

TESIS CARRERA DE MAESTRÍA EN FÍSICA MÉDICA

**SIMULACIÓN DE RADIOCIRUGÍA CRANEAL  
ESTEREOTÁCTICA GUIADA POR  
RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL**

**Luis Alfredo Ancari Iñiguez**

Maestrando

**Daniel Fino V.**

Director

**Guillermo D. Alvarez**

Co-director

Miembros del jurado:

Federico González N.

Sebastián G. Moguilner

Humberto L. Romano

Diciembre de 2022

Instituto Balseiro

Universidad Nacional de Cuyo

Comisión Nacional de Energía Atómica

S.C. de Bariloche, Argentina

*A mis padres y hermanos, gracias por todo su apoyo.*

# Agradecimientos

---

Agradezco a la agencia boliviana de energía nuclear (ABEN) por haberme dado la oportunidad de formar parte del programa de formación en Física Médica.

Al Instituto Balseiro por la calidad de enseñanza que me ha brindado.

A la Fundación Escuela de Medicina Nuclear (FUESMEN) por haberme brindado las facilidades y recursos para realizar este trabajo.

A mis compañeros de la maestría, Luisa, Gonzalo y Agustina, por su amabilidad, calidez humana y los buenos momentos que hemos compartido.

A todo el grupo LACID, por su amistad y constante apoyo.

A Abril Vergne, por su colaboración en la detección de las RSNs, el procesamiento DTI y las obtención de tractos.

A Paula del Pópolo, Rodrigo Alcalá y Chiara Lombardo por sus acertados comentarios y sugerencias de redacción.

A mi director de tesis Mgter. Daniel Fino y co-director Mgter. Guillermo Álvarez por su predisposición, supervisión y paciencia en la realización de este trabajo.

A mis padres, que de no ser por su apoyo, consuelo y dedicación no sería el profesional que soy ahora. A mis hermanos, por su constante apoyo y cariño brindado a la distancia.

A mi enamorada Paola, por brindarme tu apoyo incondicional, fuiste tolerante sin dejar de mostrarme tu cariño, me incentivaste a realizar esta maestría e hiciste de mi una mejor persona. Gracias.

*Luis Alfredo Ancari Iñiguez*  
Bariloche, 2022



## **Simulación de radiocirugía craneal estereotáctica guiada por resonancia magnética funcional**

Luis Alfredo Ancari Iñiguez  
Bariloche, Diciembre 2022

### **Resumen**

El objetivo de este trabajo fue reconocer e incorporar redes neuronales en estado de reposo (RSN) a los sistemas de planificación a partir de estudios rs-fMRI y simular planes de tratamientos de radiocirugía craneal estereotáctica (SRS) con la información anatómica tradicional y la información funcional de las RSN. La SRS es una técnica no invasiva utilizada para tratar lesiones intracraneales a través de múltiples haces que entregan altas dosis al objetivo en pocas fracciones. Las dosis recibidas por las regiones funcionales pueden ser reducidas a través su incorporación como órganos en riesgo (OAR) en el proceso de planificación de radioterapia. Se utilizaron tres pacientes con tumores cerebrales para el desarrollo de los planes de tratamiento, contaban con estudios 3DGRE-T1, rs-fMRI y CT. Para encontrar las redes neuronales en estado de reposo RSN se realizó un análisis bidimensional de componentes independientes (ICA) con la función MELODIC, seguido de un proceso semiautomático de clasificación combinando FIX y la clasificación manual. Posteriormente se seleccionaron las redes visual, motora y DMN para ser incorporadas al TPS, para ello se desarrolló un programa en Python que permite la conversión de archivos NIfTI a DICOM, el programa consideró la integridad de los datos, adaptación del marco de referencia NIfTI al sistema DICOM y la asignación de UID. El procedimiento semiautomático para clasificar y reconocer las RSN demostró una eficiencia comparable a la clasificación manual, con una reducción considerable del tiempo requerido en esta tarea. Se convirtió y adecuó satisfactoriamente las RSN Nifti al formato DICOM, siendo reconocidos y asignados correctamente a los pacientes en el TPS. Al incorporar las redes visual, motor y DMN como fOAR en los planes de tratamiento utilizando técnicas de VMAT coplanar y no-coplanar, se pudo reducir con éxito las dosis de la red visual en 15 % y 18 % aproximadamente, sin comprometer la dosis del objetivo ni superar los límites de los OAR convencionales. Este estudio demostró la factibilidad de incorporar RSNs en los planes de tratamiento en RT con una posible aplicación clínica.



# **Simulation of functional magnetic resonance-guided stereotactic cranial radiosurgery**

Luis Alfredo Ancari Iñiguez  
Bariloche, December 2022

## **Abstract**

The aim of this work was to recognize and incorporate resting-state neural networks (RSNs) into planning systems from rs-fMRI studies and simulate stereotactic cranial radiosurgery (SRS) treatment plans with traditional anatomical and rs-fMRI information. SRS is a non-invasive technique used to treat intracranial lesions through multiple beams that deliver high doses to the target in few fractions. The doses received by the functional regions can be reduced through their incorporation as organs at risk (OAR) in the radiotherapy planning process. Three patients with brain tumors were used for the development of treatment plans, they had 3D GRE-T1, rs-fMRI and CT studies. To find the RSN resting-state neural networks, a two-dimensional independent component analysis (ICA) was performed with the MELODIC function, followed by a semi-automatic classification process combining FIX and manual classification. Subsequently, the visual, motor and DMN networks were selected to be incorporated into the TPS, for this a program was developed in Python that allows the conversion of NIfTI files to DICOM, the program considered the integrity of the data, adaptation of the NIfTI reference framework to the DICOM system and UID assignment. The semi-automated procedure to classify and recognize RSNs demonstrated an efficiency comparable to manual classification, with a considerable reduction in the time required for this task. The Nifti RSNs were successfully converted and adapted to the DICOM format, being recognized and correctly assigned to patients in the TPS. By incorporating the visual, motor and DMN networks as fOAR in the treatment plans using coplanar and non-coplanar VMAT techniques, it was possible to successfully reduce the visual network doses by approximately 15% and 18%, without compromising the target dose or exceed the limits of conventional OARs. This study demonstrated the feasibility of incorporating RSNs into RT treatment plans with possible clinical application.



# Índice general

---

<b>Agradecimientos</b>	<b>III</b>
<b>Resumen</b>	<b>V</b>
<b>Abstract</b>	<b>VII</b>
<b>Índice de figuras</b>	<b>XI</b>
<b>Índice de tablas</b>	<b>XIII</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Radiocirugía Craneal Estereotáctica SRS . . . . .	1
1.2. Anatomía del cerebro . . . . .	3
1.3. Resonancia Magnética . . . . .	6
1.3.1. Principios Físicos . . . . .	6
1.3.2. Resonancia Magnética Funcional en estado de reposo . . . . .	10
1.3.3. Análisis de Componentes Independientes . . . . .	11
1.3.4. Redes en estado de reposo . . . . .	11
1.3.5. fMRI por diseño de bloques y rs-fMRI . . . . .	12
1.3.6. Estado del arte: fMRI en radioterapia . . . . .	13
1.4. Formatos en Imágenes Médicas . . . . .	15
1.4.1. Formato NIfTI . . . . .	15
1.4.2. Formato DICOM . . . . .	20
1.5. Objetivos . . . . .	22
1.5.1. Objetivo General . . . . .	22
1.5.2. Objetivos específicos . . . . .	22
<b>2. Metodología</b>	<b>23</b>
2.1. Adquisición de imágenes . . . . .	23
2.1.1. Protocolo de MRI . . . . .	23

---

2.2.	Proceso semiautomático para la detección de Redes Neuronales . . . . .	25
2.2.1.	Análisis ICA en rs-fMRI . . . . .	25
2.2.2.	Clasificación y eliminación de componentes de Ruido . . . . .	26
2.2.3.	Selección y preparación de Redes Neuronales . . . . .	28
2.3.	Incorporación de rs-fMRI al sistema de planificación . . . . .	29
2.3.1.	Estado del arte de conversión NIfTI-DICOM . . . . .	30
2.3.2.	Integridad de los datos en la conversión a DICOM . . . . .	31
2.3.3.	Adaptación del Marco de referencia NIfTI a DICOM . . . . .	31
2.3.4.	Compatibilidad con el sistema de planificación . . . . .	32
2.4.	Planificación de tratamiento SRS . . . . .	34
2.4.1.	Selección de Pacientes . . . . .	34
2.4.2.	Selección de RSN . . . . .	34
2.4.3.	Técnicas y Tecnologías RT . . . . .	35
2.4.4.	Prescripción y Límite de Dosis . . . . .	35
<b>3.</b>	<b>Resultados</b>	<b>37</b>
3.1.	Clasificación de Componentes ICA . . . . .	37
3.2.	Detección de RSNs . . . . .	39
3.3.	Aumento de la resolución espacial . . . . .	42
3.4.	Conversión NIfTI a DICOM . . . . .	43
3.5.	Planificación de SRS guiada por rs-fMRI . . . . .	46
<b>4.</b>	<b>Discusión</b>	<b>55</b>
<b>5.</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>59</b>
	<b>Bibliografía</b>	<b>61</b>
<b>A.</b>	<b>Manual de usuario FIX</b>	<b>67</b>

# Índice de figuras

---

1.1.	Lóbulos del cerebro . . . . .	4
1.2.	Areas de Brodmann . . . . .	5
1.3.	Ubicación espacial de los campos magnéticos en MRI . . . . .	7
1.4.	Magnetización en MRI . . . . .	8
1.5.	Descripción gráfica del análisis de componentes independientes . . . . .	11
1.6.	Relación entre marcos de referencia DICOM - NIfTI . . . . .	18
2.1.	Posicionamiento de un paciente en el sistema PET/RM con la HNU. . . . .	24
2.2.	Ejemplos de Componentes ICA detectados por MELODIC . . . . .	26
2.3.	Diagrama: Detección semiautomática de Redes neuronales . . . . .	29
2.4.	Conversión NIfTI-DICOM con 3D Slicer y XMedCon . . . . .	30
2.5.	Dirección de índices de matriz DICOM y NIfTI . . . . .	32
2.6.	Diagrama: Conversión NIfTI a DICOM . . . . .	33
3.1.	Matriz de Confusión FIX . . . . .	38
3.2.	Escena 3D Slicer del conjunto RSN: visual, motora, DMN . . . . .	40
3.3.	RSN visual, motora y DMN del Paciente PT-01 . . . . .	40
3.4.	RSN visual, motora y DMN del Paciente PT-02 . . . . .	41
3.5.	RSN visual, motora y DMN del Paciente PT-03 . . . . .	41
3.6.	Aumento de la resolución espacial de las RSN con FLIRT . . . . .	42
3.7.	Integridad de los datos en la conversión NIfTI a DICOM . . . . .	44
3.8.	Adaptación del marco de referencia NIfTI a DICOM . . . . .	45
3.9.	Comprobación de orientación lateral en la conversión NIfTI-DICOM . . . . .	45
3.10.	Incorporación RSN en el TPS . . . . .	46
3.11.	Comparación DVH entre el Plan-SRS y Plan-SRSFI. Técnica: VMAT coplanar. . . . .	50
3.12.	Curvas de Isodosis . . . . .	51
3.13.	DVH de PT-02, técnicas: VMAT no-coplanar y arco dinámico . . . . .	52
4.1.	Tractografía de un paciente representativo . . . . .	58



# Índice de tablas

---

1.1.	Restricciones de dosis para SRS de fracción única. . . . .	2
1.2.	Funciones de los lóbulos cerebrales. . . . .	4
1.3.	Comparación entre rs-fMRI y fMRI <i>block design</i> . . . . .	13
1.4.	Recopilación de estudios relacionados a la incorporación de fMRI en RT .	14
1.5.	Principales campos de la cabecera NifTI . . . . .	16
1.6.	Fragmento de cabecera de un archivo NifTI . . . . .	17
1.7.	Etiquetas DICOM más importantes en la conversión NifTI-DICOM . . . .	21
2.1.	Parámetros de las principales secuencias de adquisición de RM. Tabla extraída de [5] . . . . .	24
2.2.	Fragmento de archivo FIX . . . . .	28
2.3.	Lista de Pacientes TPS . . . . .	34
2.4.	Límites de dosis de OAR para todos los planes . . . . .	36
3.1.	Cantidad de aciertos FIX en la identificación de las redes visual, motora y DMN . . . . .	37
3.2.	Conjunto de RSNs encontradas para Pacientes TPS . . . . .	39
3.3.	Comparación de dimensiones y tamaño de vóxel antes y después de FLIRT	42
3.4.	Factores de escala: Diferencias porcentuales en la conversión NifTI-DICOM	43
3.5.	Comparación de Dosis media: Plan-SRS vs Plan-SRSFI (VMAT coplanar)	47
3.6.	Comparación de Dosis máxima: Plan-SRS vs Plan-SRSFI (VMAT coplanar)	48
3.7.	Dosis media y máxima recibida en los fOAR y PTV: Plan-SRS vs Plan- SRSFI (VMAT coplanar) . . . . .	49



# Acrónimos

---

- 3D-CRT** RT conformada tridimensional. 1
- BOLD** dependiente del nivel de oxigenación en sangre. 10
- CT** tomografía computarizada. 2, 23, 25, 33, 34
- DICOM** *Digital Imaging and Communications in Medicine*. 15, 20
- Dmax** dosis máxima. 14, 15, 47–50
- Dmed** dosis media. 13, 15, 47, 49, 50
- DMN** *Default Mode Network*. 12
- DVH** *Dose Volume Histograms*. 47–50, 52
- DWI** imágenes pesadas en difusión. 16
- FIX** *FMRIB's ICA-based Xnoiseifier*. 27
- FLIRT** *FMRIB's Linear Image Registration Tool*. 29
- GM** sustancia gris, corteza cerebral o región cortical. 3
- GRE** secuencia eco-gradiente. 9
- HC** sujetos control. 34, 37
- ICA** Análisis de Componentes Independientes. 11, 25
- LPS** *left-posterior-superior*. 18
- MAV** malformación arteriovenosa. 1
- MELODIC** *Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components*. 25
- MR** resonancia magnética nuclear. 6

**MRI** imágenes por resonancia magnética. 2

**NIfTI** *Neuroimaging Informatics Technology Initiative*. 15, 39, 56, 57

**OAR** órganos de riesgo. 2, 36

**Plan-SRS** plan SRS estándar. 36, 46, 47

**Plan-SRSFI** plan SRS con información funcional. 36, 46, 47

**PTV** *planning target volume*. 14, 15, 35, 36

**RAS** *right-anterior-superior*. 18

**RF** pulso de radiofrecuencia. 7

**rs-fMRI** fMRI en estado de reposo. 10, 57, 58

**RSN** redes en estado de reposo. 10, 11, 46

**RT** radioterapia. 1, 3, 22, 29, 35, 46, 52, 59

**SNC** sistema nervioso central. 3

**SRS** radiocirugía craneal estereotáctica. 1, 15, 34, 35

**TPS** *treatment planning system*. 20, 58

**VMAT** RT con arco volumétrico modulado. 1, 35, 36

**WM** sustancia blanca. 3

---

## CAPÍTULO 1

# Introducción

---

### 1.1. RADIOCIRUGÍA CRANEAL ESTEREOTÁCTICA SRS

La radioterapia (RT) tiene un papel fundamental en el tratamiento de tumores cerebrales, en los últimos años se han desarrollado avances técnicos en todos los aspectos del tratamiento, con el objetivo de reducir la toxicidad en tejido sano a largo plazo y mantener los beneficios de la RT. Las técnicas de radiación han evolucionado desde la RT conformada tridimensional (3D-CRT), RT de intensidad modulada (IMRT), la RT con arco volumétrico modulado (VMAT) hasta las técnicas como la radiocirugía craneal estereotáctica (SRS) de fracción única o hipofraccionada [38]; así, estas técnicas permiten una mejor conformación de la dosis en el objetivo comparado con la 3D-CRT.

La SRS craneal es una técnica no invasiva y ofrece una alternativa a la resección quirúrgica de lesiones cerebrales. Utiliza múltiples haces convergentes que administran altas dosis al objetivo en un fraccionamiento determinado por la estadio del tumor (entre 1 a 5 fracciones). Esta técnica es usualmente utilizada para tratar lesiones y metástasis cerebrales con tamaños menores a 3 cm, ubicadas en regiones profundas y elocuentes del cerebro [16], sin embargo, actualmente se ha empezado a utilizar para tratar lesiones de mayor volumen y ubicadas en cualquier zona cerebral. La dosis administrada para tratamiento de una sola fracción suele ser de 12 a 30 Gy, y para el caso de SRS hipofraccionado la dosis administrada tiene valores entre 20 a 25 Gy entre 2 a 5 fracciones [39].

La SRS ha sido ampliamente reconocida como una técnica de tratamiento eficaz debido a su naturaleza no invasiva, alta tasa de control y menores tasas de morbilidad en la mayoría de los casos. Las patologías más comunes tratadas con esta técnica incluyen malformación arteriovenosa (MAV), tumores primarios y metástasis cerebrales. A diferencia de la cirugía, comúnmente la SRS no requiere internación hospitalaria, no necesita de anestesia y el riesgo de sangrado e infección es mínimo. A pesar de estas ventajas frente a otras modalidades de tratamiento, la SRS presenta algunos riesgos que no deben ser ignorados, como la necrosis inducida por radiación (radionecrosis), edema peritumoral,

hipopituitarismo, discapacidad visual, deficiencias de los nervios craneales y desarrollo de disfunciones neurocognitivas [16].

La radionecrosis, edema y otras complicaciones neurológicas son comunes después del tratamiento con SRS tanto de fracción única como hipofraccionada. El inicio de la necrosis en los pacientes puede oscilar entre menos de 6 meses a varios años después del tratamiento; puede ser sintomática o asintomática y en la zona se encuentra tejido muerto o en descomposición, regularmente con un edema circundante. Los síntomas por necrosis/edema incluyen dolor de cabeza, náuseas, vómitos, ataxia, convulsiones y déficits funcionales (que dependen de la región dañada del cerebro); además, pueden causar lesiones cerebrales más complejas o una cascada inflamatoria provocada por la necrosis dentro del tejido, incrementando la compresión del tejido sano. Para tratar los síntomas usualmente se emplean corticosteroides como terapia de primera línea [27]. Para la SRS craneal, los tejidos/estructuras críticas convencionales u órganos de riesgo (OAR) incluyen el tronco encefálico, nervios craneales, cóclea y el parénquima cerebral; las restricciones de dosis para estas estructuras se encuentran en la tabla 1.1.

Estructura	Consecuencia	Restricción de Dosis
Parénquima cerebral	Necrosis	Tejido $V_{12}<5$ - 10 cc Tejido $V_{10}<10$ cc
Tronco encefálico	Necrosis o déficits neurológicos	<10 - 12 Gy Max
Nervio y Quiasma óptico	Pérdida y disminución de visión, anopsia	<10-12 Gy Max
Arteria Carótida	Oclusión	20-23 Gy Max
Neuroma acústico	Neuropatía sintomática del nervio craneal V y/o VII Pérdida de la audición	<12-13 Gy en el margen del tumor <12-13 Gy en el margen del tumor
Modiolo de la cóclea	Pérdida de la audición	<4-5 Gy Max
Cóclea	Pérdida de la audición	<6 Gy Max

**Tabla 1.1:** Restricción de dosis para tejidos, estructuras u órganos críticos para el tratamiento con SRS de fracción única. Tabla extraída de [28].  $V_x$ : volumen de la estructura que recibe una dosis  $x$ .

Las complicaciones y eficacia del tratamiento con SRS dependen en gran medida de la calidad de las neuroimágenes utilizadas para su planificación. Para delimitar el objetivo y los OAR usualmente se utilizan imágenes de tomografía computarizada (CT) y en los últimos años se han ido agregando protocolos de imágenes por resonancia magnética (MRI) anatómicos, que deben ser registrados a la CT y así identificar lesiones que en una CT se dificultan observar. Existe una alta posibilidad de que regiones funcionales del cerebro y vías de sustancia blanca cerca de las lesiones reciban una dosis de radiación mayor al límite tolerable; sin embargo, no se pueden aplicar restricciones de dosis a dichas regiones debido a la dificultad de identificarlas en imágenes MRI/CT convencionales [43]

y la subsecuente reducida cantidad de estudios de dosimetría retrospectivos sobre este tema.

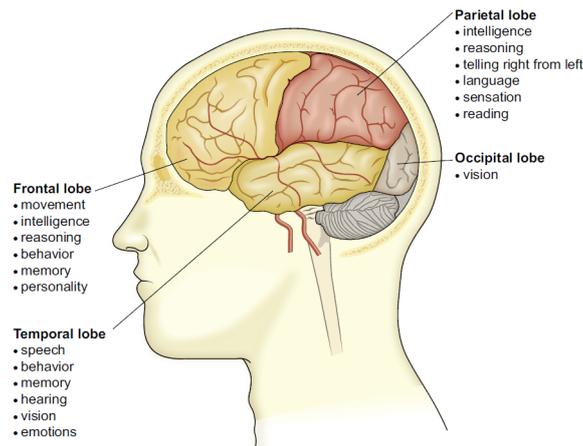
Como se mencionó anteriormente, la RT trae consigo el desarrollo de disfunciones neurocognitivas, las cuales pueden afectar el funcionamiento cognitivo global, memoria, atención, función ejecutiva y habilidades psicomotoras. Prevenir y minimizar estos efectos ha sido tema de extensa investigación, algunas medidas incluyen la reducción de dosis total, reducción del volumen de cerebro irradiado, uso de fármacos (e.g. memantina) e incorporación de avances de imágenes cerebrales como el mapeo funcional y seguimiento de fibras o tractos nerviosos. Estos últimos ya han sido incorporados en el tratamiento quirúrgico y en radiocirugía, sin embargo su integración en el proceso de planificación tiene un lento desarrollo [2].

## 1.2. ANATOMÍA DEL CEREBRO

El sistema nervioso se divide en dos regiones: sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso periférico. El SNC consta de la médula espinal y el encéfalo; este último contiene al cerebro, diencéfalo, cerebelo y tronco encefálico. El encéfalo controla la mayoría de las actividades del cuerpo; procesa, integra y coordina la información que recibe de los órganos de los sentidos y toma decisiones sobre las instrucciones enviadas al resto del cuerpo. Específicamente, el cerebro está contenido y protegido por los huesos del cráneo, controla las acciones voluntarias del cuerpo humano y también se encarga de la memoria, el habla, los sentidos y la respuesta emocional entre otros; es la parte más grande del encéfalo y se divide en dos regiones principales: hemisferio izquierdo y derecho. La sustancia gris, corteza cerebral o región cortical (GM) que recubre a los hemisferios presenta circunvoluciones separadas por cisuras, las cuales definen cuatro secciones denominadas lóbulos, ellos son: frontal, temporal, parietal y occipital (Fig. 1.1).

Los cuatro lóbulos tienen diferentes ubicaciones y manejan un segmento específico de las funciones del cerebro [5, 1]. En contraposición, la sustancia blanca (WM) se encuentra en los tejidos más profundos del cerebro, contiene fibras nerviosas (axones), que son extensiones de las neuronas. Varios de estos axones están rodeadas por mielina, sustancia que no solo le da a la WM su color característico, también protege las fibras nerviosas de lesiones y mejora la velocidad y la transmisión de señales eléctricas nerviosas. En tanto, la GM contiene los cuerpos celulares de las neuronas, que dan su color predominante.

El lóbulo frontal se encuentra en la parte delantera del surco central (cisura de Rolando), se lo considera el centro emocional del cerebro, es responsable de la resolución de problemas, juicio y movimientos voluntarios. En la sección media del cerebro detrás del surco central se encuentra el lóbulo parietal; se encarga principalmente del procesamiento sensorial con



**Figura 1.1:** Ubicación de los lóbulos del cerebro con sus principales funciones. Imagen extraída y modificada de [12]

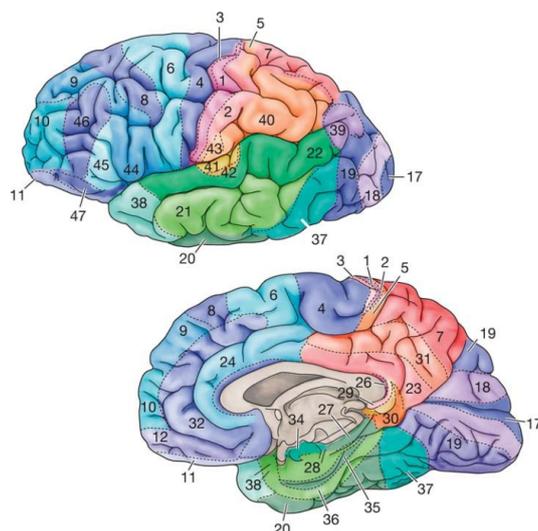
finés cognitivos y procesamiento del lenguaje. Debajo del surco lateral (cisura de Silvio) en la parte inferior del cerebro próximo al pabellón auricular se localiza el lóbulo temporal a cada lado del cerebro, su función principal es procesar los sonidos auditivos, aunque también está involucrado con la memoria y con el procesamiento de los sentidos del olfato gusto y audición. El lóbulo occipital es considerado el más pequeño de los cuatro lóbulos, está ubicado detrás de los lóbulos parietal y temporal en la parte posterior del cerebro. Es el principal responsable del procesamiento visual, procesa las imágenes de nuestros ojos y las relaciona con imágenes almacenadas en la memoria [1]. Los lóbulos se encargan de otros procesos y funciones, un resumen de las más importantes se muestran en la tabla 1.2.

Lóbulo	Funciones
Frontal	Cognición, resolución de problemas y razonamiento. Desarrollo de habilidades motoras. Control de los impulsos, espontaneidad, regulación de emociones e impulsos sexuales. Planificación.
Parietal	Percepción del dolor, presión y tacto. Regular y procesar los cinco sentidos del cuerpo; movimiento y orientación visual. Lenguaje. Percepción y reconocimiento visual. Cognición y procesamiento de la información.
Temporal	Apoyo en la formación de memorias a largo plazo y el procesamiento de nueva información. Formación de memorias visuales y verbales. Interpretación de olores y sonidos.
Occipital	Procesamiento visual y espacial. Reconocimiento del movimiento y color.

**Tabla 1.2:** Funciones principales de los lóbulos del cerebro [1].

Durante la primer década del siglo 20, el anatomista alemán Korbinian Brodmann dividió la corteza cerebral del ser humano y otros primates según su estructura histológica y

organización celular. De esta forma, Korbinian propuso diferenciar las diferentes áreas cerebrales según las funciones específicas de sus células. Actualmente existen 52 áreas de Brodmann, las cuales son mostradas en la siguiente figura.<sup>1</sup>



**Figura 1.2:** Localización de las áreas de Brodmann en proyecciones sagitales del cerebro. Imagen extraída de [33], áreas identificadas de [5].

La corteza cerebral contiene tres tipos de áreas funcionales: áreas motoras, áreas sensoriales y áreas de asociación. Como su nombre lo indica, las áreas motoras controlan la función motora del cuerpo, mientras que las áreas sensoriales reciben y procesan información sensorial. Las áreas de asociación se encargan de funciones asociativas y cognitivas[35]. Las cortezas de interés en este trabajo son la motora y visual; la corteza motora contiene tres áreas del lóbulo frontal: corteza motora primaria (área 4 de Brodmann), la corteza premotora y el área motora suplementaria (área 6). Las regiones de la corteza motora que se encargan de movimientos precisos y delicados (como las manos y la cara) son mucho más grandes que las regiones encargadas de movimientos gruesos y poco precisos (como el tronco y las piernas) [11].

La corteza visual es la región cortical primaria del cerebro que recibe, integra y procesa la información visual transmitida desde las retinas. Se encuentra en el lóbulo occipital y se divide a su vez en 5 áreas diferentes (V1 a V5). La corteza visual primaria o V1 (área 17 de Brodmann) es la primera de las regiones en recibir y procesar información, responde

<sup>1</sup>Algunas regiones de interés en este trabajo. Áreas 1, 2, 3: Corteza somatosensorial primaria (circunvolución poscentral), Área 4: Corteza motora primaria (circunvolución precentral), Área 5: Corteza de asociación somatosensorial, 6: premotora y motora suplementaria, 9: prefrontal anterior/dorsolateral (planificación y organización motora), 10: prefrontal anterior (recuperación de la memoria), 17: visual primaria, 22: auditiva primaria, 37: occipitotemporal (fusiforme), 22, 39, 40: Área de Wernicke (comprensión del lenguaje), 44, 45: Broca (programación del habla motora).

a componentes simples como la orientación y dirección, combinada esta información establece la base para el reconocimiento de patrones más complicados. Adyacentes a la corteza visual primaria se encuentra V2 (área 18) y V3 (área 19), estas áreas participan en el reconocimiento y la apreciación, incluida la asociación de imágenes presente con experiencias visuales pasadas. En particular, V2 recibe la información integrada de V1, responde a diferencias de color, frecuencia espacial, patrones moderadamente complejos, orientación de objetos y habilidades visomotoras [44, 46].

### 1.3. RESONANCIA MAGNÉTICA

La MRI es uno de los métodos más utilizados en diagnóstico por imágenes (más específicamente en el área de la neurorradiología) ya que no sólo posee técnicas con el mejor contraste para visualizar el parénquima cerebral y los diferentes tejidos del encéfalo, también adquiere secuencias dirigidas a caracterizar funcional y molecularmente diferentes procesos cerebrales.

En esta sección se dará un panorama de los principios básicos del fenómeno de la resonancia magnética nuclear (MR) y se introducirán los conceptos fundamentales para la aplicación de tal fenómeno en la adquisición de diferentes tipos de imágenes.

#### 1.3.1. Principios Físicos

La MR se basa en el análisis de la respuesta del espín de los protones de hidrógeno de los tejidos a campos magnéticos estáticos y variantes en el tiempo. En todos los núcleos atómicos, cada nucleón -además de masa y carga- tiene un momento magnético  $\vec{\mu} = \gamma\vec{S}$ , donde  $\vec{S}$  es el término mecánico-cuántico del momento angular intrínseco (u operador espín) y  $\gamma$  es la constante giromagnética propia de cada isótopo.

Debido a que es uno de los elementos más predominantes en el ser humano, a que un único protón constituye enteramente su núcleo (haciendo que su número cuántico de espín sea  $s = \frac{1}{2}$ , con solo dos proyecciones sobre un campo magnético  $\vec{B}_0$ ) y se encuentra no apareado, el núcleo de hidrógeno se utiliza como referencia en la mayor cantidad de sistemas de MRI.<sup>2</sup>

En un conjunto de  $N$  protones (o núcleos de hidrógeno), la variable macroscópica asociada al momento magnético de este ensamble se denomina magnetización ( $\vec{M}$ ), la cual explota

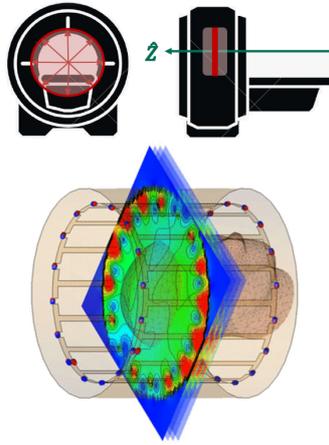
---

<sup>2</sup>El hidrógeno no solo se encuentra en las moléculas de agua, también está ligado a macromoléculas como lípidos y proteínas.

la naturaleza vectorial de  $\vec{\mu}$  y su densidad espacial, así, viene definida como:

$$\vec{M} = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^N \vec{\mu}_i,$$

donde  $V$  es el volumen de la muestra. Si este conjunto de núcleos se somete a un campo  $\vec{B}_0 = B_0 \hat{k}$  invariante temporalmente, se generan las dos proyecciones mencionadas paralelas al eje  $Z$  (Fig. 1.3). La diferencia energética entre estos dos niveles está asociada a radiación electromagnética de frecuencia  $\omega_0 = \gamma B_0$ , valor conocido como la frecuencia de Larmor.



**Figura 1.3:** Arriba: Dirección del campo magnético principal  $\vec{B}_0$  en  $Z$  (verde) y de  $\vec{B}_1$  (rojo); vista frontal (izq) y vista lateral (der). Abajo: Representación de  $\vec{B}_1$  en la bobina de cerebro. Imágenes extraídas y modificadas de [47]

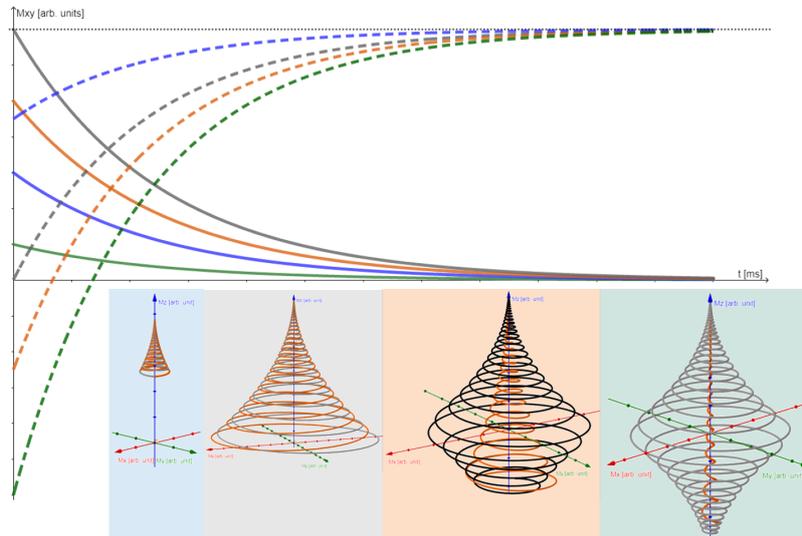
Considerando las interacciones red-núcleos y las interacciones entre protones (denominadas interacciones espín-red y espín-espín respectivamente) y al asumir el contacto térmico entre la red y los espines,  $\vec{M}$  alcanza un equilibrio térmico “en dirección” del mismo campo  $\vec{B}_0$ ; así, para altas temperaturas ( $\hbar\omega_0 \ll k_B\Theta$ ;  $k_B$ : constante de Boltzmann y  $\Theta$ : temperatura absoluta) se puede demostrar que  $M_z = M_0 \propto \frac{B_0}{\Theta}$  [45]. Justamente este es el valor que adquiere  $\vec{M}$  cuando el paciente se sitúa en el isocentro del magneto, región en la cual se hace la adquisición en MRI donde en una región cilíndrica de no más de 50 cm de largo y diámetro 60 cm,  $\vec{B}_0$  es aproximadamente constante y paralelo al eje del bore.<sup>3</sup> Para generar una señal,  $M_0$  se saca del equilibrio con un pulso de radiofrecuencia (RF)  $\vec{B}_1$  polarizado circularmente en un plano transversal al eje  $Z$  (es decir en el plano  $XY$ ) y una frecuencia  $\omega_0$ ; de esta forma, se suministra al sistema la energía específica para que los espines de baja energía (que se encuentran en dirección de  $\vec{B}_0$ ) puedan ir al estado de alta energía (anti-paralela al campo) y -al mismo tiempo- producto de las ecuaciones

<sup>3</sup>El bore es el “agujero” del gantry donde se posiciona el paciente.

de Bloch,  $\vec{M}$  busque entrar en fase con  $\vec{B}_1$ . Cuando el sistema es excitado (en este caso por la RF) y su pérdida de energía es despreciable, las ecuaciones de Bloch se reducen a estructuras “sin términos de relajación”, esto es:

$$\dot{\vec{M}} = \gamma \vec{M}(t) \times \vec{B}(t), \quad (1.1)$$

donde  $\vec{B} = \vec{B}_0 + \vec{B}_1$ . Este fenómeno se aprecia en las tres últimas gráficas de la Figura 1.4, donde se presentan tres situaciones diferenciadas por el tiempo de aplicación de la RF; así, si se aplica décimas de milisegundos, el ángulo de inclinación final de  $\vec{M}$  ( $\alpha$  o *flip angle*) será bajo, hay un caso especial cuando  $\alpha = \frac{\pi}{2}$  y cuando  $\vec{B}_1$  se aplica algunos milisegundos se logran ángulos grandes, a tal punto que hay máxima saturación del sistema (completamente energizado) cuando la RF se aplica mucho tiempo y  $\alpha = \pi$ .



**Figura 1.4:** Arriba: Curvas de relajación de  $M_{\perp}$  (línea continua) y  $M_z$  (punteada) para diferentes condiciones iniciales. Abajo: Excitación de  $\vec{M}$  en gris/negro, relajación en naranja;  $\alpha < \frac{\pi}{2}$  (izq),  $\alpha = \frac{\pi}{2}$  (cen) y  $\alpha > \frac{\pi}{2}$  (der). Imágenes extraídas y modificadas de [47]

Cuando se suspende la aplicación de la RF, el sistema buscará su estado de mínima energía potencial y por ende volver a su condición inicial; este fenómeno se denomina “relajación” y agrega términos de disipación de energía al sistema modelado en la ecuación (1.1). Teniendo en cuenta que  $\vec{B}(t)$  ahora solo tiene una componente invariante temporalmente en Z, las ecuaciones de Bloch vendrán dadas por:

$$\begin{aligned} \dot{M}_z &= -\frac{1}{T_1} (M_0 - M_z) \\ \dot{\vec{M}}_{\perp} &= \gamma \vec{M}_{\perp} \times B_0 \hat{k} - \frac{1}{T_2} \vec{M}_{\perp} \end{aligned}$$

donde  $\vec{M}_\perp$  es la componente transversal de la magnetización (es decir en el plano  $XY$ ) mientras  $T_1$  y  $T_2$  son tiempos de relajación propios de cada ambiente químico (denominados longitudinal y transversal respectivamente). La solución de este sistema de ecuaciones en un marco de referencia rotante con frecuencia constante  $\omega_0$  (alrededor del eje longitudinal) es:

$$M_\perp^r(t) = M_\perp^r(0)e^{-\frac{t}{T_2}}$$

$$M_z(t) = M_z(0)e^{-\frac{t}{T_1}} + M_0 \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}\right),$$

donde el superíndice  $r$  simboliza en el marco de referencia rotante que -al ser alrededor de  $Z$ - no afecta la  $\vec{M}$  longitudinal. La solución para tres condiciones iniciales diferentes se muestran en naranja en las últimas gráficas de la Figura 1.4. En la gráfica superior de tal figura se muestran las curvas de relajación para diferentes condiciones “pos-excitación”, así, las gráficas de cada color corresponden a la situación del color sombreado de las gráficas inferiores.

Nótese que independientemente de  $\alpha$ , siempre  $M_\perp$  decaerá a un valor nulo y  $M_z$  recuperará su valor inicial. En MRI se manipula la señal para crear ecos durante los cuales se realiza la medición. Se denomina secuencia de adquisición a la sucesión de acciones que se realizan para medir tal señal. Los parámetros de una secuencia se configuran en función de la propiedad que se desee estudiar; así, el tiempo que transcurre entre la suspensión de la RF y la medición (tiempo de eco o  $T_E$ ) marca qué componente ( $M_\perp$  o  $M_z$ ) se pondera más en la señal, así, a  $T_E$ 's bajos se tiende a caracterizar más la relación longitudinal (a menos que  $\alpha$  sea bajo) y a  $T_E$ 's altos la transversal cuando se asegura una recuperación completa de  $M_z$  y esto se logra cuando el tiempo de repetición ( $T_R$ ) del bloque de la secuencia es alto. Cuando  $\alpha$  es bajo, prácticamente vamos a ponderar la  $M_\perp$ , así, la medición explotará la caracterización del  $T_2$ , mientras que cuando se pondera  $M_z$  tenemos una forma de estudiar indirectamente  $T_1$ .

Pese a que existen técnicas para corregir heterogeneidades de  $B_0$  (como las técnicas espín eco), para acelerar la adquisición o ver fenómenos asociados a estas heterogeneidades causadas e.g. por procesos fisiológicos del cuerpo humano, no se aplican este tipo de técnicas, así, se obtienen las secuencia eco-gradiente (GRE). Para ponderar una GRE en  $T_1$  (GRE-T1) con el fin de realzar la anatomía de una forma rápida, se reduce tanto el  $T_E$  como el  $T_R$  (y así poder ejecutar varias veces la secuencia) y se elige un ángulo cercano a  $\frac{\pi}{2}$ .

Para realizar el mismo procedimiento pero en  $T_2$ , con un  $T_R$  relativamente variable, se puede disminuir  $T_E$  (para ganar velocidad de adquisición) utilizando  $\alpha$ 's bajos, así se logra un pesaje que incluye los efectos de heterogeneidades; por ende, se tiene un pesaje

GRE-T2\*.<sup>4</sup> En este trabajo, el GRE-T1 se utilizó para adquirir una secuencia volumétrica anatómica del cerebro, por tal motivo la denominaremos wT1-3D, mientras que la GRE-T2\* fue empleada para ver heterogeneidades ocasionadas por cambios en las propiedades magnéticas de la sangre en un técnica que se verá a continuación.

### 1.3.2. Resonancia Magnética Funcional en estado de reposo

La técnica de fMRI en estado de reposo (rs-fMRI)<sup>5</sup> se utiliza para medir el grado de conectividad funcional en estado de reposo para diferentes regiones del cerebro [15]. Esta técnica se utiliza para examinar redes intrínsecas del cerebro mientras el paciente no realiza alguna tarea específica, para ello se identifican niveles de oxigenación -en regiones cerebrales- que están correlacionadas temporalmente y no necesariamente tienen una unión física directa; esto se asocia a una estrecha relación funcional [21]. El conjunto de regiones con alto grado de correlación en la señal dependiente del nivel de oxigenación en sangre (BOLD)<sup>6</sup> se denominan redes en estado de reposo (RSN) [14].

La rs-fMRI aprovecha los cambios de  $\vec{B}_0$  debido a la concentración de oxígeno en la sangre. La hemoglobina es levemente diamagnética y se encarga de transportar oxígeno en la sangre; cuando esta molécula no lleva oxígeno recibe el nombre de desoxihemoglobina la cual es fuertemente paramagnética. Un aumento de la actividad neuronal demanda un exceso de suministro de sangre, produciendo una disminución de la concentración de desoxihemoglobina; este comportamiento es la base del contraste BOLD. La hemoglobina diamagnética crea un campo magnético que se opone a  $\vec{B}_0$ , mientras que el campo creado por la desoxihemoglobina (paramagnética) se alinea con  $\vec{B}_0$ ; así, debido a sus propiedades, se altera el  $\vec{B}_0$  local en el tejido (alrededor de los capilares, las venas y las vénulas) reduciendo la señal y por ende la intensidad de las imágenes de MRI ponderadas en T2\* [14, 26].

Generalmente, esta secuencia se adquiere con un contraste GRE-T2\* con una técnica EPI para así adquirir volúmenes en un solo  $T_R$  de algunos segundos (entre 2 y 5 s) y así lograr tomar varios sets para definir tiempos de adquisición entre 8 y 20 minutos dependiendo el grado de estadística que se desee.<sup>7</sup> Aunque es ideal incrementar el número de volúmenes por fines estadísticos y mejorar el reconocimiento de RSN, largos tiempos de adquisición pueden inducir sueño o más movimiento del paciente, lo cual -junto al compromiso temporal ( $T_E$  y  $T_R$ ) mencionado en la subsección anterior- hace que la configuración temporal de la secuencia sea uno de los principales retos de esta técnica.

<sup>4</sup>El asterisco se utiliza en MRI para referenciar que es una técnica que no suprime heterogeneidades.

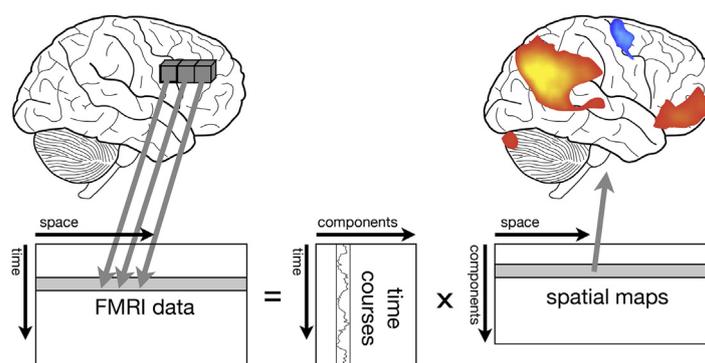
<sup>5</sup>Acrónimo del inglés *resting state*.

<sup>6</sup>Acrónimo del inglés *Blood Oxygen Level Dependent*.

<sup>7</sup>Es por esto que la fMRI (y por consiguiente la rs-fMRI) es considerada una técnica 4D.

### 1.3.3. Análisis de Componentes Independientes

Los análisis de conectividad funcional más utilizados son los métodos basados en semillas y el Análisis de Componentes Independientes (ICA). El método basado en semillas consiste en medir la correlación entre las series temporales de activación de una región denominada “semilla” con el resto del cerebro.<sup>8</sup> Por otro lado, ICA considera que la señal BOLD dentro de los vóxeles es una combinación lineal de diferentes fuentes y es útil para reconocer redes que soportan una función cognitiva [4].



**Figura 1.5:** Ilustración del análisis de Componentes Independientes ICA. Los datos de 4D-fMRI se representan como una matriz 2D de *tiempo-espacio*, que se descompone en una matriz de *componente de tiempo* y *componente de espacio*. La matriz de componentes espaciales se puede usar para derivar los mapas espaciales que representan la red neuronal. Imagen extraída de [29]

ICA no hace suposiciones previas sobre áreas específicas del cerebro, como sucede en el método basado en semillas, sino que explora la estructura estadística de la rs-fMRI. Este método supone que los patrones de activación son la suma ponderada de diferentes mapas de componentes independientes [14]. Esta técnica separa la señal BOLD en varias redes funcionales, generando mapas espaciales correlacionados temporalmente. Estos mapas son gráficas espaciales de los valores *z-score*, que son calculados a partir de la correlación entre la serie temporal de cada vóxel y la serie temporal media para una determinada red. El *z-score* define la desviación de una muestra respecto a la media de la distribución, se calcula mediante  $z = \frac{x - m}{\sigma}$ , donde  $x$  es el valor de la muestra,  $m$  la media y  $\sigma$  la desviación estándar [5]. Una representación gráfica de ICA se muestra en la Figura 1.5.

### 1.3.4. Redes en estado de reposo

El conjunto de áreas cerebrales que experimentan fluctuaciones lentas y correlacionadas de la señal BOLD son las ya definidas RSN. Algunas RSN están relacionadas con el proce-

<sup>8</sup>La semilla se selecciona *a priori* partiendo de regiones específicas de interés.

samiento sensorial y la salida motora incluyen; la red somatosensorial, visual, auditiva y red del lenguaje. Otras están relacionadas con la atención como la red de atención dorsal y atención ventral. Las redes que están implicadas en procesos ejecutivos son la fronto-parietal y la cíngulo-opercular [14].

Existe una red cuyas regiones de activación se suprimen durante la mayoría de las tareas y se vuelven más pronunciadas durante el descanso, denominada *Default Mode Network* (DMN). Dicha red está formada por la corteza cíngulo-posterior, el precúneo, la prefrontal medial y la corteza parietal inferior. La DMN es un conjunto de regiones que tienen una predominante activación cuando la persona se enfoca en procesos internos de estado mental, como la recuperación de la memoria autobiográfica, “imaginando el futuro”, la mente errante, y el procesamiento autorreferencial. Esta red parece desactivarse durante la ejecución de tareas cognitivas, ya que se refleja la necesidad de reducir la actividad autorreferencial para centrarse en la tarea externa [42, 10, 23].

### 1.3.5. fMRI por diseño de bloques y rs-fMRI

La fMRI por diseño en bloques (o *block design*) es otro enfoque utilizado para encontrar y estudiar redes neuronales y la conectividad funcional; requiere que el sujeto esté dispuesto a participar en la asignación de una tarea y sea cognitivamente capaz de realizarla durante la adquisición. Esto representa un desafío para pacientes con tumores cerebrales primarios, lo que podría comprometer la sensibilidad de los datos obtenidos; además, este enfoque requiere equipamiento adicional (para la realización de las tareas) que tiende a elevar significativamente los costos del estudio debido al hardware compatible con altos campos magnéticos y la RF.

La rs-fMRI ha brindado soluciones a los desafíos asociados con la adquisición de datos de fMRI por diseño en bloques. Como ya se mencionó, la rs-fMRI no requiere que el paciente realice una tarea específica, por ello los datos no se ven afectados por la interpretación del paciente, no requiere equipamiento adicional y permite obtener múltiples redes en un solo escaneo.<sup>9</sup> Otra de las ventajas que tiene la rs-fMRI frente a otras modalidades es la posibilidad de estudiar áreas funcionales en diferentes poblaciones de pacientes, por ejemplo en pacientes pediátricos, pacientes inconscientes, pacientes de bajo coeficiente intelectual e incluso en estado vegetativo. Se ha reportado que regiones de la red motora identificadas a partir de estudios fMRI de diseño en bloques presentaban patrones similares de coactivación en la señal BOLD durante las condiciones de estado de reposo [36, 41]. La tabla 1.3 resume más diferencias entre rs-fMRI y fMRI de diseño en bloques.

---

<sup>9</sup>Mientras que la fMRI de diseño en bloques requiere múltiples adquisiciones, una para cada paradigma.

<i>fMRI block design</i>	<i>rs-fMRI</i>
I Análisis de fluctuaciones BOLD en presencia de una actividad particular (p. ej., tocar con los dedos, parpadear, nombrar, memorizar, etc.).	Análisis de la señal BOLD espontánea en ausencia de una tarea explícita
II Aumento del metabolismo relacionado con la tarea en el metabolismo neuronal es <5 %	60-80 % de la energía del cerebro se consume durante el estado de reposo
III El enfoque está solo en una fracción muy pequeña de la actividad general del cerebro.	En términos de la función cerebral general, la actividad cerebral en estado de reposo es mucho más significativa
IV La señal es muy pequeña en comparación con el ruido, el 80 % de la modulación BOLD se descarta como ruido.	Las señales que se descartan como ruido en la tarea fMRI se toman como señales en rs-fMRI
V Bajo SNR debido al descarte de la señal como ruido.	Han mejorado SNR ya que toma las fluctuaciones de baja frecuencia
VI Para la interpretación de los resultados, se requiere una gran cantidad de ensayos.	No hay necesidad de más pruebas
VII Si se desea analizar la función motora y la función del lenguaje, es posible que se requiera una tarea separada para analizar cada función.	En rs-fMRI, lo adquirido puede usarse para analizar una o más funciones.
VIII La cooperación del paciente es esencial para realizar la tarea asignada	Los pacientes pediátricos, los pacientes con bajo coeficiente intelectual e incluso los pacientes en estado vegetativo y de coma pueden realizar rs-fMRI.
IX Las sesiones repetidas de actividad basada en tareas para evaluar el pronóstico de la enfermedad, el efecto del tratamiento, etc. resultarán en familiaridad con la tarea, lo que afectará negativamente el resultado.	En rs-fMRI incluso se puede tomar diferentes sesiones, debido a la ausencia de la tarea, para evitar las confusiones e incertidumbres

**Tabla 1.3:** Comparación entre rs-fMRI y fMRI *block design*. Tabla extraída de [41].

### 1.3.6. Estado del arte: fMRI en radioterapia

La incorporación de la fMRI por diseño de bloques ha sido estudiado con anterioridad, los paradigmas fueron diseñados para identificar las redes: motora, lenguaje, auditiva y visual como prioritarias. Algunos estudios reportaron reducciones entre 17 % a 50 % en la dosis

media (Dmed) y 18 % a 23 % en la dosis máxima (Dmax) cuando se restringe la dosis a regiones funcionales del cerebro [3, 43, 18]. También se han incorporado imágenes de tensor de difusión (DTI) en la planificación, los tractos piramidal y óptico son considerados principalmente y lograron reducciones de dosis entre de 16 a 23 % en estas estructuras [3, 7, 34].

Año	Autores	Técnica	Lesión	NP	Sec	Método	Redes/tractos	Reducción de Dosis
2022	Boroun et al.	3DCRT	Gliomas	8	fMRI, DTI	Basado en Semillas (fMRI), Seguimiento de fibra (DTI)	Red Motora y Lenguaje. Tracto uncinado, y corticospinal	Redes: 25 % y 18 % en Dmed y Dmax. Tractos: 16 y 21 % en Dmed y Dmax
2018	Rhodes et al.	IMRT	Tumores primarios cerebrales	9	rs-fMRI	Basado en Semillas	DMN	20 y 12 % en Dmed y Dmax
2017	Sun et al.	SRS CyberKnife	Meningiomas, Metástasis, MAV	16	fMRI, DTI	Basado en Semillas, Seguimiento de fibra (i-plan)	Lenguaje, Tracto piramidal.	16.86 y 22.71 % en Dmax y Dmed
2013	Conti et al.	CyberKnife	Tumores cerebrales, metástasis, MAV	25	fMRI y DTI	BrainVoyager y Fiber Tracking	Lenguaje, Visual y Motora. Tracto piramidal, fascículo arqueado	17 % promedio en áreas funcionales.
2011	Kovács et al.	3DCRT, IMRT	Astrocitoma	10	fMRI	SPM5	Visual, acústico, somatosensorial	12 a 53 % en Dmed
2010	Pantelis et al.	CyberKnife	MAV, astrocitoma, metástasis cerebral, hemangioma	4	fMRI y DTI (FA)	SPM y Difusión Gaussiana	Visual y somatosensorial. Tractos piramidal y óptico	9 a 50 % en redes, 21 a 40 % en tractos.

**Tabla 1.4:** Recopilación de estudios relacionados a incorporación de fMRI en RT. NP: Número de Pacientes, Sec: Secuencias de adquisición, Dmed y Dmax son dosis media y máxima respectivamente.

En 2022, Boroun et al. [3] incorporaron datos de fMRI por diseño de bloques y DTI en el proceso de planificación de 3DCRT para tratar gliomas. Protegieron selectivamente redes neuronales y vías de sustancia blanca. Las redes y tractos se obtuvieron ponderando su cercanía al tumor e importancia en funciones neurológicas. Detectaron las redes Motora y del lenguaje (area de Broca y Wernicke) utilizando un método basado en semillas con SPM12/Matlab; los tractos cercanos al objetivo fueron determinados con un algoritmo de seguimiento de fibra determinista. Lograron una reducción del 25 y 18 % en áreas funcionales, y 16 a 21 % en tractos de fibra, sin cambios significativos en la dosis prescrita del *planning target volume* (PTV). También reportaron que no excedieron los límites de dosis a los OAR con la incorporación de fMRI y DTI en la planificación. En 2017, Sun et

al. [43] investigaron la eficacia de utilizar tractografía y fMRI en la planificación de SRS con CyberKnife para tratar las siguientes lesiones cerebrales: meningiomas, metástasis y MAV. Lograron una reducción del 22.71 % y 16.86 % de Dmed y Dmax en áreas funcionales cuando se incorporan en la planificación. Reportaron también que no se excedieron los límites de dosis en los OAR, ni cambios significativos en la dosis prescrita al PTV cuando se considera fMRI y tractografía en la planificación.

Por otro lado, existe poca bibliografía que trata de la incorporación de rs-fMRI en la planificación de radioterapia. En 2018, Rhodes et al. [36] incorporaron información rs-fMRI en la planificación de IMRT para el tratamiento de tumores primarios cerebrales. Utilizaron el método basado en semillas con una ROI esférica de 10mm para identificar la DMN. Lograron una reducción de dosis del 20 y 12 % para las Dmed y Dmax en la DMN, sin comprometer la dosis prescrita del objetivo ni los límites de dosis de los OAR convencionales. Además reportaron una reducción del 20 % en la probabilidad de desarrollar pérdida de memoria cuando se considera la DMN en la planificación.

La tabla 1.4 resume más estudios que incorporan fMRI y DTI en radioterapia, en esta tabla se muestra las técnicas de RT empleadas, la cantidad de pacientes, las secuencias utilizadas y las reducciones de dosis logradas.

## 1.4. FORMATOS EN IMÁGENES MÉDICAS

Los formatos de archivo en imágenes médicas establecen una forma estandarizada de almacenar la información, indican como están organizados los valores de píxeles y como deben ser interpretados por los softwares de visualización [19]. En esta sección se detallará información de dos formatos en imágenes médicas: *Neuroimaging Informatics Technology Initiative* (NIFTI) y *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM). Se explicará la forma en que organizan la información, los principales parámetros de sus cabeceras y la relación existente entre ambos formatos.

### 1.4.1. Formato NifTI

El formato NifTI combina la información del encabezado y la información matricial de la imagen en un solo archivo de extensión *.nii*; hasta la fecha se tienen dos versiones NifTI-1 y NifTI-2. Su encabezado tiene un tamaño de 348 bytes y contiene información relacionada a la posición y orientación de la imagen, utilizada para ubicarla espacialmente. Este formato ha sido adoptado rápidamente en la investigación de neuroimágenes y se encuentra por defecto en varios lenguajes/toolkits especializados en investigación en imágenes diagnósticas como FSL, SPM, AFNI, R, Nibabel, FreeSurfer entre otros [19].

La razón por la que NIfTI es preferido en neuroimágenes se debe a su simplicidad comparado con DICOM, ya que su encabezado retiene un conjunto de metadatos más limitado y específico para la investigación y desarrollo con imágenes diagnósticas que DICOM (que se enfoca en la gestión clínica del paciente); esto le permite un mejor desarrollo en métodos de análisis y menor coste computacional. Los datos de encabezado se almacenan en los primeros 348 bytes; los datos de la imagen normalmente comienzan en el byte 352 y suelen tener entre 3 y 7 dimensiones.<sup>10</sup>

Este formato incluye principalmente dos transformaciones espaciales que mapean la imagen en diferentes marcos de referencia. La primera transformación es el método *qform* que codifica un mapeo de 9 parámetros; y el segundo método es *sform* que codifica una transformación afín completa de 12 parámetros. La posibilidad de dos transformadas espaciales (referidas en el encabezado) genera una versatilidad de opciones al momento de graficar la imagen con los software de visualización. Algunas herramientas como MRICron y SPM dan prioridad a la transformación *sform*, mientras que otras tienen por defecto la transformación *qform*, esto produce que la misma imagen se vea diferente en distintos visualizadores [20].

Nombre	Significado	Símbolo
dim	Dimensión de los datos	$[N, n_x, n_y, n_z, n_t, \dots]$
pixdim	Tamaño de Voxel	$[q_{\text{fac}}, w_x, w_y, w_z, w_t, \dots]$
quatern_b	Parámetro <i>b</i> del cuaternión	<i>b</i>
quatern_c	Parámetro <i>c</i> del cuaternión	<i>c</i>
quatern_d	Parámetro <i>d</i> del cuaternión	<i>d</i>
qoffset_x	<i>offset</i> del cuaternión de transformación	$q_{\text{off},x}$
qoffset_y		$q_{\text{off},y}$
qoffset_z		$q_{\text{off},z}$
srow_x	Filas de la transformación afín	$[sr_{x,0}, sr_{x,1}, sr_{x,2}, sr_{x,3}]$
srow_y		$[sr_{y,0}, sr_{y,1}, sr_{y,2}, sr_{y,3}]$
srow_z		$[sr_{z,0}, sr_{z,1}, sr_{z,2}, sr_{z,3}]$

**Tabla 1.5:** Principales campos de la cabecera NIfTI

<sup>10</sup>Tres dimensiones espaciales, una dimensión temporal y otras dimensiones como -por ejemplo- la dirección del gradiente de difusión [20] en las imágenes pesadas en difusión (DWI) y técnicas de tractografía.

```

sizeof_hdr   : 348
...
dim          : [ 3 128 128 50 1 1 1 1 ]
intent_code  : none
datatype     : float32
bitpix      : 32
slice_start  : 0
pixdim      : [-1. 2.25 2.25 3. 2.8 0. 0. 0. ]
...
xyzt_units  : 10
...
qform_code   : scanner
sform_code   : scanner
quatern_b    : -0.023355551
quatern_c    : -0.9973013
quatern_d    : -0.068836935
qoffset_x    : 133.41695
qoffset_y    : -122.9552
qoffset_z    : -90.462006
srow_x       : [-2.24706745e+00  1.08008325e-01 ↩
↩ 5.20107597e-02  1.33416946e+02]
srow_y       : [ 1.0162436e-01  2.2262220e+00 -4.1333947e-01 ↩
↩ -1.2295520e+02]
srow_z       : [ 5.3478658e-02  3.0784726e-01  2.9708495e+00 ↩
↩ -9.0462006e+01]
...

```

**Tabla 1.6:** Fragmento de cabecera de un archivo NIfTI

Los campos de cabecera NIfTI más importantes se resumen en la Tabla 1.5. El campo `dim` almacena la información de la dimensión de la imagen, consta de 8 números enteros donde el primer número indica cuantas dimensiones tiene la imagen, mientras que los demás números indican el tamaño de cada dimensión. A modo de ilustración, en la tabla 1.6 se muestra un fragmento de cabecera NIfTI; en este listado el primer valor del campo `dim` es 3, indicando que la imagen tiene 3 dimensiones (3D), de los números siguientes se extrae la dimensión de la imagen:  $128 \times 128 \times 50$ .<sup>11</sup>

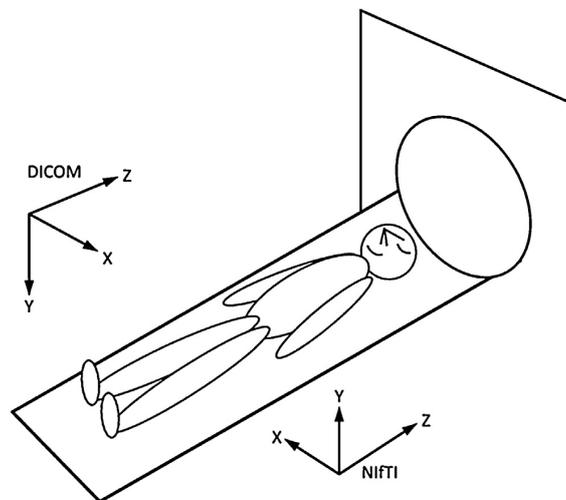
El campo `pixdim` almacena el tamaño de vóxel y el espaciado temporal, consta de 8 números tipo *float*. El primer valor es utilizado en uno de los métodos de transformación (se verá más adelante); por lo que la información relevante para el procesamiento de imágenes comienza desde el segundo valor. En el encabezado de muestra 1.6, el número de dimensiones es 3, indicando que el tamaño de vóxel está determinado por los siguientes

<sup>11</sup>Los siguientes valores (`dim`) son igual a la unidad y no se toman en cuenta, estas entradas están reservadas para imágenes 4D a 7D; lo mismo pasa para el campo `pixdim`.

3 valores:  $2.25 \times 2.25 \times 3\text{mm}^3$ . En este ejemplo particular, el quinto número de `pixdim` es 2.8 en lugar de 0, corresponde al espaciado temporal de la imagen, esto se debe a que la cabecera de ejemplo proviene de un archivo NIfTI resultante de un posproceso a una imagen NIfTI 4D, por lo que este valor aún es almacenado en el archivo resultante, este campo no es necesario para imágenes 3D [20, 8].

Los campos `quatern_*` y `srow_*` almacenan información correspondiente a los dos métodos de mapeos afines mencionados anteriormente. Los campos `qoffset_*` codifican la posición en el espacio (bajo el sistema de coordenadas NIfTI) del primer vóxel. Cuando el método `qform` es utilizado, existe una relación entre los valores almacenados en los campos `qoffset_*` y la etiqueta DICOM (0020, 0032) *Image Position Patient*, esta etiqueta almacena las coordenadas del centro del primer vóxel en el marco de referencia DICOM. Si los valores de la etiqueta *Image Position Patient* se almacenan en  $(p_x, p_y, p_z)$ , entonces las igualdades  $q_{\text{off},x} = -p_x$ ,  $q_{\text{off},y} = -p_y$ ,  $q_{\text{off},z} = +p_z$  relacionan esta etiqueta con los campos `q_offset` de NIfTI (Tabla 1.5).

NIfTI y DICOM utilizan marcos de referencia diferentes, por un lado NIfTI utiliza coordenadas *right-anterior-superior* (RAS), donde X+: derecha, Y+: anterior y Z+: superior; mientras que DICOM usa coordenadas *left-posterior-superior* (LPS), donde X+: izquierda, Y+: posterior y Z+: superior. Si denotamos las coordenadas DICOM por  $(X_D, Y_D, Z_D)$ , y las coordenadas NIfTI por  $(x, y, z)$ , la relación entre estos marcos de referencia viene dada por  $X_D = -x$ ,  $Y_D = -y$ ,  $Z_D = +z$ . Esto implica que el sistema DICOM está rotado  $180^\circ$  alrededor del eje Z respecto al sistema NIfTI (Fig 1.6), sin embargo, la dirección exacta que apuntan los ejes en el sistema NIfTI respecto al paciente depende de los métodos `qform` y `sform`. A continuación se explicarán estos métodos.



**Figura 1.6:** Relación entre sistemas de coordenadas DICOM y NIfTI. Las flechas de los ejes indican las direcciones positivas, LPS para DICOM y RAS para NIfTI. Imagen extraída de [20].

### 1.4.1.1. Métodos de orientación y ubicación de la imagen 3D

Sea  $(x, y, z)$  las coordenadas continuas asignadas al centro de un vóxel ubicado en la posición  $(i, j, k)$  de la matriz. Los rangos válidos para los índices son:

$$\begin{aligned} i &= 0, 1, 2, \dots, n_x - 1 \\ j &= 0, 1, 2, \dots, n_y - 1 \text{ (si } N \geq 2) \\ k &= 0, 1, 2, \dots, n_z - 1 \text{ (si } N \geq 3) \end{aligned}$$

donde  $n_x, n_y, n_z$  corresponden a las dimensiones de la imagen (ver campo `dim` de la Tabla 1.5).

**Método 1:** *qform*.

En este método las coordenadas  $(x, y, z)$  se calculan a partir de los valores almacenados en el campo `pixdim`, una matriz de rotación y los índices  $(i, j, k)$  de la matriz, conforme la siguiente ecuación:

$$\begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} R_{11} & R_{12} & R_{13} \\ R_{21} & R_{22} & R_{23} \\ R_{31} & R_{32} & R_{33} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} w_x * i \\ w_y * j \\ q_{\text{fac}} * w_z * k \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} q_{\text{off},x} \\ q_{\text{off},y} \\ q_{\text{off},z} \end{pmatrix}, \quad (1.2)$$

donde  $[q_{\text{fac}}, w_x, w_y, w_z]$  son los valores guardados en el campo `pixdim` (Tabla 1.5). Note que las coordenadas  $(x, y, z)$  para  $[i, j, k] = [0, 0, 0]$  es igual a  $(q_{\text{off},x}, q_{\text{off},y}, q_{\text{off},z})$ . La matriz de rotación  $R$  en (1.2) viene de la representación del cuaternión unitario  $[a, b, c, d]$ , donde  $a^2 + b^2 + c^2 + d^2 = 1$ . En virtud de la ecuación anterior, sólo es necesario guardar 3 de los 4 valores, por ello los valores  $(b, c, d)$  se almacenan en los campos `quatern_*` de la cabecera NIfTI, y el valor de  $a$  puede calcularse mediante  $a = \sqrt{1 - b^2 - c^2 - d^2}$ . La representación del cuaternión se utiliza por su facilidad para representar rotaciones. Las entradas de la matriz  $R$  pueden obtenerse a partir del cuaternión  $[a, b, c, d]$ , esto es

$$\begin{aligned} R &= \begin{pmatrix} R_{11} & R_{12} & R_{13} \\ R_{21} & R_{22} & R_{23} \\ R_{31} & R_{32} & R_{33} \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} a^2 + b^2 - c^2 - d^2 & 2bc - 2ad & 2bd + 2ac \\ 2bc + 2ad & a^2 + c^2 - b^2 - d^2 & 2cd - 2ab \\ 2bd - 2ac & 2cd + 2ab & a^2 + d^2 - c^2 - b^2 \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

La matriz  $R$  no sólo es utilizada para calcular los valores continuos  $(x, y, z)$ , sino que también juega un papel importante en la conversión NIfTI-DICOM debido a la información que almacena. Puede obtenerse la etiqueta DICOM (0020,0037) *Image Orientation Patient*

a partir de las dos primeras columnas de  $R$ , así, si denominamos  $[x_a, x_b, x_c, y_a, y_b, y_c]$  a los valores guardados en esta, la conversión puede calcularse de la siguiente forma:

$$\begin{pmatrix} -x_a & -y_a \\ -x_b & -y_b \\ x_c & y_c \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a^2 + b^2 - c^2 - d^2 & 2bc - 2ad \\ 2bc + 2ad & a^2 + c^2 - b^2 - d^2 \\ 2bd - 2ac & 2cd + 2ab \end{pmatrix}. \quad (1.3)$$

Por otro lado, la tercera columna de la matriz contiene las componentes de un vector cuya dirección es la misma que el desplazamiento a lo largo de la dirección de corte; esta información es útil para calcular la etiqueta *Image Position Patient* para cada corte en una serie DICOM. Sin embargo, no existe un criterio definitivo para conocer el signo de este vector [8]. Sea  $\vec{v} = (v_x, v_y, v_z)$  el vector desplazamiento entre cortes, sus componentes vienen dados por la siguiente ecuación  $(v_x, v_y, v_z) = (R_{13}, R_{23}, R_{33})$ .

### **Método 2: sform.**

Este método es más sencillo de implementar que el método `q_form`, las coordenadas  $(x, y, z)$  pueden calcularse a partir de los índices  $(i, j, k)$  aplicando una transformación afín, mediante la ecuación:

$$\begin{aligned} x &= sr_{x,0} * i + sr_{x,1} * j + sr_{x,2} * k + sr_{x,3} \\ y &= sr_{y,0} * i + sr_{y,1} * j + sr_{y,2} * k + sr_{y,3} \\ z &= sr_{z,0} * i + sr_{z,1} * j + sr_{z,2} * k + sr_{z,3} \end{aligned}$$

### **1.4.2. Formato DICOM**

El estándar DICOM describe los medios de transmisión de imágenes y datos entre los equipos de propósito médico; es más complejo y completo que NIfTI y continuamente desarrollado con un propósito de gestión médica/hospitalaria. DICOM describe un formato basado en etiquetas que almacenan información variada y extensa, su encabezado incluye la información del paciente, el equipo médico, la secuencia de imágenes, dimensiones, los datos de la imagen, entre otros. En este formato, el significado de una etiqueta esta determinado por el diccionario DICOM y está representada por un código de dos números de la forma (0028, 0010) [20, 17]. Varias de las etiquetas más importantes para la conversión entre formatos NIfTI-DICOM se resumen en la tabla 1.7.

Los *treatment planning system* (TPS)<sup>12</sup> asignan las imágenes DICOM a cada paciente me-

<sup>12</sup>Acrónimo del inglés *treatment planning systems*.

Etiqueta	Nombre	Significado
(0002, 0010)	Transfer Syntax UID	Describe la sintaxis de transferencia utilizada para codificar el siguiente conjunto de datos.
(0002, 0003)	Media Storage SOP(*) Instance UID	Identifica de forma única la instancia de SOP asociada con el conjunto de datos colocado en el archivo.
(0008, 0018)	SOP Instance UID	Identifica de forma única la instancia de la clase SOP.
(0020, 000D)	Study Instance UID	Instancia de UID de estudio (a la que pertenece la serie).
(0020, 000E)	Series Instance UID	Instancia UID de la serie.
(0018, 0050)	Slice Thickness	Espesor de corte en mm.
(0018, 0088)	Spacing Between Slices	Distancia en mm de centro a centro de cada corte en dirección normal a la primera imagen.
(0018, 5100)	Patient Position	Posición del paciente respecto del equipo (ejemplos HFS, FFP, FFS).
(0020, 0032)	Image Position Patient	Coordenadas (x,y,z) en mm de la esquina superior izquierda de la imagen (centro del primer vóxel).
(0020, 0037)	Image Orientation Patient	Cosenos directores de la primera fila y primera columna.
(0028, 0010)	Rows	Número de filas y columnas de la imagen.
(0028, 0011)	Columns	
(0028, 0030)	Pixel Spacing	
(7fe0, 0010)	Pixel Data	Datos de la imagen.

**Tabla 1.7:** Etiquetas DICOM más importantes para la conversión entre formatos NIfTI-DICOM. Información recopilada de [17, 20, 30]. (\*) SOP de sus siglas en inglés *Service-Object-Pair* especifica la combinación de un UID con un conjunto de servicios.

diante cuatro etiquetas de su encabezado: *Media Storage SOP Instance UID*, *SOP Instance UID*, *Study Instance UID* y *Series Instance UID*. Los identificadores únicos UID brindan la capacidad de identificar de manera única una gran variedad de artículos, garantizando su unicidad en múltiples países, sitios, proveedores y equipos. Cada UID se compone de dos partes: una raíz de la organización y un sufijo.

La *raíz de la organización* representa de forma única a una entidad que puede ser un fabricante, grupo de investigación, etc. El sufijo se diseña a partir de una serie de componentes numéricos y es único dentro del alcance de la raíz, la organización a cargo es responsable de garantizar la unicidad del sufijo del UID. Por ejemplo, en la expresión 1.2.840.XXXXXX representa la raíz de organización de un UID, sus campos (separados por '.') tienen los

siguientes significados:

- 1: Identifica ISO
- 2: Identifica la rama del organismo miembro de ISO
- 840: Identifica el código de país de un organismo miembro de ISO.
- XXXXX: identifica una organización específica registrada por el organismo miembro del ISO ANSI.

A la raíz de organización le sigue un sufijo cuya estructura varía conforme a su estructura, para la identificación única de una imagen los campos podrían representar información del producto, identificador del sistema, números de estudio/serie/imagen, fecha y hora, etc. [30].

Después de haber introducido todo lo referido a la anatomía cerebral, técnicas de RT, adquisición/procesamiento de neuroimágenes y los formatos en imágenes médicas, en el siguiente capítulo se procede a explicar la metodología seguida para alcanzar los objetivos planteados en este trabajo.

## 1.5. OBJETIVOS

### 1.5.1. Objetivo General

El objetivo de este proyecto es simular la planeación de un tratamiento de SRS a partir de la información anatómica tradicional brindada por las técnicas estándar de imágenes y la información funcional de la técnica rs-fMRI.

### 1.5.2. Objetivos específicos

- Elaborar un proceso semiautomático para la clasificación de componentes obtenidos con MELODIC.
- Estandarizar localmente el análisis de las RSNs de pacientes adquiridos en la Institución.
- Generar un programa de gestión de imágenes para la conversión de datos NIfTI al formato DICOM para incorporar las RSNs en el TPS.
- Desarrollar y analizar planes de tratamientos SRS con y sin información funcional.

---

## CAPÍTULO 2

# Metodología

---

En este capítulo se describirán el equipamiento y los protocolos utilizados para la adquisición, el procesamiento de las imágenes tanto de CT como de MRI (estas últimas para el análisis de la rs-fMRI), su posterior manipulación para incluirlas en el TPS, los criterios de selección de los pacientes y la elaboración de los planes de tratamiento con y sin información rs-fMRI.

Escuela de Medicina Nuclear (FUESMEN) bajo un trabajo conjunto entre los servicios de MRI y RT. Todos los centros médicos que realicen actividades de investigación y desarrollo en salud humana en la provincia de Mendoza (Argentina) deben registrar sus proyectos ante la Dirección de Investigación, Ciencia y Técnica (DICyT) [9], ente que depende de la Subsecretaría de Salud del Ministerio de Salud, Desarrollo Social y Deportes del Gobierno de Mendoza (resolución 2583/09). Para su aprobación por la DICyT, este trabajo fue realizado en el marco del proyecto de investigación retro-prospectivo denominado “Estandarización de la guía de radiocirugía estereotáctica por imágenes de resonancia magnética”, aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Salud (CEIS) de la Fundación Centro Oncológico de Integración Regional (COIR, 2017) [6].

### 2.1. ADQUISICIÓN DE IMÁGENES

Considerado los aspectos específicos de investigación en salud, los sujetos incluidos en este proyecto ya contaban con una CT (diagnóstica o de planificación) con el fin de no suministrarles dosis adicional producto del protocolo de investigación. La MRI fue realizada explícitamente con fines de investigación.

#### 2.1.1. Protocolo de MRI

Para la adquisición de las imágenes de MRI, se utilizó un equipo MR/PET del fabricante General Electric Healthcare (GE) modelo Signa, que incluye un sistema de MRI de  $B_0 = 3.0$

T con un bore de 60 cm (Fig. 2.1) y apertura en modo *research* debido a un convenio de investigación entre la FUESMEN y GE.



**Figura 2.1:** Posicionamiento de un paciente en el sistema PET/RM con la HNU.

	Volumétrico wT1	fMRI
Secuencia	FSPGR	EPI_GRE
Grosor de corte [mm]	1	4
Espacio entre cortes [mm]	0	0
Tamaño de matriz	256 × 256	96 × 96
Tiempo de eco	3.276	23
Tiempo de repetición	7.812	2.8
Ángulo de inclinación	12	90

**Tabla 2.1:** Parámetros de las principales secuencias de adquisición de RM. Tabla extraída de [5]

La bobina utilizada corresponde a una *Head and Neck Unit* (HNU) diseñada para realizar estudios neurovasculares y de cabeza; los estudios se realizaron con el adaptador anterior para lograr la máxima configuración de señal de la HNU con 19 elementos ántero-posterior (AP, en dirección del eje Y -Fig. 1.6-), que pueden ser utilizados para adquisición paralela a través de la técnica denominada ASSET (específica de GE). Su cobertura craneo-caudal (FH por su acrónimo en inglés de *feet-head*, en dirección del eje Z) tiene un máximo de 50 cm y lateral (RL por su acrónimo en inglés de *right-left*, en dirección del eje X) de 24 cm lo cual -junto al adaptador utilizado- definen criterios de inclusión/exclusión del estudio. Los pacientes se posicionaron decúbito supino con la cabeza ingresando primero al equipo (Fig. 2.1). Además, se colocaron almohadillas entre la bobina y la cabeza del paciente para evitar artefactos por las diferencias de susceptibilidad magnética entre la piel y el aire. Después de posicionar al sujeto, se inició el estudio con un localizador GRE-T1 (subsec. 1.3.1) que genera imágenes estrictas en los tres planos ortogonales (FH, AP y RL),

para luego poder programar la secuencia FSPGR con base a la inclinación sugerida por la American College of Radiology siguiendo el eje del cuerpo calloso y manteniendo la simetría del cerebro en los planos axial y coronal.

## 2.2. PROCESO SEMIAUTOMÁTICO PARA LA DETECCIÓN DE REDES NEURONALES

En esta sección se explicará a detalle todas las etapas necesarias para identificar las RSNs de cada sujeto, a partir de la rs-fMRI y la adquisición anatómica realizada con la wT1-3D.

### 2.2.1. Análisis ICA en rs-fMRI

Para cargar las imágenes DICOM de las secuencias rs-fMRI y la wT1-3D en el software FSL, fue necesario realizar una conversión al formato NIfTI (subsec. 1.4.1), para ello se utilizó la herramienta *dcm2nii* del software MRICROGL, un visor de imágenes médicas que permite la conversión DICOM - NIfTI para varias modalidades de estudios (PET, CT, SPECT) y secuencias específicas de MRI [31].

Posteriormente se realizó ICA a través del módulo *Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components* (MELODIC) de FSL. MELODIC descompone los datos de la rs-fMRI en componentes espacialmente independientes; donde cada componente está representado por un mapa espacial y una serie temporal. Para lograr esto, primero debe prepararse los datos en una etapa de preprocesamiento, aquí se corrigen los artefactos por movimientos, las desviaciones de baja frecuencia y se aplica un suavizado espacial. Las señales del estado de reposo tienen frecuencias entre 0.01 y 0.1 Hz, para corregir las desviaciones de baja frecuencia se utilizó un filtro pasa-altos para eliminar frecuencias por debajo de 0.01 Hz. La elección del suavizado espacial dependerá de la calidad de los datos, si el tamaño de vóxel es pequeño entonces no se recomienda suavizar la imagen, de esta forma se conservarán los detalles espaciales [22, 25]. El tamaño de vóxel típico de nuestros estudios es del orden de  $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ , por ello se decidió usar un suavizado gaussiano de  $\text{FWHM} = 5\text{mm}$ .

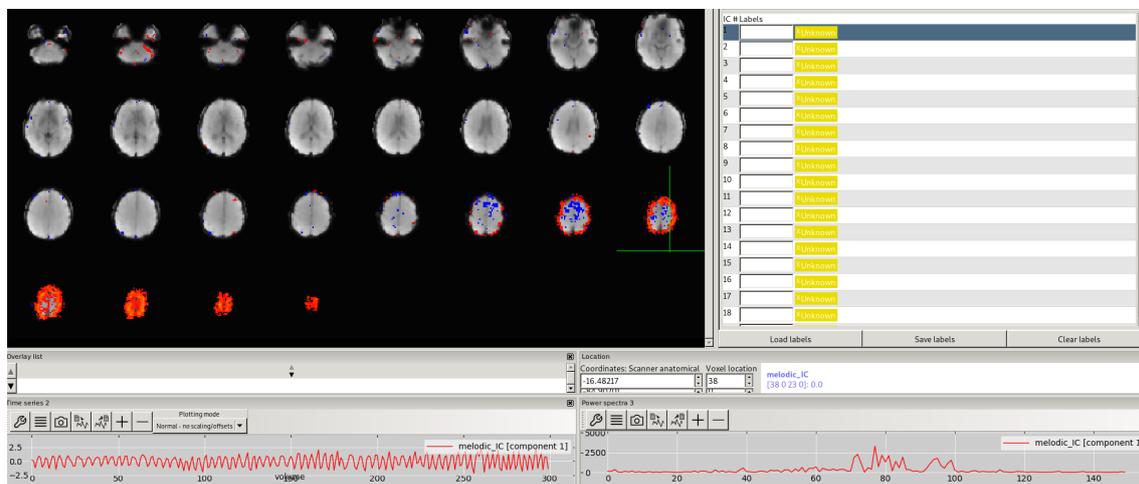
Una vez terminado el proceso, MELODIC proporciona un reporte final que resume los principales resultados: gráficos de corrección de movimiento, registro de los datos funcionales con la referencia anatómica y los componentes ICA encontrados. En este reporte se visualizan entre 50 a 100 componentes, una gran parte de estos volúmenes son considerados como ruido producido por artefactos de movimiento, ruido fisiológico, movimiento cardíaco, materia blanca, líquido cefalorraquídeo y la configuración del sistema. Ejemplos de componentes de ruido y señal se muestran en la figura 2.2.<sup>1</sup>

---

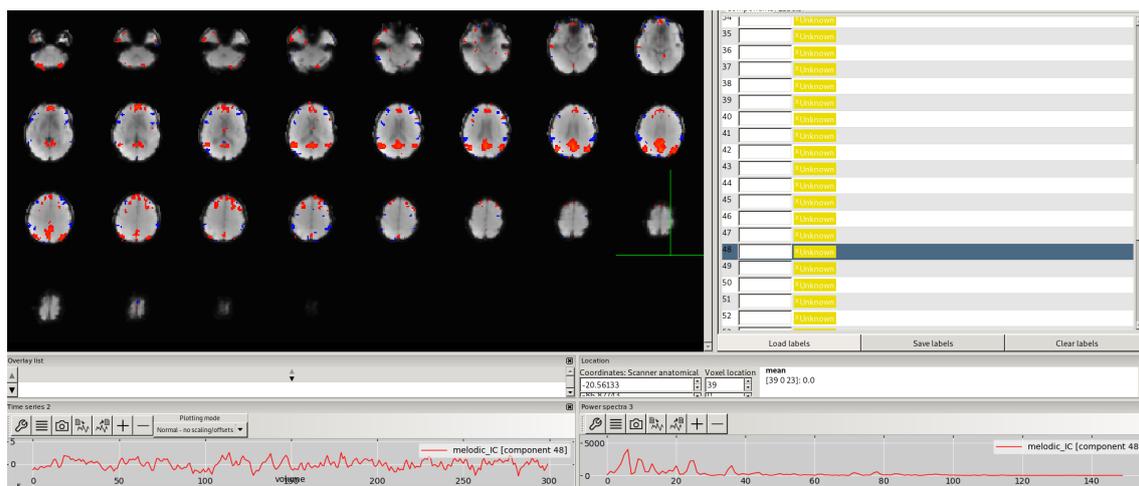
<sup>1</sup>Para ver más ejemplos de artefactos y análisis de los componentes de la señal visitar las referencias [25, 37].

### 2.2.2. Clasificación y eliminación de componentes de Ruido

Un método común para remover los componentes de ruido es realizar una clasificación manual, donde se revisa cada componente analizando el mapa espacial, el curso temporal y espectro de potencia del curso temporal; estas gráficas se comparan visualmente siguiendo los criterios recomendados por la bibliografía [25]. La demora y la eficacia de esta clasificación depende de la experiencia del observador, es por ello que la persona a cargo de esta tarea debe estar debidamente capacitada.



(a)



(b)

**Figura 2.2:** Componentes detectados por MELODIC visualizados con *fsleyes*: (a) Artefacto por movimiento; (b) Señal correspondiente a la DMN. Las curvas en la parte inferior de cada figura son el curso temporal (izq.) y el espectro de potencia (der).

Una de las alternativas que puede mejorar la clasificación es utilizar un software de clasificación automática. *FMRIB's ICA-based Xnoiseifier* (FIX) de FSL es una herramienta que identifica de forma automática los componentes que representan ruido a partir del análisis espacial, temporal y frecuencial de MELODIC. Esta herramienta está en una etapa de desarrollo (versión beta) y no se encuentra de forma nativa en FSL; es un conjunto de funciones de R, Matlab/Octave y scripts en shell que implementan un clasificador de niveles múltiples (método de *Machine Learning*), entrenado con datos etiquetados manualmente [25, 24]. Una vez realizado este entrenamiento, FIX puede clasificar automáticamente nuevos datos con una precisión general entre 95 a 99 % en estudios de rs-fMRI [37]. Como resultado se genera un archivo de extensión *.txt* que almacena el etiquetado (*Signal*, *Noise* y *Unknow*) de todas las componentes obtenidas con MELODIC; así, en su última línea resume todas las componentes identificados como ruido para posteriormente ser eliminadas. A manera de ilustración se muestra un fragmento de este archivo en la tabla 2.2.

En este trabajo se utilizaron ambos métodos de clasificación: manual y FIX (versión 1.06.15). En el caso de FIX, como alternativa al entrenamiento (con datos propios), se decidió utilizar el archivo de pesos entrenados *Standard.RData* que proporciona el software, debido a que sus características ( $T_R = 3$  s, resolución espacial  $3.5 \times 3.5 \times 3.5$  mm<sup>3</sup>, tiempo de adquisición de 360 s) son similares a las características de la secuencia rs-fMRI diseñada para este trabajo.<sup>2</sup> Como ya se introdujo, tanto en la clasificación manual como en la automática existen tres categorías utilizadas de forma estándar (*Signal*, *Noise* y *Unknow*) que representan las componentes de señales neuronales, asociadas al ruido y las componentes desconocidos respectivamente.<sup>3</sup> Para los fines de este trabajo, sólo se categorizaron las componentes como *señal* y *ruido*, estudiar la naturaleza y causas de los componentes desconocidas no se contempló en los objetivos planteados.

---

<sup>2</sup>Para ver las características de más archivos de pesos entrenados visitar [24].

<sup>3</sup>Suele etiquetarse como *Unknown* a todas las componentes relacionados con los artefactos, o que simplemente no corresponda a ninguna otra categoría.

```

filtered_func_data.ica
1, Unknown, False,0.222
2, Unclassified Noise, True,0.062
3, Unclassified Noise, True,0.142
4, Unclassified Noise, True,0.006
5, Unclassified Noise, True,0.168
...
43, Signal, False,0.768
44, Unclassified Noise, True,0
45, Signal, False,0.656
46, Unclassified Noise, True,0.074
47, Unclassified Noise, True,0.002
48, Signal, False,0.78
49, Unclassified Noise, True,0.07
50, Unclassified Noise, True,0.168
51, Signal, False,0.764
52, Unclassified Noise, True,0.034
53, Signal, False,0.662
54, Signal, False,0.83
55, Unknown, False,0.304
56, Unclassified Noise, True,0.15
57, Signal, False,0.818
...
65, Signal, False,0.644
66, Signal, False,0.754
67, Unclassified Noise, True,0.018
68, Unclassified Noise, True,0.024
69, Signal, False,0.66
70, Unclassified Noise, True,0.01
71, Signal, False,0.808
72, Signal, False,0.772
[2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, ←
 ← 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, ←
 ← 39, 40, 41, 42, 44, 46, 47, 49, 50, 52, 56, 58, 59, 61, ←
 ← 62, 63, 64, 67, 68, 70]

```

**Tabla 2.2:** Fragmento de archivo FIX: fix4melview\_Standard\_thr20.txt. Umbral: 20. Archivo de peso entrenado: Standard.RData.

### 2.2.3. Selección y preparación de Redes Neuronales

Una vez identificadas las componentes asociadas a señales neuronales, los mapas en 3D de las redes se exportan en formato NIfTI para luego ser cargados a una escena en el programa 3D Slicer (versión 4.11). En esta etapa se realiza una segunda verificación superponiendo cada uno de los mapas encontrados con la referencia anatómica wT1-3D;

se verifica que las zonas de activación coincidan con las regiones de la corteza cerebral asociadas anatómicamente a la red neuronal en análisis y finalmente se descartan los volúmenes que no se logren asociar.

Cada mapa espacial consiste en una distribución de valores *z-score*, cuya magnitud mide la correlación temporal de la señal en cada vóxel. El valor que almacena cada vóxel es directamente proporcional a la activación de la región, por ello es necesario establecer un valor umbral debajo de cual los valores deben ser ignorados, de esta forma se reduce el ruido de la imagen y se delimita mejor los bordes de la RSN. Para detectar este valor umbral se diseñó un programa *histograma de corte* en Python (versión 3.9.3); luego, en la escena 3D Slicer del paciente se optimizó la visualización modificando el umbral, ancho de banda y centro de ventana. En ocasiones, las componentes detectadas corresponden a partes de una red neuronal, es decir, ICA los reconoce como componentes independientes distintas, sin embargo son complementarias y juntas forman una RSN. Se diseñó otro programa en Python para fusionar estas componentes, el cual toma varios volúmenes NIfTI 3D como entrada y los fusiona en un solo archivo NIfTI (como archivo de salida), en esta fusión se comparan los valores de vóxeles para una misma posición  $[i, j, k]$  guardando el valor más grande en el NIfTI de salida ( $V_{out}[i, j, k] = \max(V_1[i, j, k], \dots, V_n[i, j, k])$ ). Finalmente, las RSNs encontradas son procesadas para mejorar su resolución, para ello se utilizó la herramienta *FMRI's Linear Image Registration Tool* (FLIRT) para realizar una transformación afín que alinea el volumen NIfTI con un volumen de referencia (wT1) [40]; el resultado de este procedimiento son las RSNs con la misma resolución que la referencia anatómica y son almacenadas en archivos de formato NIfTI. Todo el proceso se resume en el diagrama mostrado en la Figura 2.3.

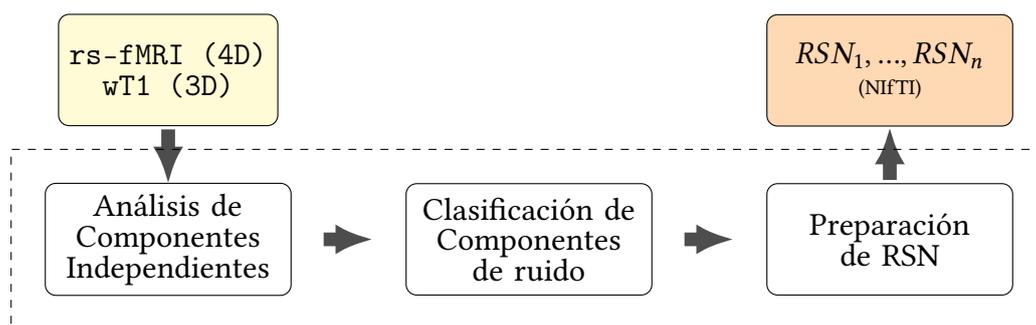


Figura 2.3: Diagrama del proceso de detección semiautomática de RSNs.

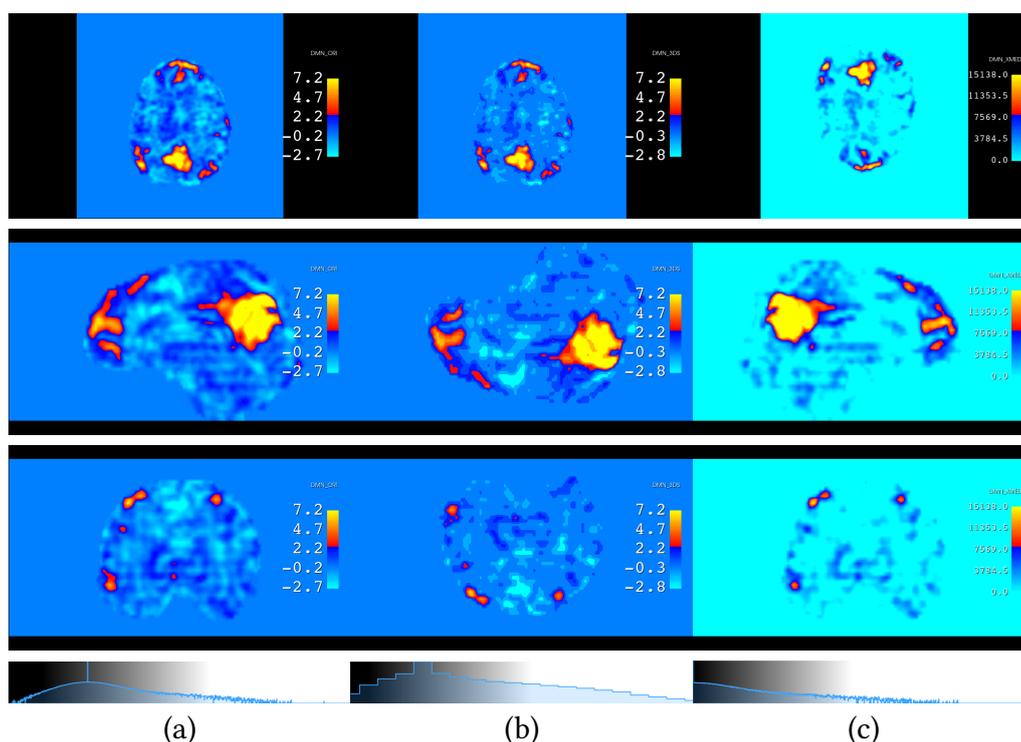
### 2.3. INCORPORACIÓN DE RS-FMRI AL SISTEMA DE PLANIFICACIÓN

Los sistemas de planificación en RT trabajan con imágenes en formato DICOM. Los resultados obtenidos con el procesamiento MELODIC/FIX se almacenan en archivos de formato NIfTI, lo que produce que las RSNs no puedan ser incorporadas directamente al planificador, por ello es necesario convertirlas al formato DICOM primero.

En esta sección se describirá una serie de pasos para la correcta conversión de los archivos NifTI a DICOM, de tal forma que sean compatibles y reconocidos por el sistema de planificación.

### 2.3.1. Estado del arte de conversión NifTI-DICOM

La conversión inversa DICOM a NifTI ya ha sido implementada en varias herramientas y programas (por ejemplo MRICroGL [31]). En este proceso se adapta el encabezado DICOM al formato NifTI; manteniendo un conjunto reducido y relevante de los metadatos para el procesamiento de neuroimágenes. Sin embargo, la conversión de NifTI a DICOM ha sido poco estudiada o difundida, por lo que las soluciones disponibles presentan algunos inconvenientes en los archivos DICOM resultantes, con problemas de visualización, integridad de los datos e incompatibilidad para ser reconocido por los sistemas de planificación. Los primeros intentos para la conversión en este trabajo se realizaron con dos herramientas: el paquete *Export to DICOM* de 3D Slicer y la CLI del software XMedCon (versión 1.21). La Figura 2.4 muestra una comparación visual de las conversiones realizadas.



**Figura 2.4:** Conversión NifTI a DICOM obtenido con (b) 3D Slicer, (c) XMedCon, comparado con el volumen original (a)

La conversión obtenida con 3D Slicer presenta un notable inconveniente, durante el proceso redondea a enteros los valores que inicialmente estaban en decimales manteniendo sólo su parte entera. Los NifTI obtenidos por FSL/MELODIC son un mapa que

almacenan valores espaciales de *z-score* en formato decimal con un dominio aproximado de  $-20.0$  a  $+20.0$ , es importante mantener la integridad de estos valores para mantener la calidad de la imagen. Como resultado del redondeo se puede apreciar una imagen pixelada con diferencias notorias al NIfTI original. Otro inconveniente que presenta esta herramienta es la orientación y la posición del volumen original, este problema no permite la fusión directa con su correspondiente imagen anatómica wT1-3D, requiriendo una transformación adicional para lograr la fusión.

XMedCon presenta problemas parecidos a 3D Slicer, realiza una mejor conversión de los valores decimales a enteros, sin embargo en el proceso lleva todos los valores negativos a 0 por defecto (ver histograma en Fig 2.4). También presenta un inconveniente en la orientación y posición del volumen, en la conversión les asigna valores por defecto que no corresponden con el espacio estándar del paciente. Por ello también es necesario realizar una transformación espacial adicional.

### 2.3.2. Integridad de los datos en la conversión a DICOM

El tipo de número que manejan los archivos NIfTI de las redes neuronales es `float32` con una profundidad de píxel de 32bits.<sup>4</sup> Estos valores son adecuados para representar las zonas de activación; sin embargo para nuestros objetivos no es necesario utilizar 32bits de almacenamiento.

Una serie de ensayos mostraron que 16 bits de profundidad es suficiente para obtener una buena relación de compromiso, entre la integridad de los datos y la capacidad de almacenamiento. En estas pruebas se convirtieron los números decimales a enteros aplicando factores de escala de x1, x10, x100, x1000 y x10000; manteniendo 16bits de profundidad por píxel.<sup>5</sup> Una comparación visual determinó que el factor de escala x1000 es suficiente para mantener la integridad de los datos.

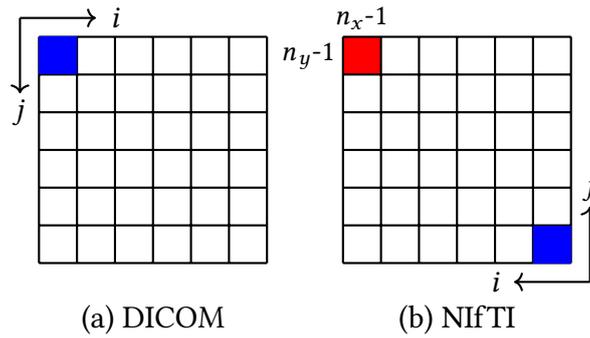
### 2.3.3. Adaptación del Marco de referencia NIfTI a DICOM

Las etiquetas más importantes para adaptar el marco de referencia NIfTI al formato DICOM son *Image Position Patient* e *Image Orientation Patient*; y pueden ser calculados utilizando los métodos *qform* y *sform* (subsección 1.4.1.1) a partir de la información del encabezado NIfTI.

Se utilizó la ecuación 1.3 (método *qform*) para llenar la etiqueta *Image Orientation Patient*. Esta etiqueta es la misma para todos los archivos de una serie DICOM; por ello sólo es necesario calcularlo una vez por cada volumen NIfTI. A diferencia de la orientación, la

<sup>4</sup>Estos valores están guardados en los campos `datatype` (tipo de variable) y `bitpix` (número de píxeles por vóxel) del encabezado NIfTI.

<sup>5</sup>Se asignó 16 en la etiqueta (0018, 0101) *Bits Stored* del encabezado DICOM.



**Figura 2.5:** Dirección de los índices de matriz en el espacio: (a) DICOM, (b) NIfTI. Los cuadros pintados en azul corresponden al píxel  $[0, 0]$  de cada formato. Note que el primer píxel DICOM está ubicado al extremo opuesto del primer píxel en el espacio NIfTI.

etiqueta *Image Position Patient* se calculó para cada corte, esta etiqueta corresponde al centro del primer píxel (primera fila, primera columna) de cada archivo DICOM [17]. El valor de esta etiqueta puede obtenerse a partir de cualquiera de las transformaciones *qform* o *sform*, reemplazando los índices  $(i, j, k)$  como se indica en la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned} i &= n_x - 1 \\ j &= n_y - 1 \\ k &= 0; \dots; n_z - 1 \end{aligned} \quad (2.1)$$

Donde  $n_x, n_y, n_z$  corresponden a las dimensiones de la imagen (campo dim NIfTI). Una representación visual, que compara la posición del primer píxel en ambos formatos se muestra en la figura 2.5. Se escogió el método *sform* debido a su simplicidad.<sup>6</sup> Como se mencionó en la sección 1.4.1 el sistema DICOM comparado con el marco NIfTI, esta rotado  $180^\circ$  alrededor del eje  $z$  y por eso la ubicación espacial del primer píxel NIfTI no corresponde al primer píxel DICOM. Reemplazar los índices como se muestra en (2.1) soluciona parcialmente este problema, es necesario negar las dos primeras componentes del arreglo obtenido con cualquiera de los métodos para coincidir con el marco de referencia DICOM, como se recomienda en [8].

#### 2.3.4. Compatibilidad con el sistema de planificación

Como se mencionó en la sección 1.4.2, los TPS utilizan cuatro etiquetas del encabezado DICOM para asignar las imágenes a los pacientes de forma única y permanente. Las cuales son *Media Storage SOP Instance UID*, *SOP Instance UID*, *Study Instance UID* y *Series Instance UID*.

<sup>6</sup>Se encontraron los mismos valores con el método *qform*, su implementación es un poco más compleja que *sform*.

Cada una de estas etiquetas son utilizadas para identificar de forma única al archivo DICOM, instancia de estudio e instancia de la serie. Esto se logra utilizando un UID cuya unicidad es válida incluso entre etiquetas de diferentes modalidades.

Con fines investigativos, se utilizaron los UID de los archivos DICOM wT1 para generar y asignar nuevos UID a las RSNs. En esta etapa sólo se escribieron las etiquetas *Media Storage SOP Instance UID*, *SOP Instance UID* (llevan el mismo UID) y *Series Instance UID*, esta última identifica la serie dentro de un mismo estudio, se consideró a cada RSN como una serie diferente.

La etiqueta *Study Instance UID* es la misma que los DICOM wT1, se considera que las RSN (resultado de un post-proceso del escaneo rs-fMRI) forman parte del mismo estudio, por lo que se distinguen como series dentro del mismo.

Si bien en este apartado se resalta la asignación de los UID en los encabezados DICOM, no es el único requisito para que exista compatibilidad de las RSN-DICOM con el TPS, durante las primeras pruebas de este trabajo se encontraron dificultades con la ubicación espacial y orientación de la imagen, debido a una errónea asignación de las etiquetas *Image Position Patient* e *Image Orientation Patient*; por ello no fue posible realizar (de forma directa) el registro de las RSNs con la CT correspondiente (necesario para realizar la planificación). Además que la visualización de la imagen volumétrica RSN en el planificador presentaba deformaciones. Por ello es necesario remarcar la importancia de la adaptación del marco de referencia NIfTI-DICOM (sección 2.3.3) previa a la asignación de los UID.

Se escribió un programa en Python para realizar la conversión de los volúmenes NIfTI a DICOM tomando en cuenta todas las consideraciones ya mencionadas. Adicionalmente se aplicó una transformación logarítmica a los datos de la imagen, con el fin de realzar las zonas con mayor intensidad (alto *z-score*) y delimitar mejor los bordes. Un diagrama de todo el proceso se muestra en la Figura 2.6.

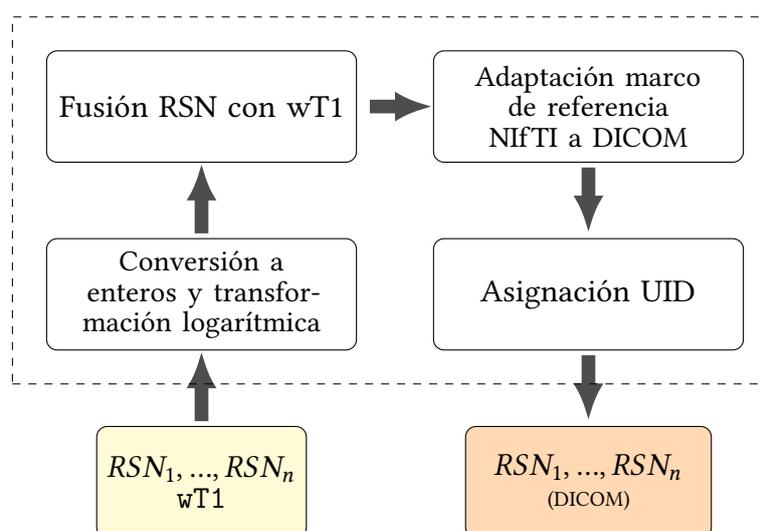


Figura 2.6: Diagrama del proceso de conversión NIfTI a DICOM

## 2.4. PLANIFICACIÓN DE TRATAMIENTO SRS

En esta sección se describirán las etapas y criterios seguidos para realizar los planes de tratamiento con SRS.

### 2.4.1. Selección de Pacientes

Los sujetos incluidos en este proyecto se categorizan en dos grupos: Pacientes TPS y Sujetos Control FIX. Ningún sujeto de estudio fue irradiado con el plan de tratamiento elaborado en este trabajo; tampoco se adquirieron imágenes CT adicionales. A continuación se describen los criterios de inclusión para seleccionar los pacientes.

**Pacientes TPS:** La selección de pacientes para simular la SRS con rs-fMRI se extrajeron de la base de datos FUESMEN con los siguientes criterios de inclusión: los pacientes deben contar con imágenes wT1, rs-fMRI y CT, de preferencia pacientes con patologías oncológicas (tumores primarios o metástasis). Se seleccionaron un total de 3 pacientes diagnosticados con tumores y metástasis cerebrales, la tabla 2.3 incluye más información de los pacientes seleccionados.

Paciente	Género	Patología
PT-01	Masculino	Glioblastoma multiforme
PT-02	Femenino	Metástasis y Meningioma
PT-03	Masculino	Tumor primario

**Tabla 2.3:** Pacientes seleccionados para realizar la planificación de tratamiento SRS.

**Pacientes Control FIX:** Se seleccionaron 6 pacientes de la base de datos FUESMEN de estudios neurológicos para estudiar la eficiencia de FIX, estos contaban con imágenes rs-fMRI, wT1, RSNs detectadas y todos los archivos resultantes del procesamiento rs-fMRI con MELODIC. Para la finalidad de este proyecto, estos pacientes son denominados sujetos control (HC)

### 2.4.2. Selección de RSN

En un paciente es posible identificar varias RSNs, pero el conjunto de redes encontradas varía entre pacientes, en algunos pueden detectarse redes que en otros no. El criterio para elegir las RSNs a considerar en el proceso de planificación debe realizarse por un grupo de profesionales en las áreas de neurología, neurocirugía, oncología y radioterapia.

Por fines prácticos, en este trabajo se decidió incluir las RSNs relacionadas con la vista, función motora y procesos cognitivos. La bibliografía reconoce a las redes visuales como

vis-1, vis-2 y vis-3, las redes relacionados a la función motora como la red motor lateral y somatosensorial y la red relacionada a procesos cognitivos es la DMN. Por simplicidad se decidió unir redes con funciones parecidas para incorporarlas al TPS, por eso se define a la red visual como la unión de vis-1 a vis-3 y la red motora como la unión de las redes motor lateral y somatosensorial. De esta forma el conjunto RSN para realizar la planificación (RSN-TPS) en este trabajo se reduce a tres: Visual, Motora y DMN. La elección de estas redes se debe a que están presentes en la mayoría de los pacientes y es posible identificarlas en estudios rs-fMRI, además de las importantes funciones que desempeñan.

#### 2.4.3. Técnicas y Tecnologías RT

Entre las técnicas RT más recientes, VMAT se destaca por proporcionar un mayor gradiente de dosis alrededor de los objetivos, bajas dosis en estructuras críticas y un tiempo de tratamiento más corto comparada con los métodos convencionales. Los planes VMAT pueden producir una cobertura del objetivo y disminución de dosis similar a los planes realizados con Cyberknife, la cual es considerada el estándar para el tratamiento de SRS craneal. VMAT a su vez puede ser coplanar y no-coplanar, se ha reportado que la VMAT no-coplanar genera caídas de dosis más rápida y una mejor conformidad en comparación con la IMRT y VMAT coplanar. La caída de dosis es similar cuando se compara con Cyberknife, con menores unidades monitoras (UM) y tiempo de haz más corto. En este trabajo se utilizaron las técnicas VMAT coplanar y no-coplanar para realizar los planes de tratamiento SRS, para ello se utilizó el TPS Eclipse de los equipos Varian Halcyon y Truebeam. Las planificaciones de los tratamientos fueron realizados por físicos médicos especialistas en RT de la FUESMEN (Mendoza) y CEMENER (Entre Ríos), considerados con una amplia experiencia en este tipo de tratamientos. Fueron advertidos acerca de la información que iban a recibir respecto de las estructuras y cuales eran los procedimientos de planificación, los cuales se detallan en la próxima sección.

#### 2.4.4. Prescripción y Límite de Dosis

Se prescribió dosis entre 20 y 24 Gy en una sola fracción al PTV (*Planning Target Volume*) a todos los pacientes. Se elaboraron dos planes de tratamiento por paciente, un plan convencional estándar y otro considerando la información funcional. Los OAR considerados en ambos planes fueron: Cerebro, tronco cerebral, nervios ópticos, ojos, quiasma óptico, cócleas (izq-der), médula, hipocampo (izq-der) e hipófisis. Los OAR funcionales (fOAR) considerados en el segundo plan son: visual, motor y DMN. La tabla 2.4 muestra los límites de dosis para los OAR convencionales utilizadas en ambos planes. En el caso de los fOAR, el objetivo fue reducir la dosis de estas estructuras durante la optimización en

el Plan-SRSFI, la prioridad entre estructuras dependió de la cercanía alPTV.

En resumen, en la planificación de tratamiento se utilizaron dos técnicas VMAT: coplanar y no-coplanar. Se elaboró un plan SRS estándar (Plan-SRS) sin tomar en cuenta las RSN como órganos en riesgo, asegurando que el PTV reciba la dosis prescrita y que los OAR convencionales no superen los límites de dosis. Posteriormente se elaboró un segundo plan SRS con información funcional (Plan-SRSFI), en el cual los campos y arcos fueron los mismos que el Plan-SRS. Los objetivos de reducción de dosis en los fOAR se establecieron conforme a su ubicación respecto al PTV y la dirección de los campos de irradiación. En el Plan-SRSFI, el objetivo fue reducir la dosis que recibían los fOAR críticos y analizar los principales cambios producidos en el resto de estructuras comparando con el Plan-SRS. A continuación se mostrarán los principales resultados encontrados en el desarrollo de este trabajo, desde la clasificación de las componentes obtenidas con MELODIC/FSL hasta los resultados dosimétricos obtenidos con ambos planes.

OAR	Dosis/Volumen	Dmax (en 0.35cc)[Gy]
Cerebro	V12<5cc; V10<10.5cc	15
Tronco Cerebral	V10<1cc	12
Nervio Opt Der	V8 <0.2cc	10
Nervio Opt Iz	V8 <0.2cc	10
Quiasma óptico	V8<0.2cc	10
Cóclea Der		4.2
Cóclea Izq		4.2
Ojo Der		2-3
Ojo Izq		2-3
Cristalino Der		2
Cristalino Izq		2
Médula	V10<0.35cc; V7<1.2cc	14
Piel		26
Hipocampo Der	Min Posible*	
Hipocampo Izq	Min Posible*	
Hipófisis	Dmed<15 Gy	Dmax<7.5

**Tabla 2.4:** Límite de dosis de OAR para todos los planes, Dmed y Dmax son dosis media y dosis máxima respectivamente. (\*) Lograr el mínimo de dosis posible, reportar la dosis máxima.

---

## CAPÍTULO 3

# Resultados

---

### 3.1. CLASIFICACIÓN DE COMPONENTES ICA

Se evaluó la eficiencia de FIX con 6 HC cuyas componentes ICA fueron clasificadas manualmente. Para cada sujeto se revisaron entre 59 a 92 componentes siguiendo las recomendaciones de la referencia [13]. La cantidad de componentes detectadas por MELODIC en cada sujeto se muestra en la tabla 3.1.

Paciente	Nro Comp	Visual		Motora		DMN	
		Manual	FIX	Manual	FIX	Manual	FIX
PF-01	72	5	5	2	2	1	1
PF-02	92	3	3	3	1	1	1
PF-03	69	3	3	2	1	1	1
PF-04	75	3	2	1	1	2	1
PF-05	59	1	1	2	1	1	1
PF-06	75	6	3	2	2	1	1
Porcentaje de Aciertos		81 %		73 %		85 %	

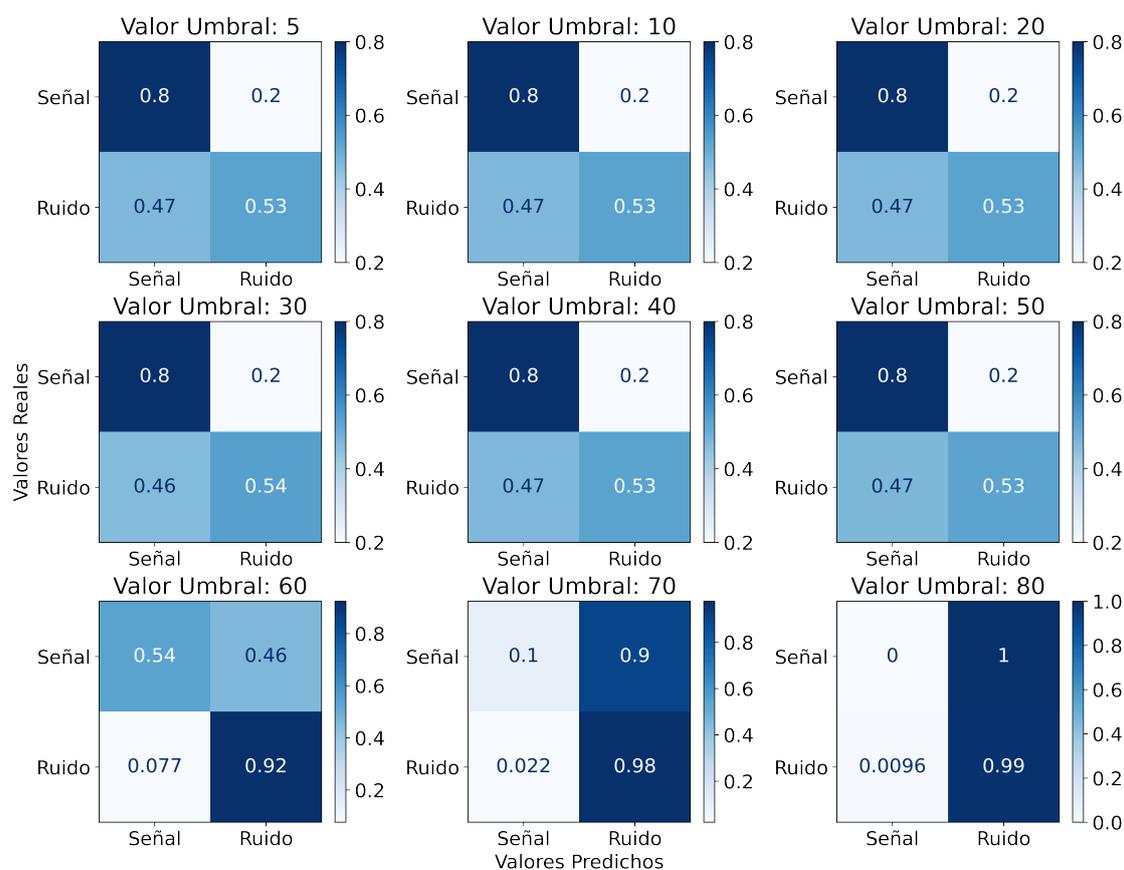
**Tabla 3.1:** Cantidad de aciertos FIX para identificar las redes agrupadas según sección 2.4.2. La columna *Nro Comp* muestra la cantidad de componentes detectadas por FSL/-MELODIC.

Para estudiar la variabilidad en la predicción realizada por FIX se aplicaron los siguientes valores de umbral de corte: 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 y 80.<sup>1</sup> Las clasificaciones obtenidas se compararon con el etiquetado manual utilizando matrices de confusión, las cuales se muestran en la figura 3.1. La predicción FIX no tuvo cambios significativos para valores de umbral entre 5 y 50. En este grupo de sujetos el programa logró predecir un 80 %

---

<sup>1</sup>Umbral de componentes buenos y malos, para mantener la mayor cantidad de componentes es recomendable manejar umbrales bajos entre 1 y 5

de las componentes señal que se identificaron manualmente, el restante fue marcado como ruido (falsos negativos). Mientras que en la detección de componentes de ruido, la predicción de FIX concuerda en 53 y 54 % con la clasificación manual, el restante fue etiquetado como señal (falsos positivos). Para los valores más altos de umbral (entre 60 y 80), la detección de componentes de ruido se incrementó a valores del 92 y 99 %, mientras que la detección de componentes señal se redujo drásticamente a valores de 54 % e incluso 0 %.



**Figura 3.1:** Matrices de Confusión para diferentes valores de umbral de corte FIX, la leyenda *Valores reales* representa la clasificación realizada manualmente y la leyenda *Valores Predichos* la clasificación realizada por FIX. Los valores mostrados están normalizados respecto a los *Valores reales*

En la detección del conjunto RSN-TPS reconoció un 81 % de las componentes visuales (vis-1, vis-2, vis-3), un 73 % de las componentes de la red Motora (somatosensorial, motor lateral) y un 85 % de las DMN. El tiempo que demoró FIX en la clasificación (para todos los umbrales examinados) fue aproximadamente entre 20 a 40 minutos por cada paciente. La clasificación de componentes en los Pacientes TPS se realizó combinando ambos métodos: clasificación manual y automática. Este proceso demoró entre 1.5 a 2.25 horas por paciente, demostrando una reducción cercana a 25 % comparado con los tiempos

usuales de clasificación manual (2 a 3 horas). Al utilizar ambos métodos también mejoró la detección de componentes señal, ya que FIX pudo reconocer componentes que en la clasificación manual podrían etiquetarse como ruido. Con base a la experiencia del grupo de investigación de imágenes de la FUESMEN, se determinó que el tiempo ocupado en la clasificación depende en gran medida de la experiencia del observador y la cantidad de componentes que se van a revisar. En casos particulares, la patología del paciente también influye en este tiempo. Por ejemplo, el tiempo se redujo un  $\sim 30\%$  cuando se realiza una búsqueda selectiva de RSNs,<sup>2</sup> mientras que en otros, el tiempo incrementó  $\sim 50\%$ , debido a que las zonas de activación se veían afectadas por la presencia lesión, dificultando su reconocimiento visual.

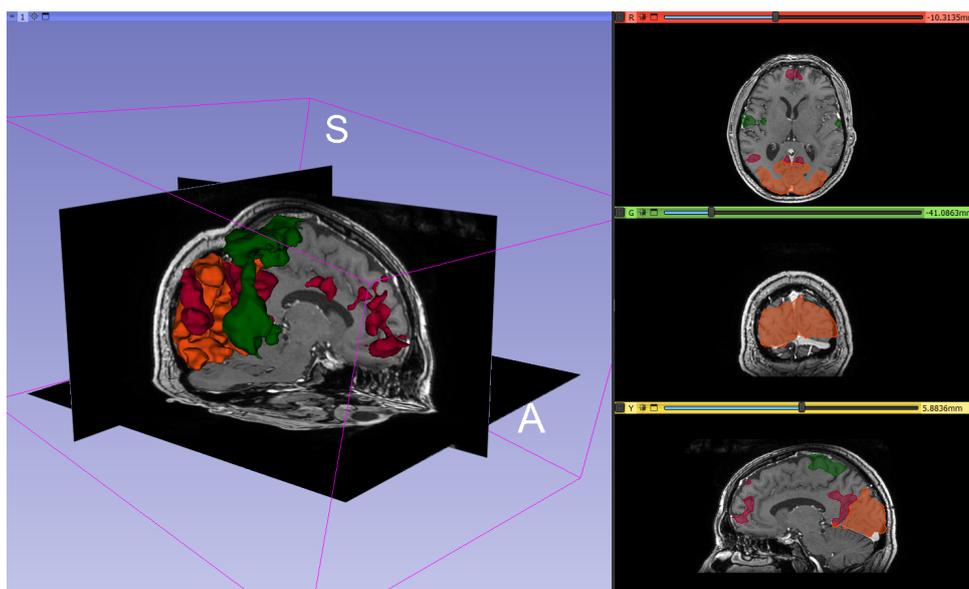
### 3.2. DETECCIÓN DE RSNS

El proceso de detección de RSNs incluyó un filtrado de componentes de ruido a partir del reporte final de MELODIC, seguido de una validación de componentes señal por un grupo de trabajo de 3 personas, este proceso demoró un tiempo aproximado entre 2 a 4 horas. Se identificaron las siguientes RSNs: vis-1 a vis-3, motor lateral, somatosensorial, lenguaje, fronto parietal, orbitofrontal y DMN; la tabla 3.2 resume las redes encontradas para cada paciente. De este conjunto se seleccionaron sólo aquellas que contribuyen a las RSN-TPS planteadas en la sección 2.4.2, estas componentes fueron fusionadas/almacenadas en archivos de formato NIfTI. De esta forma se obtuvieron las RSNs visual, motora y DMN que fueron posteriormente incorporadas en el TPS. Estas redes se muestran en las figuras 3.3, 3.4, 3.5 y 3.2.

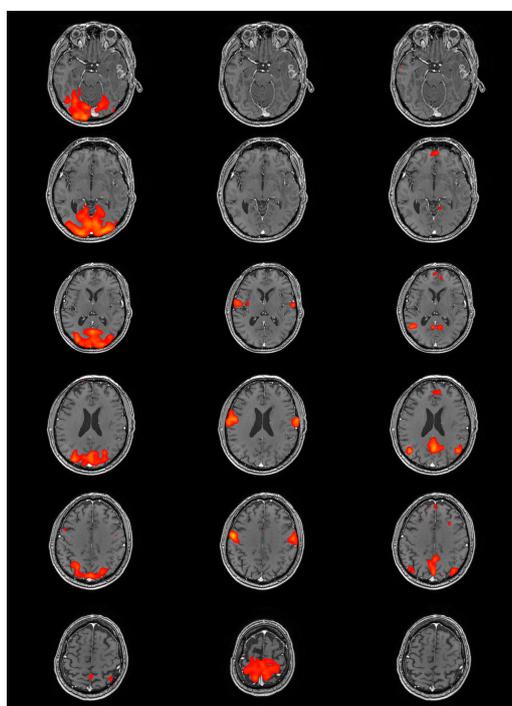
Paciente	Vis-1	Vis-2	Vis-3	SM	MT	DMN	L	FPI	FPD	O
PT-01	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✓
PT-02	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓
PT-03	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

**Tabla 3.2:** RSNs encontradas en los pacientes TPS. vis: visual, SM: somatosensorial, MT: motora, DMN: Default Mode Network, L: lenguaje, FPI: frontoparietal izquierdo, FPD: frontoparietal derecho, O: orbitofrontal.

<sup>2</sup>Según al pedido médico o las características de la patología, el personal buscaba un grupo reducido de RSNs.

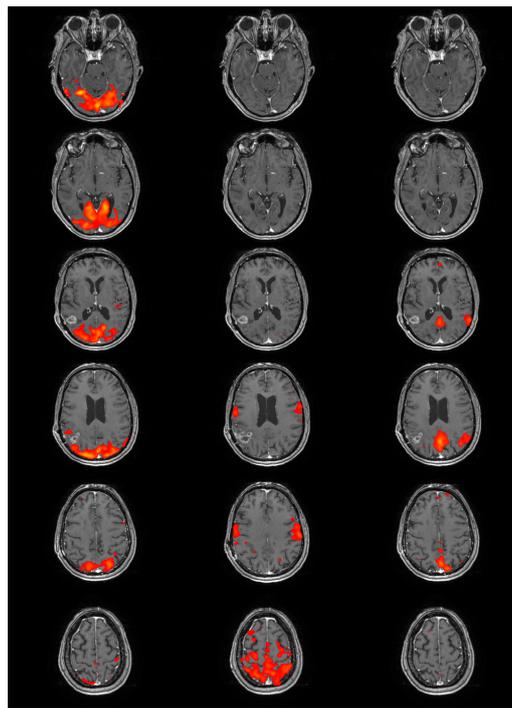


**Figura 3.2:** Escena 3D Slicer con RSNs del paciente PT-01. Aquí se visualizan la red visual (naranja), motora (verde) y DMN (vino tinto)



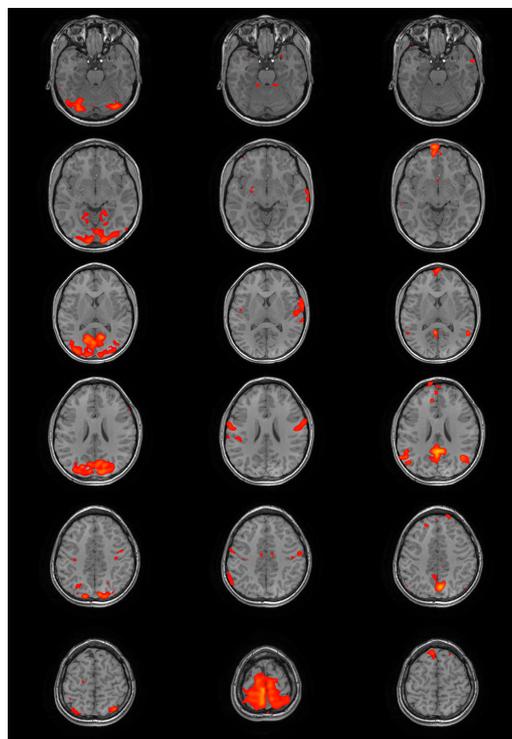
(a) Visual (b) Motora (c) DMN

**Figura 3.3:** RSNs visual, motora y DMN en el espacio nativo del Paciente PT-01, cada red se muestra superpuesta en las imágenes wT1-3D.



(a) Visual (b) Motora (c) DMN

**Figura 3.4:** RSNs en el espacio nativo del Paciente PT-02, cada red se muestra superpuesta con las imágenes wT1-3D.



(a) Visual (b) Motora (c) DMN

**Figura 3.5:** RSNs en el espacio nativo del Paciente PT-03, cada red se muestra superpuesta en las imágenes wT1-3D.

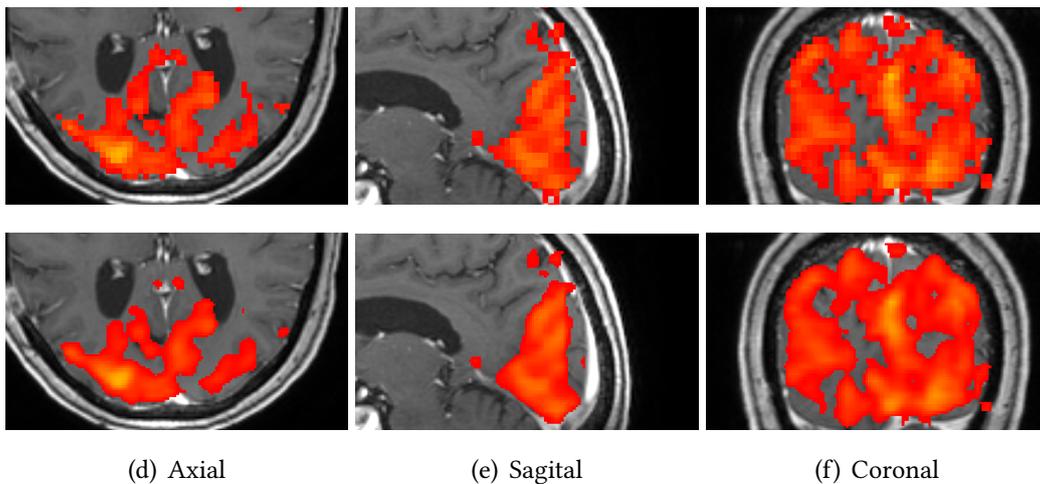
### 3.3. AUMENTO DE LA RESOLUCIÓN ESPACIAL

La mejora de la resolución espacial se realizó con FLIRT, un resultado de este procedimiento se muestra en la figura 3.6; aquí puede notarse la transición de una imagen “pixelada” hacia una con mayor resolución espacial y mejor delimitación de los bordes, manteniendo la intensidad de las zonas de activación.

La resolución, dimensiones y cantidad de cortes de las RSNs resultantes son las mismas que las de wT1-3D de cada paciente. La tabla 3.3 muestra una comparación entre las dimensiones, tamaño de vóxel y espacio en disco (promedio) que ocupan los volúmenes NIfTI antes y después de FLIRT. De estos valores se observa un aumento en el número de vóxeles y una reducción en su tamaño, mientras que el espacio en disco ocupado por los nuevos NIfTI incrementa entre 19 a 616 veces, la mejora de la resolución se logra a cambio de una mayor demanda de almacenamiento.

Pac	Dim	Original		Dim	FLIRT	
		Pixdim [mm <sup>3</sup> ]	Size [KB]		Pixdim [mm <sup>3</sup> ]	Size [KB]
PT-01	64 × 64 × 32	4 × 4 × 4	67	512 × 512 × 292	0.5 × 0.5 × 0.5	41266
PT-02	128 × 128 × 48	2.25 × 2.25 × 3	170	256 × 256 × 144	1 × 1 × 1	3229
PT-03	128 × 128 × 48	2.25 × 2.25 × 3	148	256 × 256 × 160	1 × 1 × 1	2965

**Tabla 3.3:** Dimensiones y tamaño de vóxel antes y después del remuestreo con FLIRT. Las columnas Dim y Pixdim representan las dimensiones de la imagen y el tamaño de vóxel respectivamente. La columna Size [KB] contiene el espacio en disco promedio que ocupan las RSNs.



**Figura 3.6:** Remuestreo de las RSNs con FLIRT. La fila superior muestra los cortes con la resolución inicial, la fila inferior contiene los cortes resultantes del remuestreo con FLIRT.

### 3.4. CONVERSIÓN NIFTI A DICOM

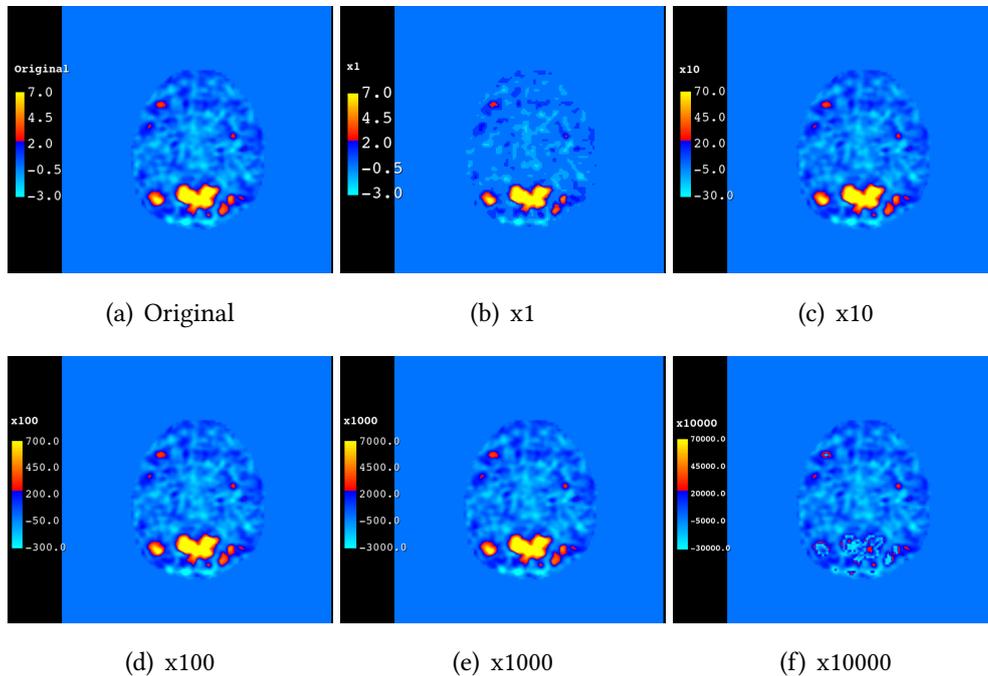
Para mantener la integridad de los datos en la conversión NifTI a DICOM, se realizó una transformación de decimales a enteros aplicando factores de escala de x1, x10, x100, x1000 y x10000. Para cuantificar las diferencias entre una imagen y otra, se calcularon las diferencias porcentuales entre los datos de los volúmenes originales y resultantes; se utilizó la fórmula  $E\% = D_E / (mf) * 100\%$ ;  $D_E = \sqrt{\sum (x_i f - \text{int}(x_i f))^2}$ , donde  $m$  es el promedio de los valores de un volumen NifTI,  $f$  el factor de escala,  $D_E$  la distancia euclidiana y  $x_i$  los datos originales (en decimales). Se calculó la diferencia porcentual para cada factor de conversión en 87 volúmenes NifTI, la tabla 3.4 resume los principales resultados obtenidos. De este análisis se encontraron valores entre 0.52 a 6.18 % en diferencias porcentuales cuando se aplica el factor x1 y valores entre 0.0006 y 0.0069 % para el factor x1000. Las diferencias porcentuales asociadas al factor x1 son las más altas del grupo, mientras que el factor x1000 casi no presenta diferencias numéricas significativas entre el volumen resultante y original.

Factor	E %		
	Min	Max	Prom
x1	0.5221	6.1838	1.5003
x10	0.0573	0.6803	0.1653
x100	0.0058	0.0687	0.0167
x1000	0.0006	0.0069	0.0017

**Tabla 3.4:** Diferencias porcentuales máxima, mínima y promedio calculadas en 87 volúmenes NifTI utilizando factores de escala x1, x10, x1000 y x1000

En otra serie de ensayos se realizó la conversión NifTI a DICOM manteniendo 16bits de profundidad y variando los factores de conversión x1 a x10000, un ejemplo se muestra en la figura 3.7. Mediante una comparación visual se observó que la imagen obtenida con el factor x1000 no presenta diferencias significativas con el NifTI original. En la misma figura se puede observar que utilizar un factor de escala más grande (>x1000) requiere mayor cantidad de bits para almacenar la información, ya que utilizar menor cantidad de bits de los necesarios ocasiona que la imagen resultante presente artefactos como en el caso x10000. Aumentar la cantidad de bits implicaría una mayor demanda de almacenamiento y por eso no se recomienda utilizar factores >x1000, ya que se puede obtener suficiente resolución con el factor x1000 para distinguir visualmente las zonas de activación y sus bordes, además las diferencias porcentuales con este factor son muy bajas, denotando muy buena similitud estadística con el volumen original. El factor de x1000 mantiene

una buena relación de compromiso entre la integridad de los datos y la capacidad de almacenamiento, se escogió este factor para realizar la conversión NIfTI-DICOM.



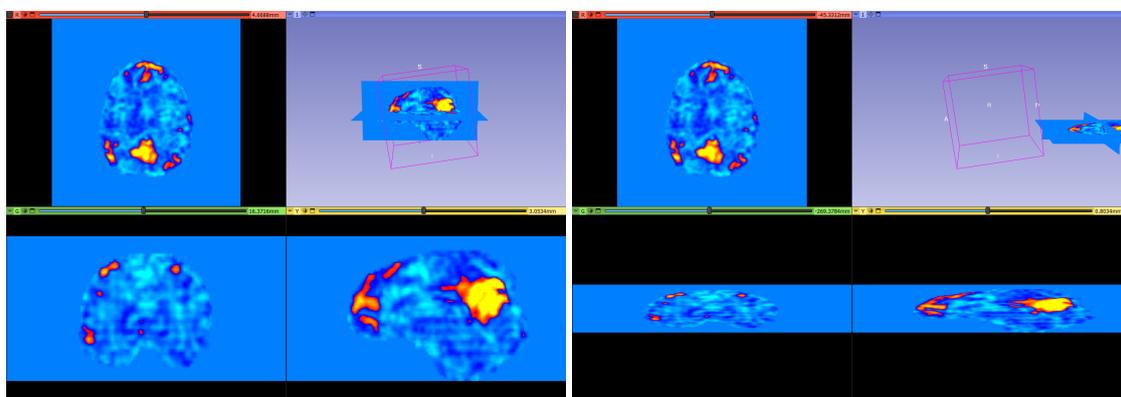
**Figura 3.7:** Conversión NIfTI a DICOM con 16Bits de profundidad, aplicando a los datos un factor de escala de (b) x1, (c) x10, (d) x100, (e) x1000, (f) x10000. El factor x1 da como resultado una imagen más pixelada. Para un factor x10000 16bits no son suficientes. El factor x1000 mantiene la mayor cantidad de decimales sin mostrar diferencias visuales con la imagen original.

Para asegurar la incorporación de las RSNs al TPS se llenaron varias etiquetas del encabezado DICOM, entre las cuales destacan: *Image Position Patient*, *Image Orientation Patient*, *Media Storage SOP Instance UID*, *SOP Instance UID*, *Study Instance UID* y *Series Instance UID*.

Como se indicó en la subsección 2.3.3, se utilizaron las ecuaciones (1.3) y (1.2) para calcular la orientación de la imagen y la posición del primer píxel de cada corte, estos valores se guardaron en las etiquetas *Image Position Patient* y *Image Orientation Patient*. La orientación de la imagen se calculó una sola vez para cada volumen NIfTI, mientras que la posición del primer píxel se calculó para todos los cortes. En particular, si la posición de los cortes se calcula incorrectamente -asignando el mismo valor a todos los cortes- y luego es cargado al software 3D Slicer, se asigna por defecto el valor de 1 mm al espaciado entre cortes,<sup>3</sup> la figura 3.8.b muestra un ejemplo de este error. En la misma figura también se muestra el resultado de calcular incorrectamente la orientación de la imagen, comparado

<sup>3</sup>Este problema ocurre incluso si la etiqueta *Spacing Between Slices* contiene el valor correcto del espaciado de cortes.

con la orientación real el volumen se ve desplazado hacia la dirección posterior. Después de calcular correctamente la orientación y posición de las imágenes DICOM fue posible cargarlas al 3D Slicer sin ninguna deformación aparente en forma y posición.

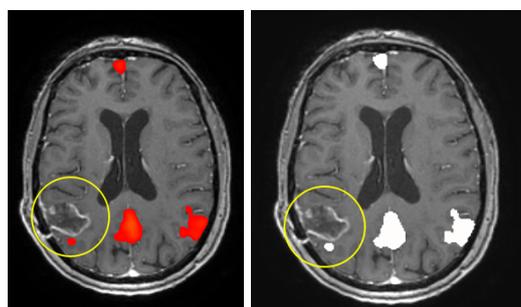


(a)

(b)

**Figura 3.8:** Adaptación del marco de referencia NifTI a DICOM. (a) Imagen con orientación y posición Real. (b) Imagen resultante de la conversión NifTI a DICOM con orientación y posición incorrectos. En (b) la posición del primer píxel DICOM en todos los cortes es el mismo, 3D Slicer asigna  $1mm$  por defecto al espaciado entre cortes.

Los criterios tomados para conservar la integridad de los datos y adaptar el marco de referencia mostraron buenos resultados, de tal forma que las redes pudieron superponerse correctamente con la referencia anatómica wT1-3D, tanto en el formato NifTI como con su serie DICOM original (su ubicación y orientación coincidían). Los volúmenes obtenidos fueron cargados sin errores en los softwares de visualización 3D Slicer, XMedCon y Fiji.



(a)

(b)

**Figura 3.9:** Comprobación de orientación lateral. (a) DMN superpuesta en la referencia anatómica, (b) DMN fusionada con la referencia anatómica y convertida a DICOM. El círculo en amarillo resalta la localización de un tumor que deforma la DMN, es utilizada para verificar que las imágenes DICOM resultantes tengan la misma orientación lateral que la RSN original.

Adicionalmente, para verificar que las imágenes fueran lateralizadas correctamente,<sup>4</sup> se compararon las zonas de activación con regiones del cerebro donde se estimó como sería su activación (hiperintensa o hipointensa), producida por alguna patología o lesión, tal que sea visualmente distinguible en el mapa espacial de la RSN. Estas zonas se utilizaron para identificar el lado derecho/izquierdo de la imagen, de esta forma pudo verificarse que la orientación lateral fuera correctamente guardada en los archivos DICOM resultantes (Fig 3.9).

Las etiquetas *Media Storage SOP Instance UID*, *SOP Instance UID*, *Study Instance UID* y *Series Instance UID* fueron llenadas conforme se indicó en la subsección 2.3.4. Todos los criterios anteriormente mencionados, que van desde la integridad de los datos hasta la asignación de los UID, se implementaron en un programa escrito en Python para convertir RSN NIfTI al formato DICOM. Las imágenes DICOM obtenidas fueron reconocidas por el TPS y asignadas correctamente a cada paciente. Como todas las RSNs llevan el mismo *Study Instance UID* fueron reconocidas como series de un mismo estudio. La figura 3.10 muestra las RSNs incorporadas al TPS.



Figura 3.10: Incorporación de las RSN Visual y DMN del paciente PT-02 en el TPS.

### 3.5. PLANIFICACIÓN DE SRS GUIADA POR RS-FMRI

Se incorporaron las redes visual, motora y DMN como órganos funcionales en riesgo (fOAR) en el proceso de planificación de SRS, los planes se realizaron conforme a la sección 2.4.4. La reducción de las dosis se estableció analizando cada caso individualmente, para cada paciente se presentan los resultados dosimétricos (tablas 3.5, 3.6, 3.7) y las curvas de isodosis (Fig 3.12) de ambos planes de tratamiento: Plan-SRS y Plan-SRSFI con VMAT-coplanar, elaborados en el TPS Eclipse Varian en el servicio de RT de FUESMEN.

<sup>4</sup>Se refiere al problema de confundir derecha con izquierda o viceversa al momento de guardar la imagen

Con fines prácticos, la comparación de Dmed y Dmax entre planes se evaluó calculando sus diferencias relativas porcentuales.

Estructura	Dosis Media [Gy]					
	PT-01		PT-02		PT-03	
	Plan-SRS	Plan-SRSFI	Plan-SRS	Plan-SRSFI	Plan-SRS	Plan-SRSFI
Cristalino Der	1.538	1.517	0.163	0.165	0.133	0.119
Cristalino Izq	1.859	2.136	0.162	0.164	0.154	0.139
Coclea Der	2.379	2.367	0.718	0.738	0.256	0.251
Coclea Izq	1.985	2.037	0.55	0.516	0.275	0.264
Encéfalo	2.955	2.9	1.167	1.143	3.367	3.219
Hipocampo Der	2.685	2.792	3.022	3.363	1.121	1.227
Hipocampo Izq	5.789	6.333	2.513	2.34	1.134	1.097
Hipófisis	5.779	5.897	1.355	1.509	0.358	0.33
Nervio Op Der	3.304	3.422	0.33	0.342	0.243	0.221
Nervio Op Izq	7.678	7.922	0.331	0.342	0.251	0.225
Ojo Der	1.707	1.726	0.17	0.173	0.169	0.153
Ojo Izq	2.236	2.559	0.172	0.174	0.183	0.164
Quiasma óptico	6.8	6.876	2.354	2.648	0.385	0.348
Tronco cerebral	2.904	3.055	2.769	2.733	0.485	0.456

**Tabla 3.5:** Comparación de la Dmed obtenida con los planes: Plan-SRS y Plan-SRSFI. Técnica utilizada: VMAT coplanar

En el Plan-SRS del paciente PT-01 se cumplieron las restricciones de dosis de los OAR y la cobertura del PTV, la dirección de los haces de radiación en este plan pasaban por regiones de la red visual circundantes al PTV, por ello en el Plan-SRSFI (VMAT coplanar) se planteó el objetivo de reducir la dosis en esta estructura. Esto resultó en un incremento de la Dmed y Dmax en los siguientes OAR: cristalino izquierdo (14.9 % Dmed, 23.2 % Dmax), hipocampo izquierdo (9.4 % Dmed, 5.7 % Dmax) y ojo izquierdo (14.4 % Dmed, 7.7 % Dmax). Sin embargo, los *Dose Volume Histograms* (DVH)<sup>5</sup> de estas estructuras no muestran cambios visuales significativos, siendo el DVH del hipocampo izquierdo el más afectado (Fig 3.11.a). Los DVH del ojo y cristalino izquierdo en el Plan-SRS presentaron una caída más rápida, mientras que en el Plan-SRSFI esta caída es menos pronunciada, con un ligero desplazamiento de las curvas hacia la región de altas dosis. Como resultado de la optimización, en la red visual se logró una reducción del 18.1 % en Dmed y un aumento

<sup>5</sup>El DVH Es un histograma que relaciona la dosis de radiación mayor o igual a la dosis absorbida por el volumen de la estructura, utilizada comúnmente como una herramienta de evaluación de planes y comparar dosis entre estructuras (o planes).

del 5.5 % en Dmax; mientras que su DVH mejoró, lográndose una caída más rápida en el nuevo plan. La red motora no tuvo cambios significativos (incrementó 0.6 % Dmed, redujo 0.03 % Dmax) mientras que la DMN tuvo un aumento del 4.0 % en Dmed y una reducción del 4.3 % en Dmax; los DVH de ambos fOAR (motora y DMN) no mostraron diferencias visuales significativas al momento de comparar los planes. Las reducciones logradas en el nuevo plan optimizado se lograron sin afectar significativamente la cobertura ni la dosis prescrita al PTV, tal como se visualiza en su DVH. La optimización en el nuevo plan puede apreciarse mejor comparando las curvas de isodosis de ambos planes, la figura 3.12 muestra las curvas de isodosis para los tres pacientes.

Estructura	Dosis Máxima [Gy]					
	PT-01		PT-02		PT-03	
	Plan-SRS	Plan-SRSFI	Plan-SRS	Plan-SRSFI	Plan-SRS	Plan-SRSFI
Cristalino Der	1.789	1.719	0.168	0.171	0.157	0.141
Cristalino Izq	1.971	2.429	0.171	0.173	0.182	0.166
Cóclea Der	3.519	3.548	1.187	1.225	0.283	0.277
Cóclea Izq	4.294	4.462	0.812	0.759	0.299	0.287
Encéfalo	28.926	29.187	27.249	28.534	31.847	33.47
Hipocampo Der	3.869	3.85	4.812	5.529	13.326	14.663
Hipocampo Izq	11.055	11.682	3.849	3.183	13.435	14.368
Hipófisis	6.77	6.881	2.392	2.639	0.392	0.361
Nervio Op Der	5.938	6.295	1.521	1.549	0.288	0.265
Nervio Op Izq	10.064	9.986	1.323	1.462	0.284	0.258
Ojo Der	2.513	2.506	0.205	0.211	0.24	0.215
Ojo Izq	3.703	3.988	0.251	0.251	0.245	0.217
Quiasma óptico	8.689	8.849	3.178	3.573	0.533	0.486
Tronco cerebral	9.279	9.378	6.078	5.895	1.212	1.105

**Tabla 3.6:** Comparación de la Dmax obtenida con los planes: Plan-SRS y Plan-SRSFI. Técnica: VMAT coplanar

La ubicación de la lesión en el paciente PT-02 estaba próxima a una pequeña porción de la red visual, al igual que el paciente anterior, los haces de radiación atravesaban a esta estructura en un volumen menor. En el Plan-SRS de este paciente, los DVH de la visual y los demás fOAR (Fig 3.11.b) ya se encontraban en regiones de bajas dosis. Tanto la DMN como la red motora presentaron caídas rápidas en este plan (Dmed<900 cGy), mientras que el DVH de la visual descendía rápidamente solo hasta un 10 % de su volumen aproximadamente (Dmed 0.66 Gy y Dmax 27.25 Gy). El Plan-SRSFI se elaboró con el objetivo de reducir la dosis en la red visual nuevamente, como resultado se obtuvo una reducción

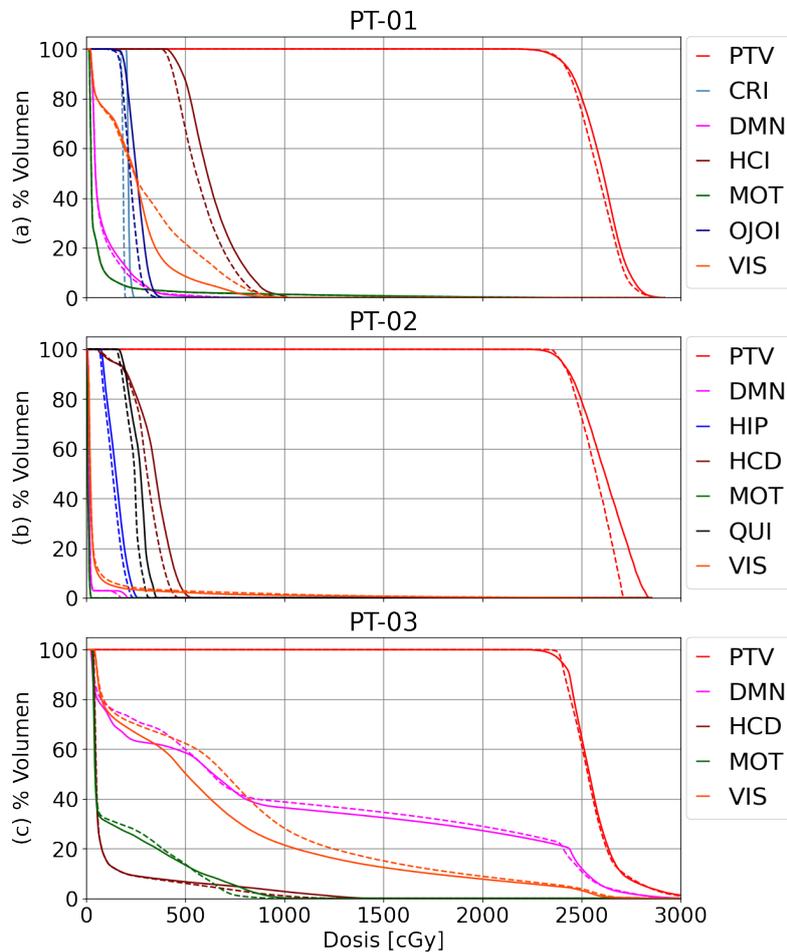
del 15 % en Dmed y un aumento del 4.7 % en Dmax. La red motora también presentó reducciones en Dmed (2.15 %) y Dmax (0.7 %), aunque en menor medida que la anterior. La DMN presentó un aumento del 3.5 % y 18.5 % en Dmed y Dmax respectivamente; aunque este aumento en Dmax parece alto, al comparar los DVH de ambos planes (Fig 3.11.b) se puede observar que aún se encuentra en la región de bajas dosis. En las estructuras hipocampo derecho, hipófisis y quiasma óptico se presentó un incremento en Dmed del 11.3, 11.4 y 12.5 % respectivamente; mientras que en Dmax el incremento fue del 14.9, 10.3 y 12.4 %, sus DVH mostraron leves desplazamientos hacia la región de altas dosis (debajo de 600cGy). Por otro lado, el PTV tuvo cambios en el nuevo plan optimizado: incrementó su Dmed en 1.9 % y Dmax 4.7 %, el índice de conformidad IC incrementó su valor de 1.07 (Plan-SRS) a 1.08 (Plan-SRSFI); además, su DVH se desplazó notoriamente a la región de altas dosis, con dosis por encima de 28 Gy (Fig 3.11.b). No obstante, la cobertura del PTV y la dosis de prescripción se logró en ambos planes.

	PT-01		PT-02		PT-03	
	Plan-SRS	Plan-SRSFI	Plan-SRS	Plan-SRSFI	Plan-SRS	Plan-SRSFI
Dosis Media [Gy]						
DMN	0.854	0.888	0.202	0.209	10.707	10.174
Motora	0.691	0.695	0.093	0.091	1.763	1.773
Visual	3.027	2.48	0.661	0.562	7.928	6.743
PTV	25.792	25.994	25.647	26.127	25.518	25.599
Dosis Máxima [Gy]						
DMN	7.614	7.284	1.807	2.142	30.762	32.011
Motora	24.917	24.909	0.267	0.265	9.549	10.664
Visual	11.058	11.665	27.249	28.534	30.765	31.289
PTV	28.926	29.187	27.249	28.534	31.847	33.47
IC	1.01	1.00	1.07	1.08	0.97	0.96

**Tabla 3.7:** Comparación de Dmed y Dmax en los fOAR y PTV obtenida con los planes: Plan-SRS y Plan-SRSFI. Técnica: VMAT coplanar. En la última fila se reporta el índice de conformidad IC para el PTV.

A diferencia de los pacientes anteriores, la lesión del paciente PT-03 se encontraba en la parte central del cerebro (Fig 3.12), alejado de los OAR convencionales y con regiones de la DMN y visual dentro del PTV. Debido a su cercanía, el objetivo en el Plan-SRSFI fue reducir las dosis en los fOAR. Como resultado, la mayoría de los OARs presentaron una reducción de la Dmed y Dmax entre 2 % y 10 %; no obstante, sus DVH en ambos planes presentan caídas muy rápidas y valores por debajo de 100 cGy aproximadamente, con excepción del hipocampo derecho, que mostró un aumento en Dmed del 9.44 %, Dmax

del 10 % y un leve cambio en su DVH (Fig 3.11.c)



**Figura 3.11:** Comparación de los DVH para ambos planes de los pacientes (a) PT-01, (b) PT-02 y (c) PT-03. La línea por trazos representa al Plan-SRS y la línea continua al Plan-SRSFI. Se visualiza los DVH de las siguientes estructuras: Planning target volume (PTV), cristalino izquierdo (CRI), Default Mode Network (DMN), hipocampo izquierdo (HCI), hipocampo derecho (HCD), red motora (MOT), ojo izquierdo (OJOI), red visual (VIS), hipófisis (HIP) y quiasma óptico (QUI). Técnica: VMAT coplanar

Los fOAR de PT-03 presentaron los siguientes cambios en el plan optimizado: la Dmed de la red visual se redujo un 14.95 % y su Dmax aumentó 1.7 %, estos cambios pueden observarse en su DVH el cual muestra una mejora comparada con el Plan-SRS. La DMN no presenta cambios visuales significativos en su DVH, pero si ligeros cambios en su Dmed (redujo 5 %) y Dmax (aumentó 4 %). El único cambio significativo en la red motora fue en su Dmax, que incrementó un 11.7 %. Las reducciones se lograron sin comprometer la cobertura ni la dosis prescrita del PTV, esto puede comprobarse comparando su DVH mostrado en la figura 3.11.

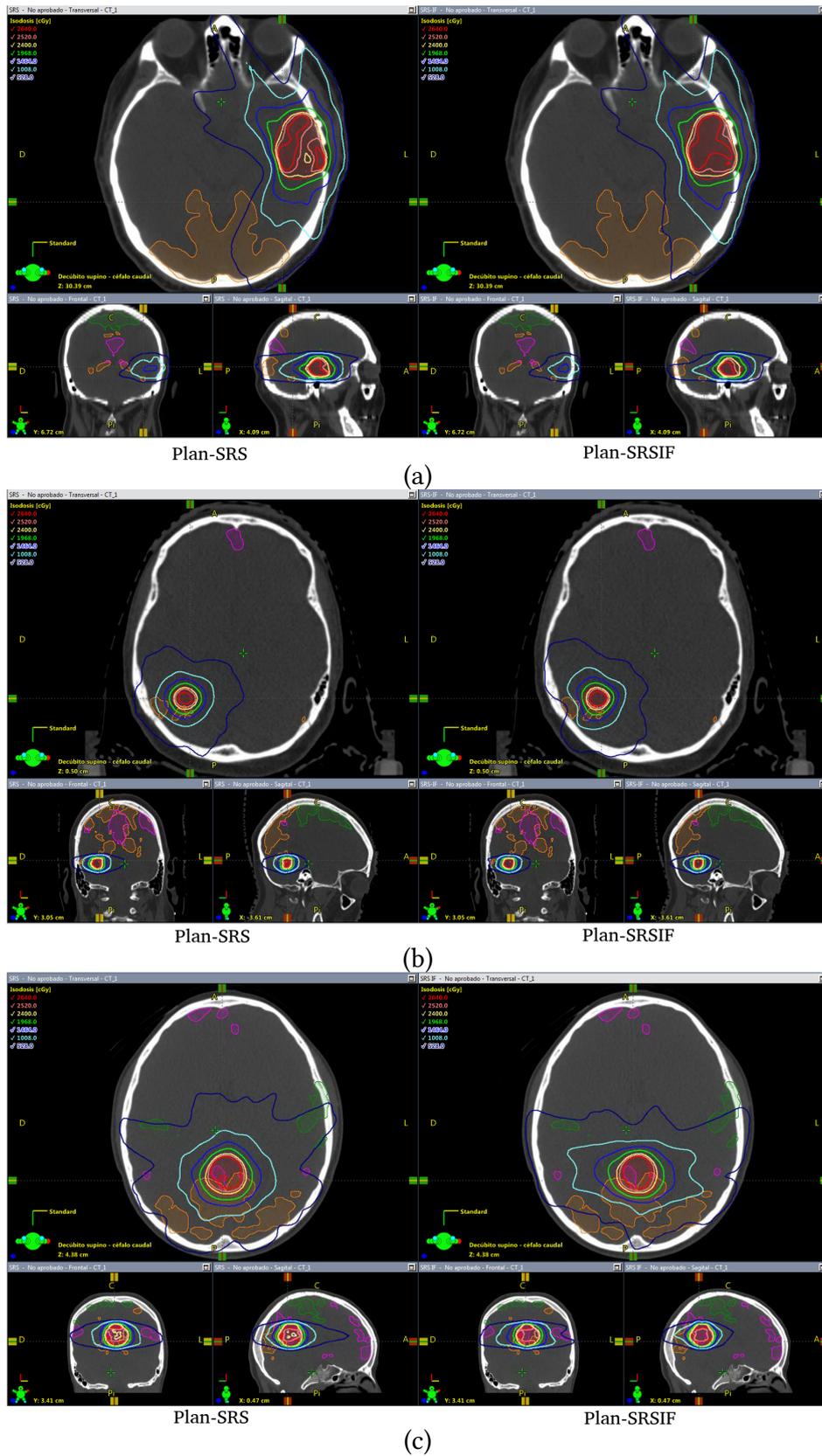
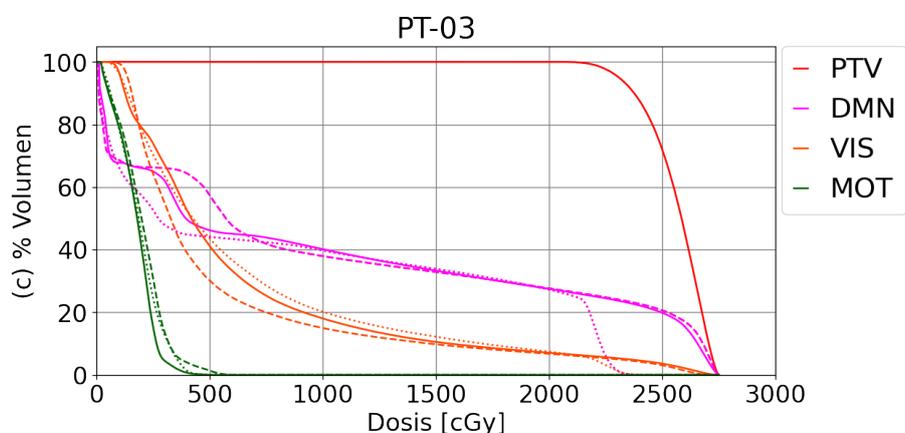


Figura 3.12: Curvas de Isodosis de los pacientes (a) PT-01, (b) PT-02,(c) PT-03.

La incorporación de la rs-fMRI en la planificación resultó en cambios de las curvas de isodosis (Fig 3.12), donde se puede observar como las regiones de los fOAR son evitadas por las curvas de isodosis, resultando en un menor volumen irradiado. En los pacientes PT-01 y PT-02, los OAR y fOAR lejanos al PTV recibían dosis bajas comparadas con la dosis de prescripción, por tanto las variaciones porcentuales pequeñas en estas estructuras pueden despreciarse del análisis. Además, en ninguno de los pacientes se evidenciaron “puntos calientes”; el máximo de dosis de todas las estructuras de la tabla 3.6, -correspondiente al PTV del paciente PT-03-, no superó el 40 % de la dosis de prescripción de 24 Gy.

Adicionalmente, se realizaron los planes de tratamiento para todos los pacientes utilizando la técnica VMAT no-coplanar (TPS Trubeam de Varian, 5 arcos de camilla, 20 Gy en PTV) en el servicio de RT de CEMENER - Entre Ríos. En estos planes la cobertura del PTV y los límites de dosis de los OAR se cumplieron en todos los pacientes, el Plan-SRSFI se realizó con la misma configuración que el plan anterior; sólo que en el proceso de optimización se planteó reducir la dosis de los fOAR, sin cambiar las dosis de los OAR ni el PTV. A fines prácticos de este trabajo, se analizaron con más detalle los resultados de un paciente particular: PT-03, ya que los resultados de los pacientes PT-01 y PT-02 no presentan diferencias significativas a los ya mostrados por las técnicas coplanares



**Figura 3.13:** Comparación de DVH obtenido con las técnicas: arco dinámico y VMAT no-coplanar. La línea por trazos y la línea continua representan al Plan-SRS y Plan-SRSFI de la técnica arco dinámico y la línea punteada representa al Plan-SRSFI de la técnica VMAT no-coplanar.

Debido a la forma y localización central de la lesión en el paciente PT-03 se utilizaron dos técnicas: arco dinámico y VMAT no-coplanar, con ello se obtuvo tres planes para el mismo paciente: Plan-SRS para arco dinámico, Plan-SRSFI con arco dinámico y Plan-SRSFI con VMAT no-coplanar. Mediante una comparación visual de los DVH (Fig 3.13), se observó que la cobertura y dosis del PTV no presentaron diferencias entre planes, mientras que

la red visual y DMN presentaron reducciones considerables en Dmax con la técnica VMAT. En los planes optimizados, la Dmax de la visual redujo de 27.04 (arco dinámico) a 24.44 Gy (VMAT no-coplanar), mostrando una diferencia del 10 %. La DMN presenta cambios similares en Dmax, con valores de 27.5 y 24.2 Gy para arco dinámico y VMAT respectivamente (diferencia del 14 %).

La técnica VMAT no-coplanar demostró tener mejores reducciones de dosis en los fOAR comparado con las técnicas VMAT coplanar. En PT-03, se observó reducciones -con VMAT no-coplanar- del 17.5 % y 14.9 % de la Dmax en la DMN y visual respectivamente. La DMN también presentó una reducción -aunque menor- del 4 % en su Dmed.



---

## CAPÍTULO 4

# Discusión

---

Los objetivos de este trabajo fueron reconocer e incorporar redes neuronales en estado de reposo a los sistemas de planificación a partir de estudios rs-fMRI y simular planes de tratamientos de SRS con la información anatómica tradicional y la información funcional de las RSN. El procedimiento semiautomático para clasificar y reconocer las RSN que se propuso en este trabajo demostró una eficiencia comparable a la clasificación manual, con una reducción considerable del tiempo requerido en esta tarea. Se elaboró un programa en python que convirtió y adecuó satisfactoriamente las RSN Nifti al formato DICOM, siendo reconocidos y asignados correctamente a los pacientes en el TPS. Al incorporar las redes visual, motor y DMN como fOAR en los planes de tratamiento, se pudo reducir con éxito las dosis media y máxima en dichas estructuras, sin comprometer la dosis del objetivo ni superar los límites de los OAR convencionales. Este estudio demostró la factibilidad de incorporar información funcional en los planes de tratamiento en RT con una posible aplicación clínica.

La implementación de FIX redujo el tiempo de clasificación de componentes obtenidos con MELODIC/FSL aproximadamente un 25 %; además la eficiencia de detección de componentes señal aumentó cuando se combinó FIX con la clasificación manual. Los tiempos de cómputo requeridos son clínicamente aceptables y fue posible utilizarlo sin la necesidad de entrenarlo con datos propios, ya que el software cuenta con archivos de pesos ya entrenados. Sin embargo, al no formar parte de FSL de forma nativa, su implementación requiere de experiencia en programación de Shell (linux), Octave/Matlab y R para resolver los problemas de instalación, que son producidos por incompatibilidad de paquetes, configuración de archivos de arranque, permisos de usuario, etc. Si bien actualmente la implementación de FIX no es sencilla, se espera que en un futuro esto se resuelva si se incorpora de forma nativa junto a todas las herramientas de FSL.

Se reportó que la predicción de FIX tiene una precisión superior al 90 % [37], no obstante se recomienda entrenarlo con datos rs-fMRI y RSN propios para mejorar su eficiencia, debido al tiempo disponible para elaborar este trabajo, no fue posible conseguir la cantidad

de estudios necesarios para realizar esta tarea. A pesar de utilizar FIX con datos de pesos no-propios, logró una predicción del 80 % en la detección de componentes señal y un 54 % en componentes de ruido; junto con la clasificación manual permitió acelerar y mejorar la eficiencia en el proceso de clasificación. Además, el enfoque semiautomático planteado en este trabajo ayuda a solucionar las principales falencias que presenta la forma tradicional de clasificación, destacando su potencial para ser utilizado en aplicaciones de Radioterapia y Neurología.

Formar un grupo de trabajo para identificar y validar las RSN demostró ser bastante útil para corregir errores humanos individuales y acortar el tiempo requerido en esta tarea, pudo reconocerse entre 7 y 12 redes por paciente. Los errores cometidos en el proceso de reconocimiento de RSN son producidos principalmente por el agotamiento y la inexperiencia del observador, mientras que la opinión conjunta aumenta la precisión en la detección. El criterio utilizado para validar o rechazar una componente fue filtrar los valores de *z-score* del mapa espacial por debajo de un valor umbral. Los valores entre 3 y 4 mostraron reducir considerablemente el ruido de la RSN y delimitar mejor los bordes. Sin embargo estos valores se establecieron con base a la experiencia de los observadores, aún no queda claro que valores de umbral son los óptimos para delimitar correctamente una determinada RSN, la opinión de un profesional en el área es necesaria. A pesar de esta incertidumbre, los valores utilizados y la opinión conjunta del grupo de trabajo permitieron encontrar RSNs de formas muy parecidas a las que se reportan en la bibliografía. Como parte de la preparación de las redes, la decisión de mejorar la resolución permitió delimitar mejor los bordes de las mismas y refinar la forma de las estructuras que son obtenidas mediante segmentación en el TPS. Si bien la mejora en resolución demanda más almacenamiento, esto no representa un desafío para los centros de investigación modernos.

Cuando se trata de incorporar imágenes médicas en los sistemas de planificación, DICOM es el formato utilizado por defecto, debido a que la información de su encabezado está destinado para la gestión clínica/hospitalaria. El código en Python desarrollado en este trabajo convirtió exitosamente todas las RSN NIfTI al formato DICOM, resolviendo los problemas de integridad de los datos, marcos de referencia y compatibilidad con el TPS. Sin embargo, se debe trabajar sobre el programa para convertir cualquier imagen NIfTI a DICOM. El enfoque mostrado en este trabajo logró adaptar correctamente el marco de referencia de los volúmenes NIfTI que fueron previamente procesados con FLIRT. No obstante, el enfoque falla cuando se desea adaptar volúmenes NIfTI obtenidos directamente de MELODIC,<sup>1</sup> contradiciendo las recomendaciones dadas por la bibliografía [8].

---

<sup>1</sup>La transformación de estos NIfTI también fue posible utilizando un conjunto diferente  $[i, j, k]$  para el primer pixel DICOM

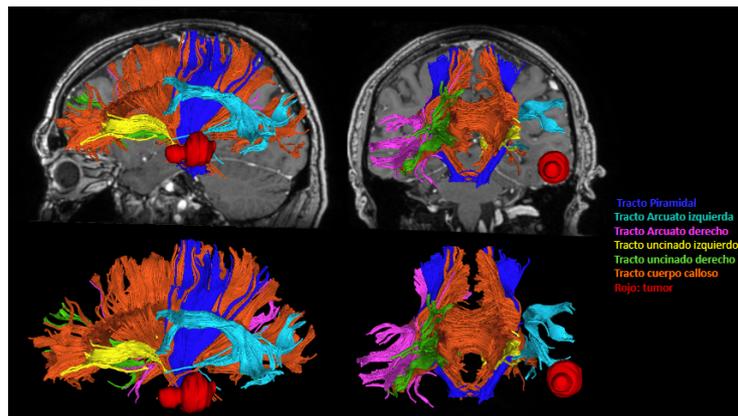
Probablemente, este inconveniente se deba a un criterio distinto utilizado por MELODIC en la asignación de los campos NIfTI relacionados al mapeo espacial, anteriormente se reportó que la adaptación del encabezado DICOM en la transformación DICOM-NIfTI es dependiente de la marca del equipo de adquisición [20], la posibilidad de diferentes métodos de transformación genera incertidumbre en estos procesos, se debe llegar a un consenso para su implementación clínica. Por otro lado, contrario a la recomendación de la bibliografía [30], en este trabajo se optó -con fines investigativos- en derivar nuevos UID a partir de los ya proporcionados por los equipos, se debe analizar la opción de conseguir UID propios para la institución y así no comprometer la unicidad de los mismos. Aún así, la conversión NIfTI-DICOM y su incorporación en el TPS se logró satisfactoriamente, el programa presentado utiliza librerías de dominio público y extensa documentación disponible, también permite convertir varios RSN y fusionarlos con su respectiva imagen wT1-3D, asigna correctamente los UID y puede ser ejecutado en cualquier ordenador con tiempos de procesamiento relativamente cortos. Este trabajo presenta un antecedente para la incorporación de neuroimágenes a los sistemas de planificación en radioterapia con formatos diferentes a DICOM; la idea general del programa no se limita solo a técnicas funcionales como rs-fMRI, sino también a otras modalidades como las imágenes de tensor de difusión (DTI) y sus tractografías.

En los planes que incorporan rs-fMRI, las reducciones obtenidas son comparables a los resultados que reportan en la bibliografía disponible [7, 18, 34, 36]. No obstante, estas reducciones se lograron a cambio de aumentar la dosis en otras estructuras. En particular, se procura evitar altos valores de dosis en los incrementos de la Dmax en el PTV, ya que valores altos de dosis podrían ocasionar radionecrosis en la región, sin embargo la decisión final de utilizar un determinado plan es decisión del médico responsable. Por otro lado, no existe un consenso del límite de dosis para las regiones funcionales o RSNs, por ello en la optimización de los planes se buscó bajar la dosis en los fOAR de las ya obtenidas en el plan sin información funcional, estudios futuros deberán enfocarse en estudiar la dosimetría para estas regiones. No obstante, la reducción de dosis fue posible en estructuras funcionales críticas, demostrando el potencial de proteger y preservar sus funciones únicas.

Si bien la técnica rs-fMRI permite obtener una variedad de RSNs en un solo escaneo, la delimitación de los bordes y el volumen que abarca una determinada red aún no queda del todo claro en pacientes individuales. Un estudio identificó barreras que se presentan en la implementación clínica de la rs-fMRI, de las que destacan: disponibilidad de procedimientos robustos de eliminación de ruido, técnicas de análisis de un solo sujeto, confiabilidad y reproducibilidad de los datos en pacientes individuales, ya que usualmente los estudios de conectividad se centran en análisis de grupo [32]. Estos aspectos de la

rs-fMRI deben abordarse en futuros estudios para que esta técnica pueda ser aceptada en procedimientos rutinarios en la clínica. Por otro lado, en la elección del conjunto de RSN para incorporarlas en la planificación, deben tomarse en cuenta la patología, localización de la lesión, características del paciente, etc. Esta decisión debe ser responsabilidad de un grupo conjunto de radioterapeutas, oncólogos, físicos médicos y neurólogos.

A través de entrevistas con expertos en neurología de la FUESMEN, se destacó la importancia de proteger regiones funcionales del cerebro y las vías de sustancia blanca durante una neurocirugía. En este procedimiento es común que se comprometa la sustancia gris ya que su función puede recuperarse mediante rehabilitación. Sin embargo, esto no sucede de la misma forma con las vías de sustancia blanca (tractos), ya que ocasionar lesiones en estas regiones implica la pérdida permanente de las funciones en las que está involucrada, estas regiones pueden encontrarse con estudios DTI y tractografía. Se encontraron los tractos de un paciente representativo mostrados en la figura 4.1, incorporar estas estructuras al TPS presentan desafíos a ser considerados en trabajos futuros.



**Figura 4.1:** Tractografía de un paciente representativo.

Por ello, la rs-fMRI puede ser complementada con DTI para elevar los beneficios terapéuticos de la planificación en SRS. La incorporación conjunta ya se encuentra en desarrollo y se presentará en trabajos futuros complementarios a esta investigación.

---

## CAPÍTULO 5

# Conclusiones

---

En este trabajo de investigación se simuló la planeación de tratamientos SRS a partir de la información anatómica obtenida por técnicas estándar de imágenes y la información funcional de la técnica rs-fMRI, los resultados dosimétricos demostraron que es posible reducir la dosis en regiones funcionales del cerebro (redes visual, motora y DMN) sin comprometer significativamente las dosis que reciben las demás estructuras, en las que se incluyen el PTV y los OAR. Estos resultados son prometedores y muestran el potencial de la rs-fMRI para proteger selectivamente las RSN en el tratamiento con SRS. Para su aplicación clínica es necesario realizar estudios previos relacionados a la toxicidad inducida por radiación en estas regiones, estudiar sus efectos adversos y con ello establecer límites de dosis para el tratamiento con RT.

Se logró convertir las RSN de formato NIfTI a DICOM para su incorporación al TPS, se demostró que es posible realizar esta conversión a partir de la información disponible del encabezado NIfTI, el criterio para adaptar el marco de referencia de este formato al marco DICOM aún presenta ambigüedades, es necesario que la comunidad de neuroimágenes y los equipos de adquisición lleguen a un consenso en este aspecto. También se logró adaptar las RSN para que puedan ser reconocidas por los sistemas de planificación, la asignación de los UID a partir de una plantilla permitieron que se asocien correctamente con los pacientes dentro del TPS. La Institución debe adquirir UID's propios para que este protocolo sea implementado en la práctica clínica de radioterapia y no comprometan la unicidad característica de los UID.

La comparación de los planes realizados con VMAT coplanar y no-coplanar mostraron que las técnicas y tecnologías de RT influyen significativamente en la dosis recibida por los fOAR, por ello, en la preservación de estas estructuras deben considerarse las técnicas disponibles en el servicio de RT de la Institución. En particular, VMAT no-coplanar mostró una mejor reducción de dosis en estructuras funcionales comparada con la VMAT coplanar y arco dinámico, aunque por la cantidad de pacientes evaluados, aún no se puede asegurar que VMAT no-coplanar proporcione las mayores reducciones de dosis

para proteger las RSNs.

La integración de la rs-fMRI en el servicio de radioterapia es posible y necesaria, determinar su aplicación es responsabilidad de un equipo de neurólogos, oncólogos radioterapeutas, radiólogos y físicos médicos.

# Bibliografía

---

- [1] Priyanka A. Abhang, Bharti W. Gawali, and Suresh C. Mehrotra. Introduction to emotion, electroencephalography, and speech processing. In *Introduction to EEG- and Speech-Based Emotion Recognition*, pages 1–17. Elsevier, 2016.
- [2] Thankamma Ajithkumar, Stephen Price, Gail Horan, Amos Burke, and Sarah Jefferies. Prevention of radiotherapy-induced neurocognitive dysfunction in survivors of paediatric brain tumours: the potential role of modern imaging and radiotherapy techniques. *The Lancet Oncology*, 18(2):e91–e100, 2017.
- [3] Alireza Montazerabadi Arman Boroun and Seyed Hadi Molanao. Optimizing the radiation treatment planning of brain tumors by integration of functional mri and white matter tractography. 27(2):200–206, June 2022.
- [4] Bradley R. Buchbinder. Functional magnetic resonance imaging. In *Handbook of Clinical Neurology*, pages 61–92. Elsevier, 2016.
- [5] Lisazo Clara. Protocolo para el procesamiento conjunto de resonancia magnética y electroencefalografía en pacientes con epilepsia refractaria. Universidad de Mendoza, 2021.
- [6] COIR. URL: [https://www.coir.org.ar/?page\\_id=2734](https://www.coir.org.ar/?page_id=2734). Último acceso: oct. 2022.
- [7] Alfredo Conti, Antonio Pontoriero, Giuseppe K. Ricciardi, Francesca Granata, Sergio Vinci, Filippo F. Angileri, Stefano Pergolizzi, Concetta Alafaci, Vincenzo Rizzo, Angelo Quartarone, Antonino Germanò, Roberto Israel Foroni, Costantino De Renzis, and Francesco Tomasello. Integration of functional neuroimaging in cyberknife radiosurgery: feasibility and dosimetric results. *Neurosurgical Focus FOC*, 34(4):E5, 2013.
- [8] Bob Cox. Nifti-1 header file. URL: <https://nifti.nimh.nih.gov/pub/dist/src/niftilib/nifti1.h>. Último acceso: oct. 2022.
- [9] DICyT. URL: <https://www.mendoza.gov.ar/salud/dependencias/dicyt/>. Último acceso: oct. 2022.
- [10] Hamed Ekhtiari, Padideh Nasserri, Fatemeh Yavari, Azarkhsh Mokri, and John Monterosso. Neuroscience of drug craving for addiction medicine. In *Progress in Brain Research*, pages 115–141. Elsevier, 2016.
- [11] Amelia Rivera Cruz Fidel Ramón Romero, Armando Mansilla Olivares. Neurofisiología para estudiantes de medicina. URL: <http://www.facmed.unam.mx/Libro-NeuroFisio/>, 2022. Último acceso: oct. 2022.

- [12] PT flashcards. URL: <https://twitter.com/ptflashcards/status/1335761235061530624>. Último acceso: oct. 2022.
- [13] FMRI. Fsl course: Resting state (ica). URL: [https://open.win.ox.ac.uk/pages/fslcourse/website/online\\_materials.html](https://open.win.ox.ac.uk/pages/fslcourse/website/online_materials.html), 2020. Último acceso: oct. 2022.
- [14] Flavio Fröhlich. Imaging functional networks with MRI. In *Network Neuroscience*, pages 177–185. Elsevier, 2016.
- [15] Michel Habib. Developmental dyslexia: A new look at clinical features and brain mechanisms. In *Neurocognitive Development: Disorders and Disabilities*, pages 47–59. Elsevier, 2020.
- [16] M. A. Hayat. *Brain Metastases from Primary Tumors, Volume 3*. 04 2016.
- [17] Innolitics. Dicom standard browser. URL: <https://dicom.innolitics.com/ciods>, 2020. Último acceso: Nov. 2022.
- [18] Árpád Kovács, Lilla Tóth, Csaba Glavák, Gábor Liposits, Janaki Hadjiev, Gergely Antal, Miklós Emri, Csaba Vandulek, and Imre Repa. Integrating functional MRI information into conventional 3d radiotherapy planning of CNS tumors. is it worth it? *Journal of Neuro-Oncology*, 105(3):629–637, July 2011.
- [19] Michele Larobina and Loredana Murino. Medical image file formats. *Journal of Digital Imaging*, 27(2):200–206, December 2013.
- [20] Xiangrui Li, Paul S. Morgan, John Ashburner, Jolinda Smith, and Christopher Rorden. The first step for neuroimaging data analysis: DICOM to NIFTI conversion. *Journal of Neuroscience Methods*, 264:47–56, May 2016.
- [21] Frédérique Liégeois and Rachael Elward. Functional magnetic resonance imaging. In *Neurocognitive Development: Disorders and Disabilities*, pages 265–275. Elsevier, 2020.
- [22] Griffanti Ludovica. Melodic. URL: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/MELODIC>, 2019. Último acceso: oct. 2022.
- [23] Kevin J. Manning and David C. Steffens. Systems neuroscience in late-life depression. In *Systems Neuroscience in Depression*, pages 325–340. Elsevier, 2016.
- [24] Webster Matthew. Fix: Overview - fmrib’s ica-based xnoiseifier. URL: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FIX>, 2020. Último acceso: oct. 2022.
- [25] Webster Matthew. Ica practical. URL: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fslcourse/graduate/lectures/practicals/ica/>, 2020. Último acceso: oct. 2022.
- [26] Robert A. McArthur. *Translational Neuroimaging*. Elsevier, 2013.
- [27] Aileen McGonigal, Arjun Sahgal, Antonio De Salles, Motohiro Hayashi, Marc Levivier, Lijun Ma, Roberto Martinez, Ian Paddick, Samuel Ryu, Ben J. Slotman, and Jean Régis. Radiosurgery for epilepsy: Systematic review and international stereotactic radiosurgery society (ISRS) practice guideline. *Epilepsy Research*, 137:123–131, November 2017.
- [28] Michael T. Milano, Kenneth Y. Usuki, Kevin A. Walter, Douglas Clark, and Michael C. Schell. Stereotactic radiosurgery and hypofractionated stereotactic radiotherapy:

- Normal tissue dose constraints of the central nervous system. *Cancer Treatment Reviews*, 37(7):567–578, November 2011.
- [29] Peter C. Mulders, Philip F. van Eijndhoven, and Christian F. Beckmann. Identifying large-scale neural networks using fMRI. In *Systems Neuroscience in Depression*, pages 209–237. Elsevier, 2016.
- [30] NEMA. Dicom standard: Dicom ps3.5 2022d - data structures and encoding. URL: [https://dicom.nema.org/dicom/2013/output/chtml/part05/chapter\\_9.html](https://dicom.nema.org/dicom/2013/output/chtml/part05/chapter_9.html), 2020. Último acceso: Nov. 2022.
- [31] NITRC. Mricrogl. URL: <https://www.nitrc.org/projects/mricrogl/>, 2014. Último acceso: oct. 2022.
- [32] Erin E. O'Connor and Thomas A. Zeffiro. Why is clinical fMRI in a resting state? *Frontiers in Neurology*, 10, April 2019.
- [33] Linda Pang. Hallucinations experienced by visually impaired: Charles bonnet syndrome. *Optometry and Vision Science*, 93(12):1466, 2016.
- [34] Evaggelos Pantelis, Nikolaos Papadakis, Kosmas Verigos, Irene Stathochristopoulou, Christos Antypas, Leonidas Lekas, Argyrios Tzouras, Evangelos Georgiou, and Nikolaos Salvaras. Integration of functional MRI and white matter tractography in stereotactic radiosurgery clinical practice. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 78(1):257–267, September 2010.
- [35] Kinjal Jethwa y Simmi Mehra Pradip Chauhan, Ashish Rathawa. The anatomy of the cerebral cortex. In *Cerebral Ischemia*, pages 1–16. Exon, 2021.
- [36] Chandler Sours Rhodes, Hao Zhang, Kruti Patel, Nilesh Mistry, Young Kwok, Warren D. D'Souza, William F. Regine, and Rao P. Gullapalli. The feasibility of integrating resting-state fMRI networks into radiotherapy treatment planning. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*, 50(1):119–128, March 2019.
- [37] Gholamreza Salimi-Khorshidi, Gwenaëlle Douaud, Christian F. Beckmann, Matthew F. Glasser, Ludovica Griffanti, and Stephen M. Smith. Automatic denoising of functional MRI data: Combining independent component analysis and hierarchical fusion of classifiers. *NeuroImage*, 90:449–468, April 2014.
- [38] CLAUDIA SCARINGI, LINDA AGOLLI, and GIUSEPPE MINNITI. Technical advances in radiation therapy for brain tumors. *Anticancer Research*, 38(11):6041–6045, November 2018.
- [39] Alexander L. Shifrin. *Advances in Treatment and Management in Surgical Endocrinology*. 06 2019.
- [40] Steve Smith. Flirt: Fmrib's linear image registration tool. URL: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FLIRT>, 2013. Último acceso: oct. 2022.
- [41] KA Smitha, K Akhil Raja, KM Arun, PG Rajesh, Bejoy Thomas, TR Kapilamoorthy, and Chandrasekharan Kesavadas. Resting state fmri: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *The Neuroradiology Journal*, 30(4):305–317, 2017. PMID: 28353416.
- [42] E.J.W. Van Someren, Y.D. Van Der Werf, P.R. Roelfsema, H.D. Mansvelder, and F.H. Lopes da Silva. Slow brain oscillations of sleep, resting state, and vigilance.

- In *Slow Brain Oscillations of Sleep, Resting State and Vigilance*, pages 3–15. Elsevier, 2011.
- [43] Lu Sun, Baolin Qu, Jinyuan Wang, Zhongjian Ju, Zizhong Zhang, Zhiqiang Cui, Yang Jack, Zhipei Ling, Xinguang Yu, and Longsheng Pan. Integration of functional MRI and white matter tractography in CyberKnife radiosurgery. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 16(6):850–856, April 2017.
- [44] Trevor Huff; Navid Mahabadi; Prasanna Tadi. Neuroanatomy, visual cortex. URL: <https://doi.org/10.36255/exonpublications.cerebralischemia.2021.cerebralcortex>, 2021. Último acceso: oct. 2022.
- [45] M. Thompson, E. Haacke, and R. Brown. *Magnetic Resonance Imaging, Physical principles and sequence design*. John Wiley & Sons, 1999.
- [46] Ophthalmology Training. Visual cortex. URL: <https://www.opthalmologytraining.com/core-principles/ocular-anatomy/visual-pathway/visual-cortex>, 2022. Último acceso: oct. 2022.
- [47] Daniel Fino V. Notas de clase: Resonancia magnética, February 2021.

# **ANEXOS**



---

## ANEXO A

# Manual de usuario FIX

---

### INSTALACIÓN

El código fuente puede descargarse desde el link <http://www.fmrib.ox.ac.uk/~steve/ftp/fix.tar.gz> o de su página web <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FIX/UserGuide> (visto por última vez en dic, 2022). Al terminar la descarga tendrá un archivo comprimido de extensión *.tar.gz*, el cual debe descomprimirse en la dirección destinada para usar FIX. Dentro de esta carpeta encontrará varios archivos, verifique que exista el *script* principal con nombre *fix*. Este archivo contiene todas las instrucciones en shell necesarios para su funcionamiento.

En la misma carpeta encontrará un archivo de texto con el nombre README, el cual contiene mas información acerca de la puesta en marcha de FIX, sus requerimientos y configuración. Instale el lenguaje R y software Octave con la versión recomendada, o en su defecto con la versión disponible. Asegúrese de cumplir con los requerimientos antes de ejecutar FIX, al instalar todas las librerías y paquetes verifique que sean las mismas versiones como se indica en README. En caso de que existan problemas al instalar el paquete *party* de R, verificar que su dependencia *coin* sea instalado previamente en su versión 1.2.2 (o menor).

Puede configurarse FIX para utilizar Octave, Matlab o MCR a partir del archivo *setup.sh*. En caso de utilizar Octave, probablemente no se carguen algunos paquetes de forma predeterminada, por ello se recomienda modificar el archivo de configuración de arranque para ejecutar Octave pre-cargando los paquetes necesarios (listados en el archivo README).

### EJECUTAR FIX POR PRIMERA VEZ

FIX puede ejecutarse -suponiendo que ya se tienen datos de entrenamiento- desde una línea de comandos en una terminal Linux, la forma mas simple es ejecutar la siguiente instrucción:

```
> path-to-fix/fix ICA.ica path-to-fix/training_files/Standard.RData 20
```

En la instrucción anterior, `ICA.ica` representa al directorio de salida de sesión única (de un paciente) creado por MELODIC. `Standard.RData` es el archivo de pesos ya entrenado proporcionado por FIX, mas archivos se encuentran en la carpeta `training_files`. El valor 20 se refiere al valor umbral de corte de componentes buenos y malos, la documentación FIX recomienda utilizar valores entre 5-20, en caso de que se requiera que no se elimine ningún componente bueno se pueden utilizar valores de umbral entre 1-5. Los valores de umbral pueden variar dependiendo al paciente y los estudios rs-fMRI, iniciar con el umbral 20 es recomendado, si es necesario probar con otros valores hasta que se obtenga el resultado deseado.

Al terminar la ejecución de FIX, en la carpeta `ICA.ica` encontrará una carpeta con el nombre `fix` con todos los archivos generados durante el procesamiento, también encontrará un archivo de texto `fix4melview_Standard_thr20.txt` que contiene la clasificación realizada junto a las componentes a eliminar y un archivo `filtered_func_data_clean.nii.gz` el cual es una versión *limpia* de los datos fMRI preprocesados.

## EXTRACCIÓN DE CARACTERÍSTICAS Y PROCESO DE CLASIFICACIÓN

El proceso anterior puede separarse en tres pasos, la extracción de características, proceso de clasificación y limpieza del conjunto.

Extraer las características (temporales y espaciales) es la etapa que más demora en la ejecución FIX, por ello si se desea probar diferentes valores de umbral se sugiere ejecutar esta etapa por separado. Esto puede hacerse mediante la siguiente instrucción:

```
> path-to-fix/fix -f ICA.ica
```

Para clasificar las componente ICA se requiera un conjunto de datos de entrenamiento específico, puede usarse el mismo archivo que en la sección anterior, su ejecución demora algunos minutos. Desde línea de comandos ejecute:

```
> path-to-fix/fix -c ICA.ica Standard.RData tresh
```

tresh: valor umbral de corte.