixto de células Germinales
Tumores de la región Selar	Adenoma de la Hipófisis
	Carcinoma de la Hipófisis
	Craneofaringioma
Tumores de histogénesis incierta	Hemangioblastoma Capilar
Linfoma primario del SNC	
Tumores de los nervios periféricos que afectan al SNC	Schwannoma
Tumores Metastásicos	

Tabla A.2 Clasificación de los tumores de SNC parte 2.

Apéndice B

Algoritmo utilizado para la segmentación, detección de bordes y cálculo de α_{loc}

```
clear

%Creación del sistema de vectores para aplicar regla de cadena

Vx(1) = 1; Vy(1) = 0;
Vx(2) = 1; Vy(2) = -1;
Vx(3) = 0; Vy(3) = -1;
Vx(4) = -1; Vy(4) = -1;
Vx(5) = -1; Vy(5) = 0;
Vx(6) = -1; Vy(6) = 1;
Vx(7) = 0; Vy(7) = 1;
Vx(8) = 1; Vy(8) = 1;

%Relación de índices para aplicar las reglas de suma

IN(1,1) = 2; IN(1,2) = 8;
IN(2,1) = 1; IN(2,2) = 3;
IN(3,1) = 2; IN(3,2) = 4;
IN(4,1) = 3; IN(4,2) = 5;
IN(5,1) = 4; IN(5,2) = 6;
IN(6,1) = 5; IN(6,2) = 7;
IN(7,1) = 6; IN(7,2) = 8;
IN(8,1) = 1; IN(8,2) = 7;

%Matriz de Reversa

R(1) = 5;
R(2) = 6;
R(3) = 7;
R(4) = 8;
R(5) = 1;
R(6) = 2;
R(7) = 3;
```

```
R(8) = 4;
```

```
%Intervalo de umbral
```

```
% Se seleccionan las imágenes con contraste y sin contraste
s = '/Users/miguelyanez/tesis/';
g = uigetdir(s, 'Seleccione el directorio donde se encuentra la imagen con contraste');
nombreC = [g, '/AXMRICC80.dcm'];
IC = dicomread(nombreC);
figure(1), imshow(IC, []);
g = uigetdir(s, 'Seleccione el directorio donde se encuentra la imagen sin contraste');
nombreS = [g, '/AXMRISC80.dcm'];
IS = dicomread(nombreS);
B = imrect;
pos = getPosition(B);
xo=round(pos(1));
xf=round(pos(1) + pos(3));
yo=round(pos(2));
yf=round(pos(2) + pos(4));
sumaI = 0;
contI = 0;
for i=yo:yf
    for j=xo:xf
        data(i-yo+1,j-xo+1) = IC(i,j,1);
        data1(i-yo+1,j-xo+1) = IS(i,j,1);
        contI = contI + 1;
        sumaI = sumaI + IC(i,j,1);
    end
end
Iprom = sumaI/contI;
Imax = max(max(data));
Imin = min(min(data));
data2 = data - data1;
umax = max(max(data2));
umin = min(min(data2));
umedio = round((umax + umin)/2);

Q = 1;
while (Q == 1)
```

```

figure(2), imshow(data,[],'InitialMagnification',500);
figure(3), imshow(data1,[],'InitialMagnification',500);
figure(4), imshow(data2,[],'InitialMagnification',500);

```

```

%SELECCION DEL UMBRAL

```

```

[M N] = size(data2);
cont1 = 0;
delu = round((umedio - umin)/10);
for umbral = umin+delu:delu:umedio
    for i = 1:M
        for j = 1:N
            gradiente = data2(i,j);
            if (gradiente >= umbral)
                I2(i,j) = 1;
            else
                I2(i,j) = 0;
            end
        end
    end
end

```

```

%Matriz de Directa

```

```

D(1) = 1;
D(2) = 2;
D(3) = 3;
D(4) = 4;
D(5) = 5;
D(6) = 6;
D(7) = 7;
D(8) = 8;

```

```

% DETECCION DE BORDES

```

```

figure(5), imshow(I2,[],'InitialMagnification',500);
[x1,y1,p1] = impixel

```

```

p = p1(1);
while (p == 0)
    x1 = x1 + 1;
    p = I2(y1,x1);
end
cont = 1;
X(cont) = x1;
Y(cont) = y1;
xo = x1;
yo = y1;
for i=1:8
    suma = 0;
    xf = xo + Vx(D(i));
    yf = yo + Vy(D(i));
    if (I2(yf,xf) == 1)
        suma = suma + 1;
    end
    for j=1:2
        x = xo + Vx(IN(D(i),j));
        y = yo + Vy(IN(D(i),j));
        if (I2(y,x) == 1)
            suma = suma + 1;
        end
    end
    if (suma ==1) && (I2(yf,xf) == 1)
        cont = cont + 1;
        X(cont) = xf;
        Y(cont) = yf;
        k = D(i);
        break;
    else
        if (suma == 2) && (I2(yf,xf) == 1)
            cont = cont + 1;
            X(cont) = xf;
            Y(cont) = yf;
            k = D(i);
            break;
        end
    end
end
xo = X(cont);

```



```

yo = Y(cont);
for i=1:8
    u = k + i -1;
    if (u > 8)
        D(i) = u - 8;
    else
        D(i) = u;
    end
end
for s=1:1000
    F = ones(1,8);
    flag = 0;
    for i=1:8
        F(R(k)) = 2;
        if (D(i) ~= R(k))
            suma = 0;
            xf = xo + Vx(D(i));
            yf = yo + Vy(D(i));
            if (I2(yf,xf) == 1)
                suma = suma + 1;
            end
            for j=1:2
                x = xo + Vx(IN(D(i),j));
                y = yo + Vy(IN(D(i),j));
                if (I2(y,x) == 1)
                    suma = suma + 1;
                end
            end
            if (suma ==1) && (I2(yf,xf) == 1)
                F(D(i)) = 0;
                if (F(D(i)) == 0)
                    cont = cont + 1;
                    X(cont) = xf;
                    Y(cont) = yf;
                    flag = 1;
                    break;
                end
            end
        else
            if (suma == 2) && (I2(yf,xf) == 1)
                F(D(i)) = 0;
                for j=1:cont

```

```

        if (xf == X(j)) && (yf == Y(j))
            F(D(i)) = 1;
        end
    end
end
if (F(D(i)) == 0)
    cont = cont + 1;
    X(cont) = xf;
    Y(cont) = yf;
    flag = 1;
    break;
end
end
end
end
if (flag == 1)
    k = D(i);
    for i=1:8
        u = k + i - 1;
        if (u > 8)
            D(i) = u - 8;
        else
            D(i) = u;
        end
    end
    xo = X(cont);
    yo = Y(cont);
    if (xo == x1) && (yo == y1)
        break;
    end
else
    suma = 0;
    xf = xo + Vx(R(k));
    yf = yo + Vy(R(k));
    if (I2(yf,xf) == 1)
        suma = suma + 1;
    end
    for j=1:2
        x = xo + Vx(IN(R(k),j));
        y = yo + Vy(IN(R(k),j));
        if (I2(y,x) == 1)

```

```

        suma = suma + 1;
    end
end
if (suma ==1) && (I2(yf,xf) == 1)
    F(D(i)) = 0;
    if (F(D(i)) == 0)
        cont = cont + 1;
        X(cont) = xf;
        Y(cont) = yf;
    end
else
    if (suma == 2) && (I2(yf,xf) == 1)
        F(D(i)) = 0;
        for j=1:cont
            if (xf == X(j)) && (yf == Y(j))
                F(D(i)) = 1;
            end
        end
        if (F(D(i)) == 0)
            cont = cont + 1;
            X(cont) = xf;
            Y(cont) = yf;
        end
    end
end
k1 = R(k);
k = k1;
for i=1:8
    u = k + i -1;
    if (u > 8)
        D(i) = u - 8;
    else
        D(i) = u;
    end
end
xo = X(cont);
yo = Y(cont);
if (xo == x1) && (yo == y1)
    break;
end
end
end

```

```

end
I3 = zeros(M,N);
for i=1:cont
    I3(Y(i),X(i)) = 1;
end

figure(6), imshow(I3,[],'InitialMagnification',500)
acepta = input('El contorno es aceptable? si (1), no (0): ');

PER = cont;

% Calcula la posición de un "Centro de Masa" del contorno, el conjunto de
% distancias "radiales" a ese centro y su promedio, "Radio Promedio del
% Tumor"

sumaX = 0;
sumaY = 0;
for i=1:PER
    sumaX = sumaX+X(i);
    sumaY = sumaY+Y(i);
end
XCM = round(sumaX/PER);
YCM = round(sumaY/PER);
sumaR = 0;
for i=1:PER
    r(i) = sqrt((X(i)-XCM)*(X(i)-XCM)+(Y(i)-YCM)*(Y(i)-YCM));
    sumaR = sumaR+r(i);
end
promR = sumaR/PER;

% Calcula la cantidad w(l,t) suponiendo superposición de arcos

for L=1:PER
    sumaW = 0;
    for i=1:PER-L+1
        sumaRL = 0;
        for j=1:L
            sumaRL = sumaRL+r(i+j-1);
        end
        promr = sumaRL/L;
        dif2 = 0;
    end
end

```

```

        for j=1:L
            dif2 = dif2+(r(i+j-1)-promr)*(r(i+j-1)-promr);
        end
        desv2 = dif2/L;
        sumaW = sumaW+desv2;
    end
    W(L) = sqrt(sumaW/(PER-L+1));
end
[M5,N5] = size(W);

% Estima el valor del exponente alpha_loc

for i=2:11
    LW(i-1) = log(W(i));
    L1(i-1) = log(i);
end
PP = polyfit(L1,LW,1);
for i=1:10
    LWF(i) = PP(1)*L1(i) + PP(2);
end
RR = corr2(LW,LWF);
X(cont + 1) = x1;
Y(cont + 1) = y1;
if (acepta == 1) && (RR >= 0.99)
    cont1 = cont1 + 1;
    alpha_loc = PP(1);
    d(cont1)=truct('W',W,'aloc',alpha_loc,'r2',RR,'u',umbral,'per',PER,'X',X,'Y',Y);
end
end
cont2 = 0;
for i=1:cont1
    cont2 = cont2 + 1;
    aloc(cont2) = d(i).aloc;
end
m_alpha_loc = mean(aloc)
std_alpha_loc = std(aloc)
max_alpha_loc = max(aloc)
min_alpha_loc = min(aloc)
Iprom
Imax

```

```
Imin  
  
save Salida d m_alpha_loc std_alpha_loc max_alpha_loc min_alpha_loc  
  
Q = input('Quiere determinar otro borde: si (1) no (0)');  
end
```

Apéndice C

Imágenes de Resonancia Magnética utilizadas

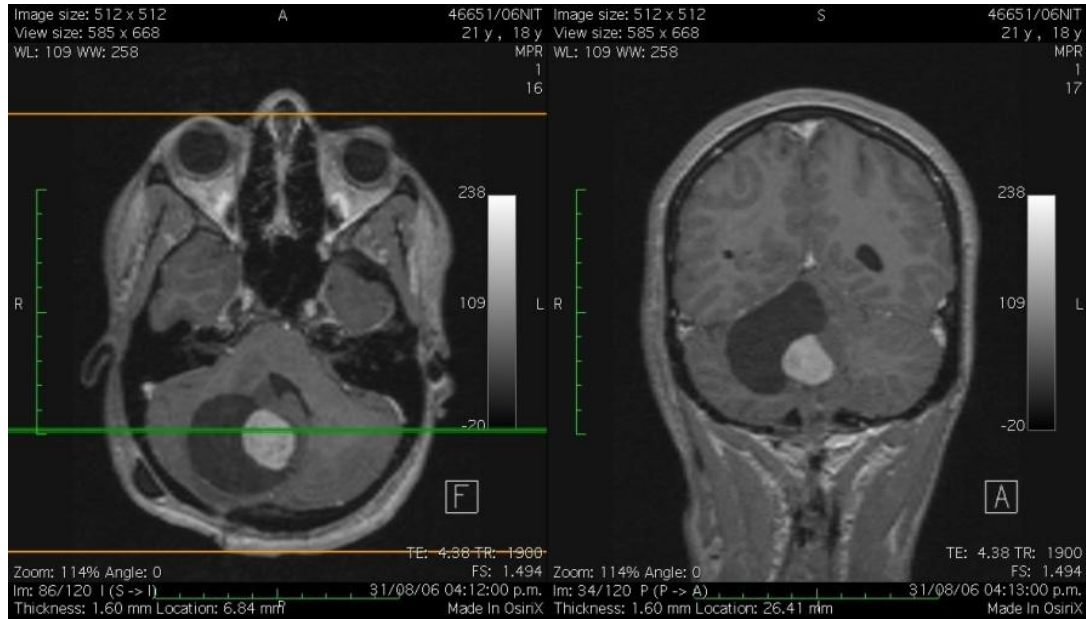


Figura C.1 Astrocitoma grado I

La imagen mostrada en la figura C.1 fue utilizada a pesar de que el estatus de la imagen es post-resección total, pues el paciente presenta recidiva del mismo tipo de tumor y la imagen fue obtenida sin intervención humana respecto a la recidiva.

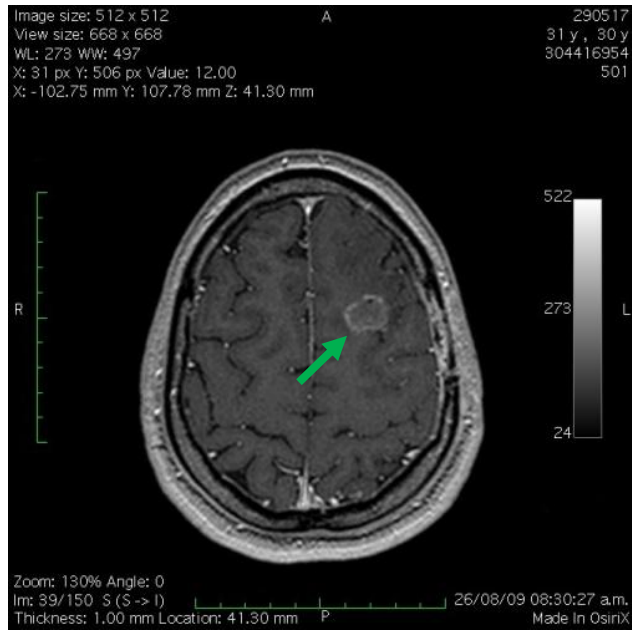


Figura C.2 Astrocitoma grado II

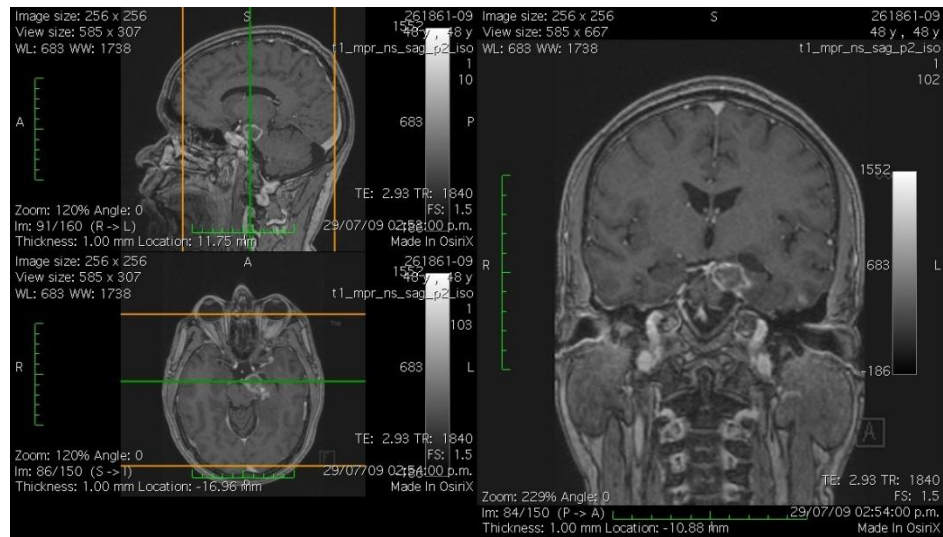


Figura C.3 Astrocitoma grado II

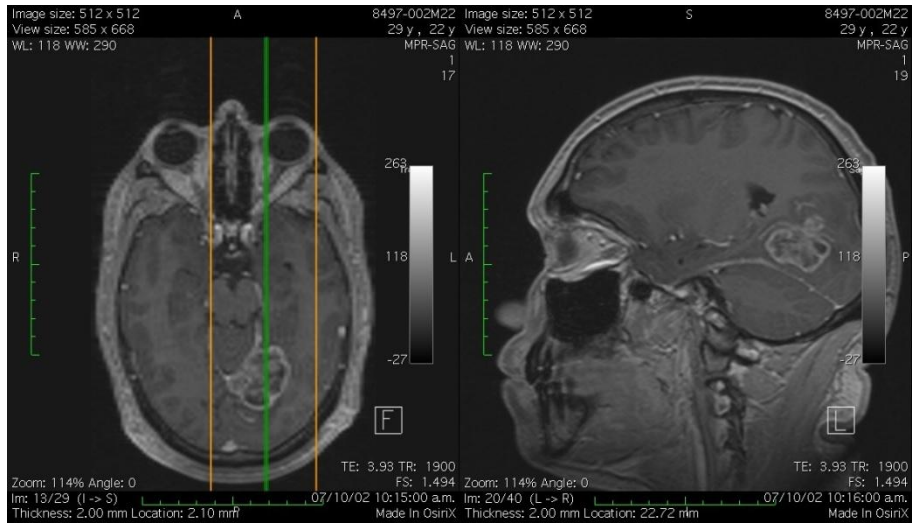


Figura C.4 Astrocitoma grado III

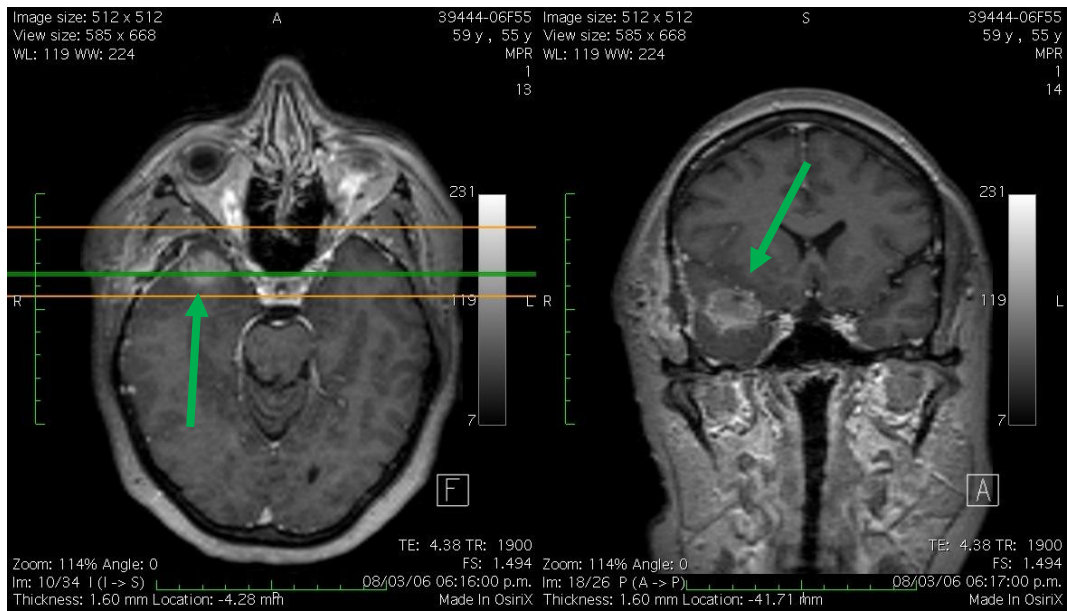


Figura C.5 Astrocitoma grado III

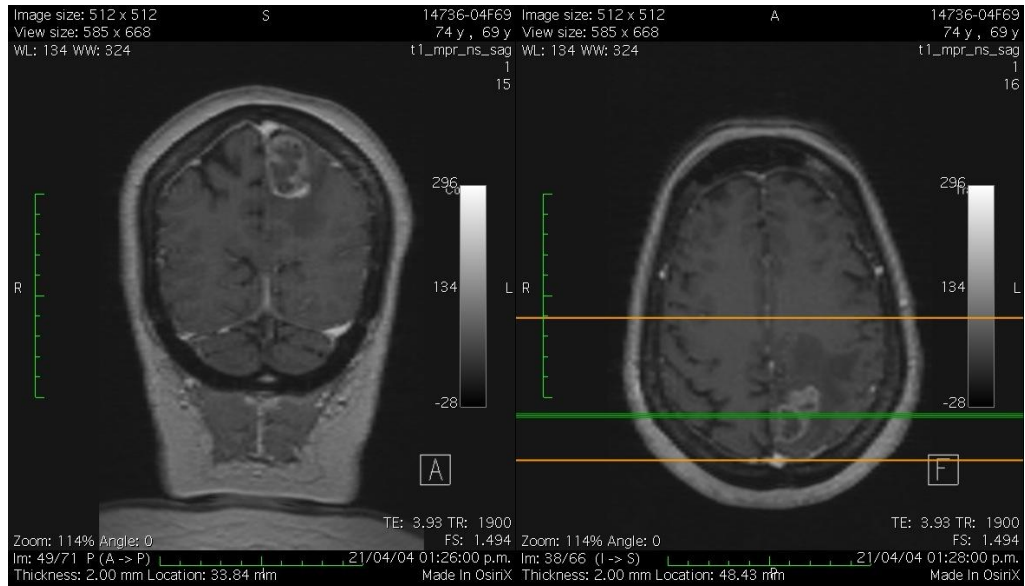


Figura C.6 Glioblastoma Multiforme

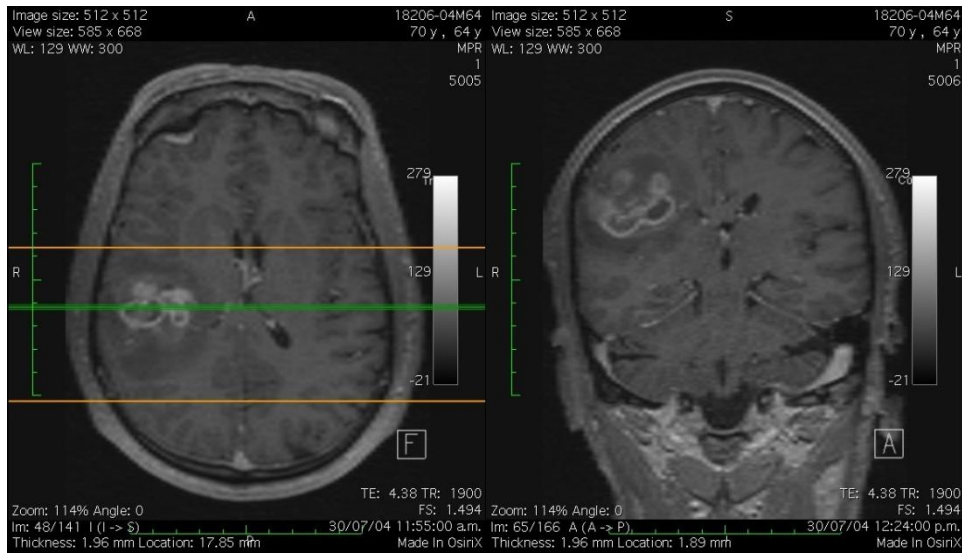


Figura C.7 Glioblastoma Multiforme

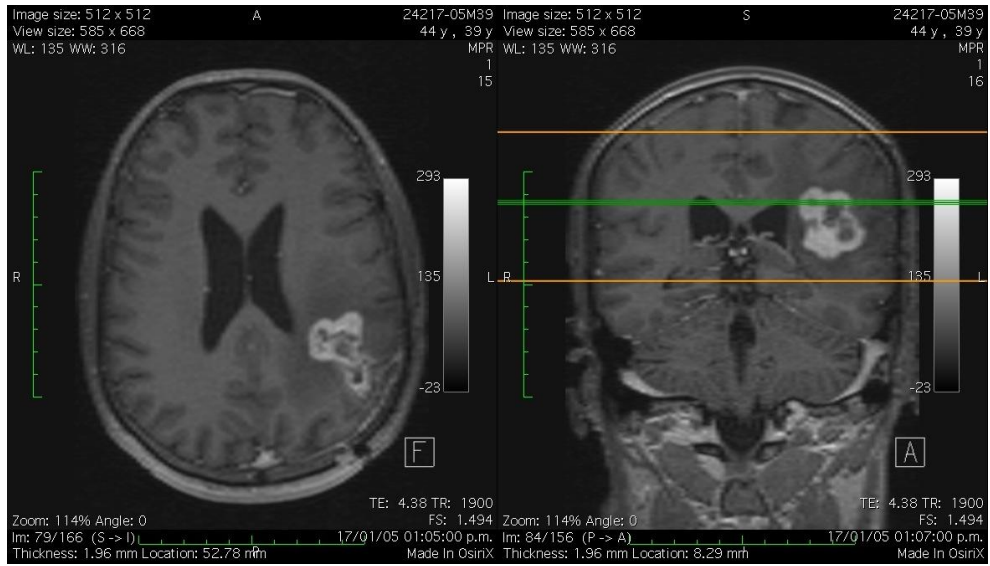


Figura C.8 Glioblastoma Multiforme

Imágenes de Resonancia no utilizadas

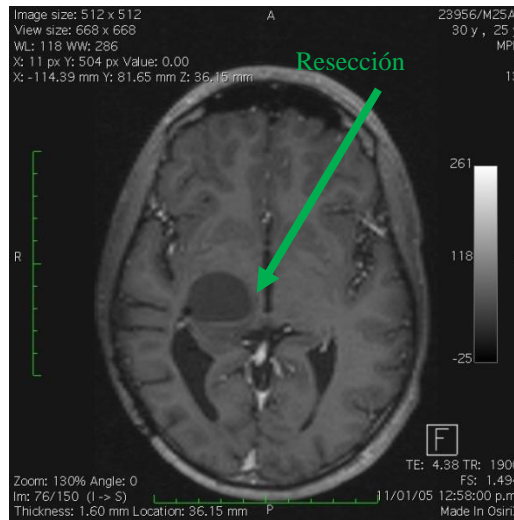


Figura C.9 Astrocitoma grado I, Resección

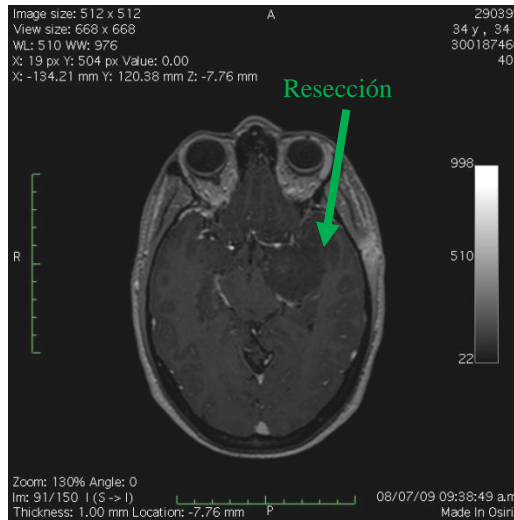


Figura C.10 Astrocitoma grado I, Resección

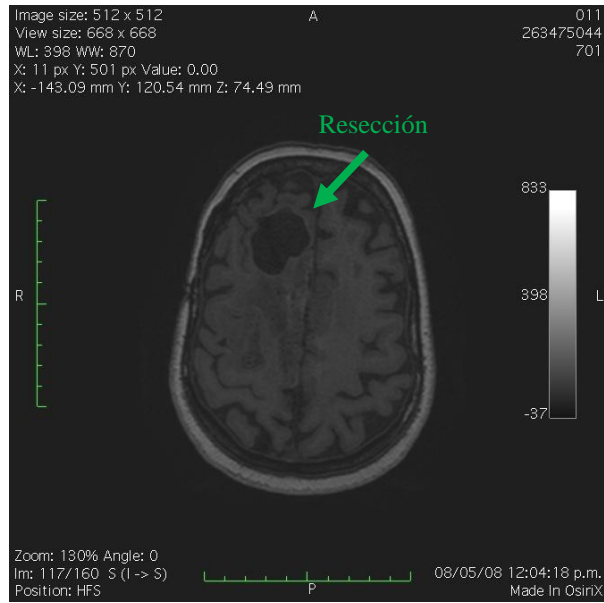


Figura C.11 Astrocitoma grado II, Resección

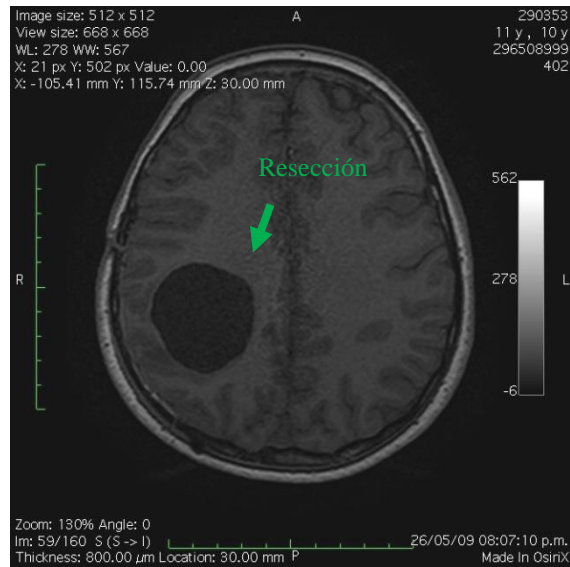


Figura C.12 Astrocitoma grado III, Resección

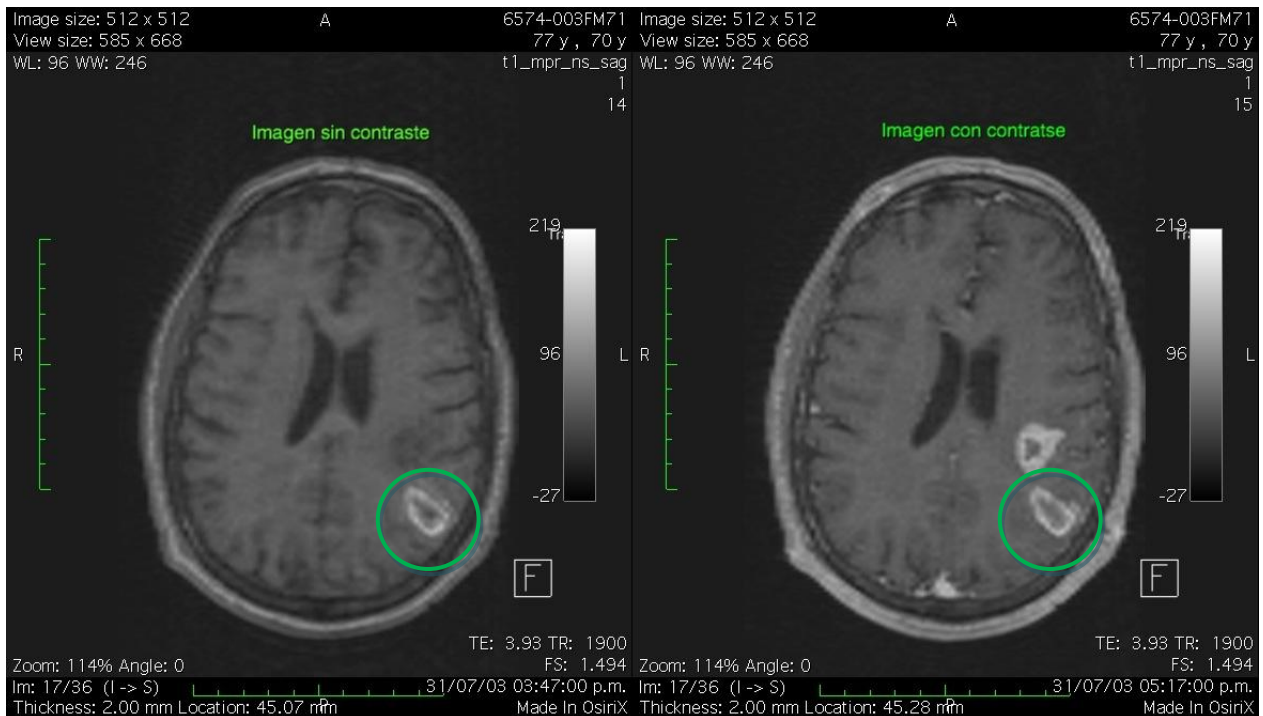


Figura C.13 Glioblastoma Multiforme

En la figura C.13 se muestran las imágenes con y sin contraste, izquierda y derecha respectivamente, de un paciente cuyo diagnóstico es Glioblastoma Multiforme. Esta imagen no fue utilizada debido a que hay dos lesiones de las cuales una de ellas se ve claramente en ambas imágenes (encerrada en un círculo verde) y la otra solo se hace evidente en la imagen con contraste, esto puede prestarse a confusión en el sentido que no se sabe exactamente como fue obtenida la imagen, o por que una de las dos imágenes se ve tan claro tanto en la imagen sin contraste como en la imagen con contraste? Serán de la misma naturaleza ambas lesiones?

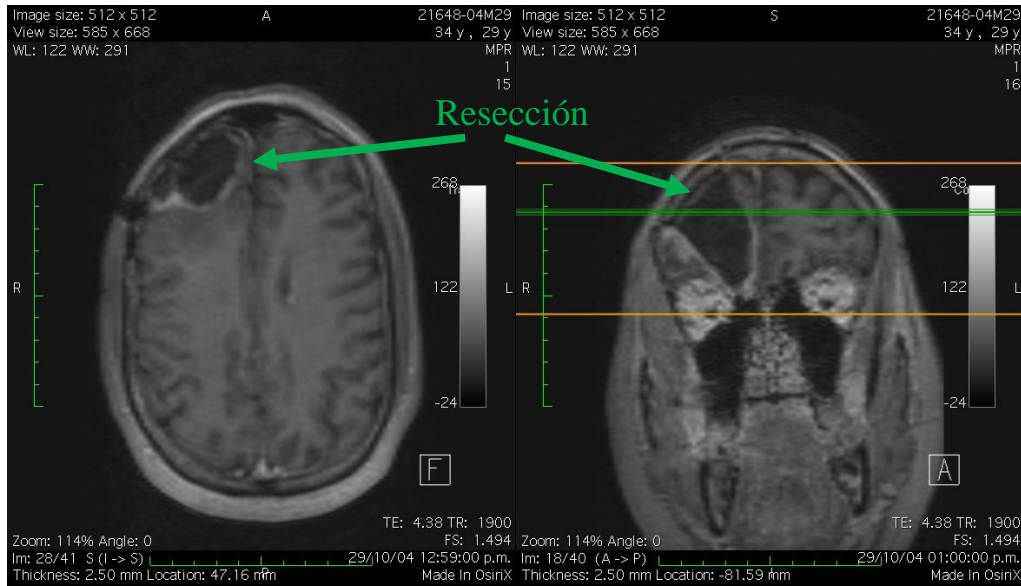


Figura C.14 Glioblastoma Multiforme, Resección parcial

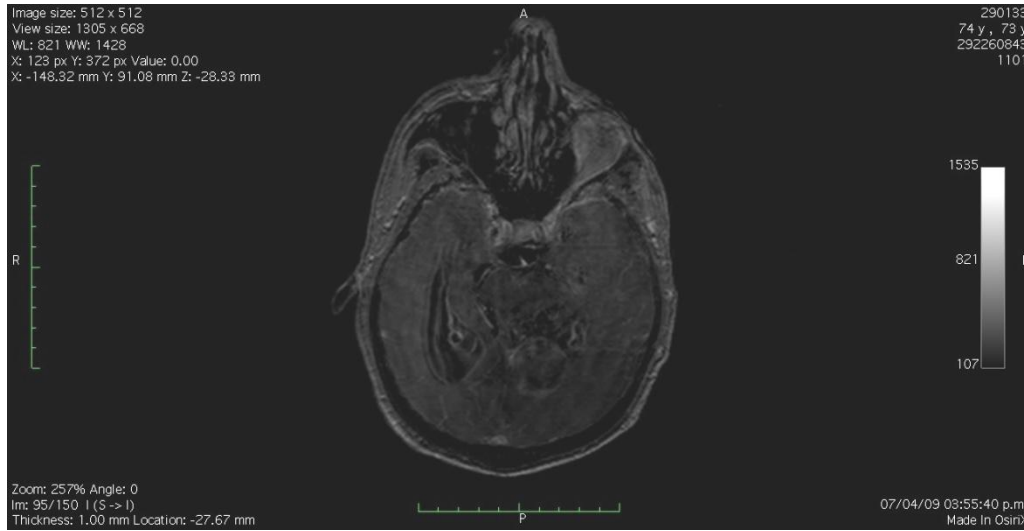


Figura C.15 Glioblastoma Multiforme, imagen con mala Resolución

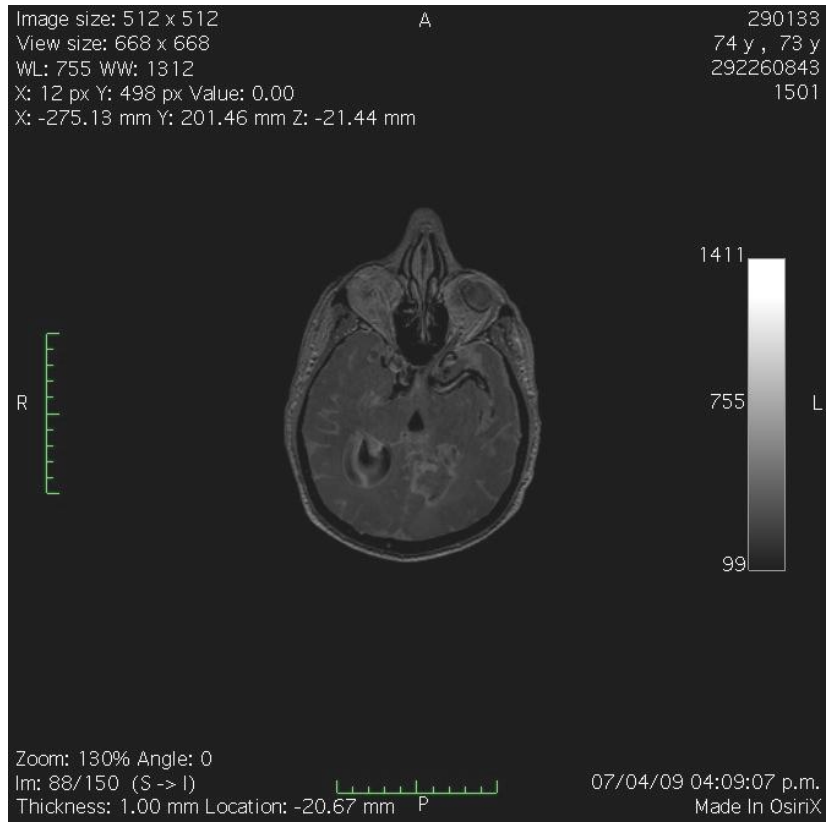


Figura C.17 Glioblastoma Multiforme, imagen con mala Resolución