



Universidad Autónoma del Estado de México
Centro Médico ABC



FACULTAD DE MEDICINA

Determinación de rasgos de imagen en
tomografía con haz de cono utilizada en
radiocirugía de pulmón

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN FÍSICA MÉDICA

P R E S E N T A:

David Valdes Corona

Comité de tutores:

M en C. Mariana Hernández Bojórquez

M. en C. Eleni Mitsoura

Dr. en C. Alberto Ernesto Hardy Pérez



Toluca, Estado de México

2020

Índice general

	Página
Resumen	I
Abstract	II
Abreviaturas	III
Índice de Figuras	V
Índice de Tablas	VII
1. Introducción	1
1.1. Introducción	1
1.2. Pregunta de investigación	3
1.3. Hipótesis	4
1.4. Objetivos	5
2. Marco Teórico	7
2.1. Introducción	7
2.2. Tomografía computarizada de haz cónico (CBCT)	7
2.3. Pruebas de control de calidad de CBCT	9
2.3.1. Uniformidad	9
2.3.2. Ruido	9
2.3.3. Valor de densidad de voxel (VDV)	10
2.3.4. Resolución de bajo contraste	10
2.3.5. Resolución espacial	10
2.3.6. Precisión geométrica	11
2.4. Rasgos de imagen	11
2.4.1. Rasgos basados en forma en 2D y 3D	12
2.4.2. Rasgos basados en una estadística de primer orden	13
2.4.3. Rasgos de textura o de segundo orden	13
3. Metodología	15
3.1. Introducción	15
3.2. Equipo	15
3.2.1. Acelerador lineal y el sistema OBI	15
3.2.2. Tomógrafo simulador	16

3.2.3.	Maniquí empleado en el control de calidad de imagen de CBCT . . .	16
3.2.4.	Maniquí de tórax	20
3.3.	Control de calidad	21
3.3.1.	Adquisición de imagen	21
3.3.2.	Software	22
3.3.3.	Pruebas	23
3.3.3.1.	Uniformidad y ruido	23
3.3.3.2.	Valor de densidad de voxel	24
3.3.3.3.	Resolución espacial	25
3.3.3.4.	Precisión geométrica	25
3.3.3.5.	Resolución de bajo contraste	25
3.4.	Elaboración de los diferentes insertos	27
3.5.	Imágenes de CBTC del maniquí de tórax	29
3.6.	Imagen de referencia (Tomografía del maniquí de tórax)	29
3.7.	Extracción de rasgos de imágenes de CBCT e imagen de referencia	29
3.7.1.	Software empleado en la extracción de los rasgos: <i>3D-Slicer</i>	29
3.7.2.	Segmentación por método de <i>threshold</i>	30
3.7.3.	<i>Radiomics</i> (Extension de <i>3D-Slicer</i>)	30
3.8.	Análisis de los rasgos	30
3.8.1.	Repetibilidad y reproducibilidad	30
3.8.2.	Imagen de referencia	31
4.	Resultados y discusión	33
4.1.	Introducción	33
4.2.	Pruebas de control de calidad	33
4.2.1.	Uniformidad	33
4.2.2.	Ruido	34
4.2.3.	Valor de densidad de voxel	35
4.2.4.	Resolución de bajo contraste	40
4.2.5.	Resolución espacial	41
4.2.6.	Precisión geométrica	41
4.3.	Rasgos de imagen de CBCT	43
4.3.1.	Análisis estadístico	44
4.3.1.1.	Repetibilidad y reproducibilidad	46
4.3.2.	Imagen de referencia (pCT)	47
5.	Conclusiones	53
	Referencias bibliográficas	55
	A. Anexo A: Rasgos de textura	59
	B. Anexo B: Pruebas de control de calidad de imagen	61
	C. Anexo C: Coeficiente de variación de los rasgos	65
	D. Anexo D: Comprobante de recepción de artículo	75

Resumen

La extracción de rasgos de imágenes médicas puede proporcionar información sobre los cambios inducidos en el tejido tumoral cuando los pacientes son sometidos a tratamientos de radioterapia [1]. Una de las modalidades de imágenes de uso diario para garantizar un posicionamiento preciso en pacientes con cáncer de pulmón que son sometidos a radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) es la tomografía computarizada con haz cónico (CBCT). En este estudio, proponemos una metodología para extraer rasgos cuantitativos y cualitativos potencialmente útiles de imágenes de CBCT de diferentes insertos elaborados con material termoplástico introducidos en una cavidad de pulmón de un maniquí de tórax.

Después de la implementación de un protocolo de control de calidad de imagen de CBCT [2] en el sistema de imagen a bordo (OBI, por sus siglas en inglés) de un acelerador lineal Novalis Tx (Varian Medical Systems), en el Centro Médico American British Cowdray en la Ciudad de México, se adquirieron imágenes de CBCT de un maniquí de tórax con diferentes insertos. Usando software de libre acceso como *Slicer 3D*, se extrajeron rasgos de forma 2D y 3D, rasgos basados en una estadística de primer y segundo orden, estos últimos denominados rasgos de textura.

De todos los conjuntos de imágenes de CBCT analizadas, se extrajeron un total de 107 rasgos, 14 basados en forma 2D y 3D (shape), 18 basados en una estadística de primer orden y 75 rasgos de textura. Para reducir la dependencia del usuario en los resultados, se utilizó un método semiautomático de segmentación llamado *threshold* restringido a un nivel y ancho de ventana para tejido pulmonar.

Para evaluar la repetibilidad y reproducibilidad de los rasgos extraídos de imágenes de CBCT se empleó el coeficiente de variación, los rasgos fueron clasificados en diferentes grupos en función de su valor del CV; rasgos de baja variabilidad ($CV < 20\%$), mediana variabilidad ($20\% < CV < 40\%$) y alta variabilidad ($CV > 40\%$). Posteriormente, bajo las condiciones metodológicas específicas empleadas, se hace una propuesta de los rasgos repetibles y reproducibles y el grado alcanzado por cada uno de ellos. Del total de los rasgos, 9 rasgos de forma, 4 de primer orden y 15 de textura son repetibles y reproducibles.

Finalmente, se evalúa el comportamiento de los rasgos de CBCT con los rasgos extraídos de una imagen de referencia de mejor calidad y una mayor resolución como lo es la tomografía computarizada (pCT).

Abstract

Extraction of medical imaging features can provide information on the induced changes in tumor tissue when patients undergo radiotherapy treatments [1]. One of the imaging modalities in daily use to ensure accurate positioning in lung cancer patients undergoing stereotactic body radiation therapy (SBRT) is cone beam computed tomography (CBCT). In this study, we propose a method to extract potentially useful quantitative and qualitative features from CBCT images of different inserts made with thermoplastic material inserted into a lung cavity of a chest phantom, which will be used to analyze the possible changes that may appear during treatment in tumor tissue after SBRT treatments.

Following the implementation of a CBCT [2] image quality control protocol in the on-board imaging system (OBI) of a Novalis Tx (Varian Medical Systems) linear accelerator, in the American British Cowdray Medical Center in Mexico City, CBCT images of a chest phantom with different structures were acquired. Using free access software such as *Slicer 3D*, features based on 2D and 3D form a first and second order statistics were extracted.

Of all the CBCT image sets analyzed, a total of 107 features were extracted, 14 based on 2D and 3D shape (shape), 18 based on a first-order statistic, and 75 based on a second-order statistic (texture features). To reduce the user's dependence on the results, a semiautomatic segmentation method called *threshold* was used restricted to a window level and width for lung tissue.

In the analysis using the coefficient of variation, the features were classified into different groups according to their CV value; traits of low variability ($CV < 20\%$), medium variability ($20\% < CV < 40\%$) and high variability ($CV > 40\%$). Subsequently, under the specific methodological conditions used, a proposal is made of the repeatable and reproducible features and the degree achieved by each of them in the CBCT images. Of the total of the features, 9 shape features, 4 of the first order and 15 of texture are repeatable and reproducible.

Finally, in the second analysis, the behavior of CBCT features is evaluated by comparing it with features extracted from a better quality reference image such as computed tomography (pCT).

Abreviaturas

- AAPM:** Asociación Americana de Físicos médicos (American Association of Physicists in Medicine)
- ART:** Radioterapia Adaptativa (Adaptative Radiation Therapy)
- CBCT:** Tomografía Computarizada con Haz de Cono (Cone Beam Computed Tomography)
- CCC:** Coeficiente de Correlación de Concordancia (Correlation Coefficient)
- CMABC:** Centro Médico ABC
- CNR:** Señal contraste-ruido (Contrast-Noise Ratio)
- CT:** Tomografía Computarizada (Computarized Tomography)
- CV:** Coeficiente de Variación
- EFOMP:** Federación de Organizaciones de Física Médica (Federation of Organizations for Medical Physics)
- ESTRO:** Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (European Society for Radiotherapy and Oncology)
- FOV:** Campo de visión (Field of View)
- GLCM:** Matriz de Co-ocurrencia de niveles de grises (Gray Level Co-occurrence Matrix)
- GLSZM:** Matriz de tamaño de zona de niveles de grises (Gray Level Size Zone Matrix)
- GLRLM:** Matriz de longitud de carrera de niveles de grises (Gray Level Run Length Matrix)
- NGTDM:** Matriz vecina de diferencia de tonos de grises (Neighbouring Gray Tone Difference Matrix)
- GLDM:** Matriz de dependencia de niveles de grises (Gray Level Dependence Matrix)
- IBSI:** Iniciativa de Estandarización de Biomarcadores de Imagen (Image Biomarker Standardisation Initiative)
- ICC:** Coeficiente de correlación entre clases (IntraClass Correlation Coefficient)
- IAEA:** Agencia Internacional de Energía Atómica (International Atomic Energy Agency)
- ICRP:** Comité internacional de protección radiológica (International Committee for Radiation Protection)
- LDPE:** Polietileno de baja densidad (Low Density Polyethylene)
- MTF:** Función de modulación de transferencia (Modulation Transfer Function)
- NCS:** Comisión holandesa de dosimetría de radiación (Nederlandse Commissie voor Stralingsdosimetrie)
- OBI:** Sistema de imagen a bordo (On Board Image)
- pCT:** Tomografía Computarizada de planeación (planning Computed Tomography)
- PMMA:** Polimetilmetacrilato (Polymethyl methacrylate)
- PMP:** Polimetilpenteno (Polymethylpentene)
- RM:** Resonancia Magnética
- RMS:** Raíz cuadrática media (Root Mean Square)
- ROI:** Región de interés (Region of Interest)
- SBRT:** Radioterapia estereotáctica corporal (Stereotactic body radiation therapy)
- SPECT:** Tomografía computarizada por emisión de fotón único (Single Photon Emission Computed Tomography)
- US:** Ultrasonido
- VDV:** Valor de Densidad de Voxel

Índice de figuras

2.1. Sistema de adquisición de imagen a bordo (OBI).	8
3.1. Acelerador lineal Novalis Tx del CMABC	16
3.2. Tomógrafo simulador del CMABAC	16
3.3. Maniquí <i>Catphan 504</i>	17
3.4. Modulo CTP404: Valor de densidad de voxel y precisión geométrica	18
3.5. Modulo CTP528: Resolución espacial	19
3.6. Modulo CTP486: Uniformidad y ruido	19
3.7. Modulo CTP515:Resolución de bajo contraste	20
3.8. Maniquí de tórax	20
3.9. Posicionamiento del <i>Catphan 504</i>	21
3.10. Filtro corbatín (<i>bowtie</i>) empleado en el protocolo <i>Low Dose Thorax</i>	22
3.11. Evaluación de la uniformidad y ruido	23
3.12. Evaluación del valor de densidad de voxel	24
3.13. Evaluación de la resolución espacial	25
3.14. Evaluación del valor de densidad de voxwl	26
3.15. Evaluación de la resolución de bajo contraste	26
3.16. Elaboración de insertos	28
3.17. Posicionamiento de los insertos	28
4.1. Evaluación de la uniformidad	34
4.2. Comportamiento temporal del ruido	35
4.3. VDV de un medio equivalente a Aire.	36
4.4. VDV de un medio equivalente a Teflón.	36
4.5. VDV de un medio equivalente a Delrin.	37
4.6. VDV de un medio equivalente a Acrílico.	38
4.7. VDV de un medio equivalente a Poliestireno.	38
4.8. VDV de un medio equivalente a LDPE.	39
4.9. VDV de un medio equivalente a Polimetilpenteno.	39
4.10. Comportamiento de la resolución de bajo contraste	41
4.11. Evaluación de la precisión geométrica	42
4.12. Rasgos de forma normalizados	48
4.13. Rasgos de primer orden normalizados	48
4.14. Rasgos de textura normalizados (glcm)	49
4.15. Rasgos de textura normalizados (gldm)	49
4.16. Rasgos de textura normalizados (glrlm)	50
4.17. Rasgos de textura normalizados (glszm)	50

4.18. Rasgos de textura normalizados (ngtdm)	51
--	----

Índice de tablas

3.1. Características de los distintos materiales del módulo CTP404. [14].	17
3.2. Parámetros del protocolo <i>Low Dose Thorax</i>	21
4.1. Comparativo entre los valores medidos y los valores establecidos en el ma- niquí <i>Catphan 504</i>	40
4.2. Valores de referencia y valores propuestos de la calidad de imagen.	42
4.3. Coeficiente de variación de los rasgos de forma del primer inserto	44
4.4. Coeficiente de variación de los rasgos de forma del segundo inserto	44
4.5. Coeficiente de variación de los rasgos de forma del tercer inserto	45
4.6. Rasgos no reproducibles	47
B.1. Uniformidad	61
B.2. Ruido	61
B.3. VDV de un medio equivalente a Aire	62
B.4. VDV de un medio equivalente a Teflón	62
B.5. VDV de un medio equivalente a Delrin	62
B.6. VDV de un medio equivalente a Acrílico	63
B.7. VDV de un medio equivalente a Poliestireno	63
B.8. VDV de un medio equivalente a LDPE	63
B.9. VDV de un medio equivalente a PMP	64
B.10. Resolución de bajo contraste	64
B.11. Precisión geométrica	64
C.1. Coeficiente de variación de los rasgos de CBCT del primer inserto	65
C.2. Coeficiente de variación de los rasgos de CBCT del segundo inserto	68
C.3. Coeficiente de variación de los rasgos de CBCT del tercer inserto	70

Capítulo 1

Introducción

1.1. Introducción

Las distintas imágenes médicas contienen una gran cantidad de información valiosa que refleja el desarrollo y la progresión del cáncer [3]. Los avances en el análisis de esta información hacen posible extraer valores cualitativos y cuantitativos denominados rasgos o características de imagen y convertir imágenes médicas en datos extraíbles que proporcionen información sobre el comportamiento tumoral. El proceso, como conjunto, ha sido desarrollado rápidamente con un enfoque de aplicación clínica con el objetivo de mejorar el diagnóstico y ayudar a hacer más eficientes los tratamientos del cáncer.

La metodología de análisis de imágenes fue propuesta, en principio, para imágenes de tomografía computarizada, pero con el paso del tiempo ha inspirado gran interés y se ha implementado en otras modalidades de imagen como la resonancia magnética (RM), la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía por emisión de fotón único (SPECT), el ultrasonido (US) y más recientemente en la tomografía computarizada con haz de cono (CBCT). Esta última de gran interés en este trabajo.

Las imágenes de CBCT son empleadas para colocar al paciente en la posición deseada y preestablecida en la tomografía de planeación, por lo anterior, la mayoría de pacientes que recibe tratamiento con radiación ionizante para el tratamiento del cáncer tiene series de imágenes de este tipo antes, durante y hacia el final de su tratamiento de radioterapia. Por tal motivo, esta serie de imágenes podría ser utilizada para evaluar el efecto del tratamiento. Para que esto sea posible, primero es necesario generar estudios que garanticen la reproducibilidad y repetibilidad de los rasgos extraídos de la imagen que puedan representar el efecto del tratamiento.

Una de las potenciales aplicaciones y poco examinadas para la extracción de rasgos en imágenes de CBCT es el cáncer de pulmón, donde la evaluación de la respuesta al tratamiento es esencial debido a su valor en la decisión del tratamiento. Por lo anterior, en este trabajo se implementa una metodología para extraer rasgos de imagen de CBCT de un maniquí de tórax con diferentes insertos elaborados con material termoplástico que funciona, acorde a lo que se observa en las imágenes, como una posible propuesta de patología de pulmón que, además de tener la propiedad de repetibilidad y reproducibilidad,

proporcionen información sobre las magnitudes de los posibles cambios medibles cuando un paciente es sometido a tratamientos de radiocirugía.

1.2. Pregunta de investigación

Actualmente contamos con un número cada vez mayor de evidencia que sugiere que algunos rasgos de imagen (cualitativos y cuantitativos) obtenidos a partir de imágenes de tomografía computarizada (CT, por sus siglas en inglés) pueden ser útiles para generar modelos pronósticos para pacientes con cáncer de pulmón. Una modalidad de CT es la tomografía con haz de radiación de cono utilizada en radioterapia (CBCT), misma que toma relevancia en tratamientos de radiocirugía de pulmón y que es utilizada en todos los pacientes que reciben esta modalidad de tratamiento. Una de las limitaciones en el uso de este tipo de imágenes se origina en la garantía de la repetibilidad y reproducibilidad de los procedimientos utilizados en el análisis cualitativo y cuantitativo y los resultados que arrojan en relación con los rasgos de imagen, garantía que se requiere para que la información que de su análisis se origina, pueda ser comparada con datos generados por otros autores o grupos de trabajo y que pueda ser empleada para determinar modelos predictivos en la aplicación clínica mencionada.

Lo anterior lleva a formularse la siguiente cuestión: ¿Es posible proponer y establecer un diseño metodológico para determinar si los diferentes rasgos extraídos a partir de imágenes de CBCT tomadas mediante un sistema de tomografía montado sobre un acelerador lineal de uso clínico (OBI) de un maniquí de tórax con diferentes insertos elaborados con material termoplástico pueden ser obtenidos de manera reproducible y repetible?

1.3. Hipótesis

Es posible proponer un diseño metodológico para determinar rasgos de imagen que pueden ser obtenidos de manera reproducible y repetible a partir de imágenes de CBCT tomadas mediante un sistema de tomografía montado sobre un acelerador lineal de uso clínico (OBI) de diferentes insertos elaborados de material termoplástico introducidos en una cavidad de pulmón en un maniquí de tórax.

La propuesta de la metodología de investigación incluye un estudio inicial extenso de calidad de imagen de las series tomográficas obtenidas mediante el sistema mencionado utilizando maniquíes diseñados para ello basado fundamentalmente en el reporte Quality control in cone-beam computed tomography (CBCT) desarrollado en conjunto por las organizaciones EFOMP, ESTRO e IAEA en 2017. Posteriormente, analizaremos y determinaremos cuáles de los rasgos de imagen muestran, con la metodología que nos es posible implementar, repetibilidad y/o reproducibilidad y si aplica, el grado que puede ser alcanzado. Los rasgos de imagen basados en histogramas de intensidades de grises, los rasgos de forma en 2D y 3D, los rasgos basados en una estadística de primer orden y los rasgos de textura serán analizados en series de CBCT obtenidas de un maniquí de tórax con diferentes insertos.

La investigación propuesta se desarrollará utilizando imágenes de CBCT obtenidas con sistema OBI del acelerador lineal Novalis Tx del Centro Médico ABC en la Ciudad de México.

1.4. Objetivos

■ General

- Establecer una metodología para determinar rasgos de imágenes de tomografía computarizada con haz de cono (CBCT) basados en forma, en una estadística de primer y segundo orden que puedan ser obtenidos de manera reproducible y repetible de diferentes insertos elaborados con material termoplástico introducidos en una cavidad de pulmón de un maniquí de tórax.
- Evaluar el posible comportamiento de los insertos con respecto a la imagen de referencia de mejor calidad.

■ Específicos

- Analizar la calidad de la imagen tomográfica obtenida mediante el sistema de tomografía con haz de cono montado en un acelerador lineal de uso clínico (OBI) Novalis Tx aplicando la metodología planteada en el protocolo QUALITY CONTROL IN CONE-BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY (CBCT) EFOMP-IAEA 2017.
 - Adquisición y análisis periódico de las series de imágenes del maniquí de tórax adquiridas mediante el OBI usando un protocolo de adquisición configurado para tórax.
 - Propuesta de valores base e intervalos de confianza de las pruebas control de calidad realizadas.
- Proponer aquellos rasgos de imagen que puedan ser obtenidos de manera repetible y reproducible en imágenes de tomografía computarizada con haz de cono (CBCT) de los diferentes insertos elaborados de material termoplástico introducidos en una cavidad de pulmón en un maniquí de tórax; todas ellas adquiridas mediante el sistema de tomografía previamente estudiado.
 - Elaboración de los diferentes insertos.
 - Adquisición de imágenes de CBCT.
 - Extracción de rasgos mediante la paquetería *Radiomics* de *3D-Slicer*.
 - Análisis estadístico de los rasgos extraídos.
 - Evaluación y verificación de la repetibilidad y reproducibilidad.
- Analizar los posibles cambios de los rasgos extraídos de las imágenes de CBCT con respecto a la tomografía de planeación.
 - Adquisición de la imagen de tomografía de planeación (imagen de referencia).
 - Comparación de cada uno de los rasgos extraídos de las imágenes de CBCT con los rasgos extraídos de la imagen de referencia.
 - Descripción del patrón de cambio de los rasgos extraídos de las imágenes de CBCT del maniquí de tórax con respecto a la imagen de referencia.

Capítulo 2

Marco Teórico

2.1. Introducción

En este capítulo se presenta el fundamento teórico en el cual se sustenta el trabajo. Se aborda de manera breve el funcionamiento físico de la tomografía computarizada con haz de cono, su uso en radioterapia, sus ventajas y desventajas respecto a la tomografía computarizada convencional, así como la importancia de garantizar y monitorear la calidad de imagen mediante protocolos establecidos. Finalmente, se incluye una breve descripción de los diferentes tipos de rasgos de imagen.

2.2. Tomografía computarizada de haz cónico (CBCT)

La CBCT es una modalidad de imagen que hace uso de una fuente y un detector de rayos-X de kilovoltaje contrapuestos y montados en brazos automatizados, que, a su vez, son apoyados en el gantry rotatorio del acelerador lineal. La fuente y el detector giran de manera sincronizada alrededor de un punto imaginario fijo denominado isocentro, el haz divergente en forma de cono generado por la fuente (de aquí el nombre de tomografía computarizada con haz de cono) es dirigido hacia el detector, interaccionando con el objeto del que se desea obtener la imagen. Durante la rotación del gantry, en arco completo o a veces parcial, se obtienen imágenes de proyección planas secuenciales múltiples del campo de visión (FOV, por sus siglas en inglés). Este procedimiento varía de un CT tradicional, que utiliza un haz de rayos X en forma de abanico en una progresión helicoidal para adquirir cortes de imagen individuales del FOV y luego apilar los cortes para obtener una representación 3D. Cada sección requiere un escaneo separado y una reconstrucción 2D separada. Debido a que la exposición CBCT incorpora todo el FOV, solo es necesaria una rotación del gantry para adquirir datos suficientes para la reconstrucción de la imagen.

La geometría de haz cónico, aunque se desarrolló como una alternativa al CT convencional para proporcionar una localización exacta de las estructuras blanco y de los órganos en riesgo durante los tratamientos de radioterapia, no proporciona la calidad de imagen de un CT convencional y aunque esto representa una desventaja, el uso de la CBCT en radioterapia radica en que, aunque no posee una óptima calidad, cumple con el propósito para el cual es empleada. Entre las ventajas de un sistema de este tipo es que incluye una

menor exposición del paciente debido a que los tiempos de examen son cortos (1-3 minutos), las imágenes tienen un menor nivel de nitidez causada por movimientos externos del paciente e imágenes casi libre de artefactos debido a movimientos internos como la respiración. Sin embargo, su principal desventaja, especialmente con grandes FOV, es una limitación en la calidad de imagen relacionada con el ruido y la resolución de contraste debido a la detección de grandes cantidades de radiación dispersa, [4].

El advenimiento de sistemas de adquisición de imagen integrados en los aceleradores lineales ha introducido nuevas y más efectivas formas de medición y corrección de los errores en el posicionamiento del paciente en las máquinas de tratamiento. Uno de los sistemas de adquisición de imagen de CBCT implementados en los aceleradores lineales Novalis Tx de la marca Varian Medical System y utilizado en el CMABC es el On-Board Imager System (OBI, por sus siglas en inglés) que se muestra en la Figura 2.1.

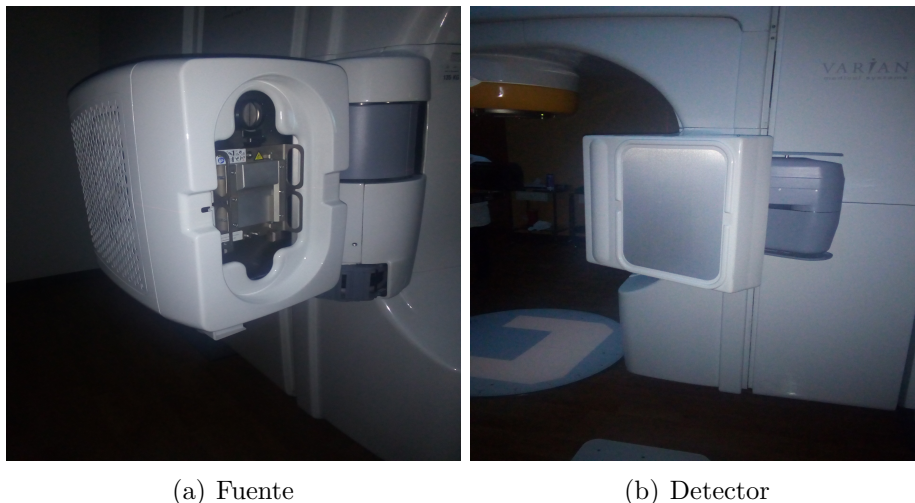


Figura 2.1: Sistema de adquisición de imagen a bordo (OBI).

El uso de imágenes de CBCT es necesario para poder localizar de manera precisa y exacta cada una de las estructuras, evitando así, errores producidos por los movimientos involuntarios y por la colocación del paciente, lo anterior, debido a las altas dosis que se imparten y a los altos gradientes generados durante los tratamientos de radiocirugía estereotáctica corporal (SBRT, por sus siglas en inglés) en cáncer de pulmón.

El papel que desempeña la CBCT en el posicionamiento del paciente es de suma importancia, es por ello, que es necesario garantizar y mantener un óptimo rendimiento temporal del sistema de adquisición lo cual se obtiene aplicando programas de control de calidad.

2.3. Pruebas de control de calidad de CBCT

Actualmente, en el mundo existen diversas publicaciones independientes para establecer un programa con los controles de calidad para verificar la funcionalidad, la exactitud, la estabilidad y la calidad de imagen de CBCT, sin embargo, no hay un programa estándar que unifique la metodología establecida por dichos reportes.

Las recomendaciones de Varian sobre controles de calidad de los sistemas OBI distingue tres tipos de verificaciones: controles de seguridad y funcionalidad, controles de geometría y controles de calidad de imagen [5]. En este trabajo solo nos enfocaremos en el control de calidad de imagen, para ello, nos basaremos en el programa de control de calidad propuesto recientemente por la EFOMP-ESTRO-AIEA (2017). En este documento se abordan los procedimientos incluidos en el programa de control de calidad cuyo objetivo principal es proporcionar una calidad de imagen de diagnóstico consistente y confiable con respecto a la dosis de radiación para el paciente. A continuación, se abordan las pruebas para el control de calidad de los sistemas de CBCT establecidos en el protocolo QUALITY CONTROL IN CONE-BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY (CBCT) EFOMP-IAEA 2017.

2.3.1. Uniformidad

Un requisito de cualquier sistema de adquisición de imagen es que la imagen obtenida de un medio homogéneo muestre siempre la misma calidad en toda su superficie reflejando un mismo valor de unidad Hounsfield independientemente de la posición y la zona analizada, pero en la realidad no es así debido a que la imagen puede ser afectada por muchos factores (endurecimiento del haz, efecto talón, tipo de detectores, modalidad de adquisición de la imagen, artefactos, sistema de adquisición y procesamiento.), [2]. Por ello, es necesario caracterizar la variación del valor de la unidad Hounsfield de un medio homogéneo y así, no comprometer la calidad de la imagen. La prueba de control de calidad que cuantifica la variación del valor en las unidades Hounsfield recibe el nombre de uniformidad y una forma de medirla está dada por la siguiente relación:

$$U = |\bar{H}_{per} - \bar{H}_{cen}|_{max} \quad (2.1)$$

Donde U es la uniformidad, \bar{H}_{per} y \bar{H}_{cen} son los valores promedio de unidades Hounsfield en las regiones de interés (ROI, por sus siglas en inglés) en la periferia y en el centro de la imagen, respectivamente.

2.3.2. Ruido

El ruido de una imagen se refiere a las fluctuaciones en los valores de unidad Hounsfield en la imagen que pueden afectar y comprometer la identificación de lesiones o estructuras de interés, lo que interfiere con las tareas de detección o diagnóstico. La cuantificación del ruido de una imagen está dada por la siguiente relación:

$$R = \sigma(H)_{cen} \quad (2.2)$$

Donde R representa el ruido y $\sigma(H)_{cen}$ es la desviación estándar de las unidades Hounsfield medidas en una ROI tomada en la región central de una imagen de un medio homogéneo.

2.3.3. Valor de densidad de voxel (VDV)

Relacionar con exactitud el valor de la unidad Hounsfield de un medio específico con su densidad electrónica es particularmente importante para realizar una clara identificación de las distintas estructuras en un diagnóstico clínico. La prueba de calidad de la CBCT que relaciona el valor de la unidad Hounsfield con la densidad electrónica de un medio particular se le denomina valor de densidad de voxel. Una forma de cuantificar el valor de densidad de voxel está dada por la siguiente relación:

$$VDV(\%) = \frac{|\bar{H} - H_{ref}|}{H_{ref}} 100 \quad (2.3)$$

Donde \bar{H} es el valor promedio de la unidad Hounsfield de una ROI de un medio particular y H_{ref} es el valor promedio de la unidad Hounsfield de un medio de referencia (el medio más común y más empleado como medio de referencia es el acrílico).

2.3.4. Resolución de bajo contraste

La resolución de bajo contraste proporciona información del sistema de adquisición de imagen para identificar dos medios como diferentes cuando ambos presentan valores de unidad Hounsfield similares. Una forma de medir la resolución de bajo contraste es la señal contraste-ruido (CNR, por sus siglas en inglés), [2]. De forma matemática se expresa de la siguiente manera:

$$CNR = \frac{|H_{med} - H_{fon}|}{\sigma(H)_{fon}} \quad (2.4)$$

Donde H_{med} es el valor de la unidad Hounsfield promedio de un material que representa un medio parecido al fondo, H_{fon} es el valor de la unidad Hounsfield promedio del fondo y $\sigma(H)_{fon}$ representa la desviación estándar del valor de unidad Hounsfield medido del fondo.

El inconveniente de la resolución de bajo contraste es que es altamente subjetiva, es decir, diferentes observadores, e incluso el mismo observador en diferentes ocasiones, pueden dar diferentes resultados cuando se presentan las mismas señales [2].

2.3.5. Resolución espacial

La resolución espacial se refiere al tamaño del objeto más pequeño que se puede identificar de un volumen que resulta de una adquisición de una tomografía. Aunque el valor del tamaño del objeto más pequeño a identificar está limitado por las dimensiones del

voxel¹, éste no necesariamente coincide con él. Por lo general, la resolución espacial se expresa en términos de pares de líneas por centímetro (lp/cm).

2.3.6. Precisión geométrica

En toda imagen es esencial que la posición relativa de las estructuras anatómicas mostradas en la imagen, además de ser una representación real y rígida (no halla desplazamientos entre las estructuras del objeto y la imagen) del objeto, sea reproducible en el sistema de coordenadas de la máquina de tratamiento, es decir, que el isocentro de la imagen coincida con el isocentro de la máquina de tratamiento. La prueba de calidad que muestra dicha consistencia se le denomina precisión geométrica.

El propósito principal de aplicar controles de calidad a cualquier sistema de adquisición de imagen, y en particular al sistema OBI del acelerador lineal del centro médico ABC son los siguientes: 1) Proporcionar a los médicos una calidad de imagen de diagnóstico consistente y confiable con respecto a la dosis de radiación del paciente, conforme con las especificaciones del fabricante; 2) Caracterizar el sistema de adquisición de imagen generando datos bases que sirvan como referencia para dar un seguimiento posterior del control de calidad de imagen, 3) Mediante la caracterización del sistema de adquisición de imagen, se garantiza la estabilidad temporal de la calidad de imagen. Esto último, permite comparar la información de las imágenes tomadas en tiempos diferentes.

2.4. Rasgos de imagen

El análisis cuantitativo de imágenes médicas ha sido aplicado ampliamente en tomografía computarizada pero contrario a ello, la modalidad con haz de cono (CBCT) ha sido poco estudiada. El análisis de estas imágenes, adquiridas en la práctica clínica antes de las fracciones de tratamiento con fines de verificación del posicionamiento del paciente, han demostrado un potencial valor pronóstico de los rasgos extraídos para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés). Además de esto, la información pronostica de los rasgos extraídos puede presentar un valor predictivo que podría conducir al descubrimiento de biomarcadores que pueden contribuir al desarrollo de la medicina de precisión y ayudar en la toma de decisiones clínicas con respecto a la adaptación de los tratamientos [6].

Un rasgo de imagen es una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica [7]. Los rasgos, además de que pueden ser medidos en distintas imágenes diagnósticas y contar con un soporte matemático en su definición, deben de ser acompañados por otros tipos de estudios que corroboren la información que proporcionan.

¹Unidad cúbica más pequeña que compone un volumen

Actualmente no hay un proceso de clasificación y nomenclatura de los rasgos de imagen, sin embargo, colaboraciones internacionales como la Iniciativa de Estandarización de Biomarcadores de Imagen (IBSI, por sus siglas en inglés) ha realizado esfuerzos para proporcionar un primer intento y una posible estandarización en la extracción de rasgos de imágenes con el propósito de realizar estudios de análisis cuantitativos y cualitativos en imágenes.

Los rasgos que aquí se reportan y que son empleados por *PyRadiomics* son extraídos del IBSI [1], que a su vez, están basados en Aerts y Hatt [8, 9]. El conjunto de rasgos extraídos está clasificado en distintas clases de acuerdo a la estadística empleada en la obtención del valor cuantitativo del rasgo. A continuación se aborda cada división y en cada una de ellas, solo se hace alusión a algunos de los rasgos pertenecientes a cada ramo, si el lector desea profundizar en las definiciones de todos los rasgos, se sugiere consultar [PyRadiomics, 2017] [10].

2.4.1. Rasgos basados en forma en 2D y 3D

En este grupo de características incluimos descriptores del tamaño y la forma del ROI. Estas características son independientes de la distribución de intensidad del nivel de gris en el ROI y, por lo tanto, solo se calculan en la imagen. Algunos de los rasgos pertenecientes a esta categoría se describen a continuación:

Volumen por voxel

La cuantificación del volumen mediante el conteo del número de voxel de la segmentación de una ROI en una imagen (V_{voxel}), se aproxima multiplicando el número de voxels en la ROI por el volumen de un solo voxel (V_k). La definición matemática se muestra a continuación:

$$V_{voxel} = \sum_{k=1}^{N_v} V_k \quad (2.5)$$

Superficie por píxeles

Siguiendo la misma línea de razonamiento, el área de superficie de una ROI (A_{pixel}) se aproxima multiplicando el número de píxeles en la ROI por el área de superficie de un solo píxel (A_k). La definición matemática se muestra a continuación:

$$A_{pixel} = \sum_{i=1}^{N_v} A_k \quad (2.6)$$

Otros rasgos que pertenecen a esta división en 3D, son los siguientes: Volumen (aproximación por mallas), Radio área de superficie-volumen, Esfericidad, Compacidad 1 y 2, Desproporción esférica, Diámetro máximo (por corte), Diámetro máximo (por renglón y columna), Longitud del eje mayor y menor, Elongación y Planicidad; Los rasgos en 2D,

son los siguiente: Superficie (aproximación por mallas), Radio superficie-perímetro, Esfericidad, Desproporción esférica, Diámetro máximo, Longitud del eje mayor y menor y Elongación.

2.4.2. Rasgos basados en una estadística de primer orden

En esta división entran aquellos rasgos cuya cuantificación de los diferentes niveles de grises dentro de una región de la imagen se lleva a cabo píxel por píxel sin importar la disposición geométrica o distribución angular que tome cada uno de ellos.

Energía

La energía es una medida de la magnitud de los valores de voxel en una imagen.

$$Energy = \sum_{i=1}^{N_p} (\mathbf{X}(\mathbf{i}) + \mathbf{c})^2 \quad (2.7)$$

Uniformidad

La uniformidad es una medida de la suma de los cuadrados de cada valor de intensidad. Esta es una medida de la homogeneidad de la matriz de imágenes, donde una mayor uniformidad implica una mayor homogeneidad o un rango menor de valores de intensidad discretos.

$$uniformity = \sum_{i=1}^{N_g} p(i)^2 \quad (2.8)$$

Otros rasgos que pertenecen a esta división son los siguientes: Varianza, Media, Mediana, Desviación estándar, Raíz media cuadrática (RMS, por sus siglas en ingles), Desviación absoluta media robusta (rMAD, por sus siglas en ingles), Desviación absoluta media (MAD, por sus siglas en ingles), Rango, Percentil, Máximo y Mínimo.

2.4.3. Rasgos de textura o de segundo orden

Las características generadas a partir de las estadísticas de primer orden proporcionan información relacionada con la distribución de nivel de gris de la imagen. Sin embargo, no proporcionan ninguna información sobre las posiciones relativas de los distintos niveles de grises dentro de la imagen. Estas características no podrán medir si todos los niveles de gris de bajo valor se colocan juntos o si se intercambian con los niveles de gris de alto valor. Una matriz de frecuencias relativas $P_{\theta,d}(I_1, I_2)$ puede describir la aparición de alguna configuración de nivel de gris. Describe con qué frecuencia aparecen en la ventana dos píxeles con niveles de gris (I_1, I_2) separados por una distancia d en la dirección θ [11, 12]. La información de los rasgos de imagen basados en una estadística de segundo orden pueden ser extraídos a partir de esta matriz.

Entre las matrices que ayudan a la extracción de los diferentes rasgos que proporcionan información sobre la textura de la imagen se encuentra la matriz de co-ocurrencia de niveles de grises (GLCM, por sus siglas en ingles), la matriz de tamaño de zona de niveles de grises (GLSZM, por sus siglas en ingles), la matriz de longitud de carrera de niveles de grises (GLRLM, por sus siglas en ingles), la matriz vecina de diferencia de tonos de grises (NGTDM, por sus siglas en ingles) y la matriz de dependencia de niveles de grises (GLDM, por sus siglas en ingles). Cada una de las definiciones de las matrices se abordan en el Anexo C.

Capítulo 3

Metodología

3.1. Introducción

En este capítulo se describe la metodología empleada en este trabajo. Se proporciona una breve descripción del equipo físico y del tipo de software utilizado para el control de calidad de imagen del sistema OBI. De igual forma, se explica el proceso de extracción de rasgos, desde la segmentación, manipulación, selección y análisis de los datos.

3.2. Equipo

A continuación, se hace una breve descripción de todo el equipo empleado en el desarrollo de nuestro trabajo.

3.2.1. Acelerador lineal y el sistema OBI

El acelerador lineal utilizado en este trabajo fue una unidad de megavoltaje modelo Trylogy Novalis Tx de la marca Varian (Figura 3.1). El acelerador está equipado con 60 pares de MLC de alta definición (HD120 MLC) con hojas centrales de 2.5 mm, una camilla robótica con 6 grados de libertad, un sistema de posicionamiento de guía óptica, así como una guía de imagen basada en rayos X, herramientas para proporcionar un suministro de radiación de alta precisión para radiocirugía estereotáctica (SRS, por sus siglas en inglés) y procedimientos de radioterapia corporal estereotáctica (SBRT, por sus siglas en inglés).

El sistema de guía de imagen de basado en rayos-X montado en el acelerador lineal Novalis Tx del CMABC (sistema OBI), consiste en una fuente de rayos-X de kilovoltaje y un panel plano de silicón amorfo encontrados entre sí, ambos, unidos por brazos controlados de manera remota operando en tres direcciones de movimiento (Figura 2.1).

La adquisición de imagen del sistema OBI usa modos predefinidos que establecen los parámetros de la adquisición y la reconstrucción de la imagen. Entre los modos de adquisición disponibles para el sistema se encuentran los siguientes: Standard-Dose Head, Low-Dose Head, High-Quality Head, Pelvis, Pelvis Spot Light y Low-DoseThorax [13], este último, es el protocolo más empleado en pacientes que son sometidos a radiocirugía



Figura 3.1: Acelerador lineal Novalis Tx del CMABC empleado en los tratamientos de SBRT.

de pulmón y el empleado en la adquisición de imágenes de verificación de posicionamiento del paciente antes de cada sesión de tratamiento.

3.2.2. Tomógrafo simulador

El tomógrafo empleado fue un Light Speed-RT de 16 cortes fabricado por GE Medical System propiedad del centro de cáncer del Centro Médico ABC (Figura 3.2). De aquí en adelante a esta imagen se le denominará imagen de referencia.

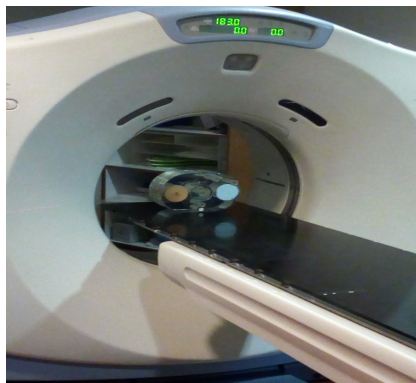


Figura 3.2: Tomógrafo simulador empleado en la adquisición de la pCT para los tratamientos de SBRT en cáncer de pulmón

3.2.3. Maniquí empleado en el control de calidad de imagen de CBCT

Para evaluar la calidad de imagen del sistema OBI se hizo uso de un maniquí *Catphan 504* fabricado por The Phantom Laboratory [14]. El maniquí tiene un diámetro externo de

20 cm y un interno de 15 cm, cuenta con distintos módulos independientes entre sí, cada uno de ellos específico para una prueba de calidad particular. Una esquema ilustrativo de las dimensiones del *Catphan 504* se muestran en la Figura 3.3.

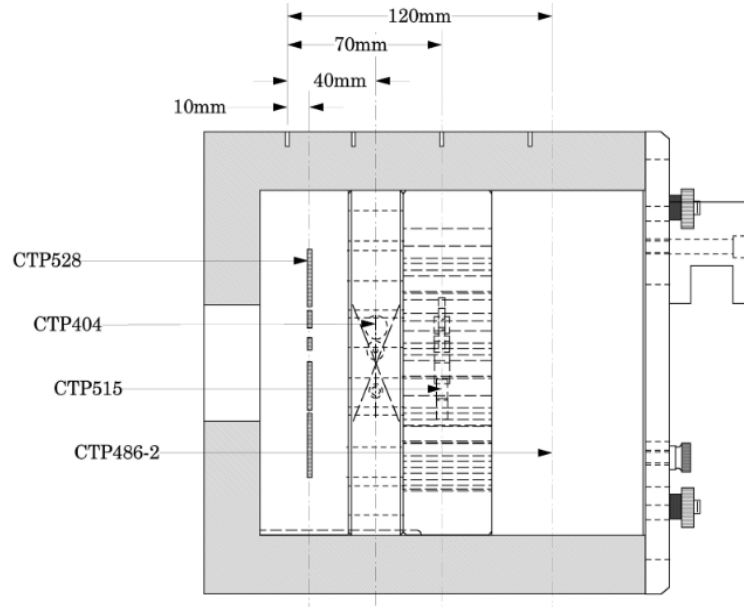


Figura 3.3: Maniqué *Catphan 504*. Imagen tomada del manual del fabricante [14].

A continuación, se presenta una breve descripción de las características proporcionadas en el manual del fabricante de cada uno de los módulos.

- Modulo CTP404: Este módulo tiene blancos hechos a base de distintos materiales. Estos objetivos varían de aproximadamente +1000 a -1000 HU. Algunas de las características de los distintos blancos se muestran en la Tabla 3.1.

Tabla 3.1: Características de los distintos materiales del módulo CTP404. [14].

Material	Z_{eff}	Rango de HU	Densidad electrónica (10^{23} e/g)
Aire	8.00	-1046 : -986	3.002
PMP	5.44	-220 : -172	3.435
LPDE	5.44	-121 : -87	3.435
Agua	7.42	-7 : 7	3.343
Poliestireno	5.70	-65 : -29	3.238
Acrílico	6.47	92 : 137	3.248
Delrin	6.95	344 : 387	3.209
Teflón	8.43	941 : 1060	2.891

Los intervalos de HU reportados en la Tabla anterior son valores medidos máximos y mínimos de una muestra de 94 escaneos utilizando diferentes escáneres y protocolos. Sin embargo, el intervalo de unidades Hounsfield puede variar drásticamente entre

los escáneres y los protocolos de imágenes y los números fuera de este rango no son inusuales [14].

El monitoreo de los valores de unidades Hounsfield de los distintos objetivos a lo largo del tiempo puede proporcionar información valiosa, indicando cambios en el rendimiento del escáner. Uno de los atributos que proporciona este módulo con objetivos de distintos medios, es la relación entre la unidad Hounsfield con su densidad electrónica, ya que el sistema al identificar medios con distinta densidad electrónica, la capacidad de distinguir estructuras similares como diferentes es mayor. Esta estructura particular del maniquí está diseñada para analizar la prueba de control de calidad del valor de densidad de voxel.

Por otro lado, el módulo también cuenta con cuatro puntos de distintos materiales y mismo diámetro dispuestos de tal forma que hacen un cuadro en la parte central como se puede ver en la Figura 3.4, dichos puntos permiten verificar si el centro de la imagen coincide con el isocentro de la máquina de tratamiento. El diseño particular de los puntos formando un cuadrado permiten analizar la precisión geométrica de la calidad de la imagen.

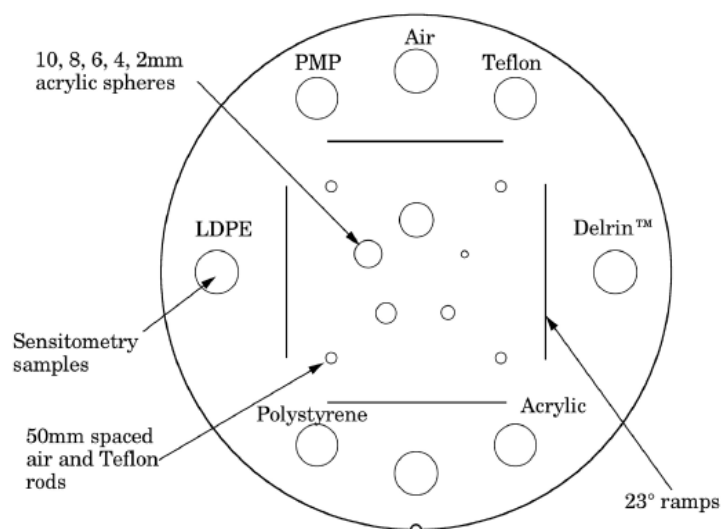


Figura 3.4: Módulo CTP404 utilizado para medir el valor de densidad de voxel y precisión geométrica [14].

- Módulo CTP528: Comprende conjuntos discretos de alta resolución que van desde 1 hasta 21 pares de líneas por centímetro dispuestos en un arreglo circular. Los pares de líneas de alta resolución permiten realizar una inspección visual del control de calidad de la resolución espacial (Figura 3.5).

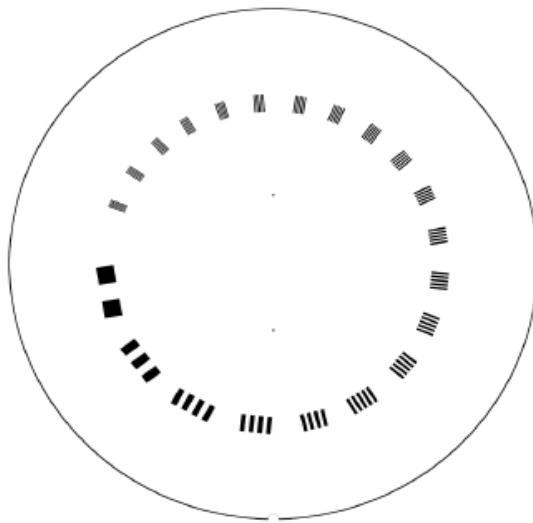


Figura 3.5: Modulo CTP528 utilizado para medir la resolución espacial [14].

- Modulo CTP486: El módulo de uniformidad está elaborado de un medio homogéneo equivalente a agua. El número de unidades Hounsfield típicamente registrados varían de 5 a 18 HU. Este módulo se utiliza para mediciones de uniformidad y de ruido (Figura 3.6).

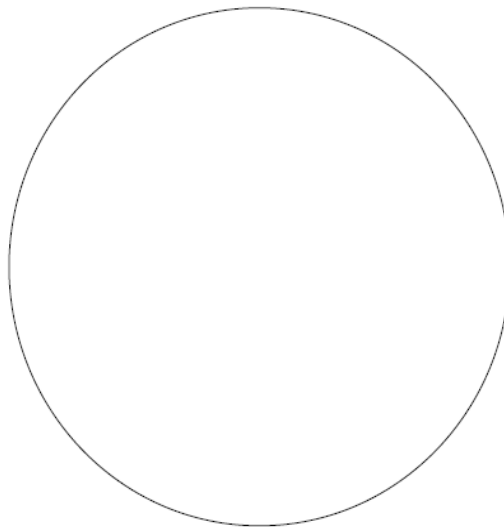


Figura 3.6: Modulo CTP486 utilizado para medir la uniformidad y ruido [14].

- Modulo CTP515: El módulo consiste en 6 conjuntos de discos de diámetro variable y nivel de contraste constante dispuestos en forma circular; 3 conjuntos separados formando un círculo interior y 3 conjuntos separados formando un círculo exterior como se puede ver en la Figura 3.7. Este módulo, al tener discos con valores de unidades Hounsfield parecidos a un medio que simule un fondo, que generalmente es agua o tejido, se utiliza para medir la resolución de bajo contraste.

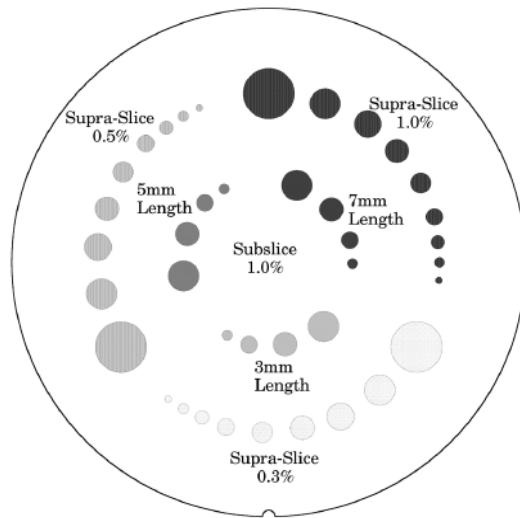


Figura 3.7: Módulo CTP515 empleado para medir la resolución de bajo contraste [14].

3.2.4. Maniquí de tórax

El maniquí de tórax empleado en la adquisición de imágenes para la extracción de rasgos fue el Quasar Quality Assurance System for Advanced Radiotherapy, el maniquí está hecho a base de acrílico con una masa aproximada de 7 Kg y tiene una forma ovalada cuyas dimensiones son 30 cm de ancho, 20 cm de alto y 12 cm de longitud, cuenta con dos cavidades cilíndricas que simulan la posición de los pulmones y distintos orificios para realizar pruebas dosimétricas mediante cámaras de ionización (Figura 3.8).

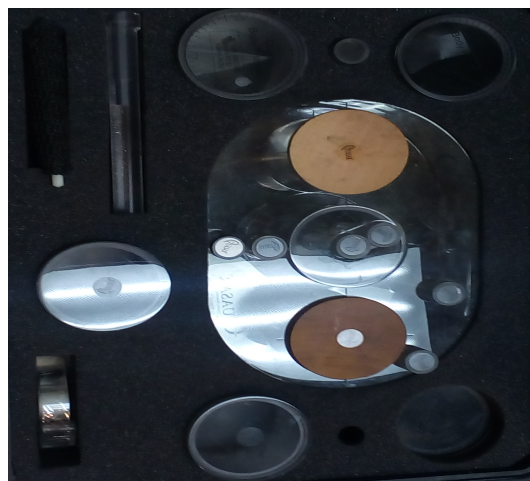


Figura 3.8: Maniquí de tórax empleado en la adquisición de imágenes de CBCT para la extracción de rasgos.

3.3. Control de calidad

3.3.1. Adquisición de imagen

El maniquí *Catphan 504*, montado sobre su propia caja de seguridad, fue colocado en la camilla del acelerador de forma que las marcas radiopacas externas propias del maniquí coincidieran en las tres direcciones con los láseres externos del acelerador como se puede ver en la Figura 3.9.



Figura 3.9: Posicionamiento del *Catphan 504* en el acelerador lineal para la adquisición de imágenes.

Alineado el maniquí, se adquirió un topograma para seleccionar el área de escaneo. Posteriormente, la serie de imágenes fue adquirida mediante el protocolo *Low Dose Thorax*, dicho protocolo es el empleado en imágenes de verificación en el CMABC para pacientes con cáncer de pulmón que son sometidos a radiocirugía. Los parámetros del protocolo son establecidos por el sistema control y se muestran en la Tabla 3.2.

Tabla 3.2: Parámetros de adquisición de imágenes de CBCT mediante el protocolo *Low Dose Thorax*.

kVp	mAs	Grosor de corte	Grados de rotación	Número de proyecciones	Tipo de haz	Matriz de píxeles
110	20	1 mm	360	677	half fan	512x512

El protocolo *Low Dose Thorax* hace uso de un filtro corbatín (*bowtie*) como se puede ver en la Figura 3.10. La función de dicho filtro es la modificación de la geometría del haz y la de compensar la ausencia de tejido de la región torácica del cuerpo.



Figura 3.10: Filtro corbatín (*bowtie*) empleado en el protocolo *Low Dose Thorax*.

Para evaluar la calidad de imagen en el tiempo, se obtuvieron series de imágenes en tiempos posteriores respetando siempre las mismas condiciones experimentales. Los tiempos de adquisición dependieron de la disponibilidad del equipo.

3.3.2. Software

Actualmente existen muchos programas para el análisis y procesamiento de imágenes como *Matlab*, *IQWorks*, *MIM software*, etc. El software utilizado en este trabajo de dominio público y recomendado por el Quality control in cone-beam computed tomography (CBCT) EFOMP-ESTRO-IAEA protocol, fue Image J versión 1.46r.

Image J se ejecuta, ya sea como un programa en línea o como una aplicación descargable (<https://imagej.nih.gov/ij/>). Puede mostrar, editar, analizar, procesar, guardar e imprimir imágenes de 8 bits, 16 bits y 32 bits. Puede leer muchos formatos de imagen, incluidos TIFF, GIF, JPEG, BMP, DICOM, FITS y "sin formato". Puede calcular estadísticas de área y valor de píxel de selecciones definidas por el usuario. Puede crear histogramas de densidad y gráficos de perfil de línea. Admite funciones estándar de procesamiento de imágenes, como manipulación de contraste, nitidez, suavizado, detección de bordes y filtrado medio [15]. Lo anterior, hace posible su uso para el análisis de las imágenes de las pruebas de control de calidad.

3.3.3. Pruebas

3.3.3.1. Uniformidad y ruido

Para evaluar la uniformidad de la imagen se seleccionaron 5 ROI lo más centrado posible del módulo CTP486 como se puede ver en la Figura 3.11, 4 en la periferia y una en la parte central. El diámetro de las ROI, por sugerencia del protocolo QUALITY CONTROL IN CONE-BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY (CBCT) EFOMP-IAEA 2017, fue de 3 cm de diámetro, equivalente al 20% del diámetro interno del maniquí.

Todas las ROI fueron dispuestas en una misma posición, tomando siempre como referencia un punto central de referencia a partir del cual se midió el diámetro de cada una de ellas. Las ROI periféricas fueron colocadas a 2 cm de los bordes del círculo interno del maniquí con la finalidad de evitar una variación abrupta en la medición del valor de las unidades Hounsfield y así evitar sesgar la medición. Finalmente, se midió el valor promedio de la unidad Hounsfield con su respectiva desviación estándar correspondiente a cada ROI.

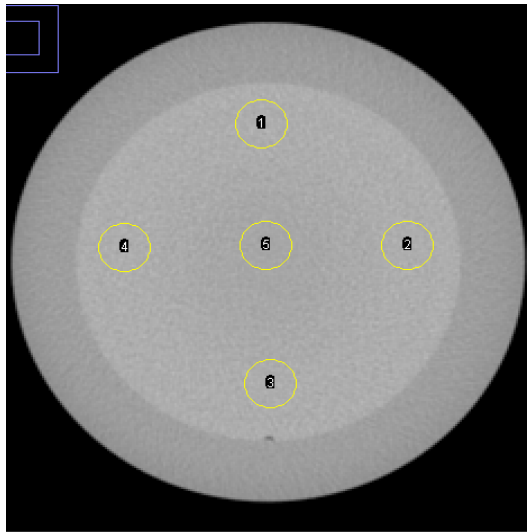


Figura 3.11: Posición de las ROI en la región homogénea del maniquí para la evaluación de la uniformidad y valor de ruido.

El valor de la uniformidad se calculó mediante la ecuación 2.1. La incertidumbre asociada se muestra en la siguiente relación:

$$\delta U = |\delta H_{per} - \delta H_{cen}|_{max} \quad (3.1)$$

Donde δU es la incertidumbre de la uniformidad, δH_{per} y δH_{cen} es la incertidumbre asociada al valor de unidades Hounsfield en la ROI en la periferia y en la central, respectivamente.

El valor del ruido se midió empleando la misma serie de imágenes utilizando únicamente la ROI central de la Figura 3.11. El valor del ruido fue calculado mediante la ecuación 2.2 y la incertidumbre está dada por:

$$\delta R = \sigma(\sigma(H_{cen})) \quad (3.2)$$

Donde δR es la incertidumbre asociada al ruido y $\sigma(\sigma(H_{cen}))$ representa las desviaciones estándar del valor promedio de las unidades Hounsfield.

3.3.3.2. Valor de densidad de voxel

Para medir el valor de densidad de voxel se utilizó el módulo CTP404. Como el reporte empleado en este trabajo no hace sugerencia sobre la longitud y geometría de la ROI a utilizar, en cada inserto se asigno una ROI con geometría circular con un radio de 4 mm, dicha longitud abarca el 80 % de cada inserto manteniéndose alejada de las fronteras como se puede ver en la Figura 3.12. Cada ROI fue etiquetada con un numero para lograr una mejor identificación.

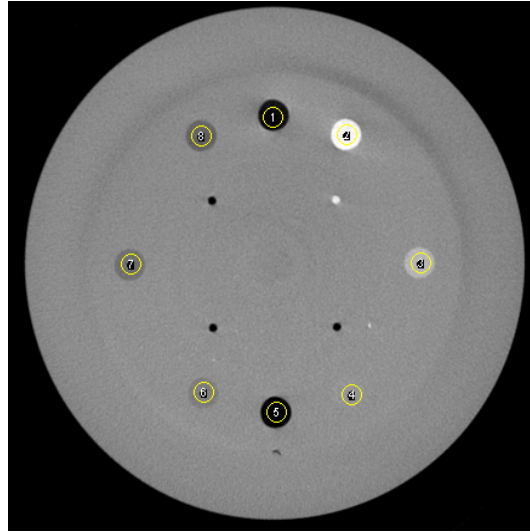


Figura 3.12: Posición de las ROI en los distintos medios para medir el valor de densidad de voxel.

Mediante ayuda de Image J, se midió el valor promedio de las unidades Hounsfield y las desviaciones estándar asociadas a cada una de las ROI de los diferentes insertos. El valor de densidad de voxel fue calculado mediante la ecuación 2.3 y la incertidumbre asociada se calculó con la siguiente ecuación:

$$\delta VDV(\%) = \frac{|\delta H - \delta H_{ref}|}{H_{ref}} 100 - \frac{|H - H_{ref}|}{H_{ref}^2} 100 \quad (3.3)$$

Donde H y H_{ref} son los valores promedio de las unidades Hounsfield de un inserto en particular y en el medio de fondo (referencia), respectivamente. De la misma manera, δH y δH_{ref} son las desviaciones estándar del inserto y del fondo, respectivamente.

3.3.3.3. Resolución espacial

Para encontrar la resolución espacial del sistema de adquisición de imagen se empleó la Figura 3.13. Par alo anterior, se evaluó y determino el número máximo de grupos de líneas donde los espacios entre ellas eran visibles.

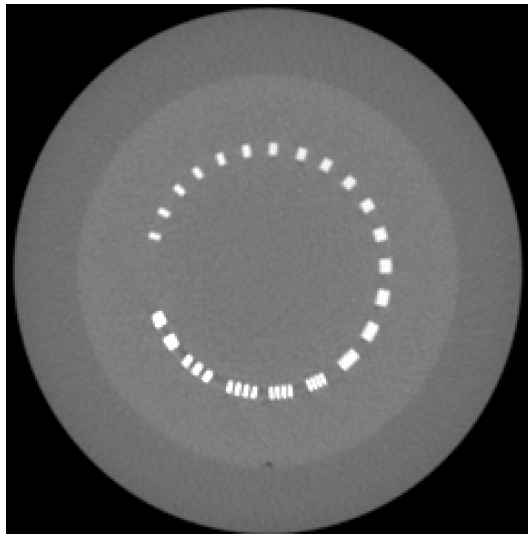


Figura 3.13: Modulo del *Catphan 504* empleado para medir el valor de la resolución espacial.

3.3.3.4. Precisión geométrica

Para evaluar la precisión geométrica se midió la distancia entre los pines centrales (puntos dispuestos formando un cuadro) del maniquí de la Figura 3.14. La incertidumbre asociada a la precisión geométrica está dada por la desviación estándar de la longitud medida por Image J.

3.3.3.5. Resolución de bajo contraste

Para encontrar el valor de la resolución de bajo contraste se utilizaron dos regiones cuyos valores de unidades Hounsfield sean similares (véase Figura 3.15), de esta forma, se midió su valor promedio con sus respectivas desviaciones estándar y con ayuda de la ecuación 2.4 se calculó el valor de la resolución de bajo contraste.

La incertidumbre asociada a la resolución de bajo contraste está dada por la siguiente ecuación:

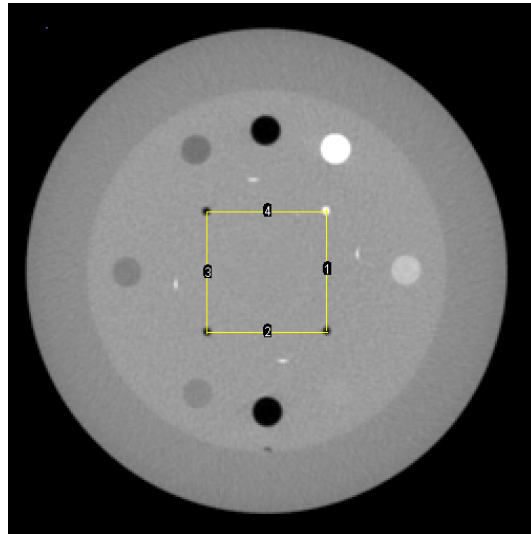


Figura 3.14: Posición de las ROI en los distintos medios para medir el valor de densidad de voxel

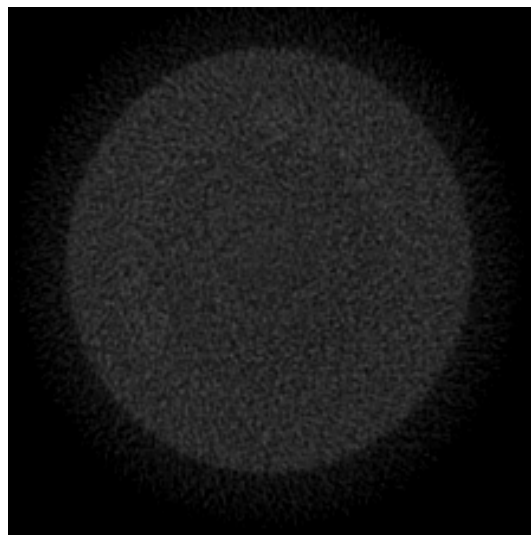


Figura 3.15: Imagen empleada para calcular el valor de la resolución de bajo contraste.

$$\delta_{cnr} = \frac{\sigma_{fondo} \delta |P_{region} - P_{fondo}| - |P_{region} - P_{fondo}| \delta \sigma_{fondo}}{(\sigma_{fondo})^2} \quad (3.4)$$

Donde P_{region} y P_{fondo} son los valores promedio de unidades Hounsfield de una región similar al fondo y el fondo, σ_{region} y σ_{fondo} son las desviaciones estándar, respectivamente.

3.4. Elaboración de los diferentes insertos

El material termoplástico que se utiliza como fijador de posicionamiento en los tratamientos de radioterapia que posee alta maleabilidad, hace posible que se pueda adaptar a la anatomía del paciente o a cualquier otra estructura. Lo anterior hizo posible que fuera empleado como material de experimentación.

Los insertos realizados con el material termoplástico fueron propuestos en función de las características que se pueden observar a través de las imágenes de CBCT de los tejidos tumorales de pacientes con cáncer de pulmón y que son sometidos a tratamiento de SBRT, es decir, los insertos no representan ni tejido tumoral ni una posible simulación de ellos, solo es una representación visual de dichas estructuras con las mismas propiedades visuales mas no comparten ningún otro tipo de propiedad física, biológica o de cualquier otra índole.

La proposición y la elaboración de los diferentes insertos se realizó en base a lo que se puede observar en una imagen de CBCT de un tumor en una fase inicial, una fase intermedia, y en una fase final de un tejido tumoral en un tratamiento de SBRT. A los insertos de cada una de estas fases se le llamo inserto 1 (E1), inserto 2 (E2) y inserto 3 (E3), respectivamente.

En la elaboración de los insertos se emplearon dos diferentes materiales termoplásticos, el primero con una estructura homogénea y el segundo con una estructura heterogénea de material liso alternando con perforaciones. Para obtener el inserto 1, se procedió de la siguiente manera: El material homogéneo, al contar con una estructura rígida, fue calentado al grado de que fuera posible manipularlo y compactarlo libremente (Figura 3.16). Posteriormente, se compacto manualmente en una especie de cilindro hasta alcanzar la estructura rígida inicial. Para el inserto 2 se calentaron ambos materiales (el homogéneo y el heterogéneo), el cilindro final fue elaborado de dos capas, una capa interna compacta de material homogéneo y una capa externa de material heterogénea, ambas capas de forma que el tamaño del cilindro final fuera del mismo tamaño que el inserto 1. El inserto 3 se elaboró de manera análoga al inserto 1 pero únicamente con el material heterogéneo. Cada estructura fue introducida en una posición fija dentro de un cilindro de unicele que a su vez, fueron introducidos en un maniquí de tórax como se puede ver en la Figura 3.17.



Figura 3.16: Materiales termoplásticos empleados para la elaboración de los diferentes insertos.



Figura 3.17: Posicionamiento de cada uno de los diferentes insertos el maniquí de tórax

3.5. Imágenes de CBTC del maniquí de tórax

Una vez listo el maniquí de tórax con cada uno de los insertos diseñados, se realizó la adquisición de imágenes de CBCT de cada uno de los insertos aplicando protocolo *Low Dose Thorax*, mismo que fue aplicado para evaluar el control de calidad de imagen y mismo que es aplicado en los pacientes con cáncer de pulmón sometidos a tratamiento de SBRT. Las imágenes serán sometidas a un análisis posterior para la extracción de rasgos.

3.6. Imagen de referencia (Tomografía del maniquí de tórax)

Con el mismo montaje experimental que en las imágenes de CBCT, se realizó la adquisición de la imagen tomografía computarizada (pCT) y que de aquí en adelante llamaremos imagen de referencia. La adquisición se llevó a cabo con los siguientes parámetros de adquisición: modo helicoidal con un grosor de corte de 0.625 mm, a un kVp de 140 y con una corriente del tubo de 300 mA (Figura 3.2). La matriz de reconstrucción fue de 512 x 512 píxeles y con una resolución de 1.4798 píxeles/mm.

3.7. Extracción de rasgos de imágenes de CBCT e imagen de referencia

La metodología de extracción de rasgos consiste en analizar objetos y/o imágenes para extraer las características más destacadas y representativas de un objeto y, aunque actualmente hay distintos tipos de software que se emplean para la extracción de rasgos, no hay una metodología clara y universal que estandarice un método para dicha extracción. Otro punto a considerar es que, aunque el código fuente de los softwares empleados en este campo son de libre acceso con permiso para modificarlos, ningún software está avalado por un organismo internacional que pueda proporcionar cierta validez a los rasgos extraídos por cada uno de ellos. Entre los softwares más empleados se encuentran *Life X*, *PyRadiomics*, *Matlab* y *3D-Slicer*. Este último es el que será empleado en este trabajo y se describe a continuación.

3.7.1. Software empleado en la extracción de los rasgos: *3D-Slicer*

3D-Slicer es un software de código abierto creado para la visualización y procesamiento de imágenes médicas, siendo uno de los más reconocidos en el campo de la investigación gracias a su facilidad para la creación de algoritmos como extensiones del software. Es utilizado para gran cantidad de análisis de enfermedades y rehabilitación. En su página principal se puede encontrar una gran documentación

acerca de su manejo, vídeo tutoriales, publicaciones, etc. Los tutoriales en la página oficial <https://www.slicer.org/wiki/Documentation/4.10/Training> permiten el manejo casi completo de la herramienta, aplicados para muchos estudios médicos y se caracterizan por ser muy explícitos, además de contar con ejemplos e imágenes de práctica integrados al propio programa [16].

3.7.2. Segmentación por método de *threshold*

La segmentación consiste en el delineado de estructuras de interés dentro de una imagen médica. Mediante este delineado, o contorneado, se consigue aislar una estructura 2D o 3D. De esta forma se dibujan las estructuras anatómicas de forma separada.

La segmentación puede hacerse de forma manual, semiautomática o automática, pero siempre necesita de una intervención por parte del operador, que ha de identificar visualmente la estructura/región anatómica que desea segmentar. El programa *3D-Slicer* ofrece distintos procesos de segmentación entre los cuales se encuentran:

- *Threshold*
- *Growing seeds*

El método de segmentación para la extracción de rasgos de imagen empleado en este trabajo fue el de *threshold*. El método de *threshold* es una técnica importante en la segmentación de imágenes. La idea básica de la creación de umbrales (herramienta de la que se vale el método) es seleccionar un valor de umbral de nivel de gris óptimo para separar los objetos de interés en una imagen del fondo en función de su distribución de nivel de gris.

3.7.3. *Radiomics* (Extension de *3D-Slicer*)

Radiomics es una extensión que le proporciona una interfaz a *3D-Slicer* y que incluye la librería de *PyRadiomics* (código fuente basado en *python*) para calcular una amplia variedad de rasgos de imagen. Entre los que te permite calcular se encuentran los rasgos de forma y los basados en una estadística de primer orden (basados en intensidades de grises) y segundo orden o de textura (extraídos a partir de matrices).

3.8. Análisis de los rasgos

3.8.1. Repetibilidad y reproducibilidad

La repetibilidad de un resultado es la capacidad que muestra una medición de arrojar el mismo resultado tras una serie de mediciones con una misma metodología bajo

las mismas condiciones experimentales a excepción de un periodo corto de tiempo [17]. En el caso de los rasgos extraídos, la repetibilidad se obtuvo midiendo su valor en múltiples ocasiones en la misma imagen y que a su vez fue adquirida con el mismo equipo, el mismo maniquí, el mismo protocolo y fueron segmentadas con el mismo método incluyendo el nivel y ancho de ventana. Cada proceso de segmentación fue realizado uno tras otro con un corto periodo de tiempo entre ellos.

Por otro lado, la reproducibilidad muestra la capacidad que tiene un resultado para obtener el mismo valor tras realizar distintas mediciones modificando el operador, el día de medición, el equipo, el lugar, etc [17]. En el caso de nuestro trabajo, la reproducibilidad se obtuvo segmentando distintas imágenes adquiridas en distintos tiempos bajo las mismas condiciones experimentales.

En literatura referente al reporte de rasgos pero en modalidades de imagen diferentes a las de CBCT como en el estudio realizado por [Traverso 2018] [18], se utilizan criterios como el coeficiente de correlación intra-clases (ICC, por sus siglas en ingles) y el coeficientes de correlación de concordancia (CCC, por sus siglas en ingles) para verificar la repetibilidad y reproducibilidad, sin embargo, cuando se requiere la aplicación de alguno de los dos coeficientes anteriores para una muestra grande como en este trabajo (40 segmentaciones en cada uno de los 4 conjuntos de imágenes de cada tumor, 160 segmentación en total por cada tumor), hay que especificar bajo qué criterios y condiciones y con qué parámetros se define la relación matemática de los coeficientes dado que aplicaciones de las distintas formas al mismo conjunto de datos puede llevar a valores distintos, es decir, distintas consideraciones pueden llevar a diferentes interpretaciones. Por lo anterior, se consideró que el coeficiente de variación representa una manera más apropiada y correcta para establecer el criterio de la repetibilidad y reproducibilidad. Por otro lado, los parámetros seleccionados para representar el valor del rasgo y su intervalo de confianza fue el promedio y la desviación estándar, respectivamente.

3.8.2. Imagen de referencia

Debido al alto grado de radiación dispersa que se tiene en el sistema de adquisición de imagen de CBCT que afecta la calidad de imagen de la misma y que, como consecuencia también se ve afectado el valor cuantitativo y cualitativo de cada uno de los rasgos obtenidos, es necesario comparar cada uno de estos valores con una imagen de mejor calidad y mayor resolución como la que se obtiene en la tomografía de planeación. Lo anterior, es con la finalidad de reportar los posibles cambios que se pueden observar de los distintos insertos en comparación con la tomografía de planeación y analizar la posible viabilidad de extrapolar la metodología en imágenes reales de pacientes.

Capítulo 4

Resultados y discusión

4.1. Introducción

En este capítulo se reportan los resultados obtenidos del control de calidad de imagen al sistema de adquisición de CBCT. De la misma manera se mencionan los rasgos extraídos de las imágenes de CBCT del maniquí de tórax, así como el grado de repetibilidad y reproducibilidad alcanzado en cada uno de ellos.

4.2. Pruebas de control de calidad

El valor resultante de cada una de las pruebas de control de calidad aplicadas al sistema de CBCT es el resultados del análisis 6 conjuntos de imágenes adquiridas en distintos tiempos. Las diferentes adquisiciones de imagen se realizaron de acuerdo a la disponibilidad del equipo. En cada una de las pruebas de control calidad solo se encontrara el comportamiento gráfico, los valores analíticos de los gráficos se encuentran en el Anexo B.

4.2.1. Uniformidad

De acuerdo con la ecuación 2.1 y 3.1 se evaluó la uniformidad. Los valores medidos periódicamente para el sistema de imagen de un medio homogéneo equivalente a agua, se muestra en la Figura 4.1.

El módulo de uniformidad, según el reporte del fabricante, está elaborado de un material uniforme equivalente a agua y la unidad Hounsfield del material está diseñado para estar dentro de un intervalo de ± 20 HU del valor teórico del agua en protocolos de escaneo estándar. Cada uno de los valores medidos se encuentran dentro del intervalo establecido en el reporte. Para establecer el valor base para el sistema OBI se calculo el promedio de todos los valores reportados en la Figura

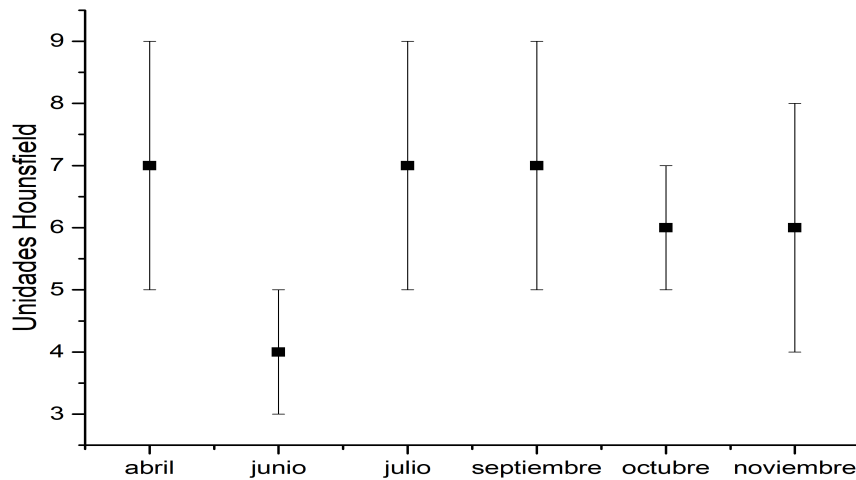


Figura 4.1: Valores de la uniformidad a distintos tiempos.

3.11 dando un valor de (6 ± 2) . Por lo anterior, el valor base, aunque no representa el valor teórico de unidades Hounsfield de agua (0 HU), se encuentra dentro de la tolerancia establecida por el protocolo del fabricante.

Existen distintos reportes al EFOMP enfocados al control de calidad de imagen donde se afirma que la uniformidad no debe variar más allá de un ± 10 unidades Hounsfield en cada ROI del valor base propuesto para aplicaciones de radioterapia [19]. Otros reportes, como en el caso de [Imad, 2009] [20], proponen analizar la uniformidad en direcciones perpendiculares entre sí y el valor de unidades Hounsfield no debe variar más allá de ± 10 del valor base. De acuerdo con lo anterior, cada reporte sugiere un análisis diferente respecto al control de calidad y en particular con la uniformidad, sin embargo, el reporte empleado en este trabajo fue del EFOMP y dichos análisis no se encuentran dentro de los alcances de este reporte.

4.2.2. Ruido

El monitoreo del ruido medido como la desviación estándar de las unidades Hounsfield medidas en una ROI central de una imagen que representa a un medio homogéneo equivalente a agua se muestra en la Figura 4.2.

Como se puede ver en la Figura 4.2, el valor del ruido tiende a aumentar de valor en los meses intermedios (julio y septiembre) en comparación con los meses iniciales y disminuye hacia los meses finales. El valor de referencia propuesto en este trabajo para el ruido es de 19 ± 1 . La sugerencia hecha por el EFOMP, establece una tolerancia del 20 HU a partir del valor de referencia [2]. Por lo anterior,

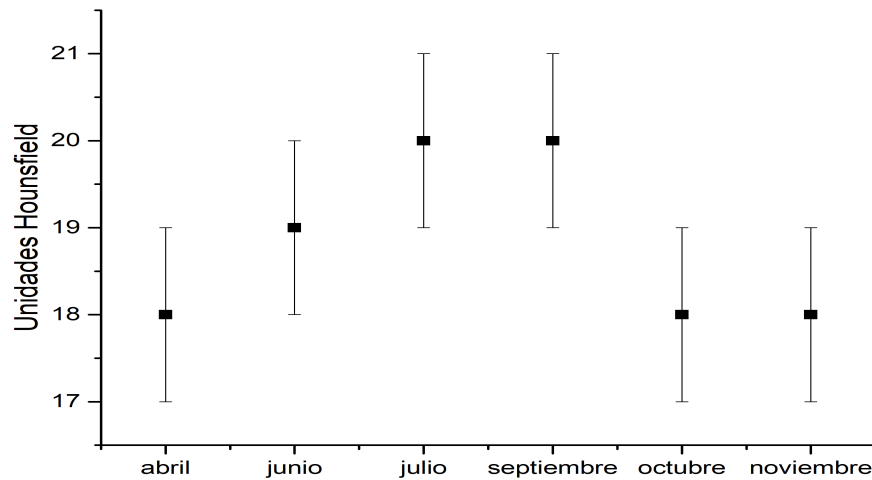


Figura 4.2: Valor del ruido de los distintos conjuntos de imágenes adquiridos en distintos tiempos

el ruido del sistema de CBCT se encuentra dentro de la tolerancia establecida en el protocolo, por lo tanto no compromete la identificación de estructuras anatómicas en el ambiente clínico y no representa un valor que afecte la calidad de la imagen.

4.2.3. Valor de densidad de voxel

Se evaluó la coincidencia de unidades Hounsfield con la densidad electrónica para siete medios diferentes disponibles en el maniquí (Figura 3.12): Aire, Teflón, Delrin, Acrílico, Poliestireno, Polietileno de Baja Densidad (LDPE, por sus siglas en inglés) y Polimetilpenteno (PMP, por sus siglas en inglés). A continuación, se presentan los resultados obtenidos en los distintos medios.

Como se puede ver en la Figura 4.3, los primeros dos puntos (correspondientes al mes de Abril y Junio) presentan una menor incertidumbre debido a que el número de imágenes adquiridas fue menor en comparación con los meses siguientes. En este contexto, el valor propuesto como valor de referencia de unidad Hounsfield en un medio equivalente a aire es de -991 ± 10 , dicho número está muy próximo al valor teórico de unidad Hounsfield establecido para aire (-1000 HU) y también se encuentra dentro del intervalo establecido en el manual del maniquí empleado (-1046:-986).

El valor de densidad de voxel para un medio equivalente a **Teflón** se muestra en la Figura 4.4.

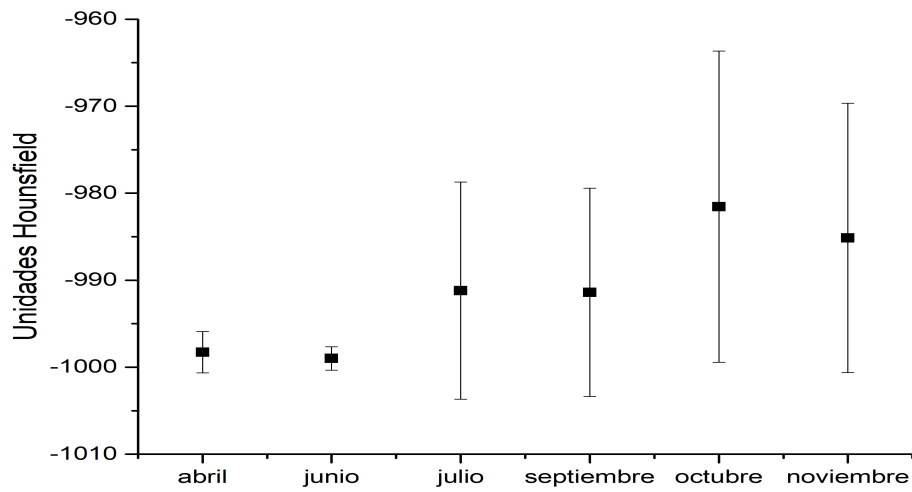


Figura 4.3: Comportamiento temporal del valor de densidad de voxel de un medio equivalente a aire.

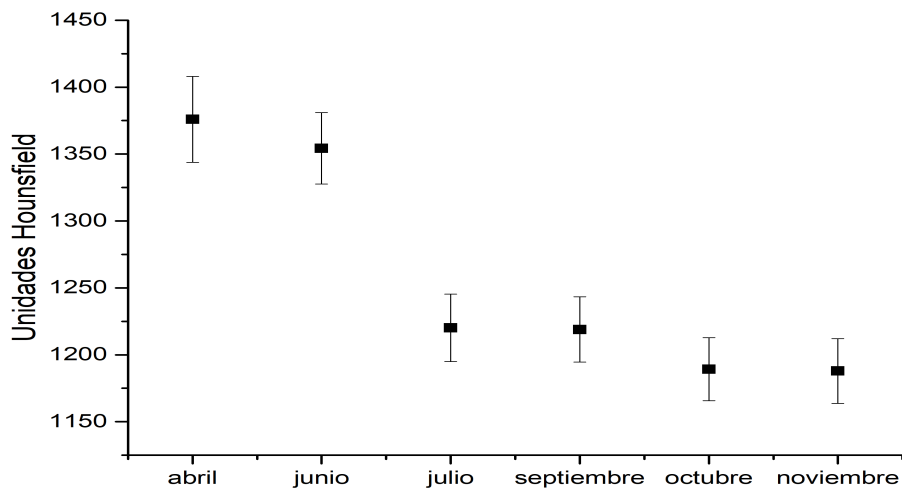


Figura 4.4: Comportamiento temporal del valor de unidades Hounsfield con su respectiva desviación estándar de un medio equivalente a teflón.

En la Figura 4.4, haciendo referencia a los primeros dos puntos correspondientes al mes de abril y junio, el número de imágenes analizadas fue menor en comparación a los meses posteriores lo que refleja una menor cantidad de datos analizados. Respecto a los demás puntos, se observa un comportamiento sostenido y muestra una tendencia regular considerando el intervalo de confianza establecido en cada punto.

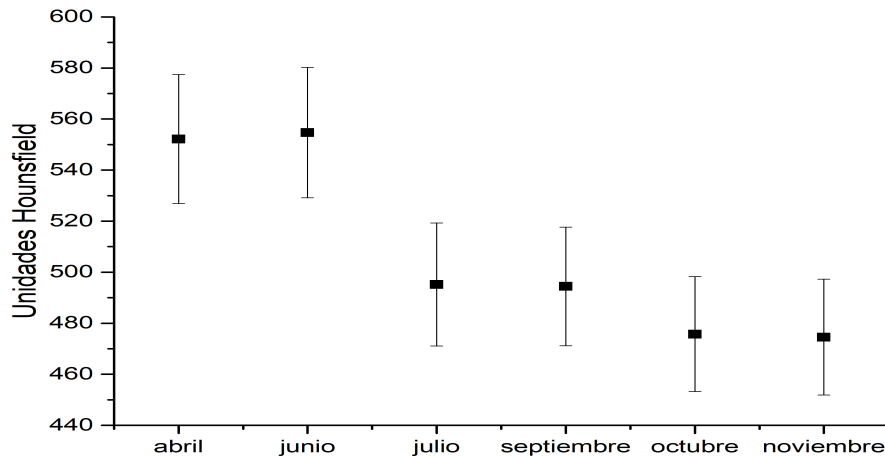


Figura 4.5: Comportamiento temporal del Valor de unidades Hounsfield con su respectiva desviación estándar de Delrin.

El valor de referencia medido en el inserto del medio equivalente a Teflón fue de **1258 ± 26 HU** mientras que el reportado en el manual del maniquí es de 941:1060 HU. En este punto es importante hacer notar que, aunque el valor medido difiere del valor sugerido por el fabricante, la estabilidad y constancia del equipo se garantiza con un monitoreo continuo y que, además, los valores medidos en el monitoreo proporcionen un valor constante en el tiempo.

El comportamiento de **Delrin** se muestra en la Figura 4.5. Los valores de Delrin muestran una fuerte discrepancia entre las primeras dos y el resto de las mediciones como consecuencia del menor número de imágenes adquiridas en los dos primeros meses. El valor especificado en el manual del maniquí empleado para el delrin, que es un medio patentado específicamente por el mismo fabricante del maniquí, es de 344:347 HU, mientras que el valor de referencia propuesto en este trabajo para este medio es de **508 ± 24**.

La reproducción de unidades Hounsfield con la densidad electrónica de un medio equivalente a **Acrílico** se muestra en la Figura 4.6. El valor de referencia sugerido por nuestro trabajo para el medio equivalente a acrílico es de **234 ± 23**, mientras que el intervalo sugerido por el manual del fabricante es de 92:137 HU.

La reproducción de unidades Hounsfield con la densidad electrónica de un medio equivalente a **Poliestireno** se muestra en la Figura 4.7.

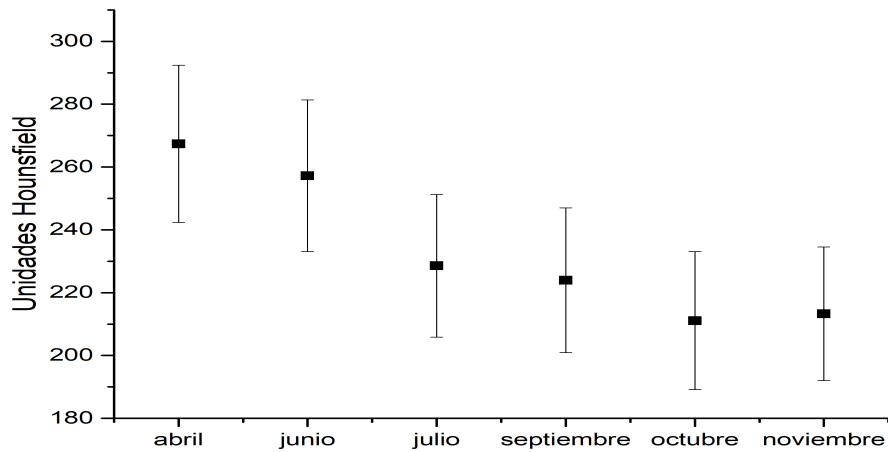


Figura 4.6: Valor de unidades Hounsfield con su respectiva desviación estándar de un medio equivalente a Acrílico medidas a distintos tiempos

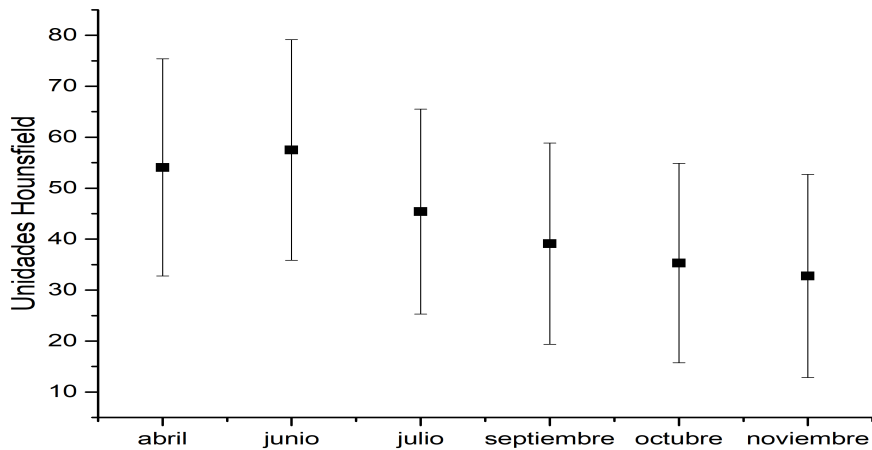


Figura 4.7: Valor de unidades Hounsfield con su respectiva desviación estándar de un medio equivalente a poliestireno medidas a distintos tiempos

El valor propuesto medido para el medio equivalente a poliestireno es de 44 ± 20 , mientras que el valor de referencia sugerido por el fabricante es de $-65 : -29$ HU.

La reproducción de unidades Hounsfield con la densidad electrónica de un medio como **Polietileno de baja densidad** se muestra en la Figura 4.8.

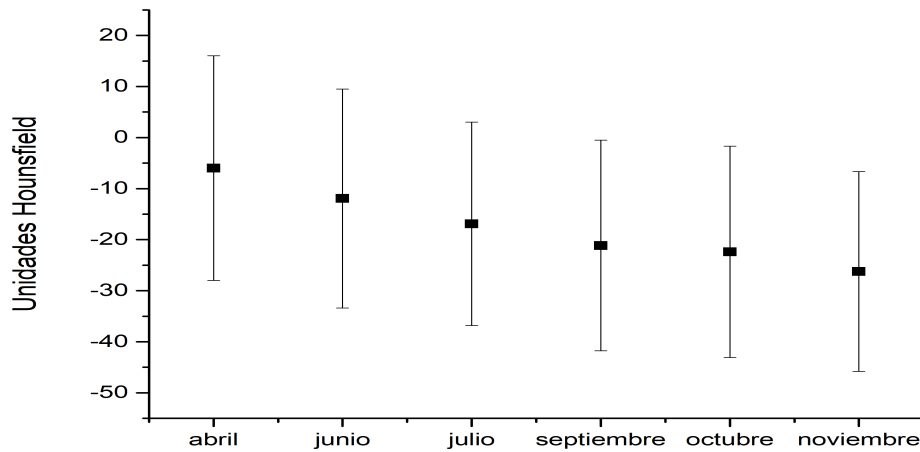


Figura 4.8: Valor de unidades Hounsfield con su respectiva desviación estándar de polietileno de baja densidad medidas a distintos tiempos

El valor medido y sugerido en este trabajo para un medio equivalente a polietileno de baja densidad es de -17 ± 21 , mientras que el sugerido por el fabricante es de $-121 : -87$.

La reproducción de unidades Hounsfield con la densidad electrónica de un medio como **Polimetilpenteno** se muestra en la Figura 4.9.

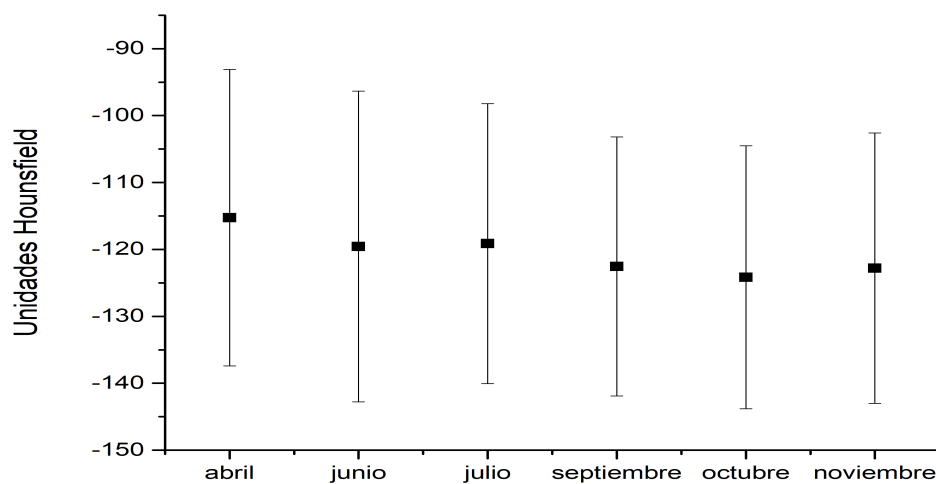


Figura 4.9: Valor de unidades Hounsfield con su respectiva desviación estándar de polimetilpenteno medidas a distintos tiempos

El valor medido y sugerido en este trabajo para un medio equivalente a **polimetilpenteno** es de -121 ± 21 , mientras que el sugerido por el fabricante es de $-220 : -172$.

En la Tabla 4.1, a forma de resumen, se muestra el valor medido en cada uno de los distintos medios y el valor propuesto por el fabricante. Como se puede ver en dicha Tabla, a excepción del medio equivalente a aire, en la mayoría de los medios el valor medido y el valor propuesto en este trabajo no caen dentro del intervalo establecido por el fabricante.

Tabla 4.1: Comparativo entre los valores medidos y los valores establecidos en el manual del fabricante del maniquí *Catphan 504* [14].

Medio	Valor medido	Valor sugerido
Aire	37 ± 10	$-1046 : -986$
Teflón	1258 ± 26	$941 : 1060$
Delrin	508 ± 24	$344 : 387$
Acrílico	234 ± 23	$92 : 137$
Poliestireno	44 ± 20	$-65 : -29$
LDPE	-17 ± 21	$-121 : -87$
PMP	-121 ± 21	$-220 : -172$

Una de las causas que influyen en la discrepancia entre el valor medido y el valor teórico de la Tabla 4.1, es que el ruido en los sistemas de CBCT toma mayor relevancia debido a que los sistemas de imagen utilizan transistores como detectores [21]. Otros factores que contribuyen al ruido, se encuentra el ruido cuántico y el ruido estructural; el primero representa la variación del píxel asociado a la naturaleza estocástica de la radiación y el segundo proviene de los objetos o estructuras en la imagen que pueden confundirse con el objetivo que se busca en la imagen, como una lesión o un tumor[2].

4.2.4. Resolución de bajo contraste

Se evaluó la resolución de bajo contraste mediante la señal contraste-ruido dada por la ecuación 2.4. El CNR se midió en el inserto más grande con el mayor contraste nominal (1%) proporcionado por el módulo CTP515 (Figura 3.7). El comportamiento temporal se muestra en la Figura 4.2.4.

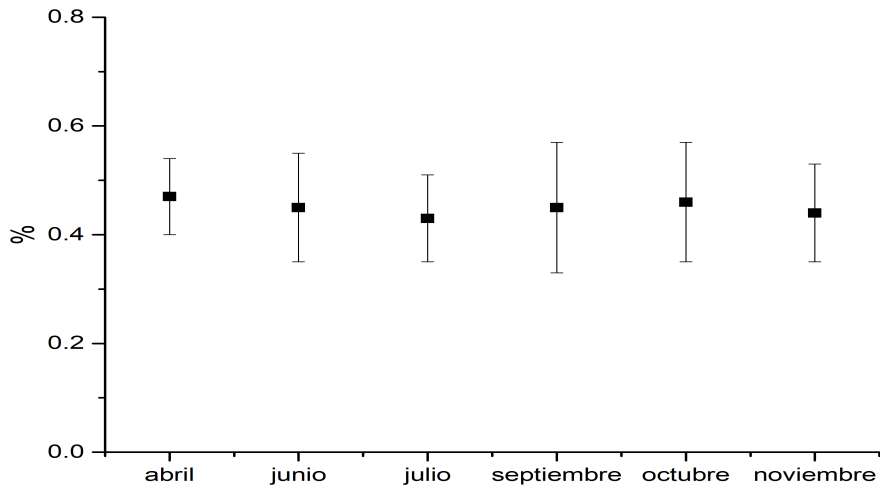


Figura 4.10: Comportamiento temporal de la resolución de bajo contraste para un contraste nominal del 1%

El valor propuesto para la resolución de bajo contraste es de $0.45\% \pm 0.24\%$.

4.2.5. Resolución espacial

La resolución mínima con la que cuenta el sistema de adquisición de imagen empleado en este trabajo fue de 6 pl/cm, esta resolución se mantuvo constante durante el periodo en que fue monitoreada y no presento cambio alguno en su medición.

Aunque el reporte empleado en este trabajo no sugiere algún valor preestablecido para la resolución espacial, la literatura sugiere y establece una tolerancia para la resolución espacial evaluada por pares de líneas de 6 líneas por centímetro. Tomando este valor como referencia, el sistema de imagen empleado con el protocolo establecido cumple esta condición.

4.2.6. Precisión geométrica

El comportamiento temporal de la precisión geométrica de la imagen se muestra en la Figura 4.11

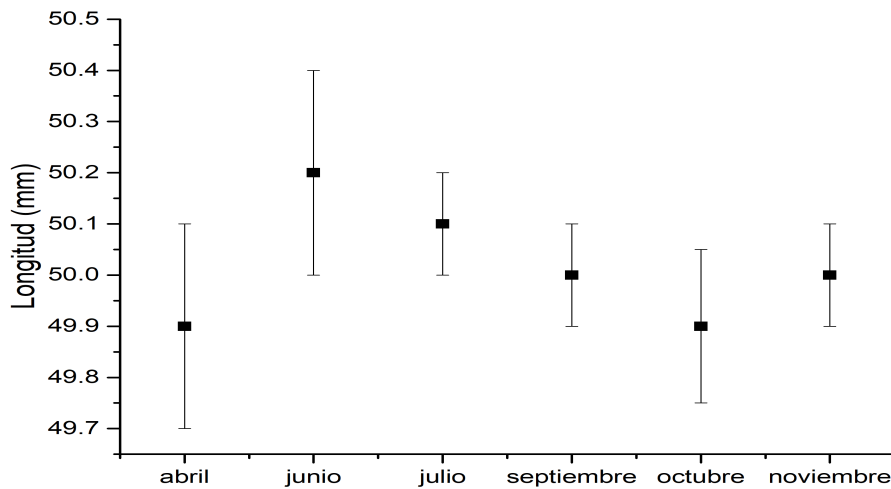


Figura 4.11: Valores de la precisión geométrica de los distintos conjuntos de imágenes adquiridos a distintos tiempos.

El valor de la precisión geométrica propuesto en este trabajo como valor de referencia es de 49.9983 ± 0.8987 , mientras que el valor establecido por el fabricante es de 50 mm.

La Tabla 4.2, a manera de resumen, muestra los valores propuestos como base para cada parámetro de la calidad de imagen bajo el protocolo de adquisición *Low Dose Thorax*.

Tabla 4.2: Valores de referencia y valores propuestos de cada prueba de calidad de imagen.

Parámetro	Valor de referencia	Valor propuesto
Uniformidad	10 HU	6 ± 2 HU
Ruido	20 %	19 ± 1 %
Precisión geométrica	50 mm	49.99 ± 0.89
Resolución espacial	6 pl/cm	6 pl/cm
Resolución de bajo contraste	0.46 ± 0.15	0.4

Debido a la gran variedad de sistemas de adquisición de imagen de CBCT, no hay un reporte bien definido que establezca claramente los controles de calidad a realizar para garantizar un óptimo funcionamiento de tales sistemas. Diferentes reportes al empleado en este trabajo, dos de ellos han sido propuestos por la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP, por sus siglas en inglés) y por la Comisión Holandesa de Dosimetría de Radiación (NCRD, por sus siglas en inglés). En el primero, el ICRP 129 “Radiological Protection in Cone Beam Computed Tomography (CBCT)” [22], constituye el esfuerzo internacional más reciente para proporcionar

recomendaciones unificadas para el control de calidad de dispositivos CBCT, sin embargo, las recomendaciones se centran en la medición de dosis y solo mencionan brevemente las mediciones de calidad de imagen. El segundo, “Quality assurance of cone-beam CT for radiotherapy” [5], además de sugerir los controles de calidad de imagen establecidos en el reporte de la EFOMP-ESTRO-IAEA 2017, también sugiere se realicen verificaciones geométricas, verificaciones de seguridad y funcionalidad.

Por lo anterior, es importante notar que cada reporte tiene enfoques diferentes y cada uno de ellos cuenta con ciertas ventajas y desventajas, sin embargo, es importante resaltar que, independiente del equipo y el protocolo empleado, así como los valores obtenidos, la calidad de imagen se debe medir mediante la comparación con los valores de referencia del propio equipo. Estos pueden ser los valores definidos por el fabricante o bien, los valores definidos por el usuario mediante un monitoreo constante del equipo. El propósito de la comparación con los valores de referencia es detectar un posible deterioro de la calidad de imagen antes de que esto obstaculice la práctica clínica.

Otro punto a considerar en el control de calidad de imagen es que los valores representativos dependerán de los parámetros de adquisición de la imagen, por lo anterior, siempre es necesario realizar las pruebas con las configuraciones de parámetros más representativos en el campo clínico.

Respecto a la frecuencia de medición del control de calidad de imagen, el reporte 142 “Quality assurance of medical accelerators” de la Asociación Americana de Físicos Médicos (AAPM, por sus siglas en inglés) [23], recomienda realizar un seguimiento mensual hasta comprobar la estabilidad del equipo, posteriormente, el control se puede llevar a cabo cada seis meses. Así mismo, deben medirse cuando se note un deterioro visual en la imagen, después de mantenimiento, sustitución o de algún incidente que pueda influir en el desempeño del tubo de rayos-X. En [Yoo, 2006] sugiere que la frecuencia con la que se debe de realizar la evaluación de la calidad de imagen depende del uso principal del CBCT, por ejemplo, si solo se emplea para verificar el posicionamiento, establecen una frecuencia semestral, sin embargo, si el CBCT tiene otro propósito, la frecuencia de monitorizar la calidad de imagen debe ser menor [24].

4.3. Rasgos de imagen de CBCT

Se extrajeron 107 rasgos de imagen, 14 rasgos basados en forma 2D y 3D (shape), 18 rasgos basados en una estadística de primer orden y 75 rasgos basados en una estadística de segundo orden (rasgos de textura). Cada uno de ellos fue evaluado y analizado para diferentes insertos.

4.3.1. Análisis estadístico mediante el coeficiente de variación

Se adquirieron 4 conjuntos de imágenes a distintos tiempos (S1, S2, S3 y S4) y cada uno de ellos fue sometido al mismo análisis. Los rasgos extraídos a partir de las imágenes fueron agrupados en distintos grupos de acuerdo a su coeficiente de variación. En [Jin, 2020] [25], se establece un valor umbral del 20% del CV para separar los rasgos estables de los inestables. Sin embargo, aunque este estudio se realizó con tomografía computarizada con haz de abanico, se decide utilizar y extrapolar este valor de corte para clasificar los rasgos extraídos de CBCT de baja y alta variabilidad.

El conjunto que representa una baja variabilidad está formado por aquellos rasgos que tienen un CV entre 0 y 20% mientras que los rasgos con un CV mayor al 20% representan una alta variabilidad y se representa con un color amarillo.

En las Tablas 4.3, 4.4 y 4.5 se muestran los resultados de los coeficientes de variación únicamente de los rasgos de forma en cada uno de los conjuntos de imágenes de los insertos 1, 2 y 3, respectivamente. El resto de los rasgos se reportan en el Anexo C.

Tabla 4.3: Coeficiente de variación (CV) de los rasgos de forma extraídos a partir de las imágenes de CBCT del primer inserto.

Feature	S1	S2	S3	S4	CV
VoxelVolume	0.92	1.77	0.96	0.78	1.11
Maximum3DDiameter	0.10	27.90	0.25	0.42	7.17
MeshVolume	0.92	1.79	0.96	0.77	1.11
MajorAxisLength	0.23	1.34	0.28	0.15	0.50
Sphericity	0.51	3.61	0.18	0.47	1.19
LeastAxisLength	0.40	0.32	0.40	0.39	0.38
Elongation	0.04	0.70	0.05	0.03	0.20
SurfaceVolumeRatio	0.81	3.23	0.45	0.73	1.30
Maximum2D	0.32	0.89	0.58	0.00	0.45
Flatness	0.17	1.27	0.13	0.24	0.45
SurfaceArea	0.17	4.86	0.55	0.13	1.42
MinorAxisLength	0.21	0.64	0.24	0.14	0.31
Maximum2DDiameterColumn	0.00	0.56	0.00	0.11	0.17
Maximum2DDiameterRow	0.00	0.75	0.45	0.00	0.30

Tabla 4.4: Coeficiente de variación (CV) de los rasgos de forma extraídos a partir de las imágenes de CBCT del segundo inserto.

Feature	S1	S2	S3	S4	CV
---------	----	----	----	----	----

VoxelVolume	0.83	0.85	1.06	1.06	0.95
Maximum3DDiameter	0.61	0.19	0.00	0.00	0.20
MeshVolume	0.82	0.85	1.01	1.01	0.92
MajorAxisLength	0.18	0.25	0.29	0.29	0.25
Sphericity	0.33	0.52	0.58	0.58	0.50
LeastAxisLength	0.32	0.28	0.41	0.41	0.35
Elongation	0.09	0.05	0.04	0.04	0.05
SurfaceVolumeRatio	0.60	0.79	0.91	0.91	0.80
Maximum2D	0.00	0.06	0.00	0.00	0.01
Flatness	0.15	0.06	0.12	0.12	0.11
SurfaceArea	0.25	0.19	0.13	0.13	0.17
MinorAxisLength	0.25	0.22	0.31	0.31	0.27
Maximum2DDiameterColumn	0.00	0.00	0.62	0.62	0.31
Maximum2DDiameterRow	0.91	0.00	0.19	0.19	0.32

Tabla 4.5: Coeficiente de variación (CV) de los rasgos de forma extraídos a partir de las imágenes de CBCT del tercer inserto.

Feature	S1	S2	S3	S4	CV
VoxelVolume	1.45	1.25	1.31	0.43	1.11
Maximum3DDiameter	0.33	0.70	0.55	0.00	0.40
MeshVolume	1.48	1.28	1.30	0.43	1.12
MajorAxisLength	0.36	0.39	0.35	0.13	0.31
Sphericity	0.84	0.41	0.51	0.04	0.45
LeastAxisLength	0.47	0.42	0.35	0.19	0.36
Elongation	0.25	0.06	0.21	0.05	0.14
SurfaceVolumeRatio	1.26	0.83	0.92	0.16	0.79
Maximum2D	0.31	0.00	0.26	0.23	0.20
Flatness	0.15	0.13	0.07	0.06	0.10
SurfaceArea	0.76	0.46	0.49	0.28	0.50
MinorAxisLength	0.53	0.35	0.54	0.10	0.38
Maximum2DDiameterColumn	0.71	0.47	0.47	0.00	0.41
Maximum2DDiameterRow	0.00	1.21	1.34	0.40	0.74

De todos los rasgos extraídos de la imágenes de CBCT del inserto 1 (Tabla C.1), el 89.8% del total de los rasgos presentan un baja variabilidad y solo los rasgos Maximum3DDiameter, SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis, LowGrayLevelEmphasis, ClusterShade, ClusterProminence, 10Percentile, ShortRunLowGrayLevelEmphasis, LowGrayLevelRunEmphasis, LargeAreaLowGrayLevelEmphasis, LowGrayLevelZoneEmphasis y SmallAreaLowGrayLevelEmphasis presentan una alta variabilidad.

En los rasgos de las imágenes de CBCT del inserto 2 (Tabla C.2) muestra el mismo porcentaje de baja variabilidad siendo los rasgos SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis, LowGrayLevelEmphasis, ClusterShade, ClusterProminence, ShortRunLowGrayLevelEmphasis, LowGrayLevelRunEmphasis, LongRunLowGrayLevelEmphasis, LargeAreaLowGrayLevelEmphasis, LowGrayLevelZoneEmphasis y SmallAreaLowGrayLevelEmphasis de alta variabilidad.

En los rasgos de las imágenes de CBCT del inserto 3 (Tabla C.3), el 91.6 % del total de los rasgos presentan un baja variabilidad mientras que los rasgos SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis, LowGrayLevelEmphasis, ClusterShade, ClusterProminence, ShortRunLowGrayLevelEmphasis, LowGrayLevelRunEmphasis, LongRunLowGrayLevelEmphasis, LargeAreaLowGrayLevelEmphasis, LowGrayLevelZoneEmphasis y SmallAreaLowGrayLevelEmphasis presentan una alta variabilidad.

Es importante notar que los rasgos SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis, LowGrayLevelEmphasis, ClusterShade, ClusterProminence, ShortRunLowGrayLevelEmphasis, LowGrayLevelRunEmphasis, LargeAreaLowGrayLevelEmphasis, LowGrayLevelZoneEmphasis y SmallAreaLowGrayLevelEmphasis en los tres insertos muestran una alta variabilidad.

4.3.1.1. Repetibilidad y reproducibilidad

De acuerdo a la definición de repetibilidad y al coeficiente de variación obtenido en cada rasgo, los rasgos repetibles son aquellos cuyo CV no sobrepasa el 20 % en las Tablas C.1, C.2 y C.3 de los insertos 1, 2 y 3, respectivamente. Aquellos que no son repetibles y cuyo CV es mayor al 20 % se representan de color amarillo.

Para evaluar la reproducibilidad, se calculo el CV promedio de los cuatro conjuntos de imágenes. Un rasgo es reproducible si el CV tiene un valor menor al 20 % en cada uno de los conjuntos y además el valor promedio también tiene un valor menor al 20 %. Los rasgos que no son reproducibles se encuentran en celdas de color amarillo en las Tablas C.1, C.2 y C.3. La mayoría de los rasgos obtenidos de las imágenes de CBCT de los diferentes insertos son repetibles y reproducibles. La propuesta de rasgos que no son repetibles y reproducibles en imágenes de CBTC con la metodología empleada en este trabajo se muestran en la Tabla 4.6.

Tabla 4.6: Rasgos no reproducibles de las imágenes de CBCT en función del CV.

Rasgo	Clasificación
Maximum3DDiameter	Forma
SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis	Textura (gldm)
LowGrayLevelEmphasis	Textura (gldm)
ClusterShade	Textura (glcm)
ClusterProminence	Textura (glcm)
10Percentile	Primer Orden
ShortRunLowGrayLevelEmphasis	Textura (glrlm)
LowGrayLevelRunEmphasis	Textura (glrlm)
LongRunLowGrayLevelEmphasis	Textura (glrlm)
LargeAreaLowGrayLevelEmphasis	Textura (glszm)
LowGrayLevelZoneEmphasis	Textura (glszm)
SmallAreaLowGrayLevelEmphasis	Textura (glszm)

Como se puede ver en la Tabla 4.6, los rasgos de textura tienen un menor grado de repetibilidad y reproducibilidad, sin embargo, no es así con los rasgos basados en una estadística de primer orden y los rasgos de forma.

4.3.2. Análisis mediante la imagen de referencia (pCT)

Se realizó la extracción de rasgos de la imagen de referencia (pCT) para cuantificar y analizar la variación de cada uno de los rasgos extraídos de las imágenes de CBCT. Para ello, se normalizó el valor obtenido del rasgo en la imagen de CBCT con el valor del rasgo de la imagen de referencia para cada uno de los diferentes insertos. Se estableció un intervalo de confianza del 20% alrededor del valor de referencia para todas las clases de rasgos.

El gráfico de la Figura 4.12 muestra el resultado de la normalización para los rasgos de forma. De los rasgos pertenecientes a esta clasificación en los tres insertos, la esfericidad (Sphericity), la elongación (elongation), el diámetro por corte (DiameterSlice) y la planicidad (flatness) se encuentran dentro del intervalo de tolerancia.

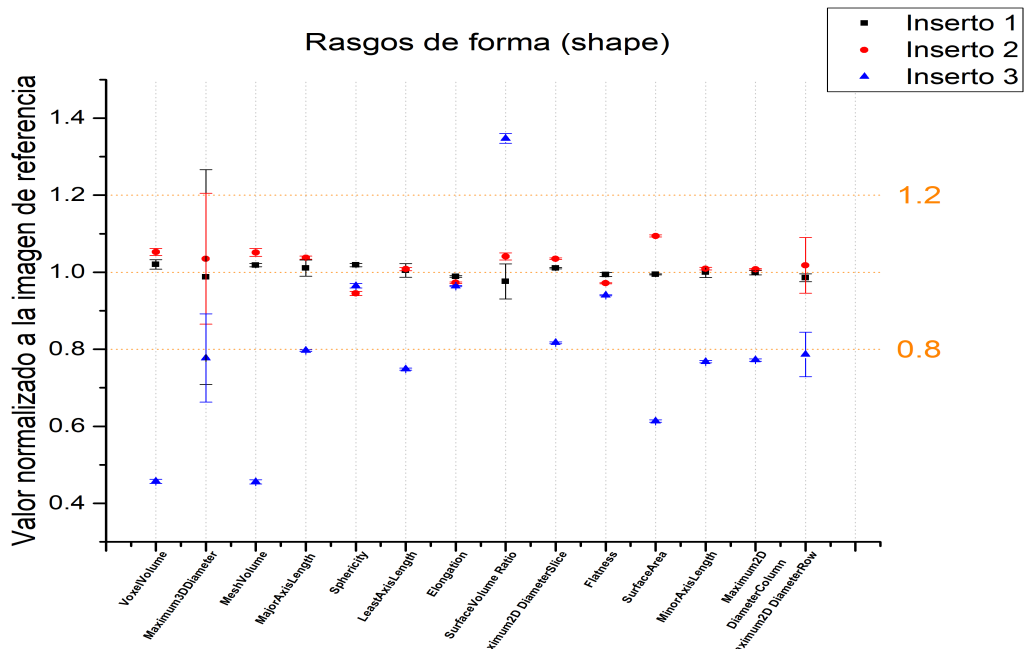


Figura 4.12: Rasgos de forma normalizados

De los rasgos de primer orden (Figura 4.13), solo dos rasgos se encuentran en el intervalo de confianza establecido para los tres insertos; la Raíz cuadrática media (Root Mean Squared) y el Percentil 10 (10-Percentile).

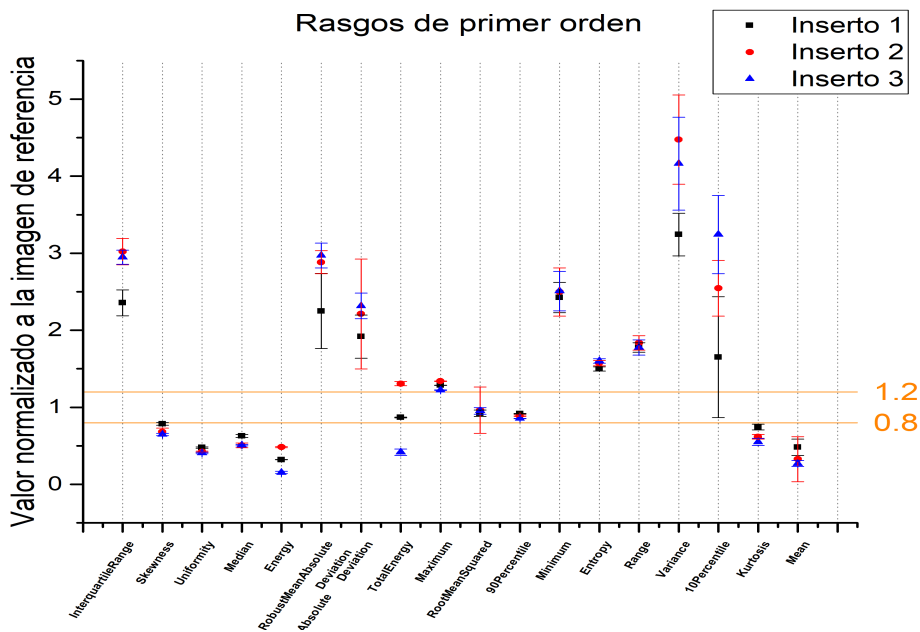


Figura 4.13: Rasgos de primer orden normalizados

Respecto a los rasgos de textura o de segundo orden, en cada una de las gráficas se reporta la normalización de cada uno de los rasgos extraídos a partir de las distintas

matrices. En la matriz GLCM (Figura 4.14), solo los rasgos Idmn, InverseVariance, Idn, Correlation, MCC e Imc2 se encuentran dentro del intervalo de confianza para los tres insertos. En la matriz GLDM únicamente la DependenceEntropy (Figura 4.15); de la matriz GLRLM RunEntropy (Figura 4.16) y de la matriz GLSZM SmallAreaEmphasis y ZoneEntropy (Figura 4.17).

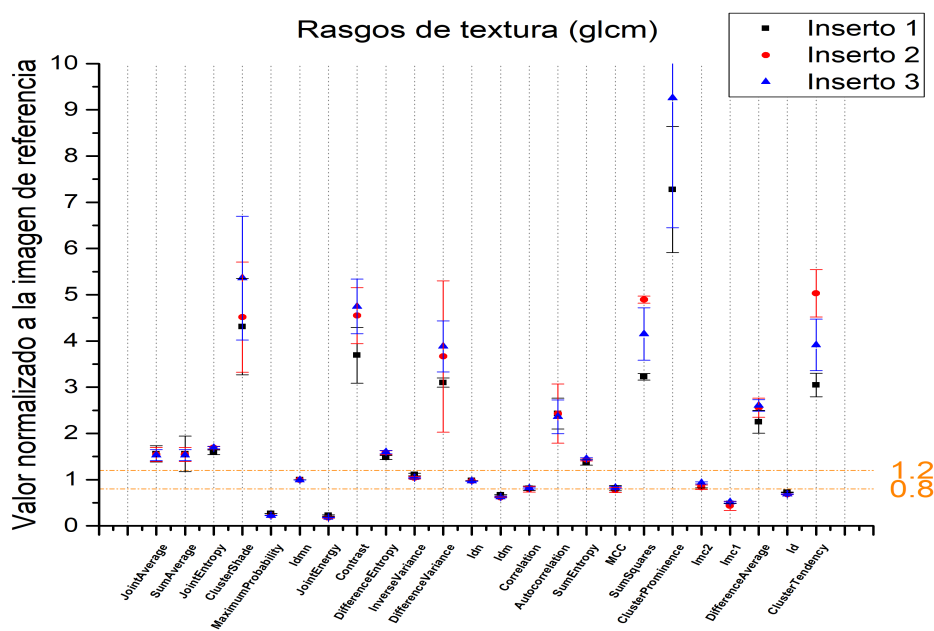


Figura 4.14: Rasgos de textura normalizados (glcm)

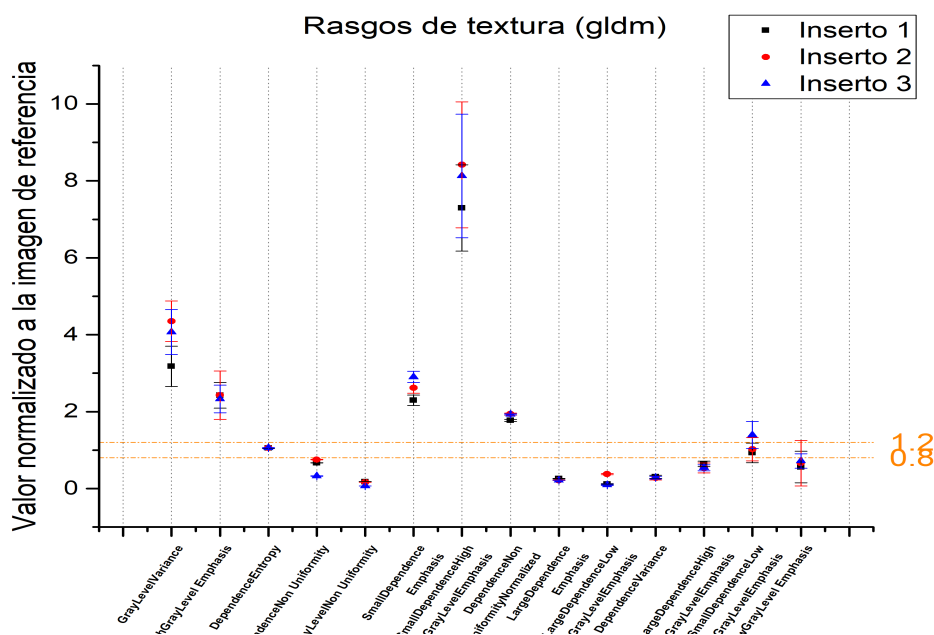


Figura 4.15: Rasgos de textura normalizados (gldm)

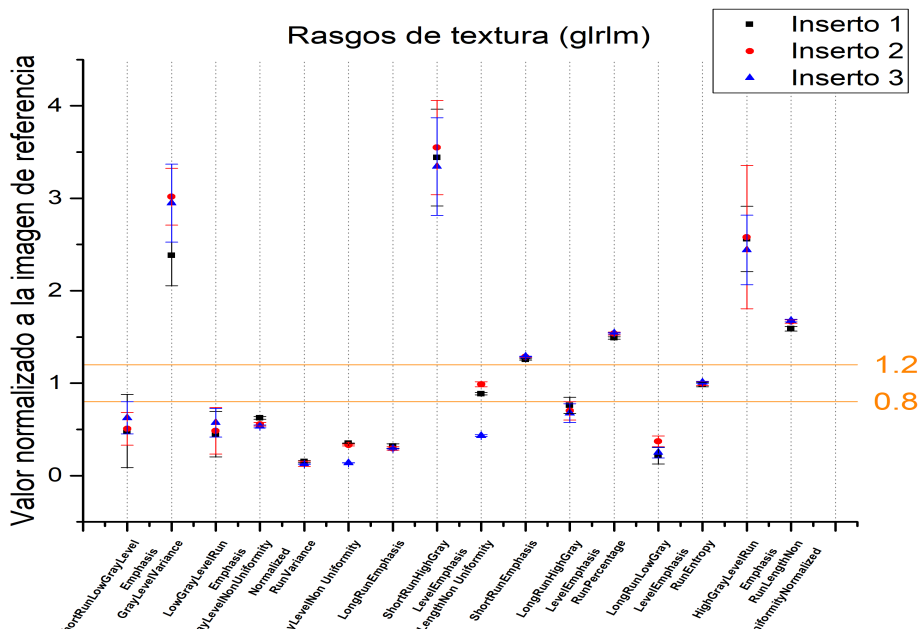


Figura 4.16: Rasgos de textura normalizados (gllm)

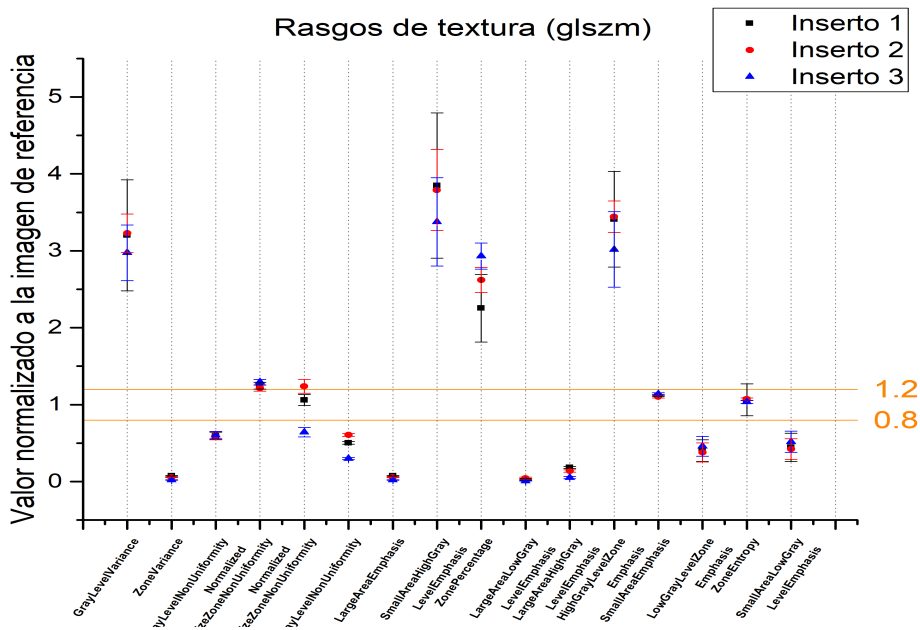


Figura 4.17: Rasgos de textura normalizados (glszm)

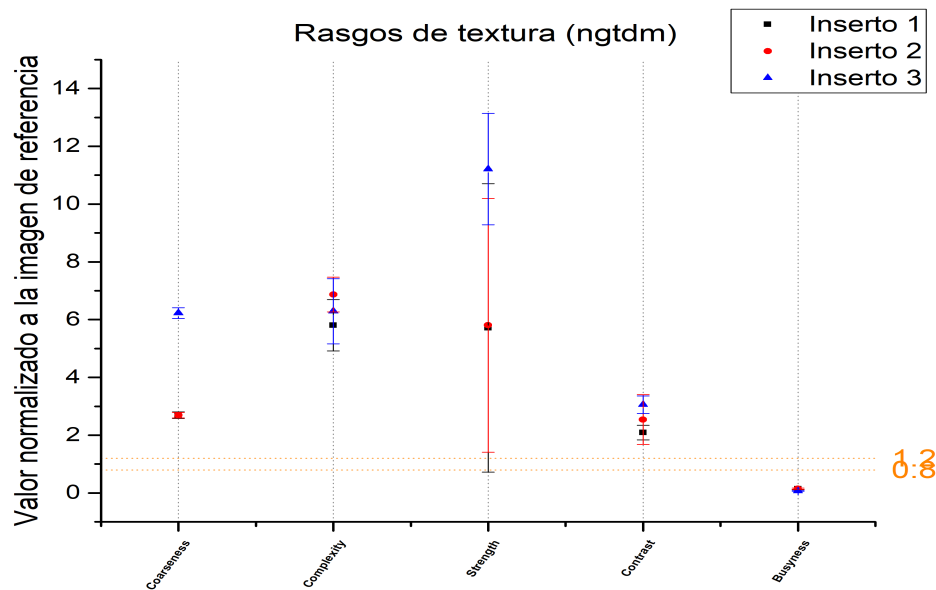


Figura 4.18: Rasgos de textura normalizados (ngtdm)

El análisis avanzado de rasgos de imagen puede proporcionar información cualitativa y cuantitativa útil para complementar información clínica contribuyendo así a un mayor desarrollo de la medicina personalizada en el tratamiento del cáncer [26]. Sin embargo, la importancia de proponer un rasgo de imagen como un posible biomarcador con fines pronósticos y predictivos, radica en que, las condiciones durante todo el proceso (desde el momento de adquisición de la imagen, pasando por el proceso de segmentación, hasta el análisis estadístico) deben de ser estandarizados y unificados. Lo anterior, es con la finalidad de evitar que la propuesta de rasgos tenga una cierta dependencia intrínseca sobre ciertos parámetros.

Distinta literatura como en [Shafiq,2017] [27], aunque con otra modalidad de imagen (tomografía computarizada con haz de abanico -CT- y no con haz de cono -CBCT-), ha reportado distintas dependencias e influencia que tiene algunos parámetros en el proceso de la extracción sobre el valor de los rasgos de imagen.

Algunas dificultades que surgen en el análisis de los rasgos independientemente de la modalidad de imagen empleada, es cuando el usuario tiene que elegir qué y cuántos parámetros extraer de las imágenes y cuáles de ellos son útiles para alcanzar sus objetivos. Sin embargo, cada herramienta (software) calcula un número diferente de rasgos, que pertenecen a diferentes categorías y poseen diferentes definiciones, y la elección inicial puede parecer de alguna manera arbitraria. No obstante, los métodos para el análisis de datos dependen estrictamente del número de variables de entrada, posiblemente afectando el resultado final [28]. Un ejemplo claro de lo anterior se puede ver en Meijer et. al [29], donde se extrae el mismo número de rasgos con el mismo software pero en tomografía con haz de abanico, sin embargo, en dicho

trabajo se realiza una discriminación de los rasgos de acuerdo a su definición o a la metodología empleada, por ejemplo, en él no se incluyen los rasgos de forma en 2D y 3D debido a que las condiciones experimentales geométricas se conocían a priori; los rasgos basados en una estadística de primer orden se redujeron a 10 de los 18 posibles ya que había correlación entre sus definiciones; en los rasgos de textura, los rasgos extraídos a partir de la matriz de GLDM fueron excluidos dado que representan una alternativa a los rasgos extraídos a partir de la matriz de GLCM. En este trabajo se reporta todos y cada uno de los rasgos extraídos sin discriminación de alguno de ellos.

Por todo lo previo, es importante proponer, validar y establecer una metodología bien definida en condiciones y con parámetros controlados para la extracción de rasgos debido a que su valor depende de muchos factores, de aquí la importancia de realizar estudios en maniqués antes de extrapolar dicha metodología al campo clínico, de esta manera, poder instaurar una conexión sólida entre el valor del rasgo y el comportamiento clínico de la región tumoral. Por ello, se han realizado grandes esfuerzos por sentar una metodología bien establecida y con ello, proponer rasgos de imagen que presenten una misma definición y metodología que permita obtener la menor variabilidad posible y si es factible, sean apropiados en una probable aplicación clínica, sin embargo, la ausencia de un método bien definido ha hecho que varios autores propongan ciertos modelos estadísticos para analizar dicha variación que permitan descartar cuales rasgos y cuales no puedan ser planteados como posibles predictores de dicho comportamiento.

Capítulo 5

Conclusiones

Uno de los potenciales significativos de imágenes de CBCT, además de proporcionar información sobre la posición, el tamaño y la forma de los blancos y la anatomía circundante, es que brinda información que puede utilizarse para llevar a cabo un proceso de radioterapia adaptativa mediante el cual el plan original puede modificarse en función de los cambios posicionales y anatómicos observados. Sin embargo, la ausencia de metodologías estandarizadas que permitan cuantificar estos cambios limita las oportunidades de adaptar y mejorar el plan de tratamiento de los pacientes. Una de las posibles soluciones a esta limitación es el estudio en imágenes de maniqués donde se tiene, en la medida de lo posible, control sobre condiciones experimentales y que bajo ciertas circunstancias, permiten definir y proponer parámetros que cuantifican estos cambios observables. A pesar del claro potencial teórico, hay poca o nula evidencia de implementación a nivel clínico en imágenes reales de pacientes.

En este trabajo se implementó una metodología que hace uso de imágenes de CBCT de un maniquí de tórax con diferentes insertos para determinar rasgos de imagen de CBCT que bajo ciertas condiciones experimentales poseen la propiedad de repetibilidad y reproducibilidad.

Se realizó un estudio sobre el control de calidad de imagen del el sistema OBI montado en el acelerador lineal Novalis Tx del Centro Médico ABC en la Ciudad de México. El estudio estuvo basado en el protocolo QUALITY CONTROL IN CONE-BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY (CBCT)EFOMP-IAEA 2017, evaluando pruebas como la uniformidad, ruido, valor de densidad de voxel, precisión geométrica, resolución espacial y resolución de bajo contraste dando como resultado un comportamiento estable en el tiempo.

Respecto a los rasgos extraídos a partir de las imágenes de CBCT, el 90 % poseen la propiedad de repetibilidad y reproducibilidad. Lo anterior muestra que los estudios en maniqués son factibles desde el punto de vista que reproducen las condiciones preestablecidas en el diseño experimental y que además, la variabilidad con la que

se pueden medir estos cambios es muy pequeña. Lo anterior, muestra que el estudio realizado es viable y que para su posible extrapolación clínica, bajo las condiciones experimentales establecidas, es necesario realizar las validaciones correspondientes.

La reproducibilidad y repetibilidad están fuertemente influenciadas en todos y cada uno de los pasos que comprenden el proceso de extracción de rasgos de imágenes, incluida la adquisición de datos, la extracción y la selección de rasgos, el modelado, el análisis estadístico y la validación. Cada decisión en este proceso afecta el resultado y la calidad de la investigación.

Uno de los mayores obstáculos para ofrecer tratamientos individualizados a pacientes con cáncer y que limita el diagnóstico y el tratamiento, es la heterogeneidad del tejido tumoral. Una forma de visualizar tal propiedad es mediante las imágenes intra e inter-fracción como lo es en el caso de CBCT con pacientes que son sometidos a tratamientos de radiocirugía de pulmón. Por lo anterior, surge la necesidad de analizar este tipo de imágenes en condiciones controladas como en el caso de maniqués para poder definir una metodología bien establecida que pueda extrapolarse y en todo caso, analizar la viabilidad de la metodología en imágenes reales de pacientes.

Bibliografía

- [1] Zwanenburg, A., Leger, S., Vallières, M., and Löck, S. (2016). Image biomarker standardisation initiative.
- [2] De las Heras Gala, H., Torresin, A., Dasu, A., Rampado, O., Delis, H., Hernández Girón, I., Theodorakou, C. and Andersson, J. (2017). Quality control in cone-beam computed tomography (CBCT) EFOMP-ESTRO-IAEA protocol. The European Federation of Organizations for Medical Physics (EFOMP), European Society Radiotherapy and Oncology (ESTRO) and International Atomic Energy Agency (IAEA)).
- [3] Zhenyu Liu, Shuo Wang, Di Dong, Jingwei Wei, Cheng Fang, Xuezhi Zhou, Kai Sun Longfei Li, Bo Li, Meiyun Wang, Jie Tian (2019). The Applications of Radiomics in Precision Diagnosis and Treatment of Oncology: Opportunities and Challenges Review. *Theranostics* 2019, Vol. 9, Issue 5. pág. 1303-1322.
- [4] Scarfe, W. C., Farman, A.G. (2008) What is Cone-Beam CT and How Does it Work?, *Dent Clin N Am* 52 (2008) 707–730.
- [5] NEDERLANDSE COMMISSIE VOOR STRALINGSDOSIMETRIE (2019). Quality assurance of cone-beam CT for radiotherapy. Report 32 of the Netherlands Commission on Radiation Dosimetry.
- [6] Van Timmeren, J. E., van Elmpt, W., Leijenaar, R., Reymen, B., Monshouwer, R., Bussink, J., Paelinck, L., Bogaert, E., De Wagter, C., Elhaseen, E., Lievens, Y., Hansen, O., Brink, C., and Lambin, P. (2019). Longitudinal radiomics of cone-beam CT images from non-small cell lung cancer patients: Evaluation of the added prognostic value for overall survival and locoregional recurrence. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 136, 78–85.
- [7] J. Atkinson A.J., W. Colburn, V. DeGruttola, D. DeMets, G. Downing, D. Hoth, J. Oates, C. Peck, R. Schooley, B. Spilker, J. Woodcock, and S. Zeiger. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*.
- [8] H. J. W. L. Aerts, E.Rios-Velazquez, R. T. H. Leijenaar, C. Parmar, P. Grossmann, S. Cavalho, J. Bussink, R. Monshouwer, B. Haibe-Kains, D. Rietveld, F. J. P. Hoebbers, M. M. Rietbergen, C. R. Leemans, A. Dekker, J. Quackenbush, R. J. Gillies, and P. Lambin. (2014). Decoding tumour phenotype by

noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. Nature communications.

- [9] M. Hatt, F. Tixier, L. Pierce, P. E. Kinahan, C. C. Le Rest, and D. Visvikis. (2017). Characterization of PET-CT images using texture analysis: the past, the present any future? European journal of nuclear medicine and molecular imaging.
- [10] Van Griethuysen, J. J. M., Fedorov, A., Parmar, C., Hosny, A., Aucoin, N., Narayan, V., Beets-Tan, R. G. H., Fillon-Robin, J. C., Pieper, S., Aerts, H. J. W. L. (2017). Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. Cancer Research, 77(21), e104–e107.
- [11] R. M. Haralick, K. Shanmugan and I. Dinstein.(1973). Textural Features for Image Classification, IEEE Transactions on Systems: Man, and Cybernetics SMC.
- [12] R. A. Lerski, K. Straughan, L. R. Schad, D. Boyce, S. Bluml and I. Zuna. (1993). MR Image Texture Analysis—An approach to Tissue Characterization, Magnetic Resonance Imaging, Vol. 11, No. 6, pp. 873-887.
- [13] Specifications On-Board Imager Confidence in tumor targeting, Varian Medical Systems, (2018).
- [14] Catphan 504. The Phantom Laboratory Copyright (2015).
- [15] Said, S.J., Noor, J.A., Yueniwati, Y. (2014). Identification of Ischemic Stroke Stages in CT scan Brain Images Using Image j Software.
- [16] Fedorov, A., Beichel, R., Kalpathy-Cramer, J., Finet, J., Fillion-Robin, J. C., Pujol, S., Bauer, C., Jennings, D., Fennessy, F., Sonka, M., Buatti, J., Aylward, S., Miller, J. V., Pieper, S., and Kikinis, R. (2012). *3D-Slicer* as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. Magnetic resonance imaging.
- [17] Kessler, L. G., Barnhart, H. X., Buckler, A. J., Choudhury, K. R., Kondratovich, M. V., Toledano, A., Guimaraes, A. R., Filice, R., Zhang, Z., Sullivan, D. C., and QIBA Terminology Working Group (2015). The emerging science of quantitative imaging biomarkers terminology and definitions for scientific studies and regulatory submissions. Statistical methods in medical research.
- [18] Traverso Alberto, Wee Leonard, Dekker Andre and Gillies Robert (2018). Repeatability and Reproducibility of Radiomic Features: A Systematic Review. International Journal of Radiation Oncology Biology and Physics pag. 1143-1158.
- [19] Netherlands Commission on Radiation Dosimetry Subcommittee “Quality assurance of cone-beam CT for radiotherapy”, (2019). NCRDS .

- [20] Imad Ali, Salahuddin Ahmad. (2009). Evaluation of the effects of sagging shifts on isocenter accuracy and image quality of cone-beam CT from kV on-board imagers, Scientific Figure on ResearchGate.
- [21] Bushberg, J. T. (2012). The essential physics of medical imaging. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins.
- [22] Rehani MM, Gupta R, Bartling S, Sharp GC, Pauwels R, Berris T. (2015). ICRP publication 129: Radiological protection in cone beam computed tomography (CBCT).
- [23] Klein Eric E., Hanley Joseph, Bayouth John, Yin Fang-Fang, William Simon, Sean Dresser, Serago Christopher, Aguirre Francisco, Lijun Ma, Bijan Arjomandy, Chihray Liu, Sandin Carlos, Todd Holmes. (2009). Report No.142 Task Group 142 report: Quality assurance of medical accelerators.
- [24] Yoo, S. Yin F.F. (2006). Dosimetric feasibility of cone-beam CT-based treatment planning compared to CT-based treatment planning. International Journal of Radiation Oncology.
- [25] Jin, H., Kim, J.H. (2020). Evaluation of Feature Robustness Against Technical Parameters in CT Radiomics: Verification of Phantom Study with Patient Dataset. J Sign Process Syst 92, 277–287.
- [26] Lambin, P. (2017). Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. Nature Reviews Clinical Oncology 14,749–762.
- [27] Shafiq-ul-Hassan, M., Latifi, K., Zhang, G. (2018). Voxel size and gray level normalization of CT radiomic features in lung cancer. Sci Rep 8, 10545.
- [28] Stefania Rizzo, Francesca Botta, Sara Raimondi, Daniela Origgi, Cristiana Fanciullo, Alessio Giuseppe Morganti, Massimo Bellomi, (2018). Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. Eur Radiol Exp.
- [29] K.M. Meijer, (2019). Accuracy and stability of radiomic features for characterising tumour heterogeneity using multimodality imaging: a phantom study. Master thesis.
- [30] Albregtsen. (1995). “Statistical texture measures computed from gray level cooccurrence matrices,” Image Processing Laboratory, Department of Informatics, University of Oslo.
- [31] Nanik Suciati, Darlis Herumurti, and Arya Yudhi Wijaya. (2017). ”Feature extraction using gray-level co-occurrence matrix of wavelet coefficients and texture matching for batik motif recognition”, Eighth International Conference on Graphic and Image Processing.

Anexo A

Rasgos de textura

Las matrices que se definen a continuación es uno de los métodos estadísticos que se pueden usar para describir las propiedades de textura de una imagen. Los rasgos de textura determinan las propiedades de la imagen, como la regularidad, la aspereza y la suavidad. Estas características, además de considerar la estadística de primer orden del histograma de nivel de gris que toma en cuenta la distribución de intensidades, también considera las posiciones relativas de los píxeles en una imagen [1].

- **Matriz de co-ocurrencia (GLCM)**

Una matriz de co-ocurrencia puede ser calculada a partir de una imagen original f , bajo una posición relativa específica Q y un cierto nivel de gris L [30]. La imagen f con tamaño $m \times n$ contiene m filas y n columnas de píxeles, cada una tiene un nivel de gris o valor de intensidad en el rango de 0 a $L - 1$. El operador Q describe la posición relativa de dos píxeles en la imagen, uno es un píxel de referencia, otro es un píxel vecino. El operador Q se define mediante el parámetro D , que determina la distancia de los dos píxeles vecinos, y el parámetro θ , que determina la dirección del píxel vecino hacia la referencia de su píxel. Para profundizar en la definición de la GLCM véase [Suciati, 2017] [31].

- **Matriz de zona de tamaño de niveles de grises (GLSZM)**

Una zona de tamaño de nivel de gris (GLSZM) cuantifica las zonas de nivel de gris en una imagen. Una zona de nivel de gris se define como el número de voxeles conectados que comparten la misma intensidad de nivel de gris. A diferencia de GLCM y GLRLM, el GLSZM es independiente de la rotación, con solo una matriz calculada para todas las direcciones en el ROI [1].

- **Matriz de longitud corrida de niveles de grises (GLRLM)**

Una matriz de longitud corrida de niveles de grises (GLRLM) cuantifica las corridas de nivel de gris, que se definen como la longitud en número de píxeles, de píxeles consecutivos que tienen el mismo valor de nivel de gris [1].

- **Matriz de diferencia de tono de gris adyacente (NGTDM)**

Una matriz de diferencia de tono gris adyacente cuantifica la diferencia entre un valor gris y el valor gris promedio de sus vecinos dentro de la distancia δ [1].

- **Matriz de dependencia de niveles de grises (GLDM)**

Una matriz de dependencia del nivel de grises (GLDM) cuantifica las dependencias del nivel de grises en una imagen. Una dependencia del nivel de gris se define como el número de voxeles conectados dentro de la distancia δ que dependen del voxel central [1].

Debemos destacar que cada una de las definiciones anteriores y las comparaciones de sus resultados con otro tipo de software que soporte el análisis de texturas deben realizarse con mucho cuidado. El cálculo de los índices de textura resultantes de las matrices anteriormente descritas puede diferir entre software. Por ejemplo, en *PyRadiomics* (v1.1.1), después del cálculo de la matriz GLRLM y antes de la extracción de los índices de textura, la matriz se recorta (el eje del nivel de gris de los GLRLM se recorta entre los niveles de gris mínimo y máximo observados y la ejecución eje de longitud de los GLRLM recortados a la longitud máxima de ejecución observada). Esto mueve los índices (i, j) de la matriz y, por lo tanto, los valores de los índices de textura resultantes. En cambio, si se utiliza *Life X* (software empleado en la extracción de rasgos), este desplazamiento no se lleva a cabo y genera resultados diferentes a los definidos por *PyRadiomics* [1].

Anexo B

Pruebas de control de calidad de imagen

Uniformidad

Tabla B.1: Comportamiento temporal de la uniformidad de la imagen.

Uniformidad	Unidades Hounsfield	Desviación Estándar
Abril	7	2
Junio	4	1
Julio	7	2
Septiembre	7	2
Octubre	6	1
Noviembre	6	2

Ruido

Tabla B.2: Comportamiento temporal del ruido de la imagen.

Ruido	Unidades Hounsfield	Desviación Estándar
Abril	18	1
Junio	19	1
Julio	20	1
Septiembre	20	1
Octubre	18	1
Noviembre	18	1

Valor de densidad de voxel, Aire

Tabla B.3: Comportamiento temporal de unidades Hounsfield en un medio equivalente a Aire.

Aire	Unidades Hounsfield	Desviación Estándar
Abril	-998	2
Junio	-999	1
Julio	-991	12
Septiembre	-991	12
Octubre	-982	18
Noviembre	-985	15

Valor de densidad de voxel, Teflón

Tabla B.4: Comportamiento temporal de unidades Hounsfield con su desviación estándar de un medio equivalente a teflón.

Teflón	Unidades Hounsfield	Desviación Estándar
Abril	1376	32
Junio	1354	27
Julio	1220	25
Septiembre	1219	24
Octubre	1189	23
Noviembre	1188	24

Valor de densidad de voxel, Delrin

Tabla B.5: Comportamiento temporal de unidades Hounsfield con su desviación estándar de un medio como delrin.

Derlin	Unidades Hounsfield	Desviación Estándar
Abril	552	25
Junio	555	26
Julio	495	24
Septiembre	494	23
Octubre	476	23
Noviembre	475	23

Valor de densidad de voxel, Acrílico

Tabla B.6: Comportamiento temporal de unidades Hounsfield con su desviación estándar de un medio equivalente a Acrílico.

Acrílico	Unidades Hounsfield	Desviación Estándar
Abril	267	25
Junio	257	24
Julio	229	23
Septiembre	224	23
Octubre	211	22
Noviembre	213	21

Valor de densidad de voxel, Poliestireno

Tabla B.7: Comportamiento temporal de las unidades Hounsfield con su desviación estándar de un medio equivalente a poliestireno.

Poliestireno	Unidades Hounsfield	Desviación Estándar
Abril	54	21
Junio	57	22
Julio	45	20
Septiembre	39	20
Octubre	35	20
Noviembre	33	20

Valor de densidad de voxel, LDPE

Tabla B.8: Comportamiento temporal de unidades Hounsfield con su desviación estándar de un medio como Polietileno de baja densidad (LDPE).

LDPE	Unidades Hounsfield	Desviación Estándar
Abril	-6	22
Junio	-12	21
Julio	-17	20
Septiembre	-21	21
Octubre	-22	21
Noviembre	-26	20

Valor de densidad de voxel, PMP

Tabla B.9: Comportamiento temporal de unidades Hounsfield con su desviación estándar de un medio como Polimetilpenteno (PMP).

Polimetilpenteno	Unidades Hounsfield	Desviación Estándar
Abril	-115	22
Junio	-120	23
Julio	-119	21
Septiembre	-123	19
Octubre	-124	20
Noviembre	-123	20

Resolución de bajo contraste

Tabla B.10: Comportamiento temporal de la resolución de bajo contraste.

Resolución de bajo contraste	Contraste (%)	Desviación (%) Estándar
Abril	0.46	0.17
Junio	0.46	0.16
Julio	0.46	0.13
Septiembre	0.49	0.36
Octubre	0.49	0.47
Noviembre	0.39	0.16

Precisión geométrica

Tabla B.11: Comportamiento temporal de la precisión geométrica de la imagen.

Precisión Geométrica	Longitud (mm)	Des. Estándar (mm)
Abril	49.8827	0.3782
Junio	50.2456	0.1736
Julio	50.0978	0.3604
Septiembre	49.9885	0.2418
Octubre	49.8800	0.3612
Noviembre	49.8954	0.6097

Anexo C

Coeficiente de variación de los rasgos extraídos a partir de las imágenes de CBCT de los diferentes insertos.

Tabla C.1: Coeficiente de variación de los rasgos extraídos a partir de las imágenes de CBCT del primer inserto.

Feature	S1	S2	S3	S4	CV
VoxelVolume	0.92	1.77	0.96	0.78	1.11
Maximum3DDiameter	0.10	27.90	0.25	0.42	7.17
MeshVolume	0.92	1.79	0.96	0.77	1.11
MajorAxisLength	0.23	1.34	0.28	0.15	0.50
Sphericity	0.51	3.61	0.18	0.47	1.19
LeastAxisLength	0.40	0.32	0.40	0.39	0.38
Elongation	0.04	0.70	0.05	0.03	0.20
SurfaceVolumeRatio	0.81	3.23	0.45	0.73	1.30
Maximum2D	0.32	0.89	0.58	0.00	0.45
Flatness	0.17	1.27	0.13	0.24	0.45
SurfaceArea	0.17	4.86	0.55	0.13	1.42
MinorAxisLength	0.21	0.64	0.24	0.14	0.31
Maximum2DDiameterColumn	0.00	0.56	0.00	0.11	0.17
Maximum2DDiameterRow	0.00	0.75	0.45	0.00	0.30
GrayLevelVariance	15.16	14.02	15.48	10.82	13.87
HighGrayLevelEmphasis	14.92	12.50	14.15	8.10	12.42
DependenceEntropy	0.48	0.63	0.47	0.39	0.49
DependenceNonUniformity	1.17	6.10	1.11	1.00	2.35
GrayLevelNonUniformity	0.87	5.06	0.89	0.74	1.89
SmallDependenceEmphasis	3.58	8.64	4.05	2.99	4.82
SmallDependenceHighGrayLevelEmphasis	17.44	18.28	16.79	9.61	15.53

DependenceNonUniformityNormalized	0.25	4.35	0.16	0.22	1.25
LargeDependenceEmphasis	0.87	9.01	0.90	0.74	2.88
LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis	16.17	18.04	15.65	8.40	14.56
DependenceVariance	0.83	5.00	0.88	0.70	1.85
LargeDependenceHighGrayLevelEmphasis	14.45	13.32	13.64	7.80	12.31
SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis	24.96	23.64	21.05	22.38	23.01
LowGrayLevelEmphasis	19.54	20.64	20.27	16.19	19.16
JointAverage	7.52	6.20	7.11	4.15	6.25
SumAverage	7.52	6.20	7.11	4.15	6.25
JointEntropy	1.25	3.54	1.23	1.00	1.76
ClusterShade	28.04	22.10	28.53	18.54	24.30
MaximumProbability	0.98	10.10	0.99	0.85	3.23
Idmn	0.05	0.11	0.07	0.06	0.07
JointEnergy	1.95	12.00	1.97	1.68	4.40
Contrast	12.52	15.29	12.95	9.48	12.56
DifferenceEntropy	1.88	4.14	1.90	1.50	2.36
InverseVariance	0.84	3.44	0.84	0.72	1.46
DifferenceVariance	15.32	14.71	15.81	11.21	14.26
Idn	0.17	0.34	0.19	0.08	0.19
Idm	0.85	4.38	0.86	0.73	1.70
Correlation	2.74	2.31	1.77	1.39	2.05
Autocorrelation	15.04	12.60	14.29	8.16	12.52
SumEntropy	1.36	2.60	1.34	1.07	1.59
MCC	3.30	3.20	2.31	1.92	2.68
SumSquares	14.00	14.76	14.06	10.30	13.28
ClusterProminence	34.35	27.05	35.25	22.31	29.74
Imc2	2.90	2.52	2.23	1.71	2.34
Imc1	4.69	7.72	3.51	2.77	4.67
DifferenceAverage	4.23	8.23	4.34	3.46	5.07
Id	0.71	3.19	0.72	0.61	1.31
ClusterTendency	14.73	14.57	14.58	10.68	13.64
InterquartileRange	1.60	9.28	2.62	1.85	3.84
Skewness	3.79	6.92	3.22	1.91	3.96
Uniformity	1.78	6.66	1.84	1.53	2.95
Median	0.83	5.16	0.97	0.82	1.94
Energy	8.86	8.54	9.48	7.54	8.60
RobustMeanAbsoluteDeviation	3.62	10.52	3.89	3.56	5.40
MeanAbsoluteDeviation	6.82	8.34	7.00	5.32	6.87
TotalEnergy	8.86	8.54	9.48	7.54	8.60
Maximum	0.00	8.08	0.00	0.00	2.02
RootMeanSquared	3.94	3.46	4.15	3.44	3.75
90Percentile	0.48	0.47	0.31	0.00	0.31
Minimum	10.28	7.83	9.00	6.72	8.46
Entropy	1.59	3.09	1.57	1.23	1.87

Range	5.92	6.34	5.25	4.07	5.40
Variance	15.33	14.30	15.62	10.92	14.04
10Percentile	24.68	31.53	27.47	16.41	25.02
Kurtosis	2.57	9.09	1.74	0.81	3.55
Mean	6.44	13.22	6.95	6.76	8.34
ShortRunLowGrayLevelEmphasis	20.99	22.02	21.43	17.90	20.58
GrayLevelVariance	15.19	12.95	15.52	10.78	13.61
LowGrayLevelRunEmphasis	20.43	21.60	21.00	17.19	20.05
GrayLevelNonUniformityNormalized	2.20	6.22	2.27	1.88	3.14
RunVariance	0.89	9.35	0.92	0.75	2.98
GrayLevelNonUniformity	1.06	2.96	1.09	0.89	1.50
LongRunEmphasis	0.55	4.58	0.58	0.46	1.54
ShortRunHighGrayLevelEmphasis	14.95	12.82	14.18	8.10	12.51
RunLengthNonUniformity	1.58	6.22	1.66	1.33	2.70
ShortRunEmphasis	0.20	1.24	0.21	0.17	0.46
LongRunHighGrayLevelEmphasis	14.52	12.26	13.72	7.83	12.08
RunPercentage	0.23	1.72	0.24	0.19	0.59
LongRunLowGrayLevelEmphasis	18.24	19.91	18.95	14.01	17.78
RunEntropy	1.12	1.10	1.08	0.86	1.04
HighGrayLevelRunEmphasis	14.83	12.46	14.05	8.02	12.34
RunLengthNonUniformityNormalized	0.44	2.71	0.46	0.36	0.99
GrayLevelVariance	11.95	8.62	11.75	7.98	10.08
ZoneVariance	5.08	15.61	5.53	4.36	7.64
GrayLevelNonUniformityNormalized	6.79	4.98	6.41	5.03	5.80
SizeZoneNonUniformityNormalized	1.42	1.90	1.90	1.33	1.64
SizeZoneNonUniformity	6.50	11.28	7.60	5.45	7.71
GrayLevelNonUniformity	1.73	9.77	1.03	0.73	3.31
LargeAreaEmphasis	5.09	15.62	5.55	4.37	7.66
SmallAreaHighGrayLevelEmphasis	14.87	13.24	13.91	7.60	12.41
ZonePercentage	4.19	9.83	4.73	3.44	5.55
LargeAreaLowGrayLevelEmphasis	20.33	24.00	19.52	13.87	19.43
LargeAreaHighGrayLevelEmphasis	10.50	15.41	9.27	4.93	10.03
HighGrayLevelZoneEmphasis	14.40	12.91	13.30	7.25	11.97
SmallAreaEmphasis	0.71	1.00	0.96	0.66	0.83
LowGrayLevelZoneEmphasis	26.04	26.73	22.75	21.46	24.25
ZoneEntropy	1.31	1.13	1.04	0.79	1.07
SmallAreaLowGrayLevelEmphasis	26.83	26.20	20.75	22.28	24.02
Coarseness	2.85	1.80	2.86	2.51	2.50
Complexity	17.16	19.43	17.41	10.24	16.06
Strength	15.12	13.40	14.72	7.41	12.66
Contrast	9.32	8.73	10.34	9.06	9.36
Busyness	11.64	10.87	11.30	5.97	9.95

Tabla C.2: Coeficiente de variación (CV) de los rasgos extraídos a partir de las imágenes de CBCT del segundo inserto.

Feature	S1	S2	S3	S4	CV
VoxelVolume	0.83	0.85	1.06	1.06	0.95
Maximum3DDiameter	0.61	0.19	0.00	0.00	0.20
MeshVolume	0.82	0.85	1.01	1.01	0.92
MajorAxisLength	0.18	0.25	0.29	0.29	0.25
Sphericity	0.33	0.52	0.58	0.58	0.50
LeastAxisLength	0.32	0.28	0.41	0.41	0.35
Elongation	0.09	0.05	0.04	0.04	0.05
SurfaceVolumeRatio	0.60	0.79	0.91	0.91	0.80
Maximum2D	0.00	0.06	0.00	0.00	0.01
Flatness	0.15	0.06	0.12	0.12	0.11
SurfaceArea	0.25	0.19	0.13	0.13	0.17
MinorAxisLength	0.25	0.22	0.31	0.31	0.27
Maximum2DDiameterColumn	0.00	0.00	0.62	0.62	0.31
Maximum2DDiameterRow	0.91	0.00	0.19	0.19	0.32
GrayLevelVariance	10.77	10.96	13.78	13.78	12.32
HighGrayLevelEmphasis	10.94	12.46	14.07	14.07	12.89
DependenceEntropy	0.39	0.36	0.46	0.46	0.42
DependenceNonUniformity	1.14	1.17	1.40	1.40	1.28
GrayLevelNonUniformity	0.77	0.78	0.97	0.97	0.87
SmallDependenceEmphasis	2.96	3.23	3.90	3.90	3.50
SmallDependenceHighGrayLevelEmphasis	12.91	14.83	16.84	16.84	15.36
DependenceNonUniformityNormalized	0.31	0.32	0.34	0.34	0.33
LargeDependenceEmphasis	0.79	0.80	1.00	1.00	0.90
LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis	13.42	14.28	16.56	16.56	15.20
DependenceVariance	0.61	0.59	0.78	0.78	0.69
LargeDependenceHighGrayLevelEmphasis	10.48	11.89	13.45	13.45	12.32
SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis	24.72	25.20	29.82	29.82	27.39
LowGrayLevelEmphasis	20.66	20.87	22.96	22.96	21.86
JointAverage	5.63	6.27	7.22	7.22	6.58
SumAverage	5.63	6.27	7.22	7.22	6.58
JointEntropy	0.98	1.00	1.24	1.24	1.11
ClusterShade	19.39	20.99	25.98	25.98	23.09
MaximumProbability	0.90	0.93	1.15	1.15	1.03
Idmn	0.05	0.06	0.06	0.06	0.06
JointEnergy	1.79	1.83	2.27	2.27	2.04
Contrast	8.81	8.95	11.05	11.05	9.96
DifferenceEntropy	1.43	1.48	1.81	1.81	1.63
InverseVariance	0.76	0.78	0.96	0.96	0.86
DifferenceVariance	10.74	11.01	13.53	13.53	12.20
Idn	0.15	0.17	0.19	0.19	0.17

Idm	0.77	0.80	0.99	0.99	0.89
Correlation	1.66	1.54	2.65	2.65	2.12
Autocorrelation	11.07	12.61	14.23	14.23	13.04
SumEntropy	1.04	1.06	1.34	1.34	1.20
MCC	2.09	2.09	2.83	2.83	2.46
SumSquares	9.69	9.82	12.47	12.47	11.11
ClusterProminence	23.68	25.15	31.47	31.47	27.94
Imc2	1.99	2.00	2.65	2.65	2.32
Imc1	3.15	3.11	4.24	4.24	3.68
DifferenceAverage	3.19	3.20	3.98	3.98	3.59
Id	0.64	0.65	0.81	0.81	0.73
ClusterTendency	10.13	10.25	13.18	13.18	11.68
InterquartileRange	2.36	1.79	3.27	3.27	2.68
Skewness	2.93	3.58	4.19	4.19	3.72
Uniformity	1.60	1.62	2.03	2.03	1.82
Median	0.69	1.14	1.38	1.38	1.15
Energy	8.07	8.07	10.52	10.52	9.30
RobustMeanAbsoluteDeviation	3.42	3.34	4.19	4.19	3.78
MeanAbsoluteDeviation	5.05	4.95	6.38	6.38	5.69
TotalEnergy	8.07	8.07	10.52	10.52	9.30
Maximum	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
RootMeanSquared	3.62	3.55	4.71	4.71	4.14
90Percentile	0.28	0.00	0.47	0.47	0.30
Minimum	7.71	7.87	9.18	9.18	8.48
Entropy	1.23	1.25	1.53	1.53	1.38
Range	4.51	4.28	5.22	5.22	4.81
Variance	10.94	11.05	13.97	13.97	12.48
10Percentile	13.02	12.34	15.92	15.92	14.30
Kurtosis	1.77	2.35	2.89	2.89	2.48
Mean	7.74	7.56	10.19	10.19	8.92
ShortRunLowGrayLevelEmphasis	22.00	22.17	24.48	24.48	23.28
GrayLevelVariance	10.77	11.04	13.83	13.83	12.37
LowGrayLevelRunEmphasis	21.49	21.68	23.90	23.90	22.74
GrayLevelNonUniformityNormalized	1.92	1.94	2.42	2.42	2.17
RunVariance	0.81	0.82	1.02	1.02	0.92
GrayLevelNonUniformity	0.90	0.91	1.14	1.14	1.02
LongRunEmphasis	0.44	0.46	0.55	0.55	0.50
ShortRunHighGrayLevelEmphasis	10.99	12.54	14.14	14.14	12.95
RunLengthNonUniformity	1.34	1.38	1.70	1.70	1.53
ShortRunEmphasis	0.15	0.16	0.19	0.19	0.17
LongRunHighGrayLevelEmphasis	10.62	12.08	13.66	13.66	12.50
RunPercentage	0.18	0.19	0.22	0.22	0.20
LongRunLowGrayLevelEmphasis	19.21	19.54	21.49	21.49	20.43
RunEntropy	0.88	0.89	1.10	1.10	0.99

HighGrayLevelRunEmphasis	10.89	12.41	14.01	14.01	12.83
RunLengthNonUniformityNormalized	0.34	0.35	0.42	0.42	0.38
GrayLevelVariance	8.56	9.35	11.07	11.07	10.01
ZoneVariance	4.23	4.37	5.52	5.52	4.91
GrayLevelNonUniformityNormalized	5.11	5.32	6.45	6.45	5.83
SizeZoneNonUniformityNormalized	1.54	2.00	2.16	2.16	1.97
SizeZoneNonUniformity	5.68	6.51	7.66	7.66	6.88
GrayLevelNonUniformity	1.01	1.00	0.98	0.98	0.99
LargeAreaEmphasis	4.24	4.38	5.53	5.53	4.92
SmallAreaHighGrayLevelEmphasis	11.06	12.77	14.74	14.74	13.33
ZonePercentage	3.35	3.61	4.47	4.47	3.98
LargeAreaLowGrayLevelEmphasis	16.57	16.55	21.00	21.00	18.78
LargeAreaHighGrayLevelEmphasis	7.50	8.55	9.49	9.49	8.76
HighGrayLevelZoneEmphasis	10.66	12.16	13.84	13.84	12.63
SmallAreaEmphasis	0.79	1.03	1.09	1.09	1.00
LowGrayLevelZoneEmphasis	26.30	26.55	31.11	31.11	28.77
ZoneEntropy	0.80	0.72	0.88	0.88	0.82
SmallAreaLowGrayLevelEmphasis	26.17	26.54	32.48	32.48	29.42
Coarseness	2.18	1.84	2.54	2.54	2.27
Complexity	12.26	13.37	15.71	15.71	14.26
Strength	10.65	12.14	13.86	13.86	12.63
Contrast	7.09	6.23	8.42	8.42	7.54
Busyness	9.08	9.94	11.84	11.84	10.67

Tabla C.3: Coeficiente de variación (CV) de los rasgos extraídos a partir de las imágenes de CBCT del tercer inserto.

Feature	S1	S2	S3	S4	CV
VoxelVolume	1.45	1.25	1.31	0.43	1.11
Maximum3DDiameter	0.33	0.70	0.55	0.00	0.40
MeshVolume	1.48	1.28	1.30	0.43	1.12
MajorAxisLength	0.36	0.39	0.35	0.13	0.31
Sphericity	0.84	0.41	0.51	0.04	0.45
LeastAxisLength	0.47	0.42	0.35	0.19	0.36
Elongation	0.25	0.06	0.21	0.05	0.14
SurfaceVolumeRatio	1.26	0.83	0.92	0.16	0.79
Maximum2D	0.31	0.00	0.26	0.23	0.20
Flatness	0.15	0.13	0.07	0.06	0.10
SurfaceArea	0.76	0.46	0.49	0.28	0.50
MinorAxisLength	0.53	0.35	0.54	0.10	0.38
Maximum2DDiameterColumn	0.71	0.47	0.47	0.00	0.41
Maximum2DDiameterRow	0.00	1.21	1.34	0.40	0.74

GrayLevelVariance	15.63	14.06	13.86	4.59	12.03
HighGrayLevelEmphasis	12.36	11.35	13.57	4.62	10.47
DependenceEntropy	0.52	0.46	0.55	0.15	0.42
DependenceNonUniformity	2.43	2.17	1.95	0.79	1.83
GrayLevelNonUniformity	1.26	1.11	1.18	0.38	0.99
SmallDependenceEmphasis	4.85	4.19	3.94	1.36	3.58
SmallDependenceHighGrayLevelEmphasis	15.55	14.35	16.51	5.66	13.02
DependenceNonUniformityNormalized	0.98	0.91	0.64	0.37	0.72
LargeDependenceEmphasis	1.36	1.18	1.23	0.41	1.05
LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis	15.80	11.27	16.08	7.71	12.72
DependenceVariance	0.88	0.73	0.75	0.24	0.65
LargeDependenceHighGrayLevelEmphasis	11.73	10.70	12.89	4.37	9.92
SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis	29.73	21.98	20.37	14.23	21.58
LowGrayLevelEmphasis	24.95	17.18	18.46	15.41	19.00
JointAverage	6.25	5.60	6.90	2.40	5.29
SumAverage	6.25	5.60	6.90	2.40	5.29
JointEntropy	1.61	1.35	1.40	0.45	1.20
ClusterShade	26.46	25.39	25.90	7.73	21.37
MaximumProbability	1.55	1.34	1.43	0.45	1.19
Idmn	0.12	0.09	0.07	0.05	0.08
JointEnergy	3.05	2.63	2.83	0.88	2.35
Contrast	13.35	12.22	11.67	3.87	10.28
DifferenceEntropy	2.29	2.01	2.03	0.64	1.74
InverseVariance	1.29	1.12	1.17	0.38	0.99
DifferenceVariance	15.51	14.40	13.80	4.42	12.03
Idn	0.16	0.11	0.17	0.09	0.13
Idm	1.33	1.15	1.20	0.39	1.02
Correlation	3.20	1.46	3.05	0.67	2.09
Autocorrelation	12.49	11.47	13.68	4.66	10.58
SumEntropy	1.71	1.41	1.53	0.47	1.28
MCC	3.65	2.29	3.07	0.82	2.46
SumSquares	14.87	13.16	13.31	4.27	11.40
ClusterProminence	31.90	31.09	30.54	9.42	25.74
Imc2	3.14	2.24	2.95	0.77	2.28
Imc1	4.86	3.58	4.91	1.27	3.66
DifferenceAverage	5.21	4.62	4.54	1.55	3.98
Id	1.09	0.95	0.98	0.32	0.83
ClusterTendency	15.62	13.61	14.08	4.44	11.94
InterquartileRange	3.76	3.49	3.33	1.70	3.07
Skewness	1.88	2.60	3.28	0.60	2.09
Uniformity	2.70	2.35	2.51	0.81	2.09
Median	1.87	1.78	1.60	0.95	1.55
Energy	13.16	12.49	11.96	4.27	10.47
RobustMeanAbsoluteDeviation	6.85	5.62	5.73	1.91	5.03

MeanAbsoluteDeviation	8.01	6.97	6.98	2.32	6.07
TotalEnergy	13.16	12.49	11.96	4.27	10.47
Maximum	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
RootMeanSquared	5.84	5.46	5.43	1.93	4.66
90Percentile	0.55	0.44	0.17	0.00	0.29
Minimum	9.63	8.59	-9.60	2.85	2.87
Entropy	1.91	1.63	1.72	0.54	1.45
Range	5.76	5.33	5.74	1.75	4.64
Variance	15.75	14.26	14.02	4.62	12.16
10Percentile	15.78	15.61	15.53	5.23	13.04
Kurtosis	0.46	0.88	1.34	0.14	0.70
Mean	16.38	16.01	16.53	7.16	14.02
ShortRunLowGrayLevelEmphasis	26.58	18.52	19.17	16.00	20.07
GrayLevelVariance	15.54	13.98	13.79	4.56	11.96
LowGrayLevelRunEmphasis	25.93	17.97	18.93	15.78	19.65
GrayLevelNonUniformityNormalized	3.24	2.80	2.96	0.97	2.49
RunVariance	1.40	1.22	1.26	0.42	1.08
GrayLevelNonUniformity	1.47	1.29	1.36	0.44	1.14
LongRunEmphasis	0.79	0.68	0.65	0.23	0.59
ShortRunHighGrayLevelEmphasis	12.38	11.40	13.64	4.67	10.52
RunLengthNonUniformity	2.36	2.04	2.04	0.69	1.78
ShortRunEmphasis	0.27	0.23	0.22	0.08	0.20
LongRunHighGrayLevelEmphasis	11.83	10.84	13.11	4.47	10.06
RunPercentage	0.32	0.27	0.26	0.09	0.24
LongRunLowGrayLevelEmphasis	22.92	15.49	17.84	14.48	17.68
RunEntropy	1.31	1.13	1.24	0.38	1.01
HighGrayLevelRunEmphasis	12.23	11.24	13.50	4.62	10.40
RunLengthNonUniformityNormalized	0.60	0.51	0.48	0.17	0.44
GrayLevelVariance	13.16	10.81	10.40	3.70	9.52
ZoneVariance	6.74	5.72	6.04	1.91	5.10
GrayLevelNonUniformityNormalized	7.33	6.31	6.87	2.17	5.67
SizeZoneNonUniformityNormalized	2.48	2.07	1.80	0.73	1.77
SizeZoneNonUniformity	9.26	8.03	7.50	2.56	6.84
GrayLevelNonUniformity	0.86	0.77	0.97	0.56	0.79
LargeAreaEmphasis	6.77	5.75	6.08	1.92	5.13
SmallAreaHighGrayLevelEmphasis	12.76	11.46	14.27	5.21	10.92
ZonePercentage	5.36	4.64	4.57	1.48	4.01
LargeAreaLowGrayLevelEmphasis	20.42	16.35	21.20	7.10	16.27
LargeAreaHighGrayLevelEmphasis	7.18	6.42	8.78	3.41	6.45
HighGrayLevelZoneEmphasis	11.81	10.72	13.42	4.97	10.23
SmallAreaEmphasis	1.22	1.02	0.92	0.37	0.88
LowGrayLevelZoneEmphasis	29.54	21.24	22.31	15.37	22.11
ZoneEntropy	0.96	0.95	1.20	0.30	0.85
SmallAreaLowGrayLevelEmphasis	29.16	21.58	22.52	13.12	21.60

Coarseness	3.75	3.09	3.01	0.89	2.68
Complexity	15.80	14.78	16.00	4.95	12.88
Strength	11.50	10.22	13.41	4.61	9.93
Contrast	12.43	10.65	8.78	4.26	9.03
Busyness	9.37	7.74	11.15	4.27	8.13