

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE FÍSICA



EXTRACCIÓN DE LOS PARÁMETROS DE CRECIMIENTO
TUMORAL MEDIANTE UN MODELO DE
PROLIFERACIÓN-INVASIÓN

Trabajo Especial de Grado presentado por
Rixy Johana Plata Villamizar
ante la Facultad de Ciencias de la
Ilustre Universidad Central de Venezuela
como requisito parcial para optar al título
de: Licenciada en Física

Con la tutoría de:

Prof. Miguel Martín

Abril-2015
Caracas-Venezuela



Universidad Central de Venezuela

Facultad de Ciencias

Escuela de Física

Extracción de los parámetros de crecimiento tumoral mediante un modelo de proliferación-invasión

Br. Rixy Johana Plata Villamizar

Tutor: Dr. Miguel Martín Landrove

Caracas, 23 de Marzo de 2015

Extracción de los parámetros de crecimiento tumoral mediante un modelo de proliferación-invasión

Copyright © 2015

Universidad Central de Venezuela

EXTRACCIÓN DE PARÁMETROS DE CRECIMIENTO TUMORAL MEDIANTE UN MODELO DE PROLIFERACIÓN- INVASIÓN

Br. Rixy Johana Plata Villamizar

*Trabajo especial de Grado presentado
ante La Ilustre Facultad de Ciencias de la
Universidad Central de Venezuela como
requisito parcial para optar al título de:
Licenciada en Física*

Dr. Miguel Martín Landrove, Tutor



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE FÍSICA

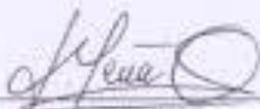


VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del Jurado designado por el Consejo de la Escuela de Física de la Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo Especial de Grado presentado por **Rixy Johana Plata Villamizar**, Cédula de Identidad No. 19387992, bajo el título "EXTRACCIÓN DE LOS PARÁMETROS DE CRECIMIENTO TUMORAL MEDIANTE UN MODELO DE PROLIFERACIÓN-INVASIÓN", a los fines de cumplir con el requisito legal para optar al grado de Licenciado en Física, dejan constancia de lo siguiente:

1. Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del Jurado, éste fijó el día 16 de abril de 2015, a las 3:00 pm, para que el autor lo defendiera en forma pública, lo que éste hizo en la sala de seminarios Guillermo Ruggeri de la Escuela de Física, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado; todo ello conforme a los artículos 20, 21, 22, 25, 26 y 28 de la Normativa de Trabajo Especial de Grado de la Licenciatura en Física de la Facultad de Ciencias de la UCV vigente.
2. Finalizada la defensa pública del trabajo, el jurado decidió aprobarlo por considerar que se ajusta a lo dispuesto y exigido en la Normativa de Trabajo Especial de Grado de la Licenciatura en Física de la Facultad de Ciencias de la UCV vigente en sus artículos 1, 5 y 6.

En fe de lo cual se levanta la presente acta a los 16 días del mes de abril del año 2015, dejándose también constancia de que, conforme a la normativa jurídica vigente, actuó como Coordinador del Jurado el Tutor del Trabajo Especial de Grado, **Prof. Miguel Martín**. Firma del jurado examinador


Prof. Joselen Peña
11078067
UCV




Prof. Miguel Martín
3982506
UCV


Prof. Alberto Bellorín
8382750
UCV

Agradecimientos

A Dios,

A mis padres, por su amor y apoyo incondicional en todo momento,

A mi hermano,

A mi familia,

A Francisco Rotundo, por su compañía, amor y atención,

A mis amigos y a mi grupo de estudio que me acompañaron durante todos estos años,
especialmente a Jhonalbert Aponte,

A mi tutor, Prof. Miguel Martín, por su ayuda y colaboración en la elaboración de este trabajo

A la Facultad de Ciencias y a la Universidad Central de Venezuela.

Índice de Contenido

Índice de Figuras	12
Índice de Tablas.....	15
Resumen	16
Objetivos	17
Capítulo 1: Introducción.....	18
Capítulo 2: Marco teórico	21
2.1 Neoplasias malignas y benignas del Sistema Nervioso Central	21
2.1.1 Introducción	21
2.1.2 Sistema Nervioso Central	21
2.1.3 Tumores. Generalidades	26
2.1.4 Tumores del Sistema Nervioso Central.....	35
Gliomas	35
Ependinomas.....	44
Tumores astrocíticos	45
Oligodendrogliomas	48
Meningiomas.....	48
2.2 Crecimiento tumoral. Modelos matemáticos de crecimiento tumoral	50
2.2.1 Introducción	50
2.2.2 El modelo malthusiano o exponencial.....	51
2.2.3 El modelo Logístico.....	52
2.2.4 Modelo de Gompertz	54
2.3 Resonancia Magnética Nuclear	56
2.3.1 Introducción	56
2.3.2 Magnetización del tejido humano	59
2.3.3 Tiempos de Relajación del tejido. T1 y T2	66
2.3.4 Medios de Contraste	71
2.4 Imagen Digital	72
2.4.1 Procesamiento Digital de Imágenes	73
2.4.2 Segmentación de Imágenes.....	74

2.4.3 Morfología matemática	76
2.4.3.1 Erosión.....	78
2.4.3.2 Dilatación.....	78
Capítulo 3: Estudio de la Dinámica del crecimiento tumoral cerebral mediante el Análisis de escalamiento	80
3.1 Introducción	80
3.2 Materiales y Métodos	81
3.2.1 Procesamiento y selección de imágenes	81
3.2.1.1 Segmentación de las imágenes y selección de contornos	82
3.4.1.2 Delimitación de la región que contiene el volumen tumoral	84
3.4.1.3. Segmentación de las imágenes de acuerdo al método K-means	85
3.4.1.4 Selección de etiquetas correspondientes al volumen tumoral y selección de la región de interés	87
3.4.1.5 Aplicación de operadores morfológicos	89
3.4.1.6 Obtención y selección de los contornos	90
3.2.2 Análisis de escalamiento y fractales	91
3.2.2.1 Cálculo del ancho de la interfaz tumor- anfitrión	91
3.2.2.2 Cálculo de la dimensión fractal de la interfaz del tumor-anfitrión	94
3.3 Resultados y Discusión	95
Capítulo 4: Modelo de Reacción- difusión en Cerebro	98
4.1 Introducción	98
4.2 Materiales y Métodos	99
4.2.1 Modelo matemático	99
4.2.2 Escogencia de parámetros y Crecimiento del tumor	103
4.2.3 Segmentación de las imágenes y selección de contornos	104
4.2.4 Análisis de Escalamiento y cálculo de la dimensión fractal.....	105
4.3 Resultados y Discusión	107
Capítulo 5. Conclusiones	109
Bibliografía	112
Apéndice A	117
Discretización de la ecuación diferencial de reacción-difusión	117
Apéndice B	120

Tablas de Resultados para Gliomas virtuales	120
Apéndice C	126
Tablas de Resultados para Gliomas reales	126
Apéndice D	131
Códigos en Matlab utilizados para la elaboración de este trabajo:	131

Índice de Figuras

FIGURA 2.1 IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA POTENCIADA EN T1 DEL CEREBRO. FUENTE: TOMADO DE (1)	22
FIGURA 2.2: IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA POTENCIADA EN T2. LAS ESTRUCTURAS CON GRAN CONTENIDO DE AGUA, COMO EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO, SE VEN DE ALTA SEÑAL; LOS TEJIDOS CON ALTO CONTENIDO GRASO SE VEN DE BAJA SEÑAL Y HAY INVERSIÓN DE LA INTENSIDAD DE SEÑAL DE LA SUSTANCIA BLANCA, QUE SE VE DE MENOR SEÑAL CON RESPECTO A LA SUSTANCIA GRIS. FUENTE: TOMADO DE (1)	22
FIGURA 2.3: CÓMO SE CONECTAN LAS NEURONAS: AXÓN-SINAPSIS-DENDRITAS SON VÍAS ELÉCTRICAS-QUÍMICAS-ELÉCTRICAS. FUENTE: TOMADO DE (3)	23
FIGURA 2.4: TIPOS DE CÉLULAS NEURÓGLICAS. A. OLIGODENDROCITOS EN LA SUSTANCIA BLANCA; B. DOS OLIGODENDROCITOS CERCA DE UNA CÉLULA NERVIOSA; C. ASTROCITO FIBROSO CON UNA O DOS PROLONGACIONES O PIES HUPADORES SOBRE UN VASO SANGUÍNEO; D. ASTROCITO PROTOPLASMÁTICO CON PIE TEMRINAL; E. MICROGLÍA CON PROLONGACIONES QUE ABRAZAN LOS CUERPOS DE DOS NEURONAS. FUENTE: TOMADA DE (5).....	26
FIGURA 2.5: LUSTRACIÓN DE LOS DOS TIPOS DE TUMORES: BENIGNO (FIGURA DE LA IZQUIERDA) Y MALIGNO (FIGURA DE LA DERECHA)	27
FIGURA 2.6: TUMOR MALIGNO. LAS CÉLULAS DEL TUMOR ATRAVIESAN LA MEMBRANA BASAL, LA MATRIZ EXTRACELULAR Y LA APA DE CÉLULAS ENDOTELIALES LOGRNADO ASÍ PENETRAR UN VASO SANGUÍNEO O LINFÁTICO, LIBERÁNDOSE A LA CIRCULACIÓN. FUENTE: TOMADO DE (6).....	29
FIGURA 2.7 CAPAS DEL TUMOR AVASCULAR. EL TUMOR RECIBE NUTRIENTES POR TRANSPORTE DIFUSIVO; AL AUMENTAR SU TAMAÑO, LOS NUTRIENTES NO SON SUFICIENTES PARA ABASTECER LAS NECESIDADES DE TODAS LAS CÉLULAS QUE LO CONFORMAN Y SE FORMAN 3 CAPAS O REGIONES: NÚCLEO NECRÓTICO (NO LLEGAN SUFICIENTES NUTRIENTES A ESTA REGIÓN Y LAS CÉLULAS MUEREN), CAPA QUIESCENTE Y CAPA PROLIFERANTE.	31
FIGURA2. 8. ANGIOGÉNESIS. FUENTE: TOMADO DE (8)	33
FIGURA 2.9. METÁSTASIS. FUENTE: TOMADO DE (6)	35
FIGURA 2.10. FRECUENCIA DEL CÁNCER EN VENEZUELA. ESTADÍSTICA DE CÁNCER EN HOMBRES 2007. FUENTE: TOMADO DE (19)37	
FIGURA 2.11. FRECUENCIA DEL CÁNCER EN VENEZUELA. ESTADÍSTICA DE CÁNCER EN MUJERES 2007. FUENTE: TOMADO DE (19)37	
FIGURA2. 12: TIPOS DE CÉLULAS GLIALES. FUENTE: TOMADO DE (17).....	39
FIGURA 2.13: CITOGÉNESIS TUMORAL DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. FUENTE: TOMADO DE (23).....	42
FIGURA 2.14. RM CON GADOLINIO DE UN PACIENTE CON UN GLIOBLASTOMA MULTIFORME QUE SE EXTIENDE A TRAVÉS DEL CUERPO CALLOSO POSTERIOR. FUENTE: TOMADO DE (28)	47
FIGURA 2.15. MENINGIOMA.....	50
FIGURA 2.16: GRÁFICA DEL MODELO DE CRECIMIENTO POBLACIONAL DE MALTHUS CON $r>0$ ($r=0,02$, $P(0)= 3,34E+09$ Y $T_0=1965$)	52
FIGURA 2.17: GRÁFICA DEL MODELO DE CRECIMIENTO POBLACIONAL TIPO LOGÍSTICO CON $r>0$ (($r=0,02$, $P(0)= 3000$ Y $T_0=1990$)	54
FIGURA 2.18: GRÁFICA DEL MODELO DE CRECIMIENTO POBLACIONAL TIPO GOMPertz CON $A, A>0$ Y $K=20000$	55
FIGURA 2.19. REPRESENTACIÓN DEL MOMENTO DIPOLAR MAGNÉTICO DE UNA PARTÍCULA CARGADA SOMETIDA A UN CAMPO MAGNÉTICO EXTERNO Y SU ANALOGÍA CON UNA BARRA IMANTADA. FUENTE: TOMADO DE (17).....	57
FIGURA 2.20. LADO IZQUIERO: ESPINES EN AUSENCIA DE CAMPO MAGNÉTICO. LADO DERECHO: ESTADOS DE ESPÍN. FUENTE: TOMADO DE (37).....	58
FIGURA 2.21. MOVIMIENTO DE PRECESIÓN DE UN ESPÍN ALREDEDOR DE UN CAMPO MAGNÉTICO. FUENTE: TOMADO DE (17)	60
FIGURA 2.22. DIFERENCIA DE ENERGÍA ENTRE DOS NIVELES CON ESPÍN $\frac{1}{2}$ (POR EJEMPLO $1H$), EN PRESENCIA DE UN CAMPO MAGNÉTICO. FUENTE: TOMADO DE (38).....	61
FIGURA 2.23. APLICACIÓN DE LA RADIOFRECUENCIA AL VECTOR MAGNETIZACIÓN M . FUENTE: TOMADO DE (17)	63

FIGURA 2.24. PRINCIPALES COMPONENTES DE UN EQUIPO PARA MEDIDAS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR. FUENTE: TOMADO DE (37)	64
FIGURA 2.25. ESQUEMA DEL PROCESO DE ADQUISICIÓN DE IMÁGENES Y ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA. FUENTE: TOMADO DE (17)	65
FIGURA 2.26. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DEL PÍXEL Y EL VÓXEL. FUENTE: TOMADO DE (43)	66
FIGURA 2.27. EVOLUCIÓN DE LA MAGNETIZACIÓN LONGITUDINAL CON EL TIEMPO. FUENTE: TOMADO DE (44)	67
FIGURA 2.28. IMAGEN DIGITAL MXN (12X10) PÍXELES. FUENTE: TOMADO DE (46)	73
FIGURA 2.29. EL LADO IZQUIERDO CORRESPONDE A LA IRM DE UN MENINGIOMA Y EL LADO DERECHO, A SU CORRESPONDIENTE IMAGEN SEGMENTADA (LA CUAL POSEE 12 ETIQUETAS O VALORES DIFERENTES DE GRISES).	75
FIGURA 2.30. FUNDAMENTO DEL PROCESADO MORFOLÓGICO. FUENTE: TOMADO DE (48)	76
FIGURA 2.31. FORMAS TÍPICAS DE LOS ELEMENTOS ESTRUCTURANTES. FUENTE: TOMADO DE (48)	77
FIGURA 2.32. IMAGEN 1, IRM (CON CONTRASTE) DE UN MENINGIOMA. IMAGEN 2: SEGMENTACIÓN POR MEDIO DEL ALGORITMO K-MEANS DE LA IMAGEN 1. IMAGEN 3: BINARIZACIÓN DE LA IMAGEN 2 (SEGMENTADA). IMAGEN 4: EROSIÓN POR MEDIO DE UN EE 3X3 DE LA IMAGEN 3.	78
FIGURA 2.33. A: IMAGEN DE ENTRADA. B: IMAGEN BINARIZADA. C: IMAGEN DILATADA (DISCO CON RADIO 5). FUENTE: TOMADO DE (49)	79
FIGURA 3.1. ESQUEMA DE FUNCIONAMIENTO DEL ALGORITMO K-MEANS	83
FIGURA 3.2. DELIMITACIÓN DE LA REGIÓN DE INTERÉS (DRR DEL CORTE AXIAL DE LAS IMÁGENES DE RM CON CONTRASTE DE UN MENINGIOMA).....	84
FIGURA 3.3. DIAGRAMA DE FLUJO CORRESPONDIENTE AL ALGORITMO REALIZADO PARA LA SEGMENTACIÓN DE LAS IRM DE LESIONES TUMORALES EN CEREBRO (MENINGIOMAS Y GLIOBLASTOMAS MULTIFORMES). LOS RECUADROS AZULES CORRESPONDEN AL ALGORITMO K-MEANS.	86
FIGURA 3.4. PASOS DE LA SEGMENTACIÓN DE UN CORTE AXIAL DE UNA IRM DE UN GLIOBLASTOMA MULTIFORME. 1: IMAGEN DE ENTRADA, 2. SEGMENTACIÓN CON EL MÉTODO K-MEANS, CON 9 CLUSTERS, 3. SELECCIÓN DE LA REGIÓN TUMORAL, 4. MÁSCARA GENERADA EN EL PASO 4, 5. IMAGEN GENERADA PARA LA SELECCIÓN ADECUADA DE LAS ETIQUETAS CORRESPONDIENTES A LA REGIÓN TUMORAL, 6. BINARIZACIÓN DE LA IMAGEN.....	87
FIGURA 3.5. BINARIZACIÓN DE LA REGIÓN TUMORAL.....	88
FIGURA 3.6. ELEMENTOS ESTRUCTURANTE UTILIZADO PARA REALIZAR LA EROSIÓN DE LAS IMÁGENES PROCESADAS DE LOS GLIOBLASTOMAS MULTIFORMES Y MENINGIOMAS BAJO ESTUDIO	89
FIGURA 3.7. IMAGEN 1: CORTE AXIAL DE RM DE UN GLIOBLASTOMA MULTIFORME. IMAGEN 2: BINARIZACIÓN DE LA IMAGEN DE ENTRADA (IMAGEN 1). IMAGEN 3: OBJETO DE SALIDA POSTERIOR A LA APLICACIÓN DEL OPERADOR MORFOLÓGICO DE EROSIÓN	89
FIGURA 3.8. FRONTERAS OBTENIDAS DE LESIONES TUMORALES EN CEREBRO, MEDIANTE EL ALGORITMO DESARROLLADO PARA ESTE TRABAJO. IMAGEN 1 Y 2: CORTE AXIAL DE IRM DE UN MENINGIOMA Y SU FRONTERA, OBTENIDA POR MEDIO DEL PROCESAMIENTO DE LA IMAGEN 1. IMAGEN 3 Y 4: CORTE AXIAL DE IRM DE UN GLIOBLASTOMA MULTIFORME Y SU FRONTERA, OBTENIDA POR MEDIO DEL PROCESAMIENTO DE LA IMAGEN 3. IMAGEN 5 Y 6: CORTE AXIAL DE IRM DE UN MENINGIOMA Y SU FRONTERA, OBTENIDA POR MEDIO DEL PROCESAMIENTO DE LA IMAGEN 5.....	90
FIGURA 3.9. (A) INTERFAZ TUMOR-ANFITRIÓN, (B) PUNTOS DE LA INTERFAZ, MUESTREADA CON UN CASQUETE ESFÉRICO DE ÁREA S, (C) ÁNGULO SÓLIDO Ω , SUBTENDIDO POR LA SUPERFICIE DEL CASQUETE ESFÉRICO S, (D) ESFERA DE MUESTREO CON LA CUAL SE ANALIZA TODA LA INTERFAZ TUMORAL, (E) RADIO PROMEDIO DE LA REGIÓN MUESTREADA, (F) CÁLCULO DE LA INTERFAZ TOTAL DEL TUMOR- ANFITRIÓN, UTILIZANDO LA ECUACIÓN	92
FIGURA 3.10. COMPORTAMIENTO DE $W(s)$, PARA LOS GLIOBLASTOMAS MULTIFORMES, DESCRITO POR LA ECUACIÓN 15. LA PENDIENTE, QUE CORRESPONDE A LA REGIÓN QUE DESCRIBE LA LEY DE POTENCIA, DETERMINA EL EXPONENTE DE RUGOSIDAD α_{loc} MIENTRAS QUE LA REGIÓN DE SATURACIÓN DETERMINA $W(\Sigma)$ O $W(4\pi)$. FUENTE: TOMADO DE (17).....	93

FIGURA 4. 1. MÉTODO DE CLASIFICACIÓN DE LAS CELDAS QUE INTERVIENEN EN LA ECUACIÓN DIFERENCIAL DEL MODELO DE REACCIÓN-DIFUSIÓN USADO PARA LA SIMULACIÓN DE LOS TUMORES CEREBRALES (57).....102

FIGURA 4. 2 PARÁMETROS PROPUESTOS PARA EL MODELO REACCIÓN-DIFUSIÓN. FUENTE: TOMADO DE (19)104

Índice de Tablas

TABLA 1: PRIMERAS 5 CAUSAS DE MORTALIDAD EN AMBOS GÉNEROS, EN VENEZUELA, PARA EL AÑO 2005. FUENTE: TOMADO DE (17)	36
TABLA 2: DIEZ PRIMERAS CAUSAS DE MORTALIDAD POR CÁNCER. VENEZUELA 2005. FUENTE: TOMADO DE (18)	36
TABLA 3: MORTALIDAD POR CÁNCER. VENEZUELA 2005. TASAS CRUDAS POR 100.000 HABITANTES O 100.000 VARONES O MUJERES PARA TASAS ESPECÍFICAS. FUENTE: TOMADO DE (18)	38
TABLA 4: CLASIFICACIÓN DE TUMORES SNC. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). FUENTE: TOMADO DE (22)	41
TABLA 5. CLASIFICACIÓN Y GRADUACIÓN DE LOS TUMORES ASTROCÍTICOS. FUENTE: TOMADO DE (27)	45
TABLA 6. ABUNDANCIA ISOTÓPICA Y ESPÍN DE DIVERSOS NÚCLEOS. FUENTE: TOMADO DE (38)	58
TABLA 7. LISTA DE NÚCLEOS QUE RESULTAN DE INTERÉS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA. FUENTE: TOMADO DE (40)	60
TABLA 8. VALORES DE $T1$ PARA DIFERENTES TEJIDOS. FUENTE: TOMADO DE (42)	68
TABLA 9. TUMORES HUMANOS. INTERFAZ DEL TUMOR CARACTERIZADA POR LA DIMENSIÓN FRACTAL df Y EL EXPONENTE DE RUGOSIDAD LOCAL $aloc$, CON SUS RESPECTIVOS COEFICIENTES CUADRÁTICOS DE CORRELACIÓN.	96
TABLA 10. PARÁMETROS USADOS EN LA ECUACIÓN DIFERENCIAL, BASADOS EN LA LITERATURA. (57)	103
TABLA 11. RESULTADOS OBTENIDOS PARA GLIOMAS CUYA TASA DE PROLIFERACIÓN ES $pbajox10$	120
TABLA 12. RESULTADOS OBTENIDOS PARA GLIOMAS CUYA TASA DE PROLIFERACIÓN ES $px15$	123
TABLA 13. RESULTADOS OBTENIDOS PARA GLIOBLASTOMAS MULTIFORMES.	127
TABLA 14. RESULTADOS OBTENIDOS PARA MENINGIOMAS (SEGMENTACIÓN REALIZADA CON LAS IRM CON CONTRASTE Y SIN CONTRASTE)	128
TABLA 15. RESULTADOS OBTENIDOS PARA MENINGIOMAS (SEGMENTACIÓN REALIZADA CON LAS IRM CON CONTRASTE Y SIN CONTRASTE)	129

Resumen

En los últimos tiempos, la búsqueda de soluciones frente al problema del cáncer ha abarcado múltiples y diversos campos de investigación. Con el propósito de contribuir en la investigación de esta enfermedad, específicamente en el estudio del crecimiento de tumores cerebrales a través de modelos matemáticos, se estudió el crecimiento de 74 gliomas reales (37 Glioblastomas Multiformes y 37 Meningiomas) a partir de Imágenes de Resonancia Magnética, mediante el análisis de escalamiento, el cual incluye un análisis de la morfología de la interfaz tumor-tejido. Dicha interfaz fue extraída a través de un algoritmo de segmentación de IRM desarrollado en este trabajo (para imágenes multicanales e imágenes escalares). El análisis del crecimiento tumoral incluye el cálculo de la dimensión fractal (d_f) y del exponente de rugosidad local (α_{loc}); elementos que permiten caracterizar la dinámica de crecimiento de las lesiones tumorales. Adicionalmente, se analizó la frontera de 58 tumores cerebrales virtuales de alto grado de malignidad, desarrollados por medio del modelo de reacción-difusión (haciendo uso de las imágenes de la base de datos de Brain-Web), por medio de análisis de escalamiento. Finalmente, fueron comparados los resultados obtenidos para los GBM y los Meningiomas, y, de forma independiente, fueron comparados los resultados obtenidos para los GBM y los tumores virtuales.

Objetivos

- Segmentar Imágenes de Resonancia Magnética, de lesiones tumorales cerebrales (Glioblastomas Multiformes y Meningiomas) por medio del algoritmo kmeans, en Matlab.
- Extraer la interfaz tumoral de un conjunto de tumores simulados por medio del modelo de proliferación-invasión.
- Determinar las propiedades geométricas de la interfaz tumoral de los gliomas reales y los gliomas virtuales, mediante análisis de escalamiento.
- Comparar los resultados obtenidos para los Glioblastomas Multiformes y los Meningiomas.
- Establecer posibles correlaciones entre los resultados obtenidos para los gliomas reales y los tumores cerebrales simulados.

Capítulo 1: Introducción

El crecimiento tumoral es un proceso complejo que está determinado por la proliferación de las células que lo conforman y la propagación de las mismas en el tejido anfitrión o huésped. Así como muchas colonias naturales, el crecimiento tumoral desarrolla una interfaz rugosa. Ésta forma de la frontera tumoral de naturaleza fractal, permite por medio del análisis de escalamiento caracterizar su comportamiento dinámico (1) proporcionando así, parámetros claves para definir la geometría de su crecimiento de acuerdo a diferentes clases de universalidades a través de las propiedades fractales y los exponentes críticos, tales como: el exponentes de crecimiento (β) el cual caracteriza la dependencia temporal de la dinámica de la proliferación celular del tumor, la rugosidad global (α) y rugosidad local (α_{loc}), quienes caracterizan la rugosidad de la interfaz tumor-huésped y el exponente dinámico (Z); ya que restudios recientes de colonias de células in vitro y secciones de tumores extirpados lo demuestran (1).

El análisis y la comprensión del crecimiento tumoral han sido objeto de numerosas investigaciones multidisciplinarias y se han publicado gran cantidad de modelos físico-matemáticos con diferentes enfoques debido a la naturaleza multi-escala de las lesiones tumorales, iniciando con modelos teóricos sencillos que involucran sólo el número total de células del tumor y su proliferación; esto conduce a un crecimiento exponencial o logístico (2). Existen otras características propias del crecimiento tumoral que son esenciales en la comprensión y estimación de este proceso, por ejemplo: la localización espacial de las células cancerosas en una región anatómica específica o la extensión espacial de las células cancerosas.

A pesar de los progresos realizados en la comprensión del crecimiento tumoral, este proceso aún sigue siendo trabajo de numerosos investigadores. En este trabajo, se realizará el estudio y análisis de la frontera tumor-huésped, por medio del exponente de rugosidad local con la finalidad de caracterizar dicha dinámica de crecimiento.

Este estudio empleará las imágenes de Resonancia Magnética en 3D de dos grupos de gliomas: Glioblastomas Multiforme (alto grado de malignidad) y Meningiomas (bajo grado de malignidad), con la finalidad de obtener información a partir del análisis de escalamiento que sugiera o evidencie esta diferencia histológica y así caracterizar su dinámica de crecimiento.

Los gliomas son los tumores cerebrales primarios más comunes y agresivos ya que producen el mayor índice de muertes por cáncer. Los Glioblastomas son los gliomas más malignos y comunes en adultos y representan alrededor de 50% de todos los gliomas. Son distinguidos por necrosis en la región central y las células periféricas invaden difusamente el

tejido circundante mientras que los Meningiomas por su parte, son gliomas usualmente benignos, no infiltrativos y de crecimiento lento.

La metodología utilizada para este estudio se basa en dos segmentos: el primero se fundamenta en la fractalidad y la invarianza de escala de las fronteras de los tumores; lo cual nos permite hacer uso del análisis de escalamiento y así por medio del exponente de rugosidad local caracterizar la lesión. Persiguiendo este objetivo, usamos imágenes de resonancia magnética nuclear, procesadas con un algoritmo elaborado en este trabajo en el programa Matlab, cuya finalidad principal es la extracción del contorno o interfaz tumor-tejido. El segundo segmento se fundamenta en el hecho de que el crecimiento tumoral depende del proceso de difusión y de proliferación celular. Con la finalidad de cuantificar dichos procesos, se emplea el modelo de reacción- difusión para dar origen al crecimiento virtual de gliomas (usando imágenes la base de datos de Brain-web) por medio de una simulación numérica en el programa Matlab. Estos tumores virtuales con alto grado de malignidad (desarrollados así para este trabajo), serán sometidos al análisis de escalamiento a fin de ser caracterizados y comparados con los tumores reales previamente analizados.

El resto de este trabajo se plantea en los siguientes capítulos como se detalla a continuación: en el capítulo 2 o Marco teórico, se hace un estudio de las generalidades de las Neoplasias malignas y benignas del Sistema Nervioso Central, con la finalidad de comprender un poco su origen, su proceso de crecimiento y consecuencias en el organismo humano; además, se hace un estudio de los modelos de crecimiento tumoral: Exponencial, Verhulst y modelo Gompertz para conocer los primeros avances realizados con respecto a los modelos físico-matemáticos de crecimiento tumoral. Seguidamente, se mencionan las generalidades involucradas en la Resonancia Magnética Nuclear, su impacto en la medicina como apoyo en el diagnóstico de las lesiones tumorales y sus fundamentos teóricos para comprender el origen de las Imágenes de Resonancia Magnética, las cuales son la base para los siguientes estudios y análisis de este trabajo y finalmente se desarrollan los aspectos más importantes sobre las imágenes digitales: el procesamiento de las imágenes y el proceso de segmentación, los cuales son pasos previos claves para la confiabilidad de los resultados del análisis de escalamiento.

En el capítulo 3, se detalla el algoritmo elaborado para este trabajo, para realizar el estudio de la dinámica de crecimiento tumoral cerebral mediante el análisis de escalamiento de los contornos obtenidos de imágenes de resonancia magnética (IRM) en 3D. Además, se presentan los resultados obtenidos por el análisis de escalamientos del grupo de gliomas reales estudiados. En el capítulo 4, se hace un análisis del modelo de reacción –difusión con el cual se realizó el crecimiento de los tumores y se presentan los resultados obtenidos del análisis de escalamiento a dichos tumores virtuales. Estos resultados son también discutidos y

comparados con los resultados obtenidos en el capítulo 3 para finalmente ser concluidos en el capítulo 5.

Capítulo 2: Marco teórico

2.1 Neoplasias malignas y benignas del Sistema Nervioso Central

2.1.1 Introducción

Se define el cáncer o neoplasia como un fenómeno que se origina cuando un conjunto de células del cuerpo humano crecen sin control y con ciertas características, tales como ventajas proliferativas, invasivas y migratorias. Los tumores pueden ser benignos o malignos (cáncer) y pueden desarrollarse a partir de células de cualquier órgano del cuerpo para posteriormente diseminarse a otros órganos dando lugar a la metástasis. El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo, es una enfermedad muy frecuente y grave, y el número de casos en la población ha aumentado en los últimos años. Sin embargo, cuando el tumor primario es detectado y eliminado antes de que ocurra la metástasis, el pronóstico es bueno y las posibilidades de supervivencia sin cáncer es alto. Por otra parte, puede ocurrir que el tumor primario sea detectado cuando las células cancerosas ya han empezado a difundirse y diseminarse por otras partes del cuerpo, por ejemplo: a través del torrente sanguíneo o los vasos linfáticos; en este caso hay que utilizar diferentes estrategias terapéuticas para controlar la enfermedad y aumentar las posibilidades de supervivencia.

En este capítulo se revisarán las características principales de las neoplasias malignas y benignas del sistema nervioso central, con mayor énfasis en los gliomas; los cuales, son tumores cerebrales primarios en los que participan las células gliales. Los gliomas malignos representan los tumores primarios más comunes y agresivos ya que son los responsables de causar la muerte en aquellas personas que lo padecen con mayor frecuencia.

2.1.2 Sistema Nervioso Central

El Sistema Nervioso Central del ser humano está formado por el encéfalo y la médula espinal. El encéfalo se encuentra dentro del cráneo y la médula espinal se ubica en el conjunto raquídeo, extendiéndose desde el agujero occipital hasta la segunda vértebra lumbar. En términos generales, el encéfalo se puede subdividir en cerebro, cerebelo y tronco encefálico.

Los hemisferios cerebrales son las partes más grandes del encéfalo humano. La superficie de los hemisferios cerebrales presenta una serie de giros o circunvoluciones, separadas por surcos o fisuras.

Los hemisferios cerebrales se subdividen en cinco partes principales o lóbulos; lóbulo frontal, lóbulo parietal, lóbulo temporal, lóbulo occipital y lóbulo límbico. La mayoría de los límites entre estos lóbulos coinciden con surcos o fisuras.

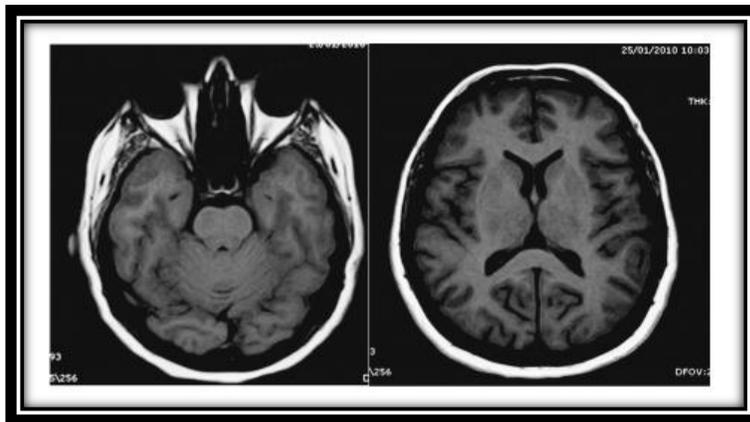


Figura 2.1 Imagen de Resonancia Magnética potenciada en T1 del cerebro. Fuente: tomado de (3).

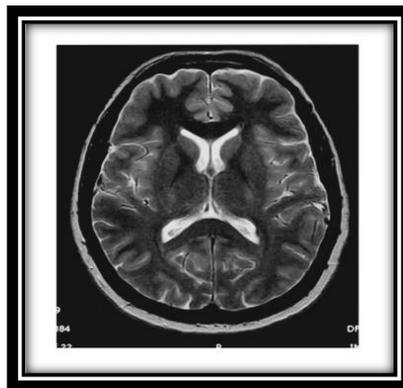


Figura 2.2: Imagen de Resonancia Magnética potenciada en T2. Las estructuras con gran contenido de agua, como el líquido cefalorraquídeo, se ven de alta señal; los tejidos con alto contenido de grasa se ven de baja señal y hay inversión de la intensidad de señal de la sustancia blanca, que se ve de menor señal con respecto a la sustancia gris. Fuente: tomado de (3).

Cada parte del sistema nervioso central se caracteriza microscópicamente por el tamaño, la forma y la disposición de las **neuronas** que la componen. Incluso aunque algunas neuronas comparten numerosas características internas, sus formas difieren enormemente.

Dentro de la gran variedad de neuronas, éstas se clasifican generalmente de acuerdo a su estructura, función y tipo de neurotransmisor utilizado.

Las neuronas poseen la misma información genética, tienen los mismos elementos estructurales y realizan las mismas funciones básicas que cualquier otra célula del cuerpo. Sin embargo, para llevar a cabo su función especializada, el procesamiento de la información, poseen características que las distinguen de otras células: cuentan con una membrana externa que posibilita la conducción de impulsos nerviosos y tienen la capacidad de transmitir información tanto de una neurona a otra, es decir, de comunicarse entre ellas, como a otras células de otro organismo. Esta transmisión de información recibe el nombre de transmisión sináptica. (4)

En el SNC, las agrupaciones de cuerpos neuronales o neuroglia constituyen la sustancia gris del encéfalo y la médula espinal. Las fibras largas o axones de las neuronas se encuentran también frecuentemente agrupados. En el SNC, los haces de axones que llevan información u órdenes motoras de cualquier tipo se denominan tractos. Los tractos componen la sustancia blanca del SNC.

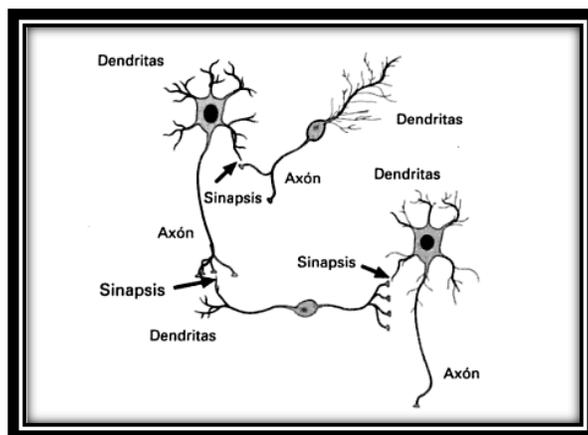


Figura 2.3: Cómo se conectan las neuronas: Axón-sinapsis-dendritas son vías eléctricas-químicas-eléctricas. Fuente: tomado de (5).

El sistema nervioso no sólo está formado por neuronas, ya que junto con las neuronas, que son la unidad funcional del SN, encontramos las **células gliales** (o glía). Las células gliales son mucho más abundantes que las neuronas (en el SNC de los vertebrados hay diez a cincuenta veces más células gliales que neuronas). Las células gliales fueron descritas en 1850 por Rudolf Virchow (1821-1902).

Las células gliales o de soporte se encuentran en torno a las neuronas y desarrollan funciones muy importantes como, por ejemplo, proporcionar soporte estructural y metabólica a las neuronas.

La diferencia fundamental entre las neuronas y las células gliales radica en la excitabilidad eléctrica. De este modo, las neuronas son capaces de responder a una estimulación externa generando una respuesta a modo de potencial de acción, capaz de propagarse a través de una red neural. Las células gliales son incapaces de generar un potencial de acción en su membrana plasmática. Sin embargo, existen neuronas que no generan potenciales de acción y que además, algunas células gliales pueden presentar en sus membranas, canales, cuyas respuestas dependen del voltaje. (4)

En el Sistema Nervioso Central encontramos los tres tipos fundamentales de células gliales:

- Astrocito
- Microglía
- Oligodendrocitos

Los astrocitos son las células gliales más abundantes y reciben este nombre debido a su forma en forma de estrella. A partir de su cuerpo celular salen múltiples extensiones en todas direcciones. Forman parte del conjunto de células gliales denominado macroglía. Los astrocitos se subdividen a su vez en Astrocitos protoplasmáticos, los cuales se localizan en la sustancia gris, presentan gran número de prolongaciones cortas, gruesas y ramificadas por lo que se denominan glía esponjosa, tienen un aspecto esponjoso, y su función es relacionar el soma y las prolongaciones de las neuronas con los vasos sanguíneos sin que se pongan en contacto directamente con el tejido conectivo o los vasos sanguíneos; y Astrocitos fibrosos, que se localizan en la sustancia blanca y presentan un gran número de prolongaciones largas, finas y no ramificadas, por lo que se denominan glía fibrosa, presentan numerosos pies chupadores por lo que se les considera glía angiotropa y constituye la mayor parte de la barrera hematoencefálica. Ésta barrera impide la libre circulación de sustancias entre los capilares cerebrales y el tejido nervioso (6).

Las principales funciones de los astrocitos son: Soporte estructural, separación y aislamiento de las neuronas, captación de transmisores químicos y reparación y regeneración. A diferencia de las neuronas, las células gliales mantienen su capacidad de dividirse a lo largo de la vida. Cuando se produce una lesión en el SNC, los astrocitos proliferan, emiten un mayor número de prolongaciones (estos cambios se denominan gliosis) y suministran nutrientes a las neuronas. Los astrocitos limpian la zona lesionada, ingiriendo y digiriendo los restos de las neuronas mediante fagocitosis. Además, los astrocitos proliferan

para llenar el vacío que ha dejado la lesión. Por otra parte, los astrocitos podrían tener un papel muy importante en la regeneración de las neuronas por el hecho de que liberan varios factores de crecimiento. (4)

La microglía son células pequeñas que se encuentran por todo el SNC. En comparación con los astrocitos y con los oligodendrocitos, éste tipo de célula es el más pequeño pero tienen funciones muy importantes como: Fagocitar desechos neuronales, protegen el SNC frente a microorganismos invasores e intervienen en los procesos de inflamación cerebral después de una lesión o daño.

Los oligodendrocitos representan aproximadamente el 70% de la glía neurotrofa, se encuentran únicamente en el SNC, tanto en la sustancia gris como en la blanca. Se relacionan con el soma y los axones neuronales por lo que se consideran glía neurotrofa y una de sus funciones principales es la formación de la capa de mielina de los axones del SNC: un solo oligodendrocito puede mielinizar diferentes segmentos de un axón, o bien puede tener diferentes prolongaciones, las cuales, a su vez, pueden formar segmentos de mielina de veinte a sesenta axones diferentes. Además, este tipo de célula tiene una función protectora sobre los axones no mielinizados, ya que los rodea y los mantiene fijos.

Se pueden distinguir dos tipos:

- Oligodendrocitos interfasciculares
- Oligodendrocitos satélites, tipo III o de Paladino

Las células ependimales son otro tipo de células gliales del sistema nervioso. Estas forman las paredes de los ventrículos en el cerebro y en el canal central de la médula espinal; se encuentran implicadas en la producción y movimiento del líquido cefalorraquídeo, en la formación de una capa limitante entre los compartimientos celulares del Sistema Nervioso central y el Sistema Nervioso Periférico, y en el intercambio de sustancias entre los dos compartimientos. (6)

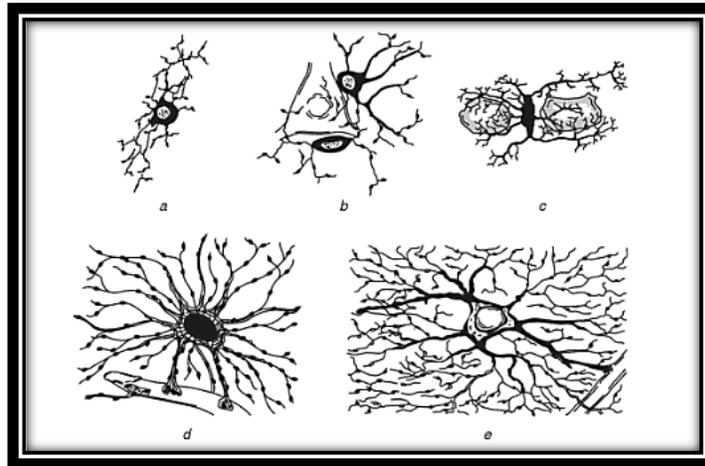


Figura 2.4: Tipos de células neuróglícas. a. Oligodendrocitos en la sustancia blanca; b. dos oligodendrocitos cerca de una célula nerviosa; c. astrocito fibroso con una o dos prolongaciones o pies hupadores sobre un vaso sanguíneo; d. astrocito protoplasmático con pie temrinal; e. microglía con prolongaciones que abrazan los cuerpos de dos neuronas. Fuente: tomada de (7).

2.1.3 Tumores. Generalidades

Las células del organismo, envían, reciben, interpretan y elaboran un conjunto de señales químicas extracelulares que forman parte de sus procesos y funciones vitales, las cuales, pueden ser afectadas por agentes externos o internos, en un intervalo de tiempo dado, rompiendo así con el equilibrio de la comunicación y de las funciones normales de las células. Así mismo, el proceso de formación de un tumor a partir de una célula implica la acumulación sucesiva de alteraciones genéticas durante el período de desarrollo, hasta que finalmente se hace visible o aparente. Las células, van adquiriendo modificaciones en su material genético, las cuales, les confieren ventajas de crecimiento o ventajas proliferativas (de división) frente a las células normales, originando como consecuencia un tumor o neoplasia en el organismo.

Las neoplasias son entonces, conjuntos de células o masas anormales de tejido que crecen y se dividen de forma incontrolada, excesiva, autónoma e irreversible, superando en cuanto a velocidad de crecimiento a los tejidos normales. Adicionalmente, los tumores poseen rasgos funcionales y morfológicos diferentes a los de sus células precursoras. Ésta proliferación descontrolada de células, persiste incluso después de la desaparición del estímulo que desencadenó esta serie de eventos. (8)

En las neoplasias, se pierde la capacidad de respuesta a los controles normales del crecimiento ya que las células tumorales continúan proliferando de forma indiferente, en apariencia, a las influencias reguladoras que controlan el crecimiento normal de las células. Sin embargo, es importante resaltar, que los tumores no son totalmente independientes, debido a que necesitan del huésped para nutrirse e irrigarse. Por ello, las células de tejido normal compiten con las neoplasias por elementos como nutrientes y espacio ya que todas necesitan satisfacer sus necesidades metabólicas.

Existen dos tipos de tumores: los tumores benignos y los tumores malignos. Los tumores benignos, no son invasivos, tienen características microscópicas y macroscópicas que no son graves, el tumor se encuentra bien localizado, es decir, suelen estar encapsulados y al crecer las células que lo conforman, no migran hacia otros tejidos; por lo tanto, se pueden extraer mediante extirpación quirúrgica puesto que no ha dado lugar a implantes secundarios.

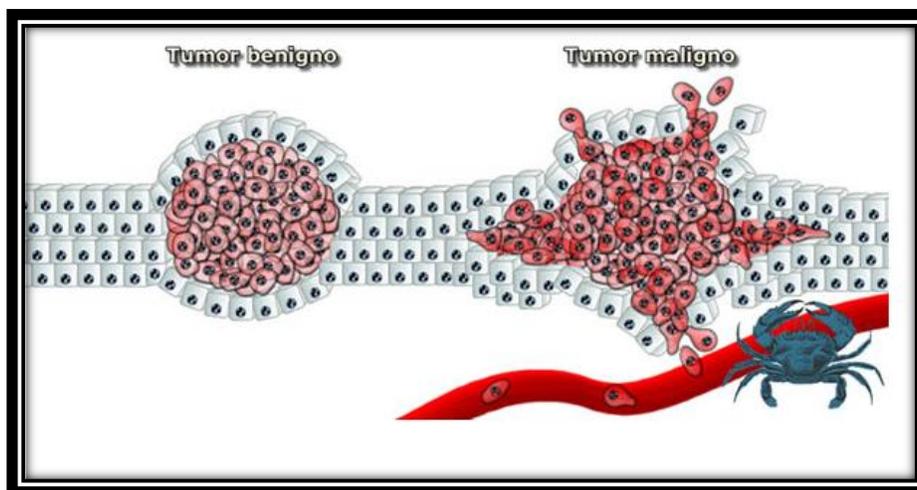


Figura 2.5: Ilustración de los dos tipos de tumores: benigno (figura de la izquierda) y maligno (figura de la derecha).

Sin embargo, los tumores malignos, tienen la capacidad de infiltrarse en estructuras adyacentes, presentan hiperproliferación, y al crecer, invaden y destruyen los tejidos de los alrededores, propagándose incluso a lugares lejanos al lugar de origen. Estos tumores, evaden la muerte celular programada o apoptosis, y se diseminan debido a que crean su propia red vascular y algunas células del tumor logran desprenderse de él y viajar por el torrente sanguíneo o por los vasos, linfáticos, depositándose en otros tejidos, dando lugar a implantes secundarios (metástasis) y ocasionando en muchos casos, la muerte del paciente (9). Una vez que un tumor maligno se ha metastatizado, se encuentra en varias parte del

organismo y en la mayoría de los casos no pueden ser detectados por los métodos clínicos debido a su tamaño, dificultando así los tratamientos y los esfuerzos para erradicar totalmente las células cancerígenas del cuerpo.

Cuando un tumor es detectable, ha adquirido ya un tamaño considerable, alrededor de 0,5cm de diámetro para su detección por rayos X, y 1 cm por palpación. Por lo tanto, el tumor está constituido por un gran número de células, 10^8 células aproximadamente. Además, se sabe que todas las células de un tumor benigno o maligno derivan de una sola célula, es decir, los tumores son monoclonales (concepto propuesto por el alemán Theodor Boveri cuando observó la similitud entre los tumores primarios y sus metástasis). La posibilidad alternativa de que los tumores provinieran de diversas células originales, y por lo tanto fueran policlonales, se ha descartado mediante análisis de marcadores genéticos en las células tumorales. Sin embargo, esto no significa que las células de un tumor sean genéticamente idénticas.

El proceso de formación de un tumor a partir de una célula implica necesariamente la acumulación sucesiva de alteraciones de los genes durante el período de crecimiento hasta que se hace aparente. Durante este tiempo, las células que han acumulado alteraciones o variaciones en su material genético y han desarrollado ventajas en cuanto a crecimiento, son seleccionadas y mayoritarias en la masa tumoral. De esta manera, el tumor se constituye de las células con características tales que, las hacen más competitivas frente a las células normales circundantes y con mayor capacidad proliferativa e invasiva (10) .

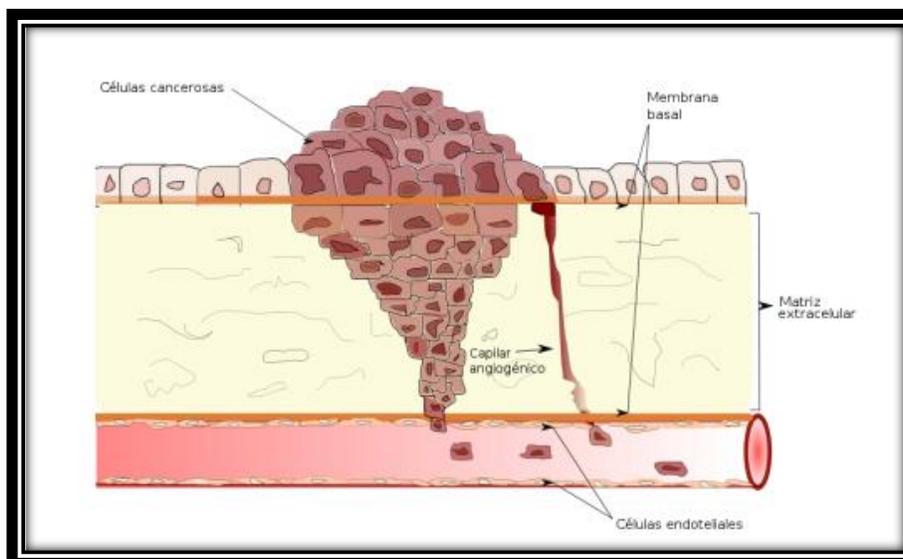


Figura 2.6: Tumor maligno. Las células del tumor atraviesan la membrana basal, la matriz extracelular y la apa de células endoteliales logrnado así penetrar un vaso sanguíneo o linfático, liberándose a la circulación. Fuente: tomado de (8).

A los tumores malignos también se les conoce como **cáncer**. En el siglo IV a.C., en los escritos hipocráticos se encuentran las primeras descripciones y el origen etimológico de la palabra cáncer. ...“En el Corpus Hippocraticum, colección de obras atribuidas a Hipócrates, se mencionan unas lesiones ulcerosas crónicas, algunas veces endurecidas, que se desarrollan progresivamente y sin control expandiéndose por los tejidos semeando las patas de un cangrejo, por lo que se denominó con la palabra griega *καρκίνος* (se lee karkinos) dándole un significado técnico a la palabra griega cangrejo que se escribe igual”... (11). De allí, el término pasa al latín como cáncer con ambos significados, el del animal y el de la úlcera maligna o cáncer en el sentido moderno. Sin embargo, no necesariamente, los médicos griegos hacían referencia a lo que hoy conocemos como cáncer a las lesiones que observaban, probablemente se referían solo a úlceras de difícil tratamiento.

En otro escrito de Hipócrates sobre las enfermedades de las mujeres, describe el cáncer de mama, usando también el término karkinos. Existen además otras palabras en el vocabulario médico griego que actualmente tienen relación con el cáncer: “la raíz *ΟΥΚΟΣ* o hinchazón (se lee oncos), fue utilizada en la antigüedad, no para describir algún tipo de lesión ulcerosa o cáncer, sino como la simple denominación de la hinchazón o edema, lo que luego en latín se traduciría como tumor”... (11). Celso (25 a.C.-50 d.C) lo incluye en su obra “De re medica libri octo” (sobre la medicina) como uno de los cinco signos clásicos de la inflamación. Posteriormente, hacia mediados del siglo XIX surge a partir de esta palabra griega, un neologismo: oncología; como el estudio de los tumores (11).

Como se explicó anteriormente, las células malignas van perdiendo los mecanismos de control (en cuanto a muerte programa, replicación, entre otros). La causa se ha

encontrado en los genes; los oncogenes son los genes estimuladores de acción dominante que causan cáncer. Se conocen 3 tipos de genes involucrados en la aparición del cáncer: los **proto-oncogenes**, que son responsables de las funciones normales básicas en las células sanas, pero mutados, se transforman en oncogenes que contribuyen al desarrollo del cáncer; los **genes supresores de tumor**, los cuales antes de la mutación controlan la división celular inhibiendo la proliferación excesiva; y los **genes mutadores**. (12).

Existen factores endógenos y exógenos que posibilitan la aparición del cáncer o carcinogénesis; citaremos algunos ejemplos: respecto a los factores endógenos, si el gen p53 es inactivo de la célula presentará mayor riesgo de acumular mutaciones en varios genes, incluyendo los relevantes para la proliferación y transformación maligna, ya que este gen se encarga de interrumpir el ciclo celular si la célula sufre algún daño genético para ser reparado antes de la duplicación celular (replicación del ADN), y si, la lesión no puede ser reparada, p53 desencadena la apoptosis o muerte celular programada.

Los factores mutágenos exógenos se subdividen en físicos, químicos y biológicos. Los dos primeros, pueden dividirse a su vez en naturales y artificiales. Un agente físico natural puede ser la radiación cósmica y podría ser de importancia para las tripulaciones de vuelos intercontinentales. Los agentes físicos derivados de la manipulación humana son las armas nucleares y la radiación iatrogénica de algunas aplicaciones médicas. Agentes químicos naturales con actividad mutágena se han encontrado en varios alimentos comunes como el chocolate, champiñones o patatas, afortunadamente en concentraciones muy pequeñas. De todos los grupos de agentes carcinógenos, el más conocido es el que contiene los agentes sintetizados químicamente u obtenidos a partir de fabricación industrial. Entre ellos están los policlorobifenilos (PCB), DDT y compuestos alquilantes.

Finalmente, en el grupo de agentes biológicos se encuentran los virus. Estos organismos pueden producir tumores integrándose en regiones del ADN celular, donde se localizan los protooncogenes; ejemplo de estos agentes es el virus del papiloma humano VPH y la Hepatitis. (13)

La angiogénesis tumoral consiste en una serie de pasos consecutivos para la formación de nuevos vasos que suministran sangre y nutrientes a la masa tumoral. Por lo tanto, este proceso es fundamental para el crecimiento del propio tumor y para el desarrollo de metástasis a distancia (diseminación hematogéna). Las células neoplásicas son capaces de secretar sustancias con actividad angiogénica. Cuando estos factores de crecimiento se unen a sus receptores específicos presentes en las células endoteliales, se favorece la proliferación, migración e invasión de las células endoteliales, con la consiguiente formación de los capilares sanguíneos (14). En los tumores cancerosos se conocen tres etapas o estados (8): fase avascular, vascular y metastásico. Un tumor en la fase avascular, es un tumor que se

desarrolla en ausencia de vasos sanguíneos. En general está aceptado que ningún tumor sólido puede crecer por encima de un tamaño crítico de 1-2mm o más de 10 millones de células sin un aporte vascular adecuado (14).

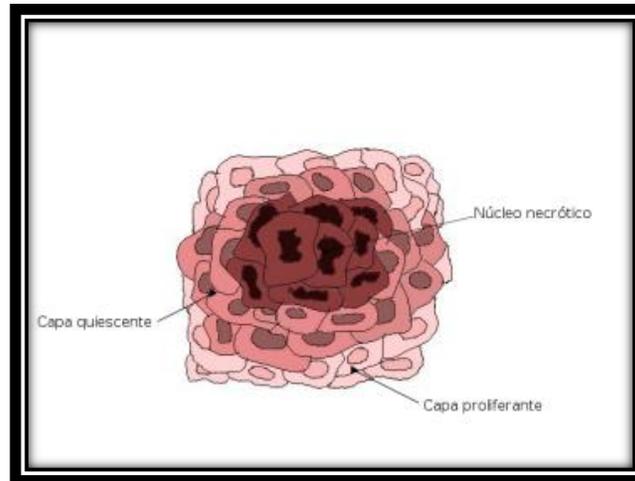


Figura 2.7 Capas del tumor avascular. El tumor recibe nutrientes por transporte difusivo; al aumentar su tamaño, los nutrientes no son suficientes para abastecer las necesidades de todas las células que lo conforman y se forman 3 capas o regiones: núcleo necrótico (no llegan suficientes nutrientes a esta región y las células mueren), capa quiescente y capa proliferante.

Los tumores avasculares obtienen sus nutrientes y se deshacen de los desechos provenientes de su metabolismo por medio del transporte difusivo. El transporte difusivo consiste en que los solutos más concentrados en la sangre se mueven a favor de un gradiente de concentración, debido a que las partículas dentro de una solución están siempre en movimiento y tienden a una distribución uniforme en todo el volumen. Entonces, cuando el tumor es pequeño, este proceso es suficiente para que a todas las células les llegue alimento. En esta etapa, el tumor crece exponencialmente ya que no hay competencia por los recursos del medio (15), pero a medida que la masa tumoral crece, el oxígeno y demás nutrientes son absorbidos por las capas más externas y el proceso difusivo no es suficiente para abastecer de estas sustancias a las células de las capas más internas del tumor. Como consecuencia, se forman tres regiones bien diferenciadas como se ilustra en la figura 2.7: el núcleo necrótico formado por células muertas como consecuencia de la escasez de oxígeno y nutrientes; un conjunto de células inactivas con tendencia a diferenciarse; y una capa externa de células en proliferación.

El centro necrótico/apoptótico aparece en tumores avasculares con diámetro mayor de 500µm. La capa central e intermedia constituye un microambiente hostil en el cual, existe

menor cantidad de nutrientes y oxígeno (zonas hipóxicas) y en general, las capas de los tumores avasculares de más de 1mm de diámetro, contienen aproximadamente un centro necrótico de 50-70% del total, una capa quiescente de 25-45% y una capa externa proliferante de 5-10%. Es importante resaltar que las células intermedias que sufren hipoxia, pero no a niveles letales, adquieren una mayor resistencia a la radiación y a las drogas (15).

Algunos de estos pequeños tumores en fase avascular, conseguirán pasar a la segunda fase (fase vascular). Es bien conocido la importancia del riego sanguíneo para el crecimiento tumoral, el cual como se ha descrito en esta sección, aporta el oxígeno, los nutrientes y los factores de crecimiento necesarios para que las células tumorales puedan crecer y multiplicarse, removiendo a su vez del lecho tumoral los catabolitos producidos por estas células. Entonces, el crecimiento de los tumores más allá de 1-2mm requiere los aportes del riego sanguíneo y por ello, inician el proceso de angiogénesis. Esta teoría fue originalmente formulada por Judah Folkman en 1971 (16) y ha impulsado el estudio de la angiogénesis en el área oncológica en las últimas dos décadas. “Folkman observó que los tumores se desarrollaban hasta alcanzar un tamaño de $1-2mm^3$, a partir del cual se estabilizaban y detenían su crecimiento. La proliferación activa de células tumorales, que habitualmente acompañaba el crecimiento inicial de los tumores, se equilibraba con el proceso de muerte celular producido por el alejamiento del aporte sanguíneo de las células tumorales” (17). Entonces, las zonas necróticas centrales es signo de estadios preangiogénicos en los tumores malignos.

Inicialmente, la hipótesis de Folkman, de que el crecimiento tumoral depende de la red vascular que genera el mismo tumor y por lo cual, al inhibir este proceso (angiogénesis) se podría combatir el cáncer no fue aceptada por la comunidad científica. Folkman y colaboradores continuaron con sus investigaciones y experimentos para demostrar la veracidad de la hipótesis; uno de ellos consistió en injertar un tumor en la córnea de los ratones para observar la respuesta de los vasos sanguíneos de los alrededores. Diez años más tarde, la comunidad científica empezó a darle credibilidad a las hipótesis de Folkman, debido a que él fue el primero en aislar una proteína segregada por el tumor que estimula el desarrollo de una red vascular, que proviene de los vasos sanguíneos que se encuentran cerca, alcanzando en tumor (8).

La angiogénesis tumoral consta de varios procesos: la remodelación de la membrana que rodea los vasos existentes por degradación proteolítica, la proliferación de las células endoteliales, y finalmente, la migración de éstas formando nuevos capilares en dirección a la masa tumoral, tal como se ilustra en la figura 2.8. Las células endoteliales, son las responsables de formar las paredes de los vasos, tienen una vida muy larga, con una capacidad proliferativa muy reducida. Las nuevas células endoteliales dejan de proliferar paulatinamente y se diferencian cambiando su morfología y adheriéndose unas a otras para formar el nuevo capilar.

La tercera etapa, corresponde a la etapa de metástasis tumoral. Sin la cercanía de vasos sanguíneos, las células tumorales no sólo pueden morir por la ausencia de nutrientes y por la falta de eliminación de anhídrido carbónico, ácido láctico y otras sustancias de desecho, no pueden diseminarse.

Una vez que el tumor está cerca de los vasos, las células tumorales deben atravesar sus paredes para acceder a la circulación sanguínea o linfática, que, en todo caso, están conectadas entre sí. Durante éste proceso, las células deben soportar deformaciones que dependerán de la rigidez de las paredes del vaso.

Al atravesar las paredes del vaso, las células tumorales pueden viajar por el organismo a través del torrente sanguíneo (generalmente los sarcomas) o en el linfático (los carcinomas). Sin embargo, en primer lugar, deben sobrevivir al ataque del sistema inmune; después, adherirse a la pared de los vasos y, finalmente, extravasarse hacia los tejidos. Se ha estimado que menos del 0,05% de las células tumorales consiguen alcanzar la circulación sanguínea o linfática (10).

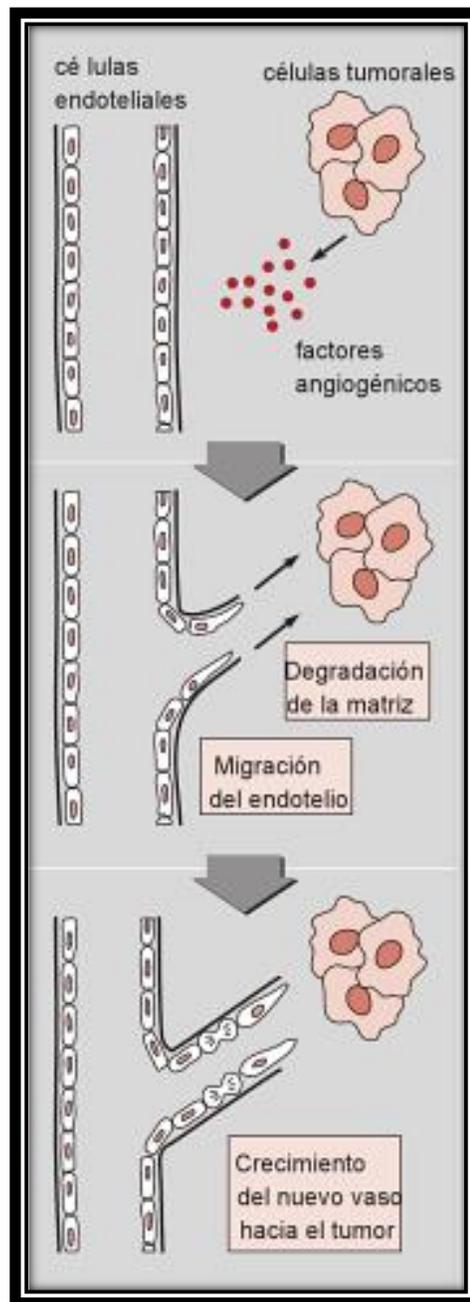


Figura2. 8. Angiogénesis. Fuente: tomado de (10).

Es conocido que las células de cada tipo de tumor tienen una tendencia a formar metástasis en órganos específicos (se desconoce realmente, a qué factores se atribuyen éstas preferencias). En general, los carcinomas de mama lo hacen en hueso o cerebro, y a veces en hígado; los melanomas preferentemente forman tumores secundarios en el hígado. “Existen dos hipótesis para explicar este hecho: La primera, conocida como *seed and soil* (semilla y suelo) fue propuesta por Stephen Paget en 1889, y propone que cada célula tumoral se establece allí donde encuentra un microambiente adecuado a sus capacidades y posibilidades de proliferar”... (10); “La segunda hipótesis llamada *mecánica*, fue planteada cuarenta años más tarde por James Ewing y propone que la preferencia de un tejido para alojar el crecimiento de metástasis depende del número de células tumorales que llegar por la circulación sanguínea según su localización y anatomía. De acuerdo con ello, las células tumorales formarán metástasis en el primer microcapilar adecuado en el que queden atrapadas” (10). Sin embargo, el establecimiento de una o más células tumorales en cierto lugar u órgano, no implica que allí se vaya a desarrollar una metástasis. Estas células pueden quedar latentes debido a que las condiciones no son las adecuadas para su proliferación o incluso entrar en apoptosis. Será su capacidad proliferativa e invasiva, la composición de la matriz extracelular y su capacidad de respuesta a los factores de crecimiento y a los factores angiogénicos tisulares lo que determine la formación de tumores secundarios. A su vez, sí las células tumorales llegan al órgano, sobreviven en las condiciones del entorno, se adhieren a través de moléculas de adhesión, atraviesan su endotelio por medio de la acción de enzimas y penetran en él, forman un pequeño conglomerado de células llamado micrometástasis, las cuales pueden proliferar (como la célula madre de la cual provienen), logrando colonizar este nuevo tejido. A este nuevo tumor se le conoce como **tumor secundario** o **metástasis** (8), el cual se ilustra en la figura 2.9.

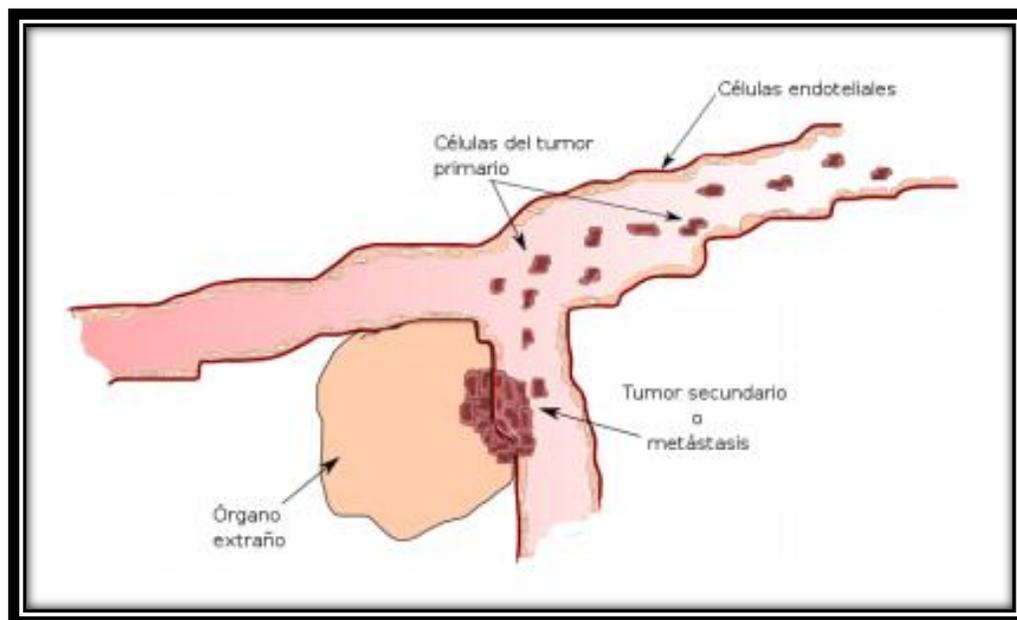


Figura 2.9. Metástasis. Fuente: tomado de (8).

2.1.4 Tumores del Sistema Nervioso Central

Gliomas

Los tumores del Sistema Nervioso Central han sido un tema de gran actualidad en los últimos años de innumerables investigaciones. Además, los grandes adelantos en la tecnología han llevado a mejores condiciones diagnósticas y de tratamiento.

Según Luis G. Capote Negrín, Médico Cirujano Oncólogo y Epidemiólogo y Coordinador del Registro de Cáncer del Programa de Oncología del Ministerio del Poder Popular para la Salud, el cáncer constituye en Venezuela una de las más frecuentes causas de enfermedad o muerte, ocupando la segunda posición en la mortalidad general, superada por las enfermedades del corazón. El porcentaje de incidencia es tal, que una de cada 4 personas, si alcanza los 74 años, será afectada por algún tipo de cáncer y una de cada 7 tiene riesgo de fallecer por el mismo motivo. En la tabla 1, se especifican las primeras causas de mortalidad en ambos géneros en Venezuela para el año 2005 (la recopilación de datos epidemiológicos descriptivos, disponibles en Venezuela, se refiere a datos hasta el año 2005 (18)) y en la tabla 2, las diez primeras causas de mortalidad por cáncer en Venezuela, año 2005:

N	Causa de Muerte	Mortalidad	Porcentaje (%)
1	Enfermedades del Corazón	24353	20,71
2	Cáncer	18155	14,93
3	Enfermedades Cerebrovasculares	8695	7,40
4	Suicidios y Homicidios	8614	7,31
5	Accidentes de todo tipo	8471	7,19
6	Otras Causas	49543	42,65
	Total	117831	100

Tabla 1: Primeras 5 causas de mortalidad en ambos géneros, en Venezuela, para el año 2005. Fuente: tomado de (19)

Varones	N° Casos	Mujeres	N° Casos	Ambos Géneros	N° Casos
Próstata	1766	Cuello uterino y ut. N.E.	1612	Bronquios y pulmones	2668
Bronquios y pulmones	1647	Glándula mamaria	1425	Próstata	1766
Estómago	1076	Bronquios y pulmones	1021	Estómago	1744
Colon, recto y ano	578	Estómago	668	Cuello uterino y ut. N.E.	1612
Leucemias	422	Colon, recto y ano	592	Glándula mamaria	1425
Hígado	356	Ovario	362	Colon, recto y ano	1170
Páncreas	335	Páncreas	352	Leucemias	774
Linfoma de Hodgkin	299	Hígado	351	Hígado	705
Laringe	274	Linfoma no Hodgkin	349	Páncreas	686
Encéfalo y Otros (S.N.C.)	208		237	Linfoma no Hodgkin	530
Total	9.085	total	9.070	total	18.155

Tabla 2: Diez primeras causas de mortalidad por cáncer. Venezuela 2005. Fuente: tomado de (20).

En la figura 2.10 y 2.11 se muestra la incidencia de cáncer en hombres y mujeres, respectivamente, en Venezuela en el año 2005. Como se ilustra, no todas las localizaciones de cáncer ocurren con la misma frecuencia. Según los datos estadísticos publicados en el Anuario Epidemiológico de 2005 y los datos de morbilidad del Registro Central de Cáncer, del Programa de Oncología del Ministerio del Poder Popular para la Salud, el cáncer de próstata es el más frecuente en la población masculina, con una incidencia estimada de 4.408 casos anuales y en cuanto al género femenino, los cánceres más comunes son de cuello uterino (3.685 casos) y glándula mamaria (3.549 casos) (20).



Figura 2.10. Frecuencia del Cáncer en Venezuela. Estadística de cáncer en Hombres 2007. Fuente: tomado de (21).



Figura 2.11. Frecuencia del Cáncer en Venezuela. Estadística de cáncer en mujeres 2007. Fuente: tomado de (21).

Localización	Total	Tasa cruda	Tasa específica	Tasa acumulativa (74 años)	%
Bronquios y pulmones	2668	9,91	13,33	1,52	14,70
Próstata	1766	13,23	18,47	1,58	9,73
Estómago	1744	6,48	8,67	0,93	9,61
Cuello uterino y útero no esp.	1612	11,88	14,28	1,50	8,88
Glándula mamaria	1441	5,35	6,71	0,71	7,94
Colon, recto y ano	1170	4,35	5,74	0,58	6,44
Leucemias	774	2,88	3,23	0,28	4,26
Hígado	705	2,62	3,51	0,36	3,88
Páncreas	686	2,55	3,45	0,38	3,78
Linfoma no Hodgkin	536	1,99	2,49	0,26	2,95
Encéfalo, meninges y otros SNC	405	1,50	1,84	0,19	2,23
Ovarios	362	2,67	3,41	0,39	1,99
Resto de localizaciones	4286	16,92	22,05	2,34	23,61
Total	18155	67,45	87,81	9,15	100

Tabla 3: Mortalidad por cáncer. Venezuela 2005. Tasas crudas por 100.000 habitantes o 100.000 varones o mujeres para tasas específicas. Fuente: tomado de (20).

Como se puede observar en la tabla 3, podemos decir que los cánceres del SNC en el año 2005, corresponden al 2,23% de todos los tipos de cánceres en Venezuela.

Los tumores primarios se pueden derivar de cualquier célula normal que constituya el SNC o pueden ser lesiones no neoplásicas pero siempre condiciones tumorales que se deriven de tejidos normales. Pueden derivarse de tejidos embriológicamente mal desarrollados.

Los tumores cerebrales primarios representan el 85% de los tumores del sistema nervioso central y están representados mayoritariamente por los **gliomas**. El otro 15% está constituido por tumores de la médula espinal, con una distribución histológica diferente, ya que en esta localización los subtipos más frecuentes son el schwannoma, el meningioma y el ependinoma.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) los subtipos histológicos más frecuentes en el cerebro son: Glioblastomas multiforme, Astrocitoma anaplásico, Oligodendroglioma, Ependinoma, Astrocitoma de bajo grado, Meningiomas y otros tumores

mesenquimales, Adenomas pituitarios, Schwannoma, Linfoma cerebral primario, Meduloblastoma, tumores neuronales, Crancofaringioma, tumores germinales, entre otros tumores; en el orden especificado (22).

Los Gliomas comprenden desde tumores de bajo grado hasta tumores altamente malignos, siendo frecuente que estos últimos sean consecuencia de la progresión de los anteriores. A pesar de los grandes esfuerzos en el estudio y comprensión de estos tumores, son pocos los avances que se han realizado en el diagnóstico precoz y en el tratamiento eficaz de los mismos. Se desconocen las células de las que se originan los gliomas. Aunque se ha postulado que los astrocitomas derivan de los astrocitos y los oligodendrogliomas de los oligodendrocitos, no existen evidencias de que estas células proliferen en el cerebro adulto. Estudios recientes en modelos animales y en gliomas humanos han abierto la posibilidad de que los gliomas deriven de células progenitoras neurales (23). Sin embargo, usaremos la notación y la clasificación de la OMS de los gliomas en este trabajo (ver tabla 4) ya que es aceptada universalmente en la actualidad (esta clasificación está organizada tanto en relación al origen celular como con la región anatómica donde se origina). En general, los Gliomas representan entre el 65 y el 80% de todos los tumores cerebrales primarios y pueden derivar de tres tipos de células gliales: astrocitos, células ependimarias y oligodendrocitos.

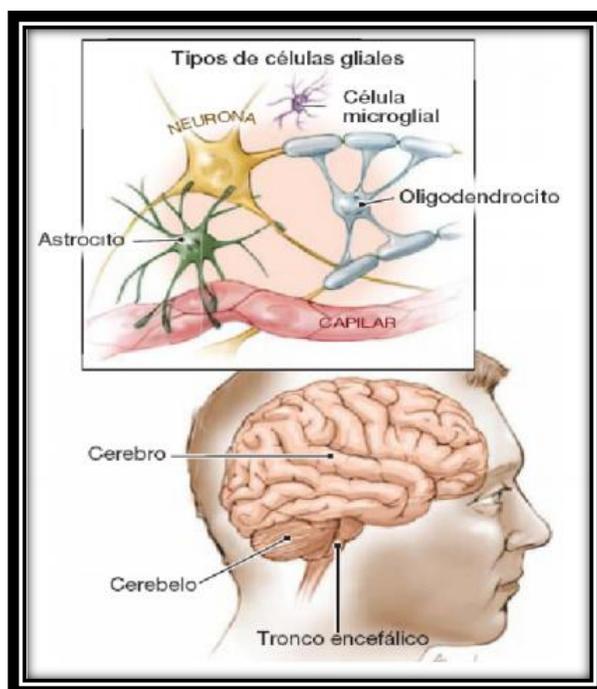


Figura2. 12: Tipos de células gliales. Fuente: tomado de (19).

- I. *Tumores de tejido Neuroepitelial*
 - A. *Tumores Astrocíticos*
 - 1. *Astrocitoma*
 - a. *Fibrilar*
 - b. *Gemistocítico*
 - 2. *Astrocitoma Pilocítico*
 - 3. *Astrocitoma Subependimario de células gigantes (esclerosis tuberosa)*
 - 4. *Astroblastoma*
 - 5. *Astrocitoma anaplásico (maligno)*
 - B. *Tumores de Oligodendroglía*
 - 1. *Oligo-dendrogloma*
 - 2. *Oligo-astrocitoma (mixto)*
 - 3. *Oligo-dendrogloma anaplásico (maligno)*
 - C. *Tumores Ependimarios y de los Plexos Coroides*
 - 1. *Ependinoma*
 - a. *Mixopapilar*
 - b. *Papilar*
 - c. *Subependinoma*
 - 2. *Ependinoma anaplásico (maligno)*
 - 3. *Papiloma Plexos Coroides*
 - 4. *Papiloma anaplásico Plexos Coroides (maligno)*
 - D. *Tumores Células Pineales*
 - 1. *Pineocitoma (Pinealocitoma)*
 - 2. *Pineoblastomas (Pineablastomas)*
 - E. *Tumores Neuronales*
 - 1. *Gangliocitoma*
 - 2. *Ganglioglioma*
 - 3. *Ganglioneuroblastoma*
 - 4. *Gangliocitoma y Ganglioma Anaplásico (malignos)*
 - 5. *Neuroblastoma*
 - F. *Tumores Embrionarios y Poco Diferenciados*
 - 1. *Glioblastoma*
 - a. *Glioblastoma Sarcomatoso*
 - b. *Glioblastomas células gigantes*
 - 2. *Méduloblastomas*
 - a. *Méduloblastomas Desmoplásico*
 - b. *Médulomioblastoma*
 - 3. *Meduloepitelioma*
 - 4. *Espongioblastoma Polar Primitivo*
 - 5. *Gliomatosis Cerebral*
- II. *Tumores de la vaina de los nervios*
 - A. *Neurilemoma (Schwanoma-Neurinoma)*
 - B. *Neurilemoma (Schwanoma-Neurinoma) Anaplásico (maligno)*
 - C. *Neurofibroma*
 - D. *Neurifibroma Anaplásico (maligno)*
- III. *Tumores de las meninges y tejidos afines*

- A. *Meningioma*
- B. *Sarcoma Meníngeo*
- C. *Tumores Xantomatosos*
- D. *Tumores Melanóticos Primarios*
- E. *Otros*
- IV. *Linfomas Malignos Primarios*
- V. *Tumores de los vasos sanguíneos*
 - A. *Hemangioblastoma*
 - B. *Sarcoma Monstrocelular*
- VI. *Tumores células germinales*
 - A. *Germinoma*
 - B. *Carcinoma Embrionario*
 - C. *Coriocarcinoma*
 - D. *Teratoma*
- VII. *Tumores malformativos y lesiones pseudotumorales*
 - A. *Craniofaringioma*
 - B. *Quiste de la Bolsa de Rahke*
 - C. *Quiste Epidermoide*
 - D. *Quiste Dermoide*
 - E. *Quiste Coloide III Ventrículo*
 - F. *Quiste Enterogéneo*
 - G. *Otros Quistes*
 - H. *Lipoma*
 - I. *Coristoma*
 - J. *Hamartoma Hipotalámico*
 - K. *Heterotopía Glial Nasal*
- VIII. *Tumores Lóbulo Anterior de la Hipófisis*
 - A. *Adenomas Pituitarios*
 - B. *Adenocarcinoma Pituitario*
- IX. *Extensiones locales de Tumores Regionales*
 - A. *Glomus Yagular*
 - B. *Cordoma*
 - C. *Condroma*
 - D. *Condrosarcoma*
 - E. *Neuroblastoma Olfatorio*
 - F. *Cilindroma*
 - G. *Otros*
- X. *Tumores Metastasicos*
- XI. *Tumores no clasificados*

Tabla 4: Clasificación de tumores SNC. Organización Mundial de la Salud (OMS). Fuente: tomado de (24).

En este trabajo sólo se describirán algunos tumores de tejido Neuroepitelial (ver tabla 4) o específicamente, los tumores provenientes de las células gliales (ver figura 2.12) y los meningiomas de acuerdo con los objetivos de esta investigación.

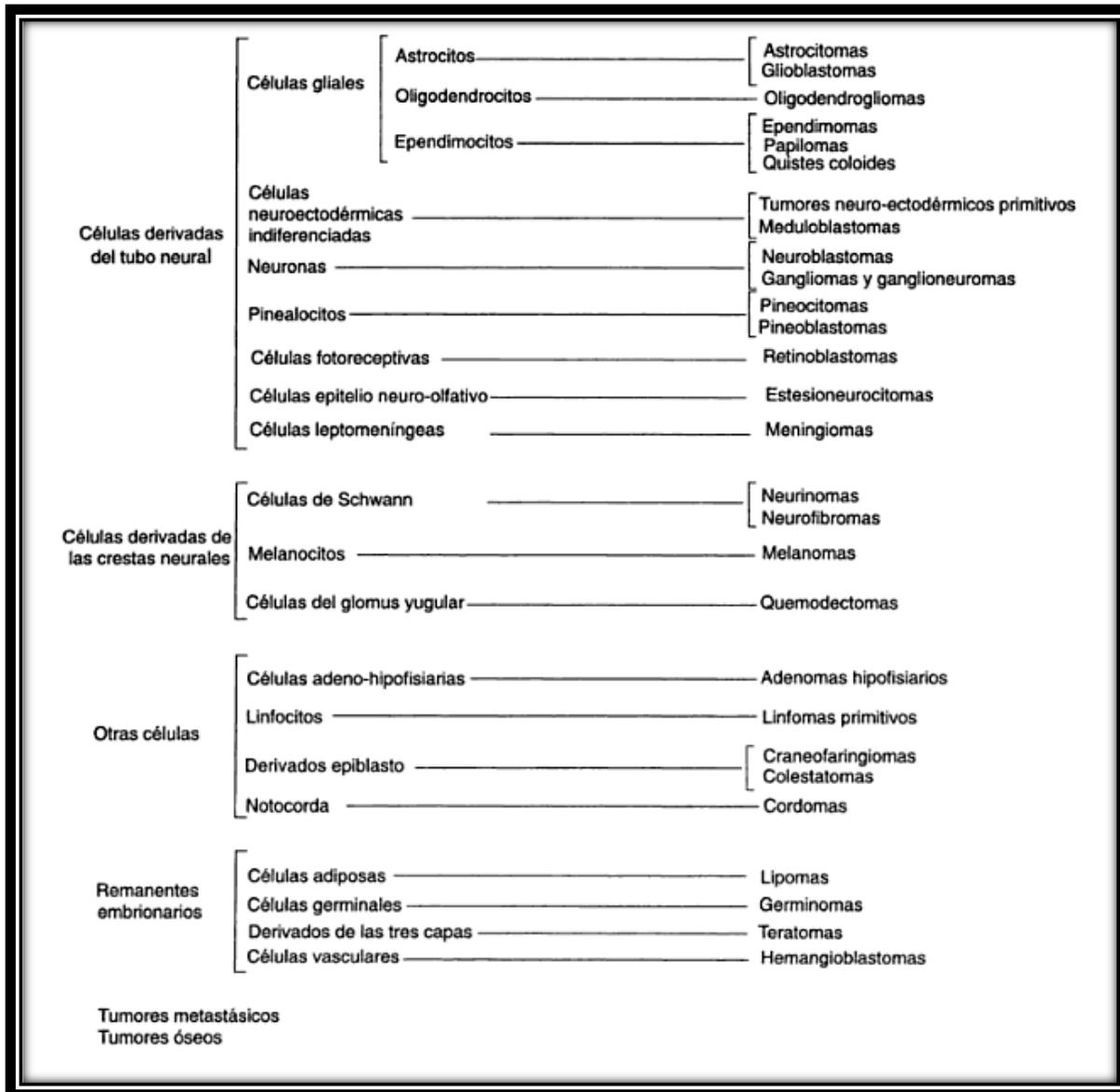


Figura 2.13: Citogénesis tumoral del Sistema Nervioso Central. Fuente: tomado de (25).

Los gliomas son tumores difusos y altamente invasivos. El pronóstico del paciente, depende de múltiples factores, incluyendo el tipo histológico y el grado de malignidad, la edad del paciente y el nivel de funcionamiento neurológico. Los gliomas consisten de células móviles que pueden migrar y proliferar. De hecho, la alta invasividad mencionada, hace casi imposible definir la tasa de crecimiento del tumor como un tiempo de duplicación del volumen clásico del mismo (los límites de la masa tumoral pueden estar o no, bien establecidos, pero a su vez pueden haber células malignas en el tejido normal circundante, por ello se dice que son altamente difusivos) (26).

Otra característica importante de los tumores malignos cerebrales (ejemplo: Glioblastoma multiforme), es que rara vez metastatizan fuera del SNC (característica que diferencia a los tumores malignos cerebrales de otros tumores invasivos). Infiltran el cerebro y algunos se diseminan a lo largo de las vías del Líquido Cefalorraquídeo causando obstrucción e hidrocefalia, es decir, son invasivos a nivel local (27). Esta característica podría deberse a la obstrucción de la barrera hematoencefálica, en algunos casos, o a las dificultades que encuentran estas células para implantarse fuera del espacio meníngeo. También es probable que, al estar recluidas las células en un “santuario inmunológico”, como es el SNC, no sean reconocidas como células propias cuando abandonan su localización y, por lo tanto, sean aniquiladas por el propio individuo como si fueran células extrañas (28).

Es importante mencionar que hay tumores cerebrales potencialmente malignos y, por lo tanto, es necesario diferenciar entre una malignidad celular y una malignidad biológica.

La malignidad celular es aquella determinada por la morfología celular, los cambios nucleares, la celularidad, la mitosis, la necrosis, la vascularidad y el carácter invasivo del tumor o de la lesión. La malignidad biológica, es la probabilidad que tiene un tumor de causar la muerte del paciente basándose en la localización y en el desarrollo de hipertensión endocraneana, edema cerebral y compresión de estructuras vitales. En consecuencia, existen tumores malignos desde el punto de vista celular y biológico como por ejemplo un glioma, y tumores celulares benignos pero biológicamente malignos como por ejemplo un meningioma.

Adicionalmente, existen tumores mixtos. Esto significa que un tumor puede tener diferentes grados de celularidad en diferentes partes de la lesión. Por ejemplo, un astrocitoma puede tener áreas que correspondan a un Grado III o IV y también áreas con un Grado I o II (se describirán los grados de malignidad de acuerdo a la clasificación de la OMS en la tabla 5) (24).

Se han planteado diferentes etiologías en relación a los tumores del SNC, entre ellos están: factores virales, genéticos, traumáticos, químicos, hormonales, por radiación y otros. Estos factores serán descritos de forma general a continuación:

Factores Genéticos

Está demostrado que algunas facomatosis (cuadro de enfermedades neurocutáneas, de base genética) como la neurofibromatosis se acompañan de tumores del SNC. La esclerosis tuberosa, puede presentar tumoraciones intracerebrales o intraventriculares. La enfermedad de Lindau se asocia con hemangioblastoma, entre otros casos. Los padecimientos mencionados se expresan por trastornos genéticos de diferentes tipos, algunos dominantes y otros recesivos.

Virus

No se ha demostrado la evidencia etiológica de los virus en los tumores del SNC en el hombre; sin embargo, se ha demostrado que virus inoculados en el cerebro de algunos animales desarrollan tumores similares a astrocitomas.

Químicos

Del 80 al 90% de cualquier tipo de cáncer en el hombre son producidos por sustancias químicas, pero esto no está totalmente establecido en relación a los tumores del SNC. Sin embargo, se ha observado mayor incidencia de estos tumores cerebrales en los trabajadores de la industria del hule, de las refinerías de petróleo y en los trabajadores del campo.

Radiación

La radiación ha sido señalada como un factor que produce algunos tumores cerebrales. Por ejemplo, sólo Way y Munk y colaboradores, han reportado sarcomas y meningiomas después de exponerse a radiación (22).

Factores Hormonales

Por ejemplo, los meningiomas y los schwannomas se ven más frecuentemente en las mujeres. Por otra parte, los meningiomas pueden crecer rápidamente durante el embarazo. En estos tumores, se ha demostrado la presencia de un receptor estrogénico ligado a proteínas en el citoplasma de las células. Por su parte, en el hombre, hay mayor tendencia a desarrollar glioblastomas, pinialomas, meduloblastomas y hemangioblastomas (22).

Como se ilustra en la figura 12, los gliomas son tumores cerebrales, cuyo origen se encuentra en las células gliales. Se clasifican de acuerdo a las células que más se asemejan en:

- Ependinomas
- Astrocitomas y Glioblastomas Multiformes
- Oligodendrogliomas

A continuación se explican algunos de ellos:

Ependinomas

Los Ependinomas suelen localizarse cerca del sistema ventricular ependimario, como el canal de la médula espinal. Representan aproximadamente el 20% de los tumores

cerebrales y mayoritariamente su histología es benigna aunque pueden ocasionar morbilidad si no son resecados completamente o en los casos de histologías más agresivas. En los primeros 20 años de la vida suelen aparecer cerca del cuarto ventrículo y constituyen del 5 al 10% de los tumores cerebrales primarios en este grupo de edades. En adultos, la localización más frecuente es la médula espinal; en esta localización los tumores suelen formar parte de una neurofibromatosis tipo 2. Los ependinomas suelen introducirse en los ventrículos, por lo que se diseminan con frecuencia vía Líquido Cefalorraquídeo. Se diagnostican con frecuencia en mujeres en edades comprendidas entre 50 y 80 años y hasta un 10% de los pacientes se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico (22).

Tumores astrocíticos

Son los gliomas más frecuentes. Representan un grupo amplio de neoplasias que se diferencian por su localización anatómica en el SNC, distribución por edad y género, potencial de crecimiento, tendencia a la progresión y curso clínico. Como se observa en la tabla 4, la clasificación actual de la OMS reconoce los astrocitomas de bajo grado, los astrocitomas anaplásicos y los glioblastomas multiformes. De manera más detallada, se clasifican los tumores astrocíticos en la siguiente tabla (tabla 5).

Tipo de Tumor	Grado de la OMS
Astrocitoma difuso	II
Astrocitoma fibrilar	
Astrocitoma protoplásmico	
Astrocitoma gemistocítico	
Astrocitoma anaplásico	III
Glioblastoma	IV
Glioblastoma de células gigantes	
Gliosarcoma	
Astrocitoma pilocítico	I
Xantoastrocitoma pleomórfico	II
Astrocitoma subependimario de células gigantes	
Tumores gliales de origen incierto	I
Astroblastoma	
Gliomatosis cerebro	III
Glioma Cordoide del 3er ventrículo	II
Tumor mixto neuronal-glial	
Astrocitoma infantil desmoplásico	I

Tabla 5. Clasificación y graduación de los tumores astrocíticos. Fuente: tomado de (29).

A continuación se caracterizarán algunos tumores astrocíticos de forma muy general:

Astrocitoma Difuso

Es un tumor astrocitario con alto grado de diferenciación celular, crecimiento lento e infiltración difusa de las estructuras cerebrales circundantes (de allí radica su nombre). Suelen afectar a adultos jóvenes, en edades comprendidas entre 20 y 45 años y tienen tendencia a la progresión maligna hacia astrocitomas anaplásicos y glioblastomas (caracterizados más adelante).

Macroscópicamente no son bien delimitados, provocan distorsiones de las estructuras anatómicas invadidas, pero no su destrucción. Se encuentran en sustancia gris y en sustancia blanca histológicamente, puede hacer gran variabilidad entre unos tumores y otros e incluso entre unas zonas y otras de una misma lesión.

Los astrocitomas difusos, tal como se muestra en la tabla 5, se dividen en 3 grupos en función del tipo de célula mayoritaria, como se describen brevemente a continuación:

Astrocitoma Fibrilar

Es la más frecuente de los astrocitomas difusos y está compuesta predominantemente por astrocitos tumorales de hábito fibrilar.

Astrocitoma Protoplasmático

Es una tumoración poco frecuente constituída fundamentalmente por astrocitos de cuerpo celular pequeño y procesos con bajo contenido de filamentos gliales.

Astrocitoma Gemistocítico

Es un tumor constituido predominantemente por células gemistocíticas que deben representar más del 20% de los astrocitos tumorales.

Astrocitoma Anaplásico

Es un astrocitoma difuso e infiltrante con anaplasia focal o amplia y gran potencial proliferativo. Generalmente, se origina a partir de astrocitomas de bajo grado, aunque también puede diagnosticarse como tal, sin la existencia de evidencia de una lesión precursora. Presenta tendencia a progresar hacia glioblastoma multiforme.

Difícilmente se diferencia de un astrocitoma difuso grado II. Tiende a infiltrar sin destrucción tisular y suele inducir engrosamiento de las estructuras invadidas. Suele mostrar áreas de granulación y tiene una consistencia más blanda.

Glioblastoma

Es el tumor astrocítico más maligno y está constituido por células astrocitarias neoplásicas pobremente diferenciadas. Pueden desarrollarse a partir de un astrocitoma difuso grado II o de un astrocitoma anaplásico (grado III); en este caso, estaríamos en

presencia de un astrocitoma secundario, sin embargo, con mayor frecuencia aparece tras una historia clínica de corto tiempo de duración, sin evidencia de una lesión precursora menos maligna (glioblastoma primario). Los glioblastomas corresponden al grado IV de la OMS como se observa en la tabla 5.

Los glioblastomas se encuentran escasamente delimitados del parénquima cerebral adyacente. La superficie de corte presenta variaciones en cuanto a la coloración así como zonas de hemorragia de variada cronología. La necrosis de estos tumores puede ocupar amplias áreas de la masa tumoral, presenta intensa proliferación microvascular y/o necrosis (29).

El GBM es el tumor más frecuente y el más agresivo con una sobrevida media de 10-12 meses. A pesar de los recientes avances en la terapia del cáncer y la cirugía neurológica, el pronóstico del GBM se mantiene grave. El tumor está formado por células neoplásicas con núcleos muy pleomórficos mostrando un alto índice proliferativo (19).



Figura 2.14. RM con gadolinio de un paciente con un Glioblastoma multiforme que se extiende a través del cuerpo calloso posterior. Fuente: tomado de (30).

Glioblastomas de células gigantes

Se trata de una variedad histológica del glioblastoma caracterizado por células gigantes multinucleadas, una marcada consistencia y buena delimitación, debido a su abundante estroma tumoral. Las células gigantes pueden alcanzar los 500 μ m de diámetro e incluir hasta 20 núcleos. Hay áreas de necrosis, mitosis atípicas y un índice de proliferación similar al del glioblastoma típico.

Gliosarcoma

Es una variante de los glioblastomas, muestra diferenciación glial con otras áreas de diferenciación mesenquimal. Suelen tener la apariencia típica de un glioblastoma con un componente firme que corresponde a la porción sarcomatosa (29).

Xantastrocitoma Pleomórfico

Se trata de un tumor de bajo grado, su localización más frecuente es superficial en hemisferios cerebrales de niños y adultos jóvenes. Tiene un pronóstico relativamente favorable, sin embargo, se han descrito paciente con progresión maligna. No presentan necrosis. Suelen acompañarse de un quiste y están adheridos a las meninges.

Glimatosis Cerebral

Tumor glial difuso que infiltra extensamente el cerebro, afectando a más de dos lóbulos, con frecuencia bilateralmente y a menudo tiende a extenderse a estructuras infratentoriales e incluso la médula espinal (31).

Oligodendrogliomas

Comprenden entre el 5 y el 25% de los tumores cerebrales primarios. Se han definido 3 subtipos: oligodengroglioma de bajo grado, glioma mixto (con características histológicas de astrocitoma y oligodendroglioma) y oligodendroglioma anaplásico.

Se definen como tumores derivados, y principalmente constituidos por células de oligodendroglía. Si el tumor está compuesto por células cuya morfología es característica de oligodendroglia, se denomina oligodendroglioma, mientras que aquellos tumores compuestos por este tipo de células y astrocitos neoplásicos, se denominan oligoastrocitomas. Se consideran como grado II al oligodendroglia y oligoastrocitoma bien diferenciado y como grado III a sus contrapartidas anaplásicas, según la clasificación histológica.

Como se dijo anteriormente, es un tumor poco frecuente, no existe predilección clara por algún sexo, son más frecuentes en edades medias, entre 30 y 45 años. Sin embargo, se han observado casos aislados en niños de 2 a 3 años de edad. Estos tumores son casi exclusivos de los hemisferios cerebrales (predomina su localización en los lóbulos frontales, lóbulos parietales y temporales), rara vez son observados en cerebelo y médula espinal y en ocasiones, afecta el cuerpo calloso.

Generalmente muestran límites bien definidos, consecuencia de la alta densidad celular, confiriéndoles una falsa apariencia de buena limitación en el límite con el tejido adyacente.

Meningiomas

Los meningiomas son neoplasias que se originan en las células meningoteliales (aracnoides) especialmente en las vellosidades aracnoideas, adhiriéndose a la duramadre y representan del 14 al 20% de los tumores intracraneales primarios. Aproximadamente 90 %

de los casos son benignos (grado I de la OMS). Presentan crecimiento lento, no son infiltrantes y poseen altas probabilidades de curación tras la resección quirúrgica completa de la lesión (32). Sin embargo, existen meningiomas más agresivos, como el meningioma atípico el cual corresponde al grado II y representa 4.7 a 7.2% de los casos, y el meningioma anaplásico o maligno que corresponde al grado III y representa 1 a 2.8%.

Estos tumores son más frecuentes en mujeres que en hombres con una relación 3:1, y se han demostrado receptores hormonales para progesterona y estrógenos en los meningiomas, lo cual podría explicar esta preferencia en cuanto a su incidencia. Más comúnmente afectan a adultos de mediana y avanzada edad y son raros en menores de 20 años. Suelen ser más agresivos a menor edad.

Algunos meningiomas son asintomáticos y tan solo son detectados cuando se realiza algún procedimiento diagnóstico con imágenes que por otra indicación. La resección quirúrgica completa depende de la localización de la lesión, de esta manera, la probabilidad de recurrencia del tumor depende de su ubicación. El tratamiento de elección es entonces, la resección quirúrgica de la masa tumoral, acompañada de una extirpación generosa de la duramadre que lo rodea y, si existe infiltración del hueso, éste debe ser también resecado. Sin embargo, esta situación solo es posible en los meningiomas espinales, de la convexidad y de la hoz. Por el contrario, en el caso de los meningiomas que afectan al seno cavernoso, a la región petroclival y los que infiltran el seno longitudinal superior, entre otros, son más difíciles de abordar quirúrgicamente y de conseguir una extirpación completa sin unas tasas significativas de mortalidad (33).



Figura 2.15. Meningioma.

2.2 Crecimiento tumoral. Modelos matemáticos de crecimiento tumoral

2.2.1 Introducción

El crecimiento de tumores cancerosos o tumorigénesis ha sido objeto de estudio desde principio del siglo XX por matemáticos y físicos interesados en aplicaciones biológicas. Los primeros modelos matemáticos aplicados en Biología han sido quizás los modelos enfocados en la descripción de la dinámica de poblaciones. Durante los últimos 10 años, han sido desarrollados cada vez más modelos matemáticos complejos acerca del crecimiento tumoral con la finalidad de comprender su proceso evolutivo y reforzar de esta manera, los mecanismos diagnósticos y terapéuticos hasta ahora empleados.

En esta sección se revisan 3 modelos matemáticos sencillos aplicados a la biología que han intentado describir de la mejor manera la dinámica de las poblaciones en general, lo cual conlleva a la modelación matemática del crecimiento tumoral. Estos modelos involucran el número total de células y su tasa de natalidad y mortalidad, y, además, toman en cuenta que el crecimiento del tumor no sólo depende de la proliferación de las células que lo conforman. El crecimiento también está limitado por la capacidad máxima del tejido (cantidad de nutrientes y espacio en el que se desarrolla) y este aspecto también es considerado en los

siguientes modelos matemáticos. Sin embargo, no toma en cuenta los aspectos espaciales de la anatomía humana ni el proceso migratorio o difusivo de las células cancerosas.

A continuación se describen los siguientes modelos: el modelo Exponencial, el modelo de Verhulst y el modelo Gompertz.

2.2.2 El modelo malthusiano o exponencial

El modelo de Malthus considera la tasa de natalidad y la tasa de mortalidad de cierta población, proporcionales a la propia población, es decir: tasa de nacimientos= αP , tasa de muerte= βP , con α y β constantes positivas, suponiendo que la población está aislada, es decir, no hay emigración ni inmigración. Sea $r(t,P)$ la diferencia entre la tasa de natalidad y mortalidad de la población y $P(t)$ el número de individuos de la población en el tiempo t (con $P(t) \in \mathbb{N}$), entonces $P(t+h)-P(t)$ es proporcional a $P(t)h$ siendo el coeficiente de proporcionalidad $r(t,P)$:

$$P(t+h) - P(t) = r(t,P)P(t)h \quad [1]$$

$$\text{donde, } r(t,P) = \alpha P(t) - \beta P(t)$$

Tomando el límite de la ecuación cuando h tiende a 0,

$$\frac{dP(t)}{dt} = r(t,P)P(t) \quad [2]$$

Si se considera $r(t,P)=r$ constante, se obtiene la siguiente ecuación de variables separables:

$$\frac{dP(t)}{dt} = rP(t), P(t=0)=P_0, r>0 (\alpha>\beta) \quad [3]$$

Cuya solución a partir de las condiciones iniciales dadas, viene dada por:

$$P(t) = P_0 e^{r(t-t_0)} \quad [4]$$

La ecuación [4] es considerada el modelo exponencial o modelo de Malthus ya que fue propuesto por el economista inglés Thomas R. Malthus (1766-1834), en el cual, $P(t)$ describe la densidad demográfica en cualquier instante de tiempo t , en función de la población inicial P_0 (número de integrantes de la población en $t=0$) y la tasa de crecimiento constante, r . Si se considera $r<0$, la población esta destinada a la extinción y, si $r>0$, la población crece de forma continua (2)

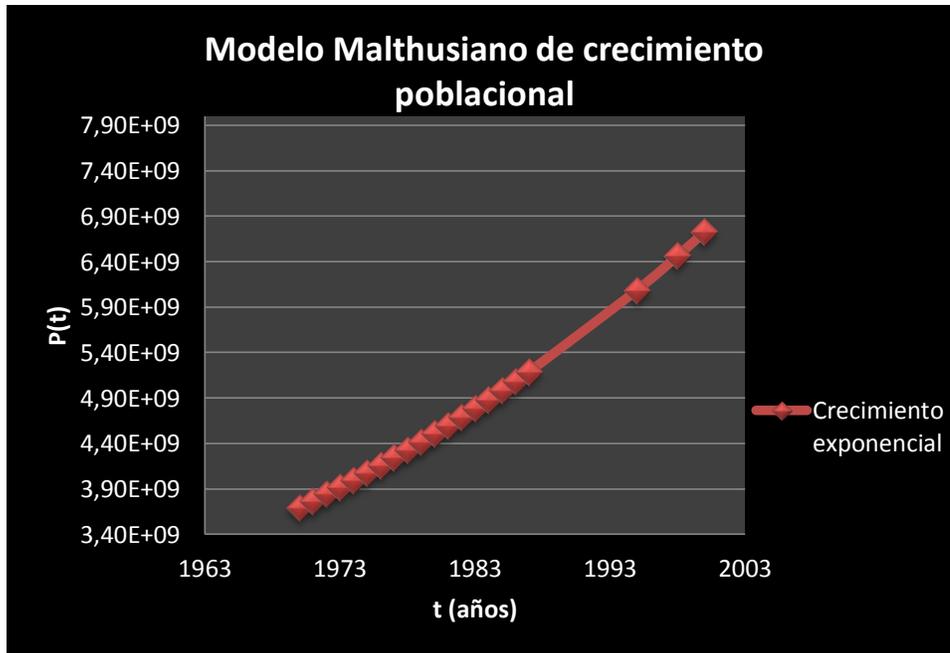


Figura 2.16: Gráfica del modelo de crecimiento poblacional de Malthus con $r > 0$ ($r=0,02$, $P(0)= 3,34E+09$ y $T_0=1965$).

La solución dada por la ecuación [4] presenta un comportamiento cualitativamente muy diferente según sea el signo de la constante de proporcionalidad r . En la Figura 2.16, la constante de proporcionalidad es mayor que cero ($r > 0$) y se observa el comportamiento exponencial de la población en función del tiempo. Si $r=0$ se obtiene una solución constante en el tiempo e igual a la población en $t=0$ y si $r < 0$ se obtiene una solución decreciente asintóticamente a cero.

De acuerdo a este modelo, la población crece de manera indefinida con el tiempo sin considerar la existencia de limitaciones relacionadas a los recursos del medio, como escasez de alimento o espacio, por ello el modelo de Malthus suele ser muy útil como modelo estimativo sólo para intervalos de tiempo pequeños. Ha sido usado para el estudio de colonias de bacterias, poblaciones de pequeños mamíferos e incluso de población humana. (34)

2.2.3 El modelo Logístico

El modelo de Malthus funciona para poblaciones pequeñas e intervalos de tiempo cortos, sin embargo, cuando $P(t)$ comienza a crecer demasiado, deben hacerse varias correcciones que tomen en cuenta muchos otros factores como la falta de espacio o de alimentos, los cuales frenarán el crecimiento de la población. En 1837, el matemático y Biólogo holandés, P.F. Verhulst, propuso un modelo más realista que el modelo exponencial, conocido como el modelo logístico. (2)

La idea de Verhulst fue mejorar el Modelo de Malthus introduciendo la competencia entre los integrantes de la población en estudio, como factor que altera los nacimientos y/o las muertes en la población. Verhulst supuso que la competencia entre los integrantes de la población, debía medirse por medio del número de contactos posibles entre dos individuos de la misma y razonó que, estadísticamente, el encuentro de dos individuos es proporcional a P^2 . De ésta manera, al término $rP(t)$ del modelo Malthusiano de la ecuación [4], se debe sustraer el término cP^2 .

La ecuación que modela el crecimiento de la población es:

$$\frac{dP(t)}{dt} = rP(t) - cP(t)^2 ; P(t = 0) = P_0 , r, c > 0 \quad [5]$$

Donde r es la tasa de crecimiento de Malthus y c es un coeficiente de fricción que se introduce para evitar que el crecimiento exponencial de $P(t)$ vaya a infinito. En general $c < r$, ya que para intervalos de tiempo cortos, la ecuación [4] es una buena aproximación, pero sí la población comienza a crecer demasiado, el término cuadrático frenará su crecimiento exponencial.

Generalmente, c se escribe de la siguiente manera:

$c = \frac{r}{K}$, donde K en ecología suele denominarse “capacidad de carga” o de persistencia, puesto que representa de manera aproximada el nivel máximo de población que puede soportar un medio sin sufrir un serio impacto negativo (34).

La ecuación logística describe la variación del tamaño de una población en la cual, la tasa de crecimiento depende de la densidad de población, es decir, modelos en los que la ecuación de evolución de la población es de la forma:

$$\frac{1}{P(t)} \frac{dP(t)}{dt} = F(P(t)) \quad [6]$$

Lo cual resulta lógico, ya que la tasa de crecimiento por individuo, debe alterarse por la falta de recursos que aparecerá al incrementarse la población, en consecuencia, la tasa de crecimiento no será constante.

La ecuación [5] es una EDO de variables separables,

$$\frac{dP}{P(r-cP)} = dt , \text{ cuya solución viene dada por:}$$

$$P(t) = \frac{rP_0}{cP_0 + (r-cP_0)e^{-r(t-t_0)}} \quad [7] ,$$

donde $P(t)$ describe la población de individuos en el tiempo t .

Es fácil ver que $\lim_{t \rightarrow \infty} P(t) = \frac{r}{c} = K$ independientemente del valor inicial de P_0 . Si la población inicial es cero, no hay posibilidades de crecimiento dentro de éste modelo y si la población inicial es igual a K , el modelo logístico nos indica que $P(t)$ es constante $\forall t \in R$. En la figura 2.17 se observa la evolución de la población; para tiempos pequeños, la población crece de manera exponencial y a medida que aumenta t , en número de individuos de la población se acerca asintóticamente a la capacidad de carga K , es decir, muestra la evolución de $P(t)$ en el caso $0 < P_0 < K$.

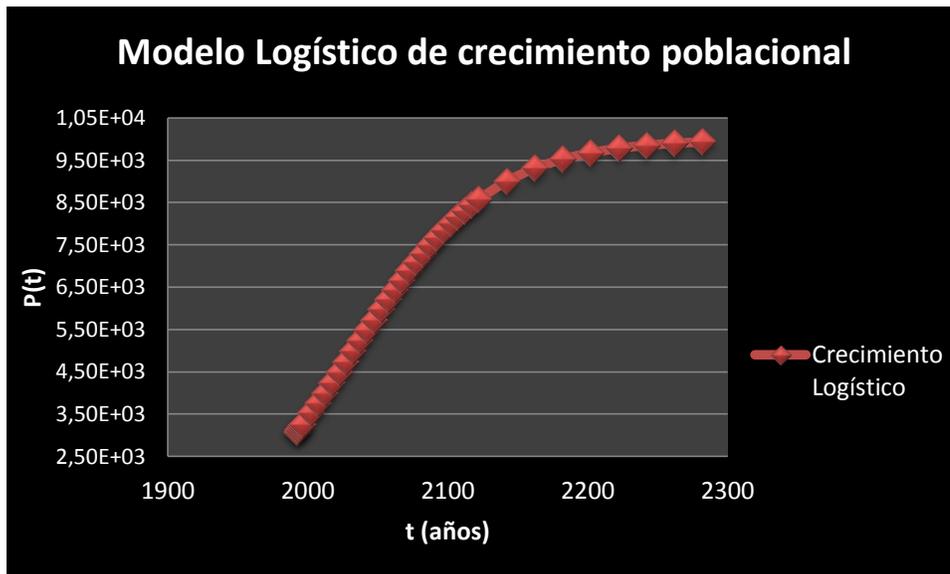


Figura 2.17: Gráfica del modelo de crecimiento poblacional tipo Logístico con $r > 0$ ($r=0,02$, $P(0)=3000$ y $T_0=1990$).

2.2.4 Modelo de Gompertz

Fue propuesto por el matemático Benjamin Gompertz en 1825 para describir la mortalidad humana en edades adultas (35). Este modelo describe, con buena aproximación, el crecimiento tumoral, que representa un problema de desarrollo de una población en un espacio confinado.

El modelo Gompertz, es un modelo matemático en el cual, el crecimiento de la población inicialmente es lento, luego crece rápidamente en función del tiempo y finalmente crece lenta y asintóticamente a un valor máximo, tal como se observa en la figura 2.18.

La idea fundamental de este modelo se basa en que el crecimiento de la población disminuye de forma exponencial con el tiempo, o lo que es igual, la mortalidad crece de forma exponencial con la edad.

Tomando en cuenta lo anteriormente expuesto, se propuso la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{1}{P(t)} \frac{dP(t)}{dt} = r e^{-at} \quad \text{con } a > 0. \quad [8]$$

La ecuación [8] es una EDO y se puede resolver usando el método de separación de variables. La solución viene dada por:

$$P(t) = P_0 e^{\frac{r}{a}} e^{-\frac{r}{a} e^{-at}} \quad [9],$$

donde, P_0 es la población en $t=0$.

Si se define $A = \frac{r}{a}$ y $K = P_0 e^A$ se obtiene:

$$P(t) = K e^{-A e^{-at}} \quad \text{Para } t \geq 0 \text{ siendo } K \text{ y } a \text{ constantes positivas.}$$

Donde, $P(t)$ representa el tamaño de la población en un instante de tiempo t , K es una constante positiva, que indica el tamaño máximo que puede alcanzar la población y a es una constante relacionada con la capacidad proliferada de la población.

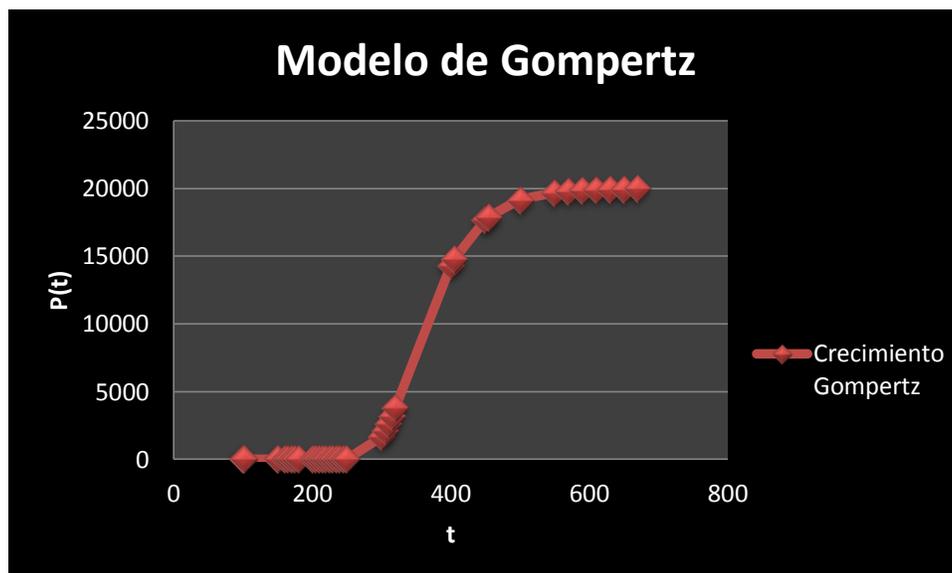


Figura 2.18: Gráfica del modelo de crecimiento poblacional tipo Gompertz con $a, A > 0$ y $K=20000$.

Las propiedades del Modelo de Gompertz son: A diferencia del modelo logístico, esta curva no es simétrica, posee un valor inicial en $\lim_{t \rightarrow -\infty} P(t)$ y el $\lim_{t \rightarrow \infty} P(t) = K$. Además, el punto de inflexión se produce cuando $P(t) = \frac{K}{e}$. (35) (36)

2.3 Resonancia Magnética Nuclear

2.3.1 Introducción

La resonancia magnética médica ha producido una revolución en la medicina y en particular en la imaginología. En su historia han contribuido físicos, químicos, ingenieros y médicos, desarrollando conceptos sin relación aparente ni una utilidad inmediata pero que lograron articular una técnica de resultados impresionantes, uniendo elementos tan diversos, tales como: transformada de Fourier y Radon, el concepto mecánico cuántico del espín, el espín nuclear, la medición de los momentos magnéticos en el neutrón, el protón, en la materia condensada, en los tejidos, la solución de ecuaciones integrales, la difusión, el gradiente, la codificación de la señal en frecuencia espacial, la imagen, entre otros.

La espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) fue desarrollada a finales de los años 40 para estudiar los núcleos atómicos. En 1952, Edward M. Purcell, ingeniero eléctrico, junto con Bloch, físico suizo, lograron medir la resonancia magnética en materia condensada (recibieron Premio Nobel de Física). Posteriormente Richar R. Erns, físico-químico suizo, aplicó nuevas técnicas de transformada de Fourier a la espectroscopia por RMN, sentando las bases de toda la tecnología moderna. Además, participó en la creación del algoritmo actual de la transformación de la señal a la imagen mediante transformadas dobles de Fourier (Premio Nobel de Química 1991) (37). Esta técnica espectroscópica puede utilizarse sólo para el estudio de núcleos atómicos con un número impar de protones o neutrones (o un número impar de ambos), lo cual se da en átomos, tales como: 1H , ^{13}C , ^{19}F y ^{31}P ; debido a que, éste tipo de núcleos son magnéticamente activos, es decir, poseen espín neto distinto de cero, igual que los electrones, ya que los núcleos están cargados positivamente y poseen un movimiento de rotación sobre su propio eje que hace que se comporten como pequeños imanes (38).

La resonancia magnética (RM) se basa en la interacción entre un campo magnético aplicado, y un núcleo que posee espín no nulo. Las partículas cargadas, debido a su movimiento intrínseco, inducen un campo magnético paralelo al eje de rotación de dichas partículas, similar al de una barra imantada, la cual posee un polo norte y un polo sur (lo que se conoce como momento dipolar magnético y se ilustra en la figura 2.19).

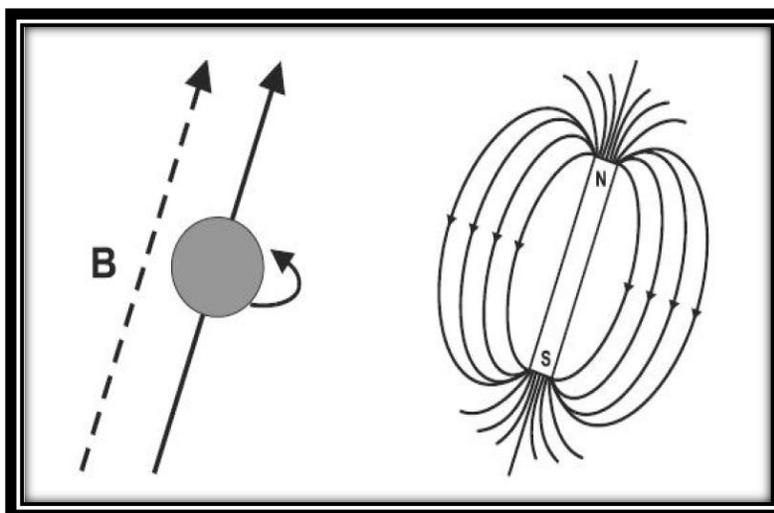


Figura 2.19. Representación del momento dipolar magnético de una partícula cargada sometida a un campo magnético externo y su analogía con una barra imantada. Fuente: tomado de (19).

Con respecto a las propiedades magnéticas de los núcleos atómicos, debemos recordar que los núcleos están formados por protones y neutrones. Ambos nucleones tienen momento angular orbital y momento angular intrínseco o de espín (los protones y los neutrones, tienen espín $\frac{1}{2}$). La resultante de la suma vectorial de todos los momentos (orbitales y de espín), de todos los neutrones y protones que conforman el núcleo atómico da como resultado el momento angular de espín nuclear (se simboliza con I). Esta magnitud, según la mecánica cuántica, está cuantizada, con un valor $\sqrt{I(I + 1)}\hbar$, donde I es el número cuántico de **espín nuclear** y \hbar es igual a $\frac{h}{2\pi}$ (h es la constante de Planck, cuyo valor es $6,626058 \cdot 10^{-34}$ J.s). El valor del espín nuclear, caracteriza cada núcleo atómico y puede ser entero o semientero ($0, 1, 2, 3, \dots, 1/2, 3/2, 5/2, \dots$). Siendo I el resultado de los acoplamientos de los momentos magnéticos dipolares de los nucleones que se encuentran en el átomo considerado, este puede ser excitado o estimulado por medio de un campo magnético externo.

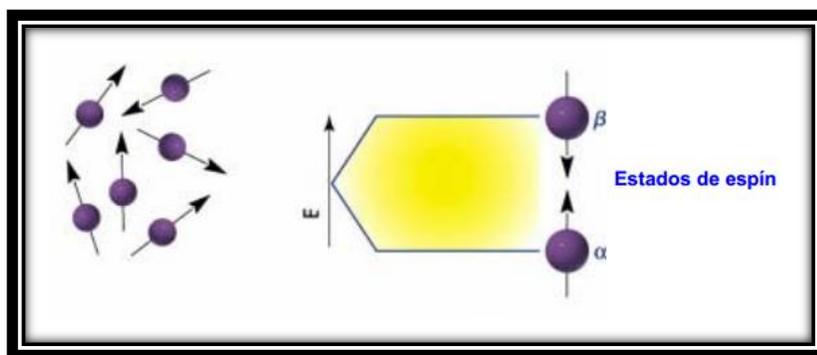


Figura 2.20. Lado izquierdo: espines en ausencia de campo magnético. Lado derecho: estados de espín. Fuente: tomado de (38).

En ausencia de campo magnético, los espines nucleares se orientan al azar, tal como se observa en la figura 2.20 (en el lado izquierdo). Por lo anteriormente expuesto, cuando la muestra se coloca en un campo magnético, los núcleos con espín positivo tenderán a orientarse en la dirección y sentido del campo magnético aplicado, en un estado de mínima energía denominado estado de espín α , mientras que los núcleos con espín negativo, se tenderán a orientarse en la misma dirección del campo magnético aplicado pero en sentido opuesto, en un estado de mayor energía denominado estado de espín β (tal como se ilustra en la figura 2.20, en el lado derecho). La diferencia entre los estados de espín establece las bases de la espectroscopia de RMN.

Por otro lado, además del módulo del espín nuclear, es importante la componente del momento angular sobre el eje z , el cual se denota como I_z . Esta componente está cuantizada y su valor está dado por la siguiente expresión: $m_I \hbar$, donde m_I es el número cuántico asociado a la componente z del momento angular de espín nuclear y puede tomar los siguientes valores: $-I, (-I+1), \dots, (I-1), I$. Asimismo, para un núcleo determinado, con un valor de espín I , existen $(2I+1)$ orientaciones del momento angular de espín nuclear.

Núcleo	Abundancia Isotópica %	Espín
^1H	99,985	$\frac{1}{2}$
^2H	0,015	1
^{13}C	1,10	$\frac{1}{2}$
^{14}N	99,634	1
^{15}N	0,36	$\frac{1}{2}$

Tabla 6. Abundancia Isotópica y espín de diversos núcleos. Fuente: tomado de (39).

2.3.2 Magnetización del tejido humano

Como se ha indicado, algunos núcleos atómicos, presentan un momento dipolar magnético. El origen del carácter magnético es el momento angular de espín nuclear.

Este momento angular de espín nuclear, I , origina un momento dipolar magnético nuclear μ_I , que viene dado por la siguiente expresión:

$\mu_I = g_N \frac{e}{2m_p} I$ [10], donde g_N es el factor g nuclear, cuyas unidades son $J.T^{-1}$. Las diferencias entre un núcleo y otro se engloban en el factor g_N nuclear (este valor se obtiene experimentalmente)

La ecuación [10] también se puede expresar de la siguiente manera:

$$\mu_I = g_N \frac{\mu_N}{\hbar} I = \gamma I \quad [11],$$

donde $\mu_N = \frac{e\hbar}{2m_p}$ denominada magnetón nuclear y γ es el factor giromagnético ($T^{-1}s^{-1}$).

Los núcleos más abundantes en los compuestos orgánicos, H y C, se pueden observar fácilmente con cantidades no muy grandes de muestra. En el caso del hidrógeno, el isótopo más abundante 1H , y para el carbono, el isótopo observado es el ^{13}C (ver tabla 6), mientras que el más abundante, ^{12}C , es magnéticamente inactivo. Otros isótopos magnéticamente activos que pueden observarse son ^{15}N y ^{31}P , para los átomos más relevantes entre las biomoléculas.

En ausencia de campo magnético intenso, los núcleos de hidrógeno que conforman el tejido bajo estudio, se encontrarán orientados de forma aleatoria o al azar, de modo que no existe un momento magnético neto, es decir, la magnetización neta es igual a cero. En este caso, los espines nucleares estarán distribuidos uniformemente y los niveles de espín estarán igualmente ocupados ($M=0$).

Al aplicar un campo magnético B_0 , los espines no están orientados a favor o en contra del campo, sino que están inclinados un cierto ángulo, es decir, la magnetización (longitudinal, si el campo se encuentra en la dirección z) crecerá progresivamente desde cero hasta un valor máximo M_0 , y la magnetización neta comenzará a precesar alrededor de la dirección de dicho campo aplicado con una velocidad angular, denominada velocidad angular de Larmor (w_0) (40), la cual viene dada por:

$$w_0 = \gamma B_0 \quad [12].$$

Donde γ como se indicó anteriormente, es el coeficiente giromagnético, el cual es una constante propia de cada tipo de núcleo, para el Hidrógeno es 42,58 MHz/T (ver tabla 7).

Núcleo	Espín Neto	γ (MHz/T) en un campo de 1T
^1H	$\frac{1}{2}$	42,58
^2H	1	6,54
^{31}P	$\frac{1}{2}$	17,25
^{23}Na	$\frac{3}{2}$	11,27
^{14}N	1	3,08
^{13}C	$\frac{1}{2}$	10,71
^{19}F	$\frac{1}{2}$	40,08

Tabla 7. Lista de núcleos que resultan de interés en Imágenes de Resonancia Magnética. Fuente: tomado de (41).

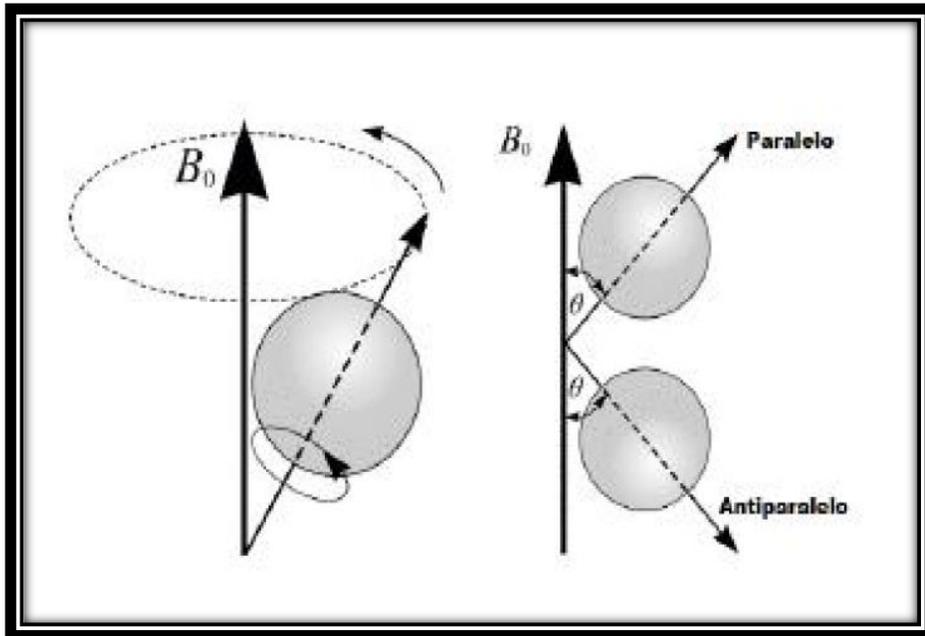


Figura 2.21. Movimiento de precesión de un espín alrededor de un campo magnético. Fuente: tomado de (19).

El tejido, en presencia del campo magnético B_0 , y siendo el hidrógeno ^1H , el núcleo bajo estudio (ya que es el isótopo del elemento de mayor abundancia en el universo y en el cuerpo humano por estar compuesto en un 70% por tejidos que contienen agua) con espín $1/2$, son dos estados de energía los correspondientes a las dos orientaciones posibles del espín (paralela y antiparalela) como se ilustra en la figura 2.21; la energía de interacción del campo magnético externo B_0 y el dipolo nuclear viene dada por la siguiente expresión:

$E_{mag} = -g_N \beta_N M_I \hbar B_0$ [13], donde $\gamma = g_N \beta_N$ (factor giromagnético), β_N es el magnetón nuclear ($5,50501 \times 10^{-27} \text{ J.T}^{-1}$), g_N es una constante adimensional, B_0 es el campo magnético aplicado y M_I es el número cuántico ($-l, (-l+1), \dots, l-1, l$)

En ausencia del campo externo, las diferentes orientaciones del dipolo magnético eran energéticamente equivalentes, y, por lo tanto, se tenían un conjunto de estados degenerados. En presencia del campo magnético externo, estos diferentes estados (orientaciones) adquieren energías diferentes. En un tejido en presencia de un campo magnético, la distribución entre estos dos estados obedece a la distribución de Boltzman, que para un sistema de dos niveles, como el 1H , el cociente de la población del nivel superior, N_β , y la población del nivel inferior, N_α , viene dado por $\frac{N_\beta}{N_\alpha} = e^{-\frac{\Delta E}{k_B T}}$. Entonces, para el isótopo 1H (también llamado protón) el número cuántico de espín I vale $1/2$, m_I puede tomar dos valores $1/2$ o $-1/2$, generándose dos posibles orientaciones con dos energías de interacción.

La orientación del espín paralela al campo magnético aplicado, corresponde a un nivel de energía bajo y se refiere a los núcleos orientados en el mismo sentido que B_0 y la orientación del espín antiparalela corresponde a un nivel de energía alto y se refiere a los núcleos que están orientados en sentido contrario a B_0 .

La diferencia entre los dos estados de energía antes mencionados, depende de la magnitud del dipolo magnético nuclear μ_I y el campo magnético aplicado, tal como se observa en la siguiente ecuación:

$$\Delta E = \frac{1}{2}\hbar\gamma B_0 - \left(-\frac{1}{2}\hbar\gamma B_0\right) = \hbar\gamma B_0 \quad [14]$$

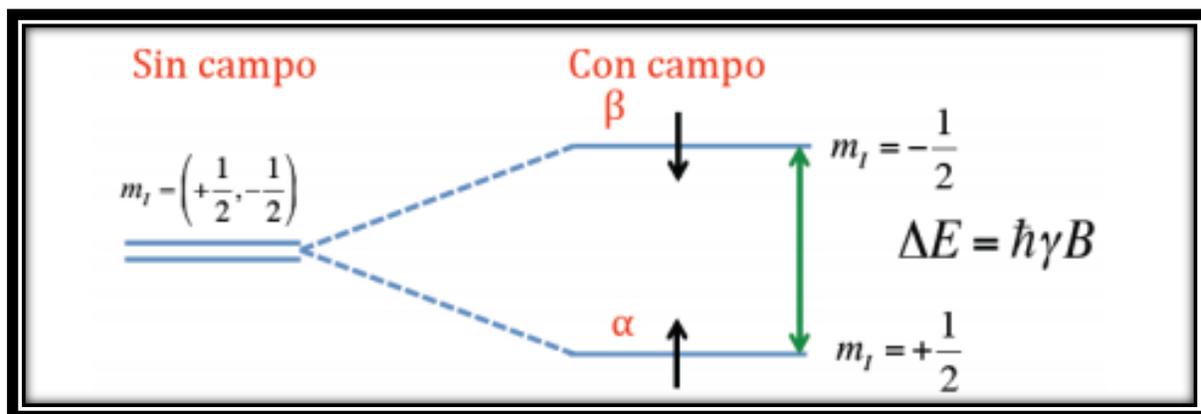


Figura 2.22. Diferencia de energía entre dos niveles con espín $1/2$ (por ejemplo 1H), en presencia de un campo magnético. Fuente: tomado de (39).

Dependiendo del núcleo, el número de niveles que aparecen son diferentes. En el caso del núcleo de deuterio, 2H con espín nuclear $I=1$, tiene tres posibles valores de m_I ($-1,0,1$), es decir, tres posibles orientaciones del momento dipolar con tres energías de interacción.

Esta diferencia de energía es fundamental para la obtención de las imágenes por resonancia magnética (IRM). Esto se logra por medio de la aplicación de una onda electromagnética de radiofrecuencia (RF), de duración t (un pulso de radiofrecuencia). El pulso de radiofrecuencia es aplicado perpendicularmente al campo magnético B_0 con una frecuencia igual a la de precesión del espín nuclear del átomo de hidrógeno ω_0 .

La muestra estará afectada por la acción de un campo magnético dependiente del tiempo $B_1(t)$. Como consecuencia, aparecerá un momento o torque que rotará la magnetización \mathbf{M} un ángulo θ . Es decir, la onda electromagnética RF proporciona energía causando la excitación de los núcleos, de manera tal que, los espines que se encuentran en el estado de baja energía hacen un salto al estado de mayor energía, lo que significa que el átomo de hidrógeno bajo estudio, absorbe la energía de la onda RF. De igual manera, también se inducen transiciones en el sentido contrario, emitiendo energía, de esta manera, los espines que se encuentran en el estado de energía mayor, experimentan una emisión de energía y pasan al nivel energético menor. La absorción y la emisión de energía, debe ser exactamente igual a la diferencia de energía entre los dos estados. Se produce una pérdida de magnetización longitudinal y un incremento de magnetización transversal.

La absorción de la energía de esta onda origina que el vector magnetización \mathbf{M} rote fuera de su posición de equilibrio en dirección perpendicular al campo magnético y a la radiofrecuencia (19).

Si $B_1(t)$ es un pulso de cierta duración y amplitud, puede hacer que la absorción de energía cause que el vector magnetización \mathbf{M} rote 90° y se sitúen en el plano transversal (X,Y) (perpendicular al plano del vector campo magnético inicial B_0) y precese a dicho plano con la frecuencia de Larmor (42), tal como se muestra en la figura 2.23.

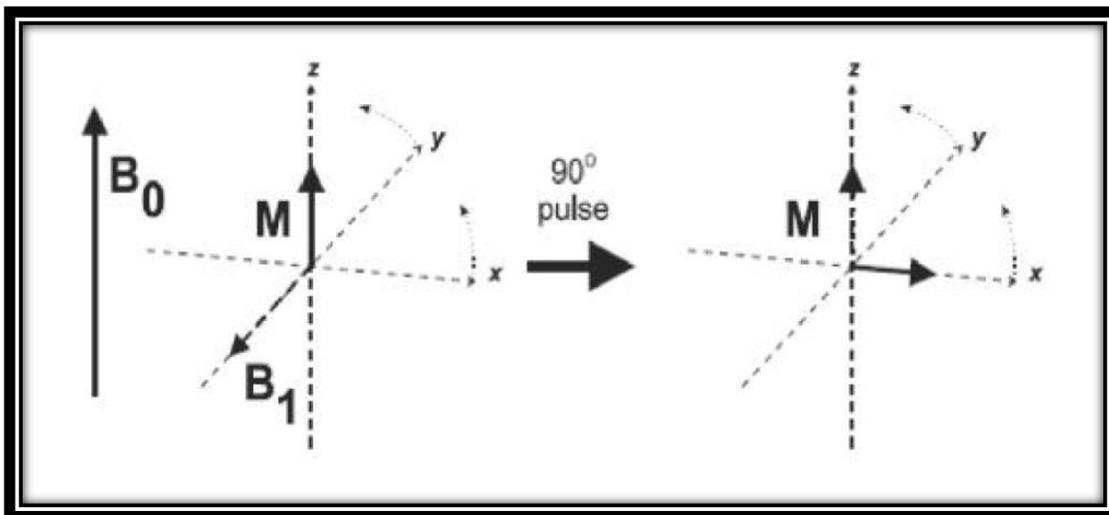


Figura 2.23. Aplicación de la radiofrecuencia al vector Magnetización M . fuente: tomado de (19).

Cuando el pulso deja de aplicarse, ocurren dos eventos: los espines vuelven a su estado de menor energía, por lo que la magnetización longitudinal vuelve a formarse y además, pierden su coherencia de fase, por lo que la magnetización transversal desaparece. Es decir, los espines nucleares previamente excitados, quedan alineados (un pequeño exceso de población), en una dirección en principio arbitraria que puede ser o no, la misma que la situación de equilibrio. Los espines que se encuentran fuera de la posición de equilibrio, tienden a recuperar espontáneamente el estado inicial de población de equilibrio. Esto se consigue emitiendo el exceso de energía en forma de onda de radiofrecuencia igual a la incidente. Además, el vector magnetización precesa alrededor del campo magnético B_0 con la frecuencia de Larmor. Esta señal amplificada y digitalizada convenientemente y se conoce como espectro de RMN.

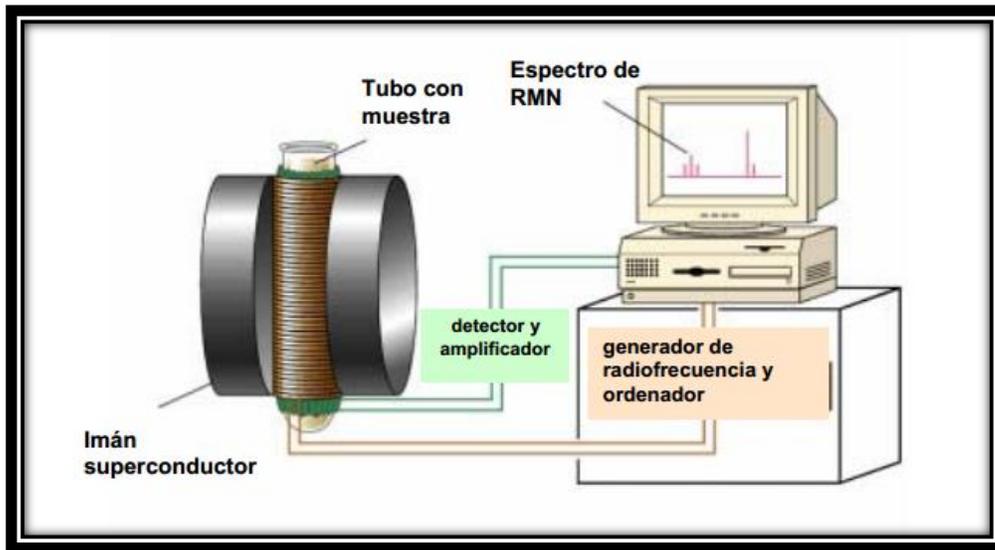


Figura 2.24. Principales componentes de un equipo para medidas de resonancia magnética nuclear. Fuente: tomado de (38).

Se dice que en una muestra de tejido, la diferencia en el número de núcleos de hidrógeno en los dos estados de energía diferentes, se determina por la relación de la diferencia de energía entre los dos estados de energía del dipolo magnético y la energía térmica del tejido. Mientras que, las interacciones electromagnéticas entre los dipolos y sus inmediaciones son responsables de los dipolos que hacen la transición del estado de mayor a menor energía, y es la tasa de movimiento (rotacional, vibracional, traslacional, etc) de las moléculas, la cual está determinada por su temperatura, lo que determina la facilidad con que el entorno recibe este exceso de energía y tiende a igualar las poblaciones en los dos estados de energía. Cuanto más caliente esté el tejido, más interacción térmica tiende a igualar el número de núcleos en cada estado de energía. Esta diferencia de población es descrita por la ecuación de Boltzman antes mencionada. El efecto colectivo de este desequilibrio en la orientación de los núcleos de hidrógeno produce la magnetización neta del tejido humano (19).

Según la ecuación [8], parecería que todos los núcleos de un mismo isótopo en una muestra de tejido, deberían resonar a una misma frecuencia. Realmente, esto no ocurre debido a que el campo magnético que siente cada núcleo no es el mismo en todas las inmediaciones de la muestra. Existen efectos locales de los demás núcleos vecinos, especialmente de aquellos núcleos con espines activos a la RMN, así como un efecto de apantallamiento de campo debido a la nube electrónica alrededor de cada núcleo, que hacen que el campo efectivo que siente cada núcleo sea ligeramente diferente según su entorno físico y menor al campo externo aplicado B_0 .

Dado que el campo magnético efectivo en general es diferente para cada tipo de núcleo no equivalente (con entorno químico diferente), su frecuencia de resonancia será diferente. Las diferencias de apantallamiento en las inmediaciones de cada núcleo, dará lugar a diferentes picos de frecuencia en el espectro de RMN.

La aplicación de la RMN a la imagen radiológica se encuentra en la base de la técnica de la imagen llamada MRI (Magnetic Resonance Imaging). Esta técnica tiene gran capacidad para obtener imágenes de tejidos blandos del cuerpo humano, al igual que sus procesos metabólicos. Es flexible y sensible a una gran propiedad de los tejidos y no es invasiva. Se basa en la interacción de los núcleos de hidrógeno del cuerpo humano con campos magnéticos externos. (43)

Si se introduce un gradiente de campo, las frecuencias de Larmor serán diferentes en cada punto del espacio, de acuerdo con el valor del campo B_0 , que sienten los núcleos en dicho punto. Estos gradientes, son pequeñas perturbaciones superpuestas al campo magnético principal. De esta manera, cada protón va a resonar a una frecuencia única que depende de su posición exacta dentro del gradiente de campo, lo cual permite reconstruir la imagen posteriormente. Es decir, MRI utiliza esta dependencia del campo para localizar las frecuencias de protones a diferentes regiones del espacio. Por lo tanto, la imagen de resonancia magnética es un mapa de frecuencia y fase de los protones, generados por únicos campos magnéticos en cada punto del espacio correspondiente a la imagen. (19)

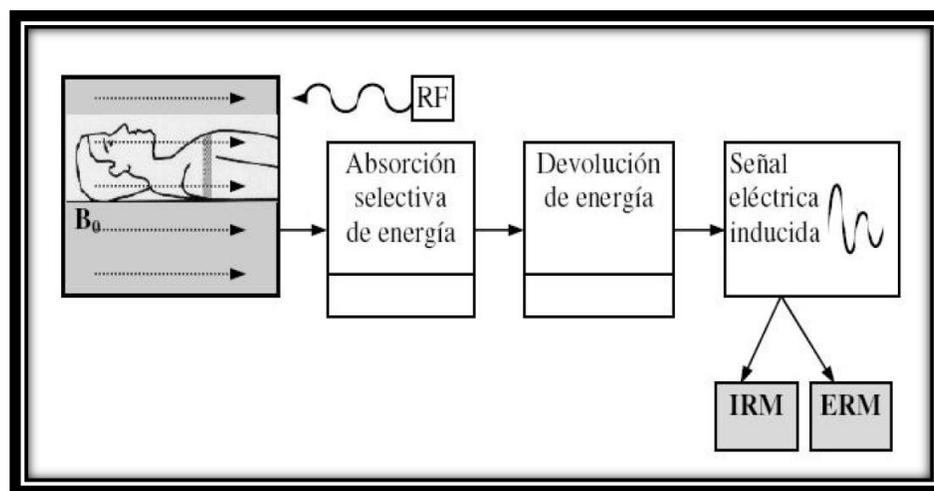


Figura 2.25. Esquema del proceso de adquisición de imágenes y espectros de resonancia magnética. Fuente: tomado de (19).

El análisis de las señales inducidas en la antena de recepción, proporciona información sobre el contenido de los distintos elementos de volumen o vóxeles que forman

el tejido de estudio. Vóxel es un elemento de volumen que contiene información gráfica asociada a un punto en un espacio tridimensional, análogamente a un píxel en un espacio de dos dimensiones. El vóxel, es la unidad mínima de volumen que constituye un objeto 3D. En una IRM, cada píxel de la imagen representa la información contenida en el vóxel al que representa (19). En la siguiente figura se representa un volumen en sus vóxeles:

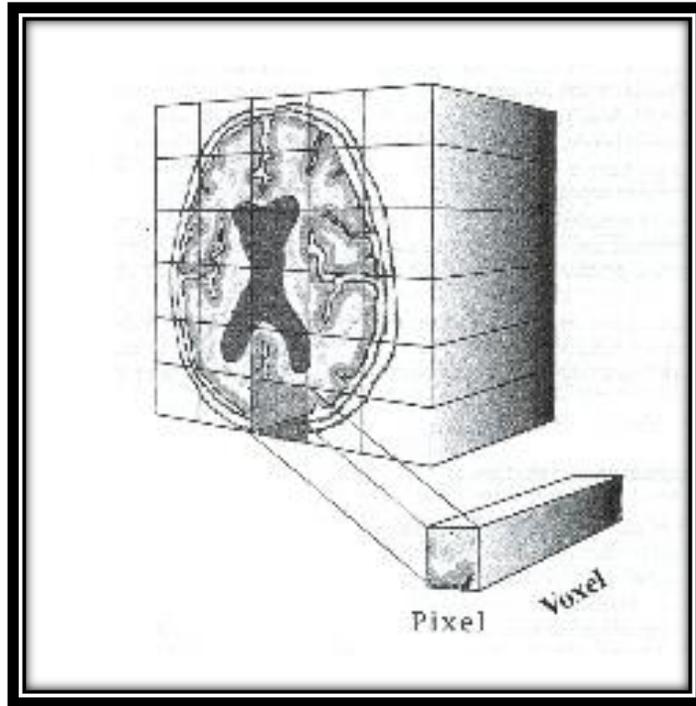


Figura 2.26. Representación gráfica del píxel y el vóxel. Fuente: tomado de (44).

2.3.3 Tiempos de Relajación del tejido. T_1 y T_2

Los tiempos de relajación (T_1 y T_2) son fundamentalmente tiempos que miden la rapidez de cómo se recuperan los núcleos resonantes al ser sometidos o perturbados por ondas de radiofrecuencia. Es decir, este es el proceso en el cual se libera la energía absorbida por los núcleos en la excitación por RF.

El tiempo de relajación T_1 es el tiempo de relajación espín-red. Mide la rapidez con la que los momentos magnéticos asociados a los espines vuelven a su situación de equilibrio. Gobierna la evolución de la magnetización longitudinal y es constante para una sustancia y un campo magnético dados. T_1 es el tiempo necesario para que M se restablezca en un 63% de su valor máximo, el cual corresponde a su condición de equilibrio termodinámico. Describe entonces, la recuperación a lo largo de la dirección del campo magnético y cuando

el valor de esta proyección sea igual al valor inicial de M (antes de la perturbación por RF) el proceso de relajación habrá terminado.

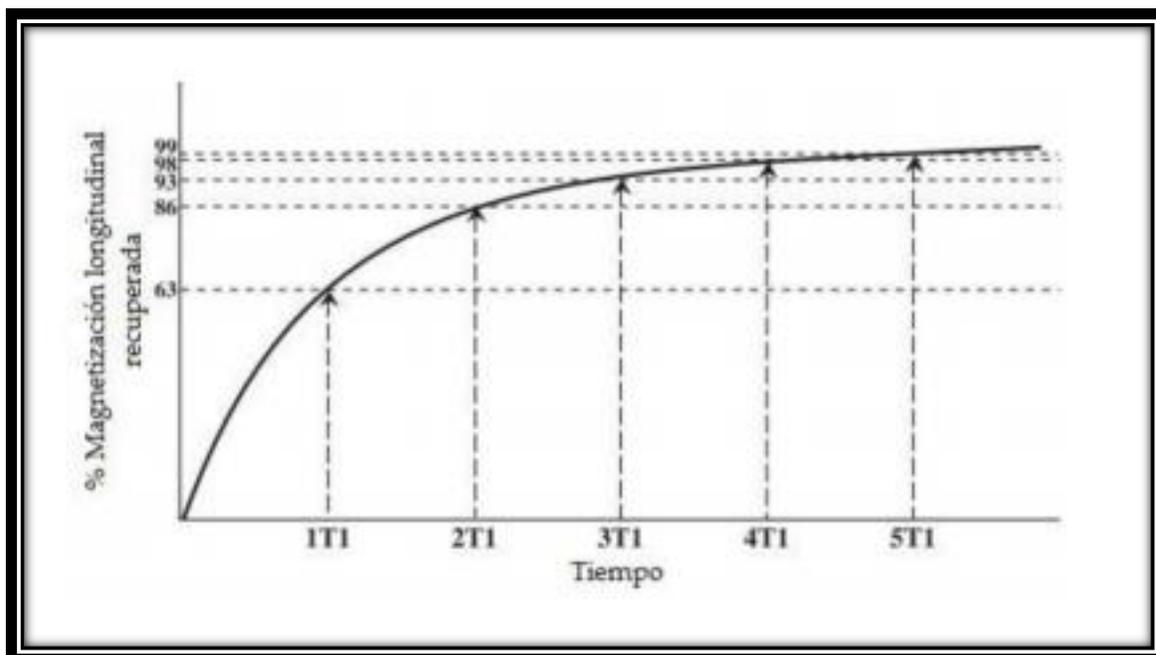


Figura 2.27. Evolución de la Magnetización Longitudinal con el tiempo. Fuente: tomado de (45).

Este proceso es descrito por medio de la siguiente ecuación:

$$M_{(t)} = M_0(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad [15],$$

donde M_0 es la magnetización neta, t es el tiempo y $M_{(t)}$ es la magnetización en un instante de tiempo t .

La relajación de la magnetización longitudinal se debe al intercambio de energía de los espines con el medio que los rodea, a través de movimientos moleculares y vibracionales en la red. Este intercambio se realiza para valores discretos de energía, por lo que algunos tipos de estructuras son más eficientes en este intercambio energético, ya que sus energías rotacionales, traslacionales y vibracionales se encuentran más cercanas a la frecuencia de Larmor. Entonces, existen valores de T_1 más cortos que otros y esto depende de la menor o mayor facilidad que tengan los núcleos de liberar la energía al medio y absorberla del mismo.

Por ejemplo, la molécula de agua rota y vibra rápidamente, sus frecuencias son demasiado rápidas respecto a la frecuencia de Larmor, lo cual no permite un intercambio eficaz de energía entre los espines y el medio. Por otro lado, las moléculas de grasa se mueven más lentamente, y con una frecuencia cercana a la frecuencia de Larmor, debido a la frecuencia de rotación de los carbonos en torno al enlace C-C. Por ello, la grasa presenta una relajación eficaz al equilibrio (43).

Con respecto a las moléculas de gran tamaño, también se dificulta la relajación o transferencia de energía con el medio, ya que su rango de energías vibracionales o rotacionales se encuentran por debajo del necesario en este proceso de intercambio. Este es el caso de los huesos y las proteínas, presentan protones relativamente inmóviles con frecuencias menores a la frecuencia de Larmor, de forma que no facilitan la relajación de los espines al equilibrio.

Igualmente, la relajación de los tejidos biológicos es más o menos eficiente en función de la intensidad del campo magnético aplicado. En general, la relajación en T_1 es más eficiente para bajas frecuencias dentro del rango de campos magnéticos utilizados clínicamente (43).

Tejido	T_1 (ms) [1,5T]	T_1 (ms) [4,0T]
Sustancia gris	850-1023	1724
Sustancia blanca	550-710	1043
Líquido cefalorraquídeo	3200	4550
Grasa	200	
Músculo	800	

Tabla 8. Valores de T_1 para diferentes tejidos. Fuente: tomado de (43).

La pérdida de coherencia de fase de los espines corresponde a **la relajación T_2** y ocurre de manera simultánea a la relajación T_1 . T_2 también es conocido como tiempo de relajación espín-espín, y es el tiempo necesario para que la componente transversal de la magnetización decaiga al 37% de su valor inicial. Cuando el valor de esta proyección es igual a cero, el vector magnetización se ha alineado con el campo magnético principal. Esto no significa que la componente longitudinal ha alcanzado su valor de equilibrio termodinámico (19).

La pérdida de coherencia de fase no requiere ningún intercambio de energía. Es un proceso que involucra entropía o desorden de un estado ordenado (43). Los espines experimentan campos locales, como combinación del campo magnético aplicado y de los campos de los espines vecinos. Esto provoca la aparición de distribuciones de frecuencias de Larmor y como consecuencia, el desfase de los espines.

Aunque los protones se encuentren en un campo homogéneo, el campo magnético local que experimenta cada núcleo puede ser un poco distinto al que experimentan sus núcleos vecinos, como se explicó anteriormente, y es el resultado de varios factores:

1. Aunque el campo magnético es homogéneo, puede presentar pequeñas inhomogeneidades del orden de una parte por millón, lo cual equivale en términos de frecuencia a una diferencia de 63 Hz para protones en el interior de un campo magnético de 1,5T.
2. Existen también alteraciones del campo magnético a nivel molecular. Los átomos de oxígeno, por ejemplo, son altamente electronegativos y tienden a atraer la mayor parte de la nube electrónica de comparten con el átomo de hidrógeno de una molécula de agua. Por ello, los átomos de hidrógeno experimentan un menor apantallamiento y un menor campo magnético, de forma que aumenta su frecuencia de precesión.
3. Diferentes sustancias tienen distintas permeabilidades magnéticas, y por tanto, su respuesta ante un campo magnético es diferente. Las sustancias diamagnéticas tienden a repeler las líneas de campo, mientras que las ferromagnéticas tienden a concentrarlas. Estas variaciones locales del campo magnético provocan variaciones en la frecuencia de precesión de los núcleos (43).

Entonces, se puede expresar el tiempo de relajación espín-espín como:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \quad [16]$$

Donde T_2 es el tiempo de relajación intrínseco debido a la geometría de la molécula y T_2' es el tiempo de relajación debido a la inhomogeneidad de la muestra, del imán y de los gradientes.

La pérdida de magnetización transversal debido a T_2' es recuperable, pues se debe a las inhomogeneidades ajenas a los espines. Por ello, si enviamos un pulso que vuelva a situarlos en fase, se puede recuperar la señal perdida. Sin embargo, las pérdidas debidas a T_2 no pueden recuperarse, ya que dependen de las variaciones locales, aleatorias y temporales de los campos.

Por lo anteriormente expuesto, se tienen dos situaciones: una se conoce como aquella donde, la interacción espín-espín es casi nula y se da cuando los núcleos de hidrógeno están aislados y actúa sobre ellos únicamente el campo magnético externo creado por el imán. En este caso, los núcleos liberan su energía a la misma frecuencia y el proceso de relajación es coherente. La otra situación se presenta cuando los núcleos de hidrógeno forman parte de radicales químicos distintos, siendo los campos magnéticos locales

ligeramente diferentes, los núcleos liberan la energía a diferentes frecuencias, dando lugar a una relajación no sincronizada o incoherente. Ésta situación es conocida como interacción espín-espín no nula (19).

El tiempo de relajación espín-espín viene determinado entonces por la rapidez con la que se produce el desfase en los espines y dependerá del tipo de sustancia con la que se trabaje. En el agua, debido a la movilidad de las moléculas (movimiento rápido), las inhomogeneidades del campo magnético se promedian rápidamente, es decir, las variaciones magnéticas locales son prácticamente nulas, por lo que la interacción espín-espín es de escasa trascendencia y se tiene entonces gran coherencia en la relajación. A diferencia de los tejidos muy estructurados (sólidos), la movilidad es poca y hay gran cantidad de interacciones espín-espín y hay alteraciones en los campos magnéticos locales. Esto implica gran incoherencia en la relajación de los núcleos de 1H . La grasa tiene un comportamiento intermedio entre el agua y los sólidos. La sincronización en la relajación nuclear se observa estudiando la relajación transversal $M_{x,y}$, ya que si los núcleos tienen una relajación incoherente, emiten diferentes frecuencias. Aquellos espines que emiten frecuencias más elevadas, precesan a frecuencias más elevadas y en consecuencia, se adelantan en el proceso de relajación con respecto a los que emiten a frecuencias más bajas; originando, que se alcance rápidamente la orientación al azar (magnetización transversal igual a cero). A diferencia del caso de relajación coherente, ya que los núcleos liberan energía a frecuencias similares, originando poco desfase. En consecuencia, este conjunto de espines se tardarán en alcanzar la orientación aleatoria (19).

La sincronización en el proceso de relajación depende de las heterogeneidades del campo magnético en el tejido y de las características tisulares internas y estructuración molecular del tejido.

Para la mayoría de las sustancias, el decaimiento de la magnetización transversal es mucho más rápido que la recuperación de la magnetización longitudinal, es decir $T_2 \ll T_1$.

El tiempo de relajación espín-red, depende de gran cantidad de factores, tales como: intensidad de campo aplicado, del tipo de equipo, de la temperatura, del espesor de tejido que se tome, entre otros, es decir, presenta mucha variabilidad y por ello su estudio no es muy útil. A diferencia del tiempo de relajación espín-espín, el cual es independiente del campo aplicado (43).

2.3.4 Medios de Contraste

Los medios de contraste más utilizados en IRM son aquellos que contienen iones metálicos de transición del grupo de los lantánidos tales como el magnesio, hierro y gadolinio. Estos iones metálicos tienen un momento magnético alto y pueden disminuir los tiempos de relajación longitudinal y transversal (T_1 y T_2 respectivamente).

El gadolinio, es uno de los iones más utilizados debido a su efecto sobre el tiempo de relajación T_1 ya que tiene 7 electrones desapareados. El gadolinio libre es un metal altamente tóxico in vivo, ya que se distribuye en hueso e hígado, produciendo rápidamente necrosis hepática. En consecuencia, los medios de contraste a base de gadolinio se encuentran formados por quelatos, que modifican su distribución en el organismo, permitiendo garantizar su seguridad, evitando la toxicidad del gadolinio y manteniendo el efecto potenciador del medio de contraste (46). El ligando más común es el ácido dietilenopentaacético, DTPA.

La función de los quelatos de gadolinio (Gd) se basa en la alteración local del campo magnético, con un efecto paramagnético que acorta los tiempos de relajación de los tejidos contrastados y que se manifiesta como aumento en la señal en secuencias con información T_1 . En otras palabras, estas sustancias facilitan la relajación de los núcleos de hidrógeno, esto origina que la liberación de energía por parte de los núcleos sea más rápida.

El mecanismo de trabajo de las sustancias de contraste utilizadas en resonancia magnética, comúnmente, consiste en favorecer la relajación de los núcleos de hidrógeno (disminuir el T_1) y aumentar la desincronización en la relajación T_2 . Por lo tanto, en una potenciación dada de una imagen, las sustancias de contraste pueden aumentar o disminuir la señal (19).

Para estudiar las variaciones de los valores de los tiempos de relajación del tejido (longitudinal y transversal), se utilizan los valores inversos de estas cantidades, es decir, $\frac{1}{T_1}$ y $\frac{1}{T_2}$, conocidos como índice de relajación longitudinal e índice de relajación transversal, respectivamente. Bajo estos conceptos, una sustancia de contraste, aumenta los valores de los índices de relajación. Entonces, para un valor de campo magnético externo y condiciones fijas de temperatura, el incremento de los índices de relajación puede considerarse linealmente dependiente de la concentración de contraste que tiene influencia sobre el tejido (19).

2.4 Imagen Digital

Una imagen digital es la representación bidimensional de una imagen real, expresada como una función de la intensidad de la luz, $f(x,y)$, donde el valor de la amplitud f en el punto definido por las coordenadas espaciales (x,y) , está determinado por la intensidad de la imagen original en ese punto. En caso de que la imagen sea en escala de grises, se habla de nivel de gris. Las imágenes en color son una combinación de imágenes individuales, como en el espacio de trabajo típico de trabajo RGB, donde se combinan tres componentes: roja, verde y azul. Se puede operar sobre las imágenes en escala de grises y sobre las imágenes en color procesando cada componente.

Una imagen puede ser continua con respecto a las variables espaciales x e y , y también en intensidad (imagen analógica). Convertir esta imagen a formato digital implica que tanto las coordenadas espaciales como la intensidad sean digitalizadas, es decir, se requiere muestrear las coordenadas y cuantizar la intensidad, es decir, discretizar las coordenadas espaciales y los valores de intensidad (47). Las imágenes digitales, se crean entonces, formando una retícula formada por celdas. Cada una de ellas recibe el nombre de píxel, y son las unidades de color que componen la imagen digital. Un píxel no tiene una medida concreta, simplemente es la medida de división de una retícula de celdas.

De esta forma, se obtiene una matriz de números reales de tamaño $m \times n$ (m filas y n columnas), cuyos índices de filas y columnas identifican cada punto de la imagen y el valor correspondiente al elemento de matriz, indica el nivel de gris en el punto (sí la imagen está en escala de grises).

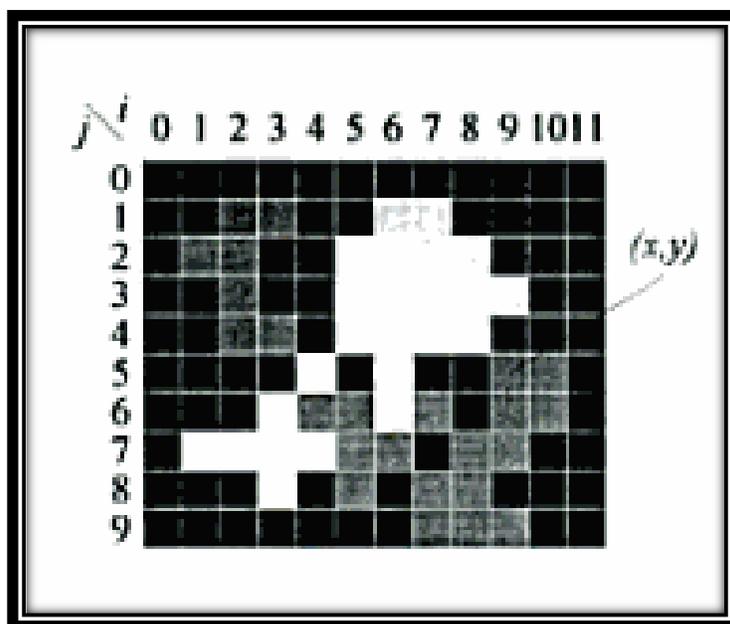


Figura 2.28. Imagen digital $m \times n$ (12x10) píxeles. Fuente: tomado de (47).

2.4.1 Procesamiento Digital de Imágenes

Las imágenes digitales representan información visual asociada a una escena real (visible o no por el sentido de la vista). El procesamiento digital de imágenes, incluye un conjunto de técnicas y/o herramientas matemáticas que operan sobre esta representación digital de una imagen, con el objetivo principal de mejorar, resaltar o destacar la calidad de la imagen o algunos elementos de interés que conforman la escena, de modo que facilite su análisis posterior. Pueden ser utilizadas para mejorar su apariencia, destacar algún aspecto contenido en la imagen, contrastar o clasificar algún elemento de la imagen, entre otros objetivos. El conjunto de herramientas incluidas en el procesamiento digital de imágenes facilitan la interpretación y el análisis de la misma. Generalmente, estos procedimientos de análisis, consisten en la extracción de propiedades y características, siendo en este sentido, la segmentación de imágenes, una de las técnicas más utilizadas en lo que a este campo se refiere.

En cualquier imagen, se encuentran presentes uno o varios objetos localizados en un entorno. La segmentación de una imagen, consiste en el proceso de división de una imagen en objetos que sean de interés. Es decir, la segmentación, es la extracción y distinción de uno o varios objetos de interés pertenecientes a una imagen. Este proceso consiste en la

obtención de características convenientes que faciliten la diferenciación de un tipo de objeto a otro, tales características pueden ser: color, tamaño, textura, intensidad, entre otras.

Es bien sabido que las tecnologías relacionadas a la adquisición de imágenes médicas se han desarrollado velozmente. Además, estas imágenes juegan un rol muy importante en el diagnóstico y en el tratamiento de las enfermedades, debido a que proporcionan gran información a los científicos del interior del cuerpo humano de una forma no invasiva. De aquí radica la importancia del análisis de estas imágenes por medio de la extracción de información clínica de estructuras anatómicas.

Con el incremento en tamaño y número de imágenes médicas, se ha hecho necesario el uso del computador para facilitar el análisis y procesamiento de las mismas. Los algoritmos para el delineamiento de estructuras anatómicas y otras regiones del cuerpo son una herramienta clave para automatizar ciertas tareas radiológicas. Es decir, estos algoritmos de segmentación de imágenes juegan un papel de gran importancia en numerosas aplicaciones científicas.

Los métodos para llevar a cabo las segmentaciones varían dependiendo de la aplicación y el objetivo específico, del tipo de imagen a estudiar, y de otros factores; por ejemplo, del tipo de estructura a segmentar: los requerimientos para la segmentación del tejido cerebral tiene diferencias con respecto a los requerimientos que la segmentación de hígado necesita.

2.4.2 Segmentación de Imágenes

Una imagen es un conjunto de medidas o valores en el espacio bidimensional (2D) o tridimensional (3D). Con respecto a las imágenes médicas, estas medidas o intensidades que conforman la imagen puede ser el resultado de la absorción de radiación (imágenes de rayos X), presión acústica en ultrasonido, o amplitud de señal de radiofrecuencia en imágenes de RM.

Si cada posición de la imagen es resultado de una sola medida, la imagen es una imagen escalar. Si se hace más de una medida para cada posición de la imagen, la imagen es llamada imagen vector o imagen multicanal. Además, las imágenes pueden ser adquiridas en el dominio continuo como las películas de Rayos X, o en el discreto como las imágenes de RM. Como se explicó anteriormente, cada posición correspondiente a cada medida de la imagen discreta 2D es conocido como píxel y en el caso de las imágenes 3D, se le llama vóxel.

La segmentación de imágenes se define como la división o partición de una imagen en regiones constituyentes, las cuales son homogéneas con respecto a alguna característica como la intensidad o la textura. En términos matemáticos, la segmentación de una imagen f es una partición de su dominio, D_f , en n conjuntos disjuntos no vacíos $X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$ llamados segmentos, de tal forma que:

$$D_f = \bigcup_{n=1}^N X_n \quad [17]$$

donde $X_n \cap X_j = \emptyset$ para $n \neq j$, y cada X_n está conectado. Idealmente, un método de segmentación encuentra aquellos conjuntos que corresponden a distintas estructuras o regiones de interés en la imagen.

Al no estar conectadas las regiones, determinar los conjuntos X_n es llamado clasificación de píxel y a los conjuntos se les llama clases. (48)

La segmentación, nos permite hacer una interpretación cuantitativa y cualitativa de los datos de la imagen. Para ello, una vez que se definen las clases, se les asigna una etiqueta, la cual consiste en un valor particular de nivel digital asignado a cada segmento o clase X_n , por ejemplo un nivel de gris diferente a cada clase, en el caso de las imágenes en escala de grises, lo cual permite la diferenciación clara de las estructuras o regiones constituyentes de la imagen procesada. Posteriormente esta imagen puede llevarse a una representación binaria de la imagen segmentada (de interés) por medio de la selección de sus etiquetas. (19)

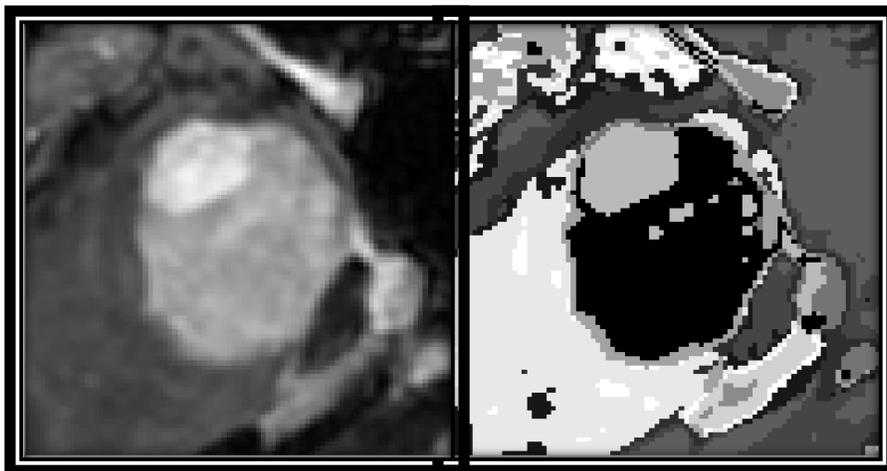


Figura 2.29. El lado izquierdo corresponde a la IRM de un Meningioma y el lado derecho, a su correspondiente imagen segmentada (la cual posee 12 etiquetas o valores diferentes de grises).

2.4.3 Morfología matemática

La segmentación no suele dar resultados exactos con respecto a la delimitación de los objetos o regiones de interés. Es decir, puede haber píxeles mal clasificados que den como resultado que los objetos tengan bordes imprecisos o regiones solapadas. Por ello, se hace necesaria una etapa de post-procesamiento de la imagen. En esta fase, se suele emplear el tratamiento morfológico. La morfología matemática, es una técnica de procesamiento digital de imágenes, caracterizada en realzar la geometría y forma de los objetos. Está fundamentada matemáticamente en la teoría de conjunto y en la topología, donde cada conjunto representa la forma de los objetos en una imagen binaria y dada esta equivalencia entre conjuntos e imágenes, cualquier transformación sobre un conjunto, define una nueva imagen utilizando la correspondencia entre los operadores lógicos básicos y operaciones básicas sobre conjuntos (49). Los primeros trabajos en este campo se deben a Minkowsky (1991) y Hadwiger (1959). La continuación de estos trabajos de investigación, se darían posteriormente a conocer como una técnica no lineal de tratamiento de señales (19). En este trabajo, se aplicará ésta técnica de post-procesamiento sobre imágenes binarizadas, con la finalidad de detectar los bordes de los objetos de interés (tumores cerebrales con diferentes grados de malignidad: meningiomas y glioblastomas multiformes) para su posterior análisis.

Esta técnica de procesamiento no lineal se centra en el estudio de la geometría que poseen las estructuras presentes en la imagen, con el objetivo de extraer estructuras geométricas en los conjuntos sobre los que opera, mediante la utilización de otro conjunto conocido como elemento estructurante (ver figura 2.30).

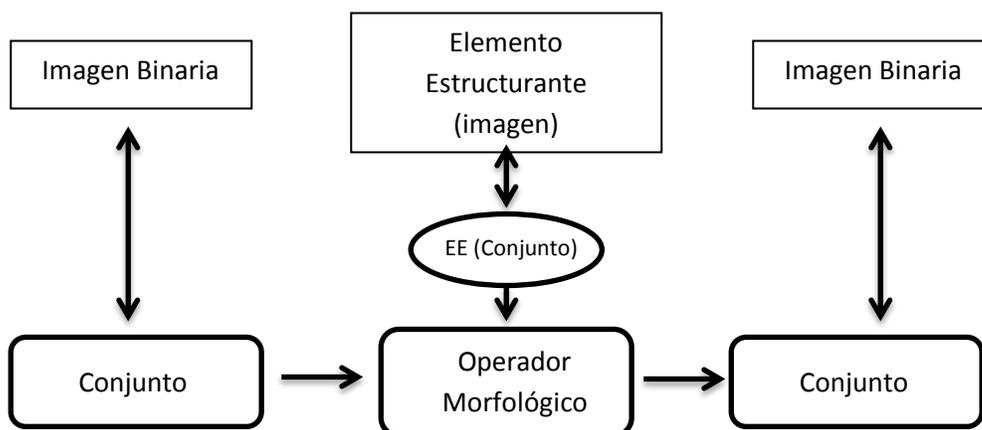


Figura 2.30. Fundamento del procesado morfológico. Fuente: tomado de (49).

El tamaño y la forma del elemento estructurante se escogen de acuerdo a la morfología del conjunto sobre el que va a interactuar y de acuerdo a las formas que se quieren extraer, como se observa en la siguiente figura:

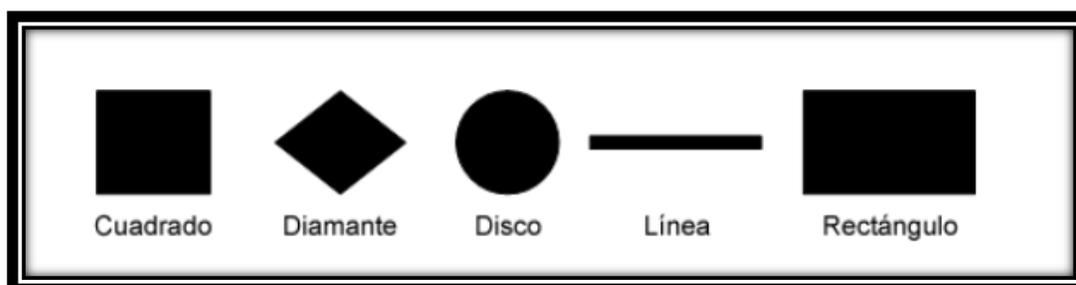


Figura 2.31. Formas típicas de los elementos estructurantes. Fuente: tomado de (49).

En nuestro caso el EE corresponde a píxeles, que servirán como elemento referente utilizado para explorar las imágenes sometidas a estudio.

Desplazando el Elemento Estructurante sobre la imagen, el operador analiza su posición en relación al primer plano y fondo de la misma.

Las operaciones morfológicas dan como resultado la simplificación de los datos, conservando así las características de las formas de los objetos y eliminando los aspectos sin importancia o irrelevantes, es decir, este sistema de operadores permite que las formas subyacentes sean identificadas y reconstruidas a partir de sus formas distorsionadas u ocultas.

El alcance de los procesos morfológicos es tan amplio como el propio procesamiento de imágenes. Se pueden encontrar aplicaciones tales como: la segmentación y restauración de imágenes, detección de bordes, aumento de contraste, análisis de texturas, compresión, supresión de ruido, simplificación de formas, descripción de forma cualitativa a los objetos, entre otras.

La morfología matemática fundamenta todas sus operaciones en dos operadores asociados con el elemento estructurante: la erosión y la dilatación.

2.4.3.1 Erosión

La transformación de erosión es el resultado de comprobar si el elemento estructurante Y está totalmente incluido dentro del conjunto X . cuando esto no ocurre, el resultado de la erosión es el conjunto vacío. La erosión de una imagen f por un elemento estructurante Y se denota $\varepsilon_Y(f)(x)$ y se define como el mínimo de las traslaciones de f por los elementos s de Y . Por tanto, el valor erosionado en un píxel dado x , es el valor mínimo de la imagen en el dominio, definido por el elemento estructurante, cuando su origen está localizado en x (19), esto es:

$$\varepsilon_Y(f)(x) = \min_{s \in Y} f(x + s) \quad [18]$$

Su utilidad consiste en definir una geometría determinada al EE, desplazarlo sobre la imagen y reemplazar el píxel central por el mínimo de los niveles digitales que se encuentren dentro de los márgenes impuestos por el EE, para una posición específica. Los objetos menores al elemento estructurante no aparecerán en la imagen resultante. Los objetos que resulten de la transformación habrán sido degradados (50).

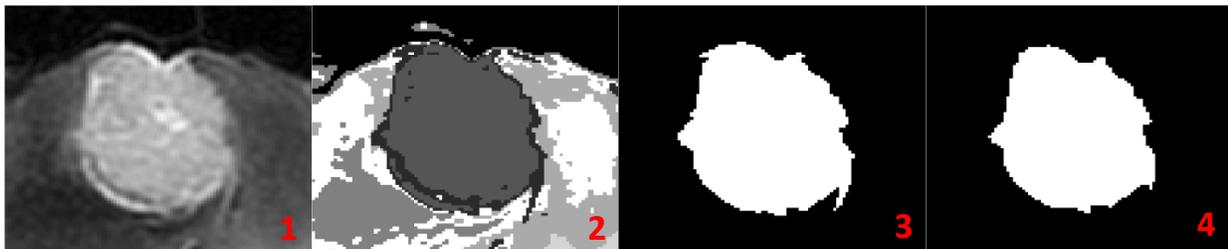


Figura 2.32. Imagen 1, Imagen de Resonancia Magnética (con contraste) de un Meningioma. Imagen 2: Segmentación por medio del algoritmo K-means de la imagen 1. Imagen 3: Binarización de la imagen 2 (segmentada). Imagen 4: Erosión por medio de un EE 3x3 de la imagen 3.

2.4.3.2 Dilatación

La dilatación es la transformación dual a la erosión. La dilatación de una imagen f por un elemento estructurante Y corresponde al máximo valor de las traslaciones de f definida por la forma del EE en cada punto de la imagen y se denota por $\gamma_Y(f)$. Es decir, el valor dilatado en un píxel dado x , es el correspondiente al valor máximo de la imagen en la zona definida por el elemento estructurante cuando el origen se encuentra localizado en x (19). Esto es:

$$\gamma_Y(f)(x) = \max_{s \in Y} f(x + s). \quad [19]$$

Esta operación representa un crecimiento progresivo de la imagen f . Al pasar el EE dentro del conjunto (o imagen), éste no se modificará. Sin embargo, en la frontera de la imagen f , al desplazar Y , el resultado será la imagen con expansión. Igual que en el caso del proceso de erosión, este proceso se obtiene por medio del desplazamiento del EE por toda la imagen, pero en este caso, se reemplaza el píxel central por el máximo de los niveles digitales que se encuentren dentro de los márgenes impuestos por el EE, para una posición específica.

La dilatación se interpreta entonces, como el valor máximo del entorno de vecindad definido por el elemento estructurante.

Adicionalmente, es importante resaltar que las aplicaciones de las operaciones de erosión seguida de una dilatación no son conmutativas.

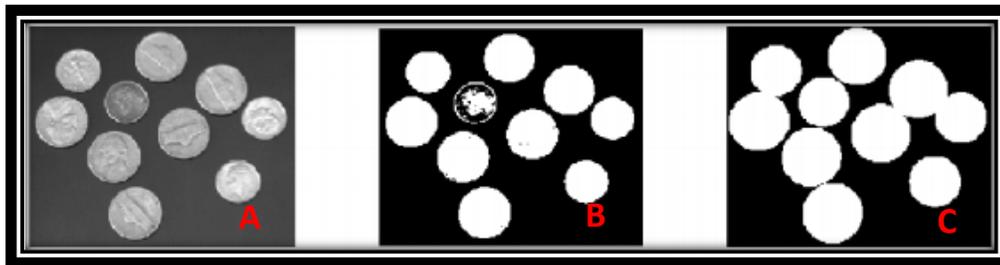


Figura 2.33. A: Imagen de entrada. B: Imagen binarizada. C: Imagen dilatada (disco con radio 5). Fuente: tomado de (50).

Capítulo 3: Estudio de la Dinámica del crecimiento tumoral cerebral mediante el Análisis de escalamiento

3.1 Introducción

El crecimiento tumoral ha sido objeto de investigaciones multidisciplinarias, descrito a partir de modelos físico-matemáticos desde diferentes puntos de vistas. Los modelos simples involucran sólo el número total de células que conforman el tumor cuando se han aplicado, por ello el crecimiento se asume exponencial, logístico o Gompertz. Como se dijo anteriormente, estos modelos no toman en cuenta la difusión de las células cancerosas o la ubicación específica del tumor en el cuerpo, siendo éstos aspectos muy importantes en la estimación del crecimiento tumoral.

El crecimiento tumoral es un proceso que depende de la proliferación celular y de su difusión en el tejido normal circundante. Este grupo de células forman colonias, las cuales son objetos fractales que pueden ser caracterizadas por una dimensión fractal y además permiten el uso del análisis de escalamiento (1).

En este trabajo se realiza el estudio del crecimiento del tumor, por medio del análisis de escalamiento, el cual toma en cuenta las propiedades geométricas del frente de crecimiento usando diferentes conceptos de la teoría de procesos estocásticos y geometría fractal (19).

En esta sección realizaremos un estudio detallado del análisis de escalamiento aplicado al frente de crecimiento de tumores cerebrales por medio de las IRM en 3D de un grupo de gliomas, a través de la evaluación del exponente de rugosidad local de la interfaz tumor-huésped. Dicho estudio se realizará de la siguiente manera: Se presentarán los materiales y la metodología usada incluyendo de manera detallada, los pasos del algoritmo desarrollado (y creado para este trabajo) para extraer la frontera tumoral, en el cual se incluye el procesamiento de imágenes y la selección de la data. Seguidamente se mostrarán los resultados obtenidos tras aplicar el análisis de escalamiento para determinar el exponente de rugosidad local y el cálculo de la dimensión fractal.

3.2 Materiales y Métodos

3.2.1 Procesamiento y selección de imágenes

La adquisición de las imágenes de lesiones tumorales en cerebro, se hizo mediante imágenes de Resonancia Magnética (IRM), de acuerdo al protocolo estándar usado en radioterapia y radiocirugía cerebral; el cual consiste principalmente en cortes contiguos, axiales, coronales o sagitales, y no solapados de las imágenes, tal que abarquen todo el volumen tumoral, potenciados con un tiempo de relajación T_1 . Además, se administró al paciente, vía intravenosa y previo al examen por imagen diagnóstica, el material de contraste, consistente de un fármaco con el elemento Gadolinio (Gd), el cual hace que ciertas estructuras o tejidos se vean diferentes, comparadas con lo que se verían sin la administración del material. Es otras palabras, el material de contraste resalta la parte de la lesión que presenta actividad celular tumoral, lo cual es de gran importancia para la determinación de la interfaz tumor-anfitrión.

De acuerdo al protocolo estándar mencionado anteriormente, se obtienen alrededor de 100 a 200 cortes de imágenes, con un tamaño mínimo de 256x256 vóxeles. En este trabajo, se realizó el estudio y análisis de la masa tumoral por medio de los cortes axiales de las diferentes lesiones bajo estudio y del número de cortes de imágenes, correspondientes a la lesión, tras una selección previa del conjunto total de imágenes, con la finalidad de reducir tiempo de análisis computacional, debido a que el tamaño del conjunto de datos de la imagen tridimensional es muy grande (al menos de 256x256x100).

La resolución en el plano de la imagen es típicamente menor a 1mm y el espesor de corte está en el rango de 1 a 2mm. De esta manera, el volumen del vóxel es generalmente menor a $1mm^3$. En este trabajo, fueron analizados Meningiomas y Glioblastomas Multiformes. El proceso de segmentación realizado por medio del algoritmo k-means, utilizó imágenes multicanal en el caso de los Meningiomas (IRM con contraste y sin contraste, potenciadas en T_1) ya que se disponía de ambos estudios. Desafortunadamente, la mayoría de los datos disponibles de Glioblastomas Multiformes, carecían de imágenes sin contraste. En consecuencia, la segmentación de dichas lesiones fue realizada solamente con las imágenes de RM sin contraste, potenciadas en T_1 .

3.2.1.1 Segmentación de las imágenes y selección de contornos

3.4.1.1.1 Método K-means

El algoritmo de K-means fue propuesto por MacQueen en el año 1968 (51). Este algoritmo es simple y está basado en el análisis de las varianzas. Su objetivo es agrupar un conjunto de datos en un número predefinido de clusters empleando una medida de similitud o diferencia. Es decir, el método busca agrupaciones naturales en un conjunto de datos multidimensionales, los cuales están representados por sus centroides.

Por centroides se denominan los centros multivariantes de los cluster, y es el vector formado por las medias de cada una de las componentes de los elementos pertenecientes al cluster. En este sentido, cada cluster es caracterizado por su centro o centroide.

K-means comienza con un conjunto aleatorio de centroides, correspondientes a los clusters, donde el número de clusters o grupos que se desean obtener, deben ser determinados inicialmente por el usuario, y continúa reasignando los datos (del conjunto total de datos) a los centroides, basándose en la similitud entre ellos y el centroide. Este proceso de reasignación no se detiene hasta que se converge al criterio de parada (por ejemplo, si los clusters encontrados no cambian luego de cierto número de iteraciones) (51). El agrupamiento trata de seleccionar una configuración tal, que minimice la dispersión de los valores de las variables utilizadas en la clasificación, maximizando así la variación entre los grupos (19).

En este trabajo se ha utilizado este procedimiento de agrupación para delimitar un número de subregiones espaciales, correspondientes al volumen tumoral.

El algoritmo básico K-means es el siguiente:

1. Seleccionar K centroides iniciales, donde K es el número de clusters deseado.
2. Asignar cada elemento del conjunto de datos (píxel o vóxel) a la clase o grupo cuyo centroide es el más cercano, en el espacio n-dimensional característico. Cada colección de puntos asignados a un centroide es un cluster.
3. Después de que todos los píxeles o vóxeles (datos del conjunto) han sido asignados: Actualizar o recalcular los centroides de cada cluster, basados en los puntos asignados a cada agrupación (cluster).
4. Repetir los pasos 2 y 3 hasta que los centroides no cambien considerablemente (o hasta que se alcance a la condición de parada).

Los pasos anteriores se esquematizan de la siguiente manera:

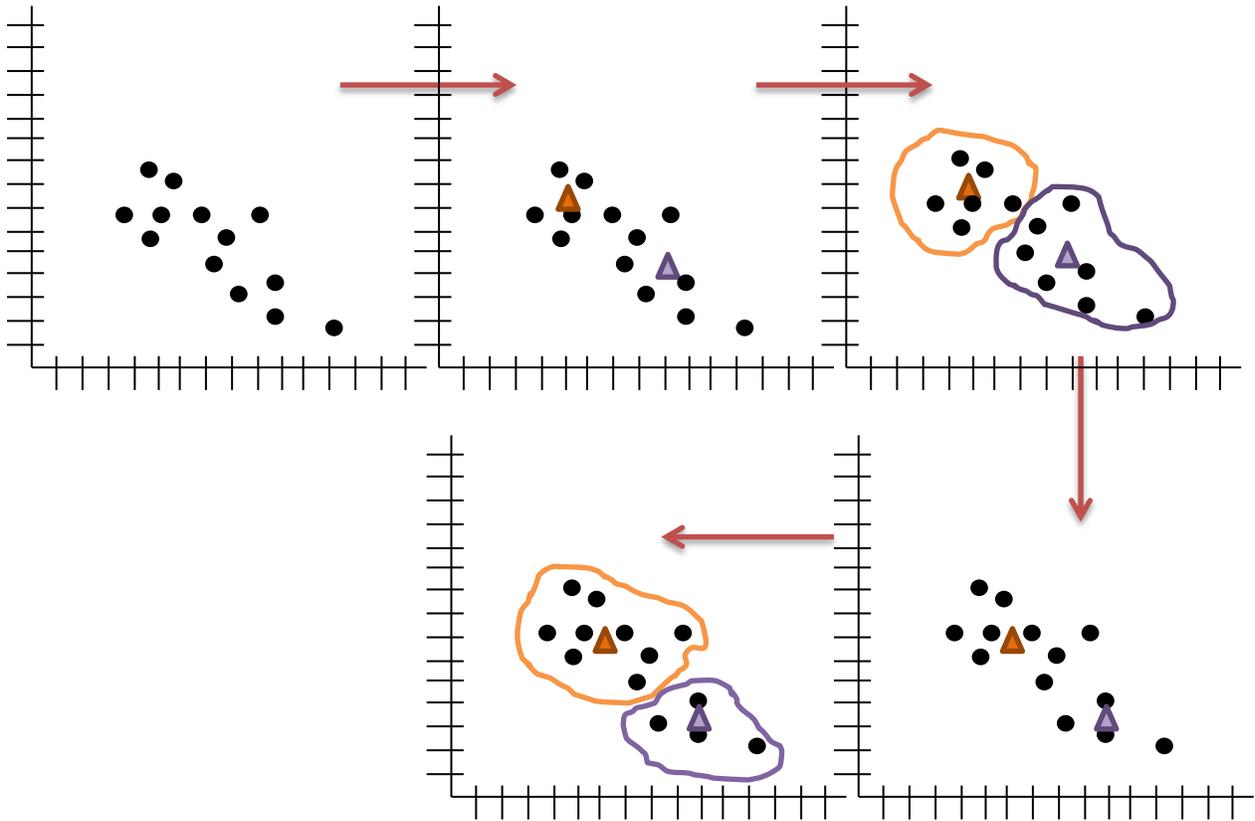


Figura 3.1. Esquema de funcionamiento del algoritmo k-means.

El algoritmo de agrupamiento k-means minimiza la suma de la varianza intra-grupo. Definida como:

$$Q = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^m ||V_i^j - \mu_j||^2 \quad [20]$$

Donde V_i^j es la i -ésima muestra del j -ésimo elemento de la clase k_j del grupo y μ_j es el centroide del j -ésimo grupo, definido como la media de $V_i^j \in k_j$ (19).

Para emplear el método de agrupamiento k-means en este trabajo, tanto para las imágenes multicanal o vector (IRM de meningiomas) como para las imágenes escalares (IRM de Meningiomas e IRM de Glioblastomas Multiforme), se escribieron los conjuntos de datos de las imágenes 3D en vectores columna; dos vectores columna para el caso de las imágenes multicanal (cada vector correspondiente a un conjunto de cortes de imágenes: IRM con contraste e IRM sin contraste) y un vector columna para el caso de las imágenes escalares

(IRM con contraste). Con la data reescrita de ésta manera, fue posible la segmentación por medio del método de agrupamiento K-means.

Durante el proceso de segmentación, se siguieron distintos pasos, los cuales tenían como propósito seleccionar los segmentos o regiones de importancia en el estudio, es decir, disminuir en las imágenes de las lesiones tumorales, la cantidad de zonas sin relevancia para los objetivos propuestos, al realizar la segmentación inicial. Estos pasos son los siguientes:

1. Delimitación de la región que contiene el volumen tumoral.
2. Selección de etiquetas correspondientes al volumen tumoral.
3. Segmentación de las imágenes de acuerdo al método k-means.
4. Aplicación de los operadores morfológicos.
5. Obtención y selección de contornos.

3.4.1.2 Delimitación de la región que contiene el volumen tumoral

Inicialmente, el volumen tumoral fue delimitado manualmente, seleccionando sólo aquellos cortes que contienen la lesión. Posteriormente, se delimitó la región de interés, es decir, se redujo considerablemente el conjunto de datos, como se muestra en la figura 35. El tamaño de la nueva matriz o conjunto de datos, fue seleccionado para cada lesión bajo estudio; para cada una de ellas, se realizó la selección por medio de la superposición de todos los cortes de imágenes que contienen la lesión (DRR), garantizando de esta manera, que el nuevo conjunto de datos contienen todos los puntos de interés.

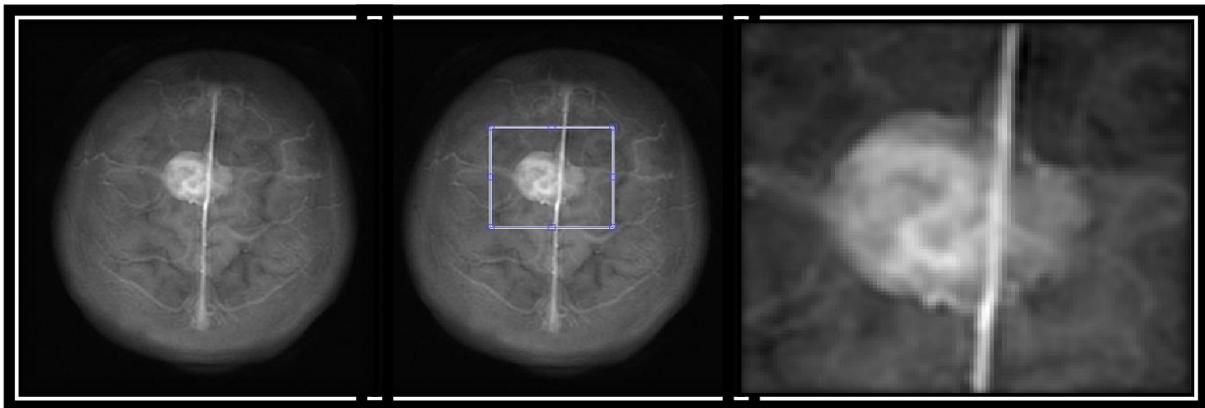


Figura 3.2. Delimitación de la región de interés (DRR del corte axial de las imágenes de RM con contraste de un Meningioma).

3.4.1.3. Segmentación de las imágenes de acuerdo al método K-means

Se dispuso de imágenes de RM con contraste y sin contraste de Meningiomas, por lo que se realizó la segmentación de la lesión tumoral considerando ambos conjuntos de imágenes (imágenes multicanal o vector), y, con la finalidad de comparar los resultados, adicionalmente se realizó la segmentación de dichas lesiones utilizando las imágenes de RM con contraste (imagen escalar). En el caso de los Glioblastomas Multiformes, solo se dispuso de las IRM con contraste, las cuales también fueron segmentadas.

Se escogió el número de clusters de acuerdo a la lesión tumoral, es decir, se escogió inicialmente un número de clusters y se dio inicio al proceso de segmentación con el algoritmo k-means. Si el resultado de dicha segmentación identificaba enteramente la región tumoral y la diferenciaba claramente de los tejidos adyacentes, se aceptaba dicho número de clusters y el resultado obtenido. En caso contrario, se modificaba el número de clusters. Esta particularidad se debe, a que gran cantidad de lesiones se encuentran en tejidos cuyas intensidades de grises, en las IRM, son muy similares a las intensidades de la lesión; al aumentar el número de clusters, a menudo se lograba diferenciar dichas intensidades y en consecuencia, dichos tejidos.

El diagrama de flujo que esquematiza el procedimiento realizado para la segmentación fue el siguiente:

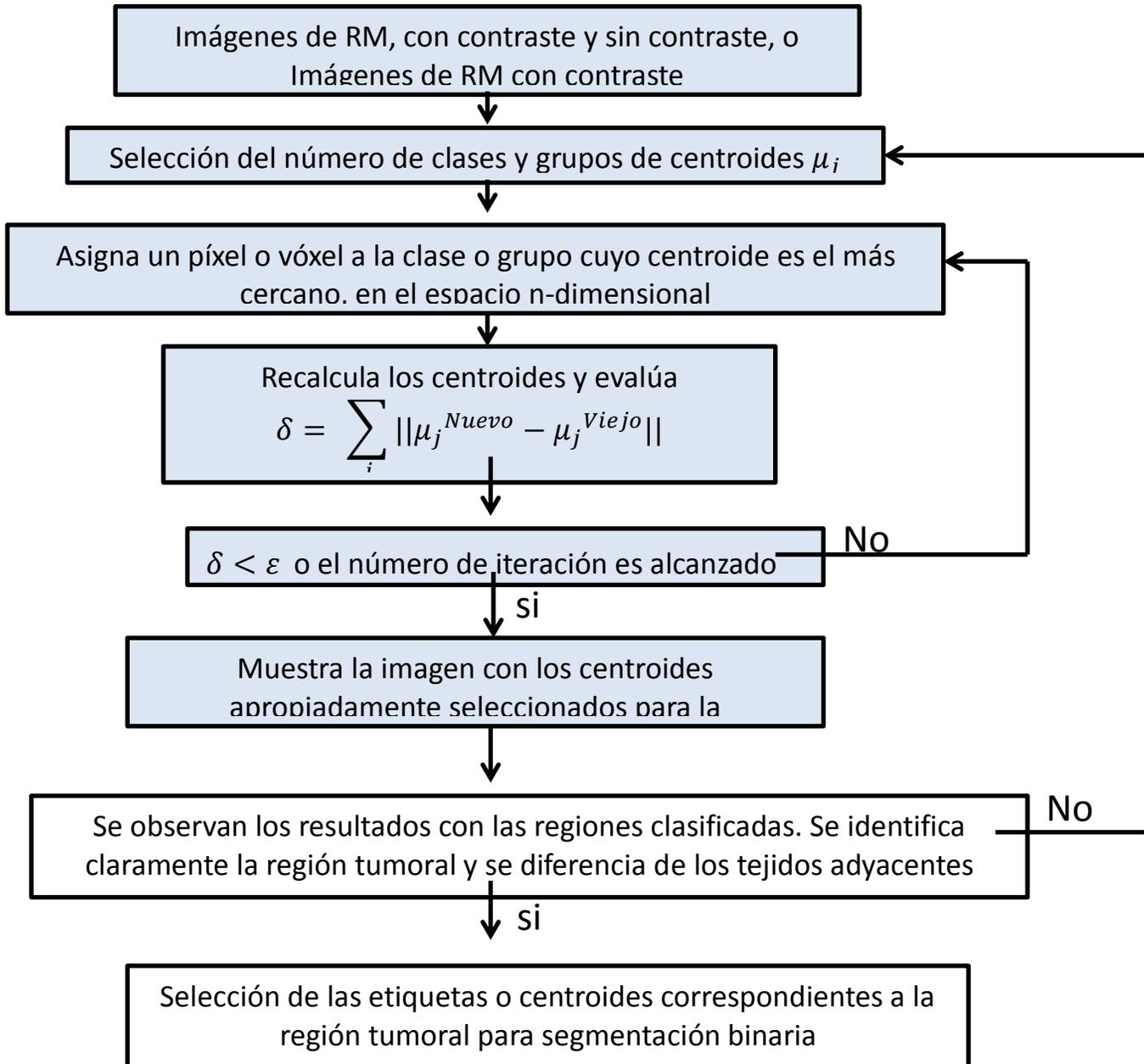


Figura 3.3. Diagrama de flujo correspondiente al algoritmo realizado para la segmentación de las IRM de lesiones tumorales en cerebro (Meningiomas y Glioblastomas Multiformes). Los recuadros azules corresponden al algoritmo k-means.

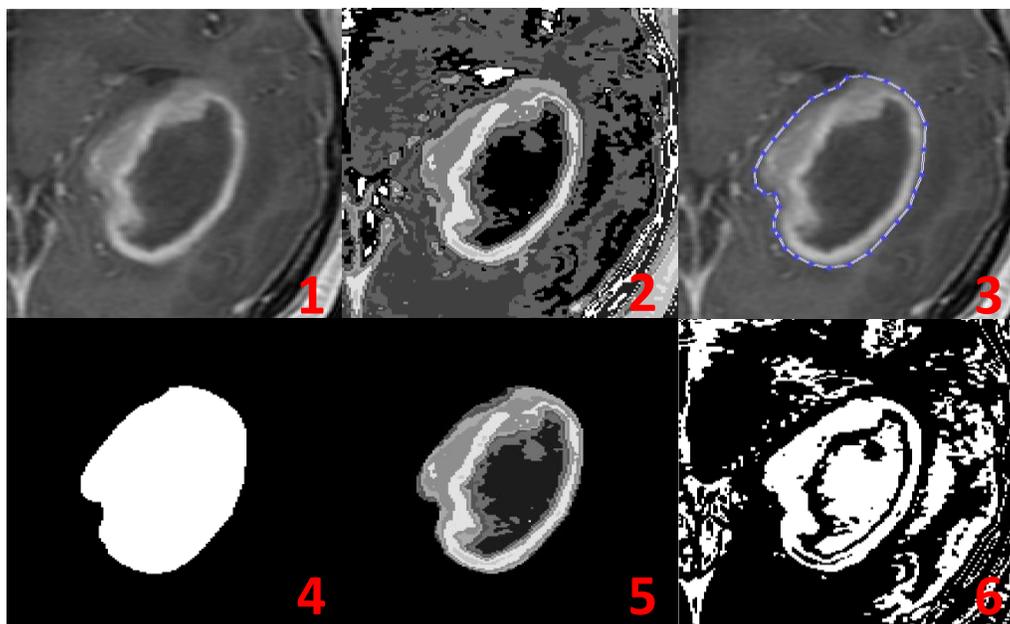


Figura 3.4. Pasos de la segmentación de un corte axial de una IRM de un Glioblastoma Multiforme. 1: Imagen de entrada, 2. Segmentación con el método K-means, con 9 clusters, 3. Selección de la región tumoral, 4. Máscara generada en el paso 4, 5. Imagen generada para la selección adecuada de las etiquetas correspondientes a la región tumoral, 6. Binarización de la imagen.

En la figura 3.4, en las imágenes 1 y 2, se observa la segmentación de un corte axial, del conjunto de IRM de un Glioblastoma Multiforme, a partir del método k-means, con 9 clusters (centroides). Las regiones correspondientes al tumor se identifican claramente y diferencian de los demás tejidos. Este procedimiento fue realizado con todos los conjuntos de IRM bajo estudio.

3.4.1.4 Selección de etiquetas correspondientes al volumen tumoral y selección de la región de interés

Como se observa en la figura 3.4, en la imagen 2, la lesión tumoral está representada por un conjunto de regiones (o etiquetas), las cuales deben ser seleccionadas cuidadosamente para separar totalmente la lesión tumoral del tejido adyacente (tomando en cuenta, solamente, la región activa del tumor). En consecuencia, y con la finalidad antes descrita, previo a la selección de las etiquetas de interés, se delimitó el tumor, como se observa en la imagen 3 de la figura 3.4, generando así una máscara (figura 3.4, imagen 4) la cual fue superpuesta con la imagen segmentada (figura 3.4, imagen 5) y por medio de un simple recorrido a través de esta imagen, fueron seleccionadas las etiquetas representativas del tumor. Finalmente, se obtiene una imagen binarizada de la lesión tumoral.

Debido a que diferentes tejidos adyacentes en los cortes de IRM, poseen intensidades de grises similares a las intensidades de la lesión tumoral, la segmentación y elección de las etiquetas anteriormente descrita, no separa completamente la lesión del tejido adyacente, como se observa en la imagen 6 de la figura 3.4, por ello se hace necesario aplicar una nueva máscara que elimine en su totalidad (o disminuya en gran medida) los tejidos que no son de interés para el estudio. Los pasos se esquematizan en la figura 3.5.

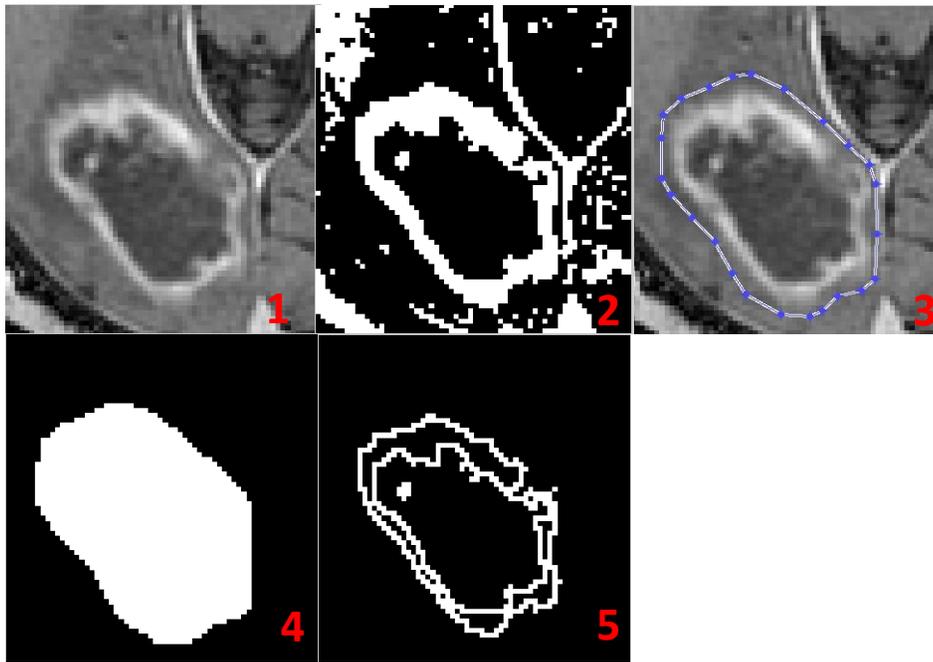


Figura 3.5. Binarización de la región tumoral.

En la imagen 2 de la figura 3.5, se observa la lesión binarizada. El paso siguiente, corresponde a la aplicación de la máscara que delimita mejor la región de interés y finalmente, para obtener la interfaz tumoral, se aplicó adecuadamente el operador morfológico de erosión (el cual se explicará seguidamente), originando así la frontera de la masa tumoral.

3.4.1.5 Aplicación de operadores morfológicos

Una vez binarizadas las imágenes, de acuerdo al método k-means y a los pasos anteriormente descritos y esquematizados, se aplica sobre los objetos un operador morfológico de erosión (ver figura 3.8, imágenes 1, 2 y 3) con la finalidad de obtener posteriormente la interfaz tumor-huésped. Para llevar a cabo esta operación, se utilizó la función *imerode* de Matlab y el elemento estructurante (EE) utilizado fue una matriz cuadrada de tamaño 3x3, la cual se muestra en la figura 3.7:

1	1	1
1	1	1
1	1	1

Figura 3.6. Elementos estructurante utilizado para realizar la erosión de las imágenes procesadas de los Glioblastomas Multiformes y Meningiomas bajo estudio.



Figura 3.7. Imagen 1: Corte axial de RM de un Glioblastoma Multiforme. Imagen 2: Binarización de la imagen de entrada (imagen 1). Imagen 3: objeto de salida posterior a la aplicación del operador morfológico de erosión.

3.4.1.6 Obtención y selección de los contornos

En general, una vez aplicado el operador morfológico de erosión, se tienen dos conjuntos de datos correspondientes a la imagen binarizada de la lesión tumoral (como se observa en la figura 41, imágenes 2 y 3). Por medio de la siguiente resta matricial:

Imagen binarizada de la lesión tumoral – imagen binaria erosionada= interfaz tumor-huésped

se obtuvo la frontera o interfaz de la lesión, ver figura 3.9.

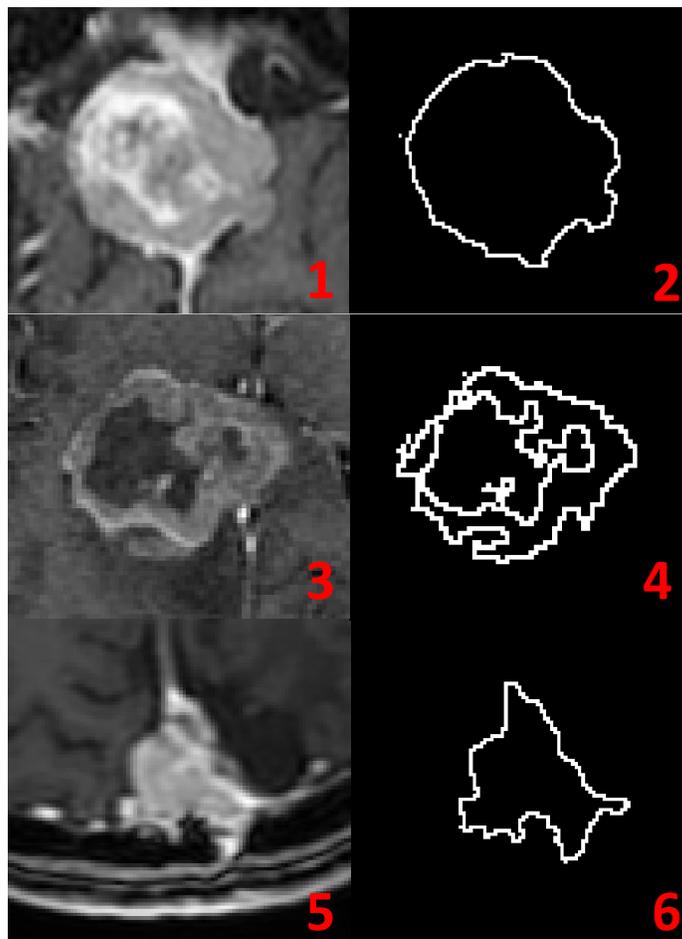


Figura 3.8. Fronteras obtenidas de lesiones tumorales en cerebro, mediante el algoritmo desarrollado para este trabajo. Imagen 1 y 2: Corte axial de IRM de un Meningioma y su frontera, obtenida por medio del procesamiento de la imagen 1. Imagen 3 y 4: Corte axial de IRM de un Glioblastoma Multiforme y su frontera, obtenida por medio del procesamiento de la imagen 3. Imagen 5 y 6: Corte axial de IRM de un Meningioma y su frontera, obtenida por medio del procesamiento de la imagen 5.

En la Figura 3.8 (imágenes 2 y 4) se observa claramente la diferencia existente entre la frontera tumor-huésped de los Glioblastomas Multiformes y los Meningiomas. En el caso de los GBM, la frontera de crecimiento del tumor está representada por un anillo, es decir, se evidencian dos regiones: la región activa y en expansión del tumor (debido a la proliferación y a la difusión celular) y la región central o núcleo necrótico (producto del déficit de nutrientes y oxígeno en dicha región, tal como se explicó anteriormente). Se observa en el caso de los Meningiomas, en las imágenes 1 y 5, que no existe tal núcleo de células necróticas. La frontera tumoral avanza debido a la multiplicación celular que ocurre en todo el volumen tumoral y no sólo en una región activa como es el caso de los GBM.

3.2.2 Análisis de escalamiento y fractales

3.2.2.1 Cálculo del ancho de la interfaz tumor- anfitrión

La dinámica de muchos sistemas físicos exhibe una interfaz rugosa que puede ser caracterizada por un conjunto de exponentes críticos obtenidos desde las propiedades de invarianza de escala de ciertas cantidades física (19). El crecimiento tumoral es un proceso complejo que depende de la proliferación celular correspondiente y de la invasividad de las células cancerosas en el tejido del huésped. Así mismo, las células tumorales forman colonias que pueden ser caracterizadas por una dimensión fractal, que es una medida del grado de complejidad, permitiendo el uso del análisis de escalamiento. En consecuencia, el enfoque usado en este trabajo está basado en la invarianza de la fractalidad y de la escala de la frontera de la lesión tumoral.

Recientes estudios de colonias de células tumorales in vitro y secciones de tumores extirpados muestran que, una especie de universalidad en la dinámica del crecimiento del tumor puede ser determinado por evaluación de sus propiedades geométricas de la frontera a través de exponentes críticos (52).

Una cantidad de interés en éste estudio es el radio promedio del tumor, el cual corresponde al momento de primer orden de la posición de la interfaz (19), esto es:

$$\langle r \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N r_i(t) \quad [21]$$

donde N es el número de puntos de la interfaz tumor-huésped y r_i es la distancia del i-ésimo punto de la interfaz al centro de masa del tumor. La dinámica del crecimiento tumoral se

presenta a través de la dependencia temporal de los puntos que conforman dicha interfaz (19).

Otra cantidad de interés, es el momento de segundo orden de la posición de la interfaz tumor-huésped como función de la superficie s y el tiempo t (19):

$$W(s, t) = \left\{ \frac{1}{s} \sum_{r_i \in s} [r_i(t) - \langle r_i \rangle_s]^2 \right\}_{\Sigma}^{\frac{1}{2}} = \{w(s)\}_{\Sigma}^{\frac{1}{2}}. \quad [22]$$

Donde:

Σ representa la interfaz total tumor-anfitrión.

$\langle \bullet \rangle_s$ es la medida del promedio local, tomando todos los subconjuntos de la interfaz de tamaño s .

$\{\bullet\}_{\Sigma}$ es el promedio sobre Σ .

$W(s,t)$ define el ancho de la interfaz y proporciona una medida de las fluctuaciones locales de la interfaz alrededor de la posición promedio. Los conjuntos Σ y s están asociados, en 2D, al perímetro y longitud de arco respectivamente, o en 3D, al área de la superficie total y al área de la superficie del casquete esférico respectivamente. En este trabajo se usó el conjunto de datos de las imágenes tridimensionales.

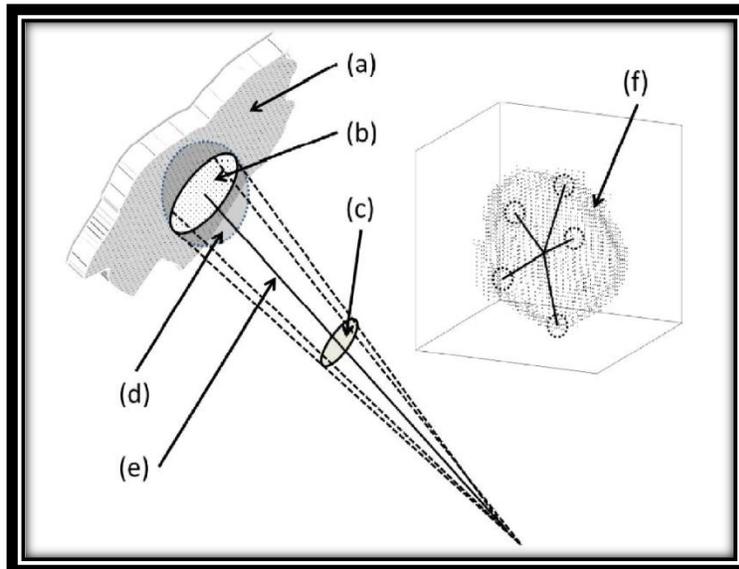


Figura 3.9. (a) Interfaz tumor-anfitrión, (b) puntos de la interfaz, muestreada con un casquete esférico de área s , (c) ángulo sólido Ω , subtendido por la superficie del casquete esférico s , (d) esfera de muestreo con la cual se analiza toda la interfaz tumoral, (e) radio promedio de la región muestreada, (f) cálculo de la interfaz total del tumor-anfitrión, utilizando la ecuación [22].

Para el conjunto de datos tridimensionales bajo estudio en este trabajo, todos los puntos de la interfaz (Σ) fueron muestreados por medio de casquetes esféricos idénticos, de área s , tal como se observa en la figura 3.10.

Para pequeños valores de s (comparando con el área de la superficie asociada a la interfaz Σ), es observado el comportamiento de ley de potencia, en consecuencia la ecuación [14] se reduce a:

$$W(s) \sim s^{\alpha_{loc}}. \quad [23]$$

Donde α_{loc} es el exponente de rugosidad local (19). La evolución temporal no es considerada en la ecuación [23] debido a que los datos de los tumores bajo estudio, que exhiben esta dependencia temporal, son desconocidos. Sin embargo una variable alternativa puede ser considerada, el grado del tumor. Se asume que para tumores del mismo orden histológico, grados tumorales similares, corresponden a estados dinámicos similares y por lo tanto comparten un valor común de α_{loc} .

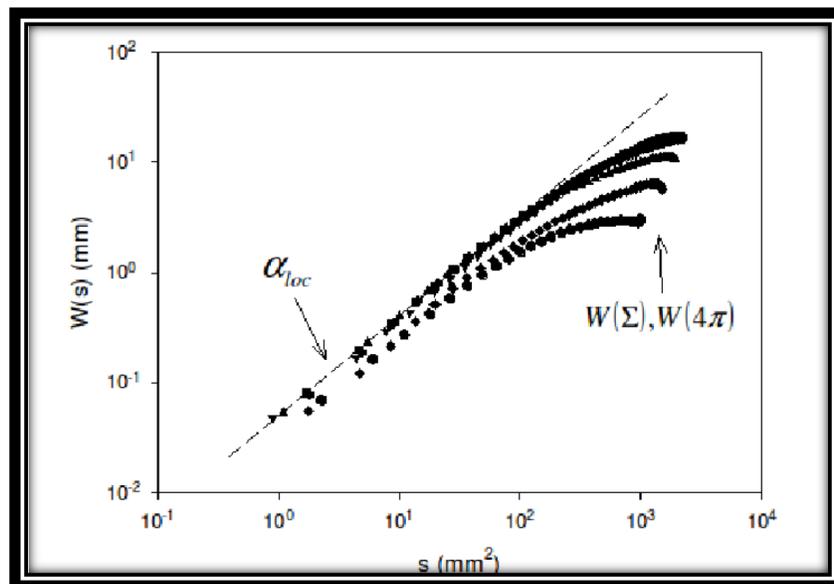


Figura 3.10. Comportamiento de $W(s)$, para los Glioblastomas multiformes, descrito por la ecuación 15. La pendiente, que corresponde a la región que describe la ley de potencia, determina el exponente de rugosidad α_{loc} mientras que la región de saturación determina $W(\Sigma)$ o $W(4\pi)$. Fuente: tomado de (19).

En la figura 3.11, se muestra el comportamiento del ancho de la interfaz, $W(s)$, en función del área s , para los glioblastomas. Se observan dos regiones bien diferenciadas. La primera región, tiene tendencia lineal en escala logarítmica; tal como lo predice la ecuación [23], $W(s)$ exhibe un comportamiento de ley de potencia a pequeñas escalas y la pendiente de dicha recta corresponde al valor del exponente de rugosidad local α_{loc} . En la segunda

región se observa una tendencia asintótica y la curva tiende a saturarse. Esto determina el valor de $W(\Sigma)$.

3.2.2.2 Cálculo de la dimensión fractal de la interfaz del tumor-anfitrión

Al igual que muchas colonias naturales, las colonias de células son fractales (1) y como se explicó anteriormente, la naturaleza fractal del contorno tumoral permite por análisis de escalamiento caracterizar su comportamiento dinámico. Es importante calcular, entonces, la dimensión fractal o la dimensión de capacidad (dimensión de Hausdorff), d_f .

Un fractal, según Mandelbrot, es un objeto semigeométrico (ya que resulta más complicado que un cuerpo geométrico regular) cuya estructura básica, fragmentada o irregular, se repite a diferentes escalas. Es un ente con bordes irregulares, y que a diferentes escalas de observación, parece conservar el mismo patrón, lo que le confiere la propiedad de autosimilitud (sus partes tienen la misma forma o estructura que el todo aunque también pueden estar deformadas) (53).

A menudo se calcula la dimensión fractal por medio del algoritmo de conteo por cajas propuesto por Russel (19). Este método consiste en establecer un sistema de coordenadas cartesianas que contenga el conjunto de puntos de la imagen que se desea analizar. Posteriormente, se procede a contar la cantidad de cuadrados (cubos o hipercubos, dependiendo de la dimensión en que se encuentre el objeto analizado) que contengan al conjunto de puntos de la imagen. Esencialmente, se cuenta el número de cajas que contiene la estructura fractal y se establece una relación de ley de potencia entre el número de cajas y el tamaño de las mismas (o escala ϵ) (54) (19):

$$d_f = - \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{\log(N(\epsilon))}{\log(\epsilon)}. \quad [24]$$

Donde $N(\epsilon)$ es el número de cajas necesarias para cubrir completamente el objeto o estructura fractal bajo estudio.

La dimensión fractal de capacidad o dimensión de Hausdorff, d_f , se encuentra asociada con el exponente de rugosidad local α_{loc} mediante la relación (Barabasi & Stanly, 1995) (55):

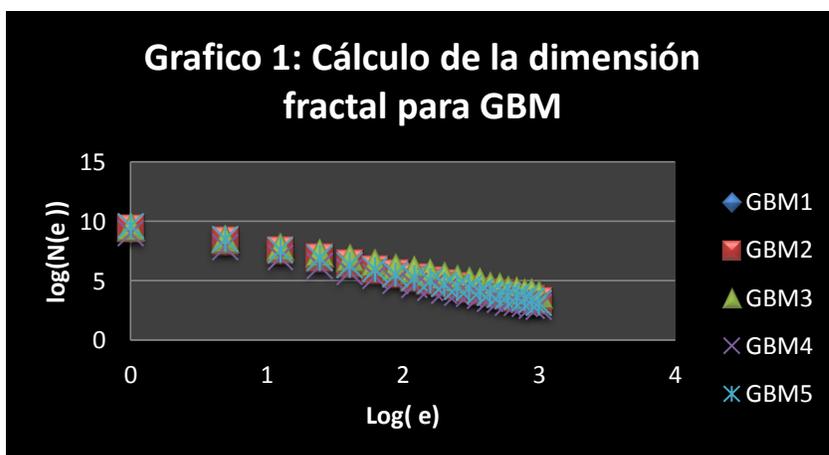
$$d_f + \alpha_{loc} = d_E \quad [25]$$

Donde d_E es la dimensión Euclídea del espacio que contiene la interfaz del tumor. La ecuación [25] en general, se utiliza para verificar la exactitud estimada de d_f y α_{loc} .

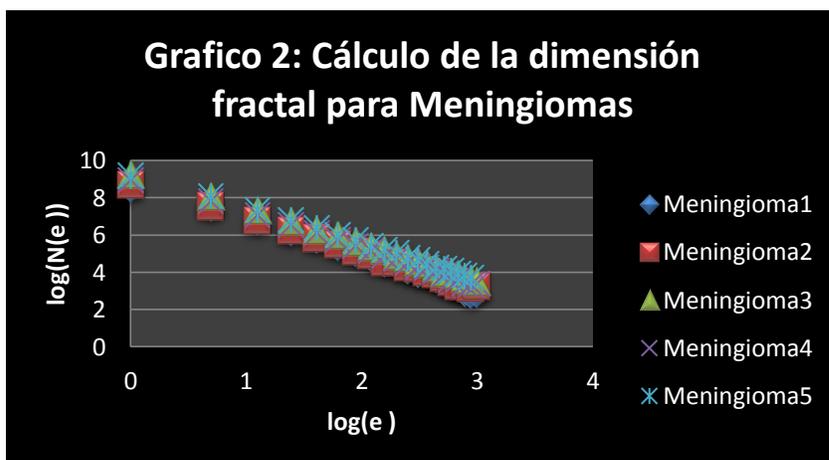
3.3 Resultados y Discusión

El análisis de escalamiento fue aplicado a 74 lesiones tumorales cerebrales reales previamente segmentados por el algoritmo diseñado en este trabajo y anteriormente descrito. Los tumores cerebrales fueron clasificados de acuerdo a sus características histológicas en dos grupos: Glioblastomas Multiformes (37 casos) y Meningiomas (37 casos). En el caso de los Meningiomas, el análisis de escalamiento fue aplicado a las lesiones previamente segmentados con la información de las IRM con contraste y sin contraste; y, adicionalmente, fue aplicado a los mismos Meningiomas pero previamente segmentados con la información de las IRM con contraste.

En todos los casos estudiados, la interfaz tumor-huésped exhibe geometría fractal con una dimensión no entera en el rango $[1,73-2,27]$ como se observa en los gráficos siguientes:

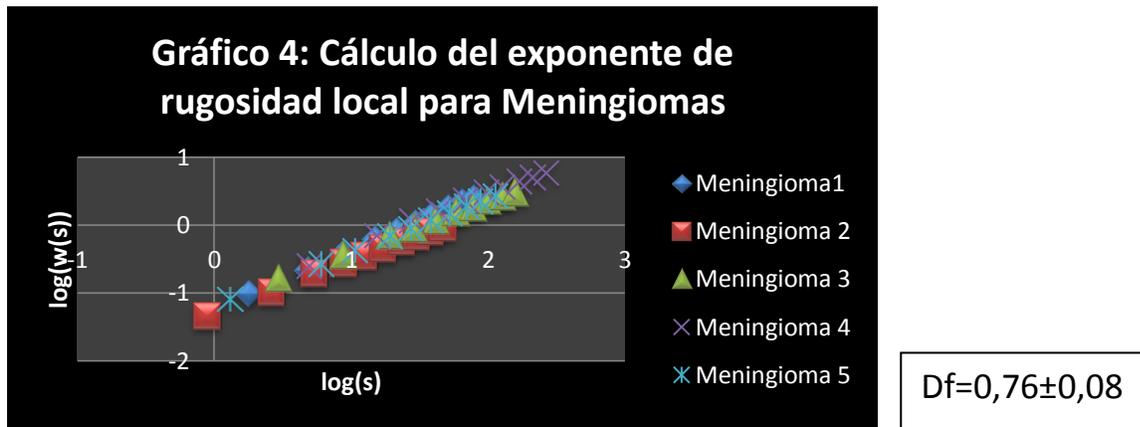
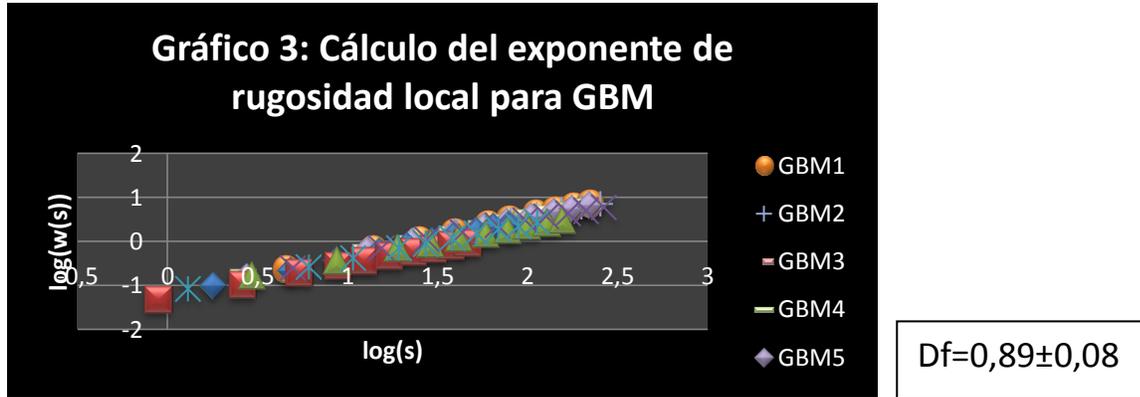


$$Df=2,11\pm 0,08$$



$$Df=1,91\pm 0,06$$

Con respecto al Exponente de Rugosidad Local α_{loc} ; fue calculado por medio del comportamiento de ley de potencia que se obtuvo en todos los casos estudiados. En el gráfico 3, se observa dicho comportamiento para 5 GBM del conjunto de 37 casos estudiados y en el gráfico 4, se observa para 5 Meningiomas del conjunto de 37 casos estudiados.



Por medio de las gráficas y las tablas mostradas en el apéndice C, se observa el aumento del exponente de rugosidad local, α_{loc} , conforme aumenta el grado de malignidad del tumor, es decir, los GBM tienen mayor α_{loc} que los Meningiomas.

tipo	casos	d_f	α_{loc}	$r^2(d_f)$	$r^2(\alpha_{loc})$
Glioblastomas	37	2,11±0,08	0,89±0,08	0,996	0,998
Meningiomas (CC y SC)	37	1,91±0,06	0,76±0,08	0,996	0,999
Meningiomas (CC)	36	1,91±0,06	0,76±0,09	0,996	0,998

Tabla 9. Tumores Humanos. Interfaz del tumor caracterizada por la dimensión fractal d_f y el exponente de rugosidad local α_{loc} , con sus respectivos coeficientes cuadráticos de correlación.

En la tabla 9, se puede observar que para el grupo de Glioblastomas, el valor obtenido para el exponente de rugosidad local es $0,89\pm0,08$ el cual está en buena concordancia con los resultados obtenidos en el trabajo doctoral de Francisco Torres (55). Para el grupo de

Meningiomas, el valor obtenido para α_{loc} es $0,76 \pm 0,09$ lo cual también está en concordancia con los resultados del trabajo doctoral anteriormente citado. Por medio de esta comparación, se evidencia la diferencia existente en el proceso de crecimiento de la interfaz tumor-huésped de estas dos clases de tumores cerebrales, lo cual anteriormente se había observado por medio de las fronteras obtenidas a través del proceso de segmentación de las imágenes.

Adicionalmente, es importante destacar el hecho de que todas lesiones tumorales estudiadas se aproximan bien a la condición $\alpha_{loc} + d_f = 3$, siendo 3 la dimensión Euclídea del espacio que contiene el tumor. En las gráficas mostradas en el apéndice C, se observa el comportamiento de $\alpha_{loc} + d_f$, en el caso de los GBM. El comportamiento oscila alrededor de 3, tal como lo predice la condición; sin embargo, en el caso de los Meningiomas (evaluados tanto como imágenes multicanal, como imágenes escalares), $\alpha_{loc} + d_f$ oscila alrededor de 2,7. Estos resultados indican que existen diferencias significativas en el proceso de crecimiento de la interfaz tumor-huésped de estos tumores malignos (Glioblastomas multiformes) y los Meningiomas.

Por su parte, el estudio realizado con los Meningiomas, utilizando la información de las IRM con contraste y sin contraste y posteriormente el estudio realizado con los Meningiomas utilizando sólo la información de las IRM con contraste, no refleja mayor contribución en el conjunto de datos y resultados obtenidos, tal como se muestra en la tabla 9.

Capítulo 4: Modelo de Reacción- difusión en Cerebro

4.1 Introducción

Los gliomas son tumores cerebrales difusos y altamente invasivos en su mayoría, representan alrededor del 50% de todos los tumores cerebrales primarios y el pronóstico de los pacientes con gliomas depende en gran medida del grado de malignidad del tumor.

El grado de malignidad incluye al menos 2 factores: la tasa de proliferación y la invasividad neta. A diferencia de los tumores sólidos, para los cuales la expansión del volumen es representada por una expansión exponencial, los gliomas están formados por células móviles que tienen la capacidad de proliferar y de migrar. Por lo anteriormente expuesto, la tasa de crecimiento de los gliomas no puede definirse como un tiempo de duplicación del volumen clásico como Blankenberg et al, intentó (26).

Nuevas formulaciones matemáticas para los gliomas se hicieron necesarias, debido a su naturaleza, altamente difusa en el límite o frontera con el tejido normal circundante, que imposibilita medir su tasa de crecimiento o determinar la infiltración espacio-temporal; aspectos necesarios para aplicar los resultados de décadas de estudios e investigaciones de formulaciones matemáticas de otros tipos cánceres.

La respuesta inicial de cómo medir el crecimiento de un glioma infiltrante fue propuesto por el profesor J.D. Murray en la década de los 90 (26) . Murray, definió el primer modelo espacio-temporal básico; tomó en cuenta la difusión de las células cancerosas además de la proliferación celular. Considero el hecho de que los gliomas prácticamente nunca hacen metástasis fuera del cerebro, simplificando así el modelo y produciendo una ecuación de conservación-difusión. Adicionalmente, tomó el tejido cerebral homogéneo (56). Así mismo, su metodología fue aplicada en un nivel de resolución de tomografía Computarizada (TC), en un modelo bidimensional del cerebro, de tejido homogéneo limitado por los ventrículos centrales y el cráneo periféricamente. Además, en el análisis original del modelo, Murray asumió el crecimiento tumoral exponencial basándose en los tiempos de crecimiento considerados para los gliomas.

Swanson y colaboradores, reformularon el modelo para considerar la inhomogeneidad del tejido cerebral y de esta manera, aceptar las diferentes tasas de difusión en materia gris y blanca (56). En este modelo, se introduce la compleja geometría del cerebro y se define la difusión como una variable espacial, reflejando las observaciones de que las células del glioma tienen mayor movilidad en materia blanca que en materia gris

(56; 26) permitiendo incorporar en el estudio los avances en la tecnología de IRM. Es decir, por medio de esta reformulación, la difusión es representada por medio de un tensor isotrópico, el cual toma dos valores diferentes: un valor constante en materia gris y un valor constante y mucho más alto en materia blanca. Extendiendo ésta idea de movilidad diferencial, Clatz y colaboradores y más tarde Jbabdi y colaboradores, han incluido direcciones de la fibra (anisotropía del tensor difusión) para introducir la dirección preferencial en el proceso de difusión de las células cancerosas (19).

Los modelos de reacción-difusión proporcionan un marco general que permite la integración de la información proveniente de imágenes médicas (IRM y TC por ejemplo) como también describe la evolución temporal de la distribución de la densidad celular del tumor.

Este capítulo tiene como finalidad utilizar la simulación del crecimiento de tumores cerebrales de alto y bajo grado de malignidad, realizada mediante el modelo de reacción-difusión, utilizando la base de datos de Brain Web. Los tumores simulados, serán sometidos al proceso de análisis de escalamiento desarrollado en el capítulo 4, para determinar el ancho de la interfaz del tumor, el exponente de rugosidad local α_{loc} y la dimensión fractal, a fin de ser comparados con imágenes tridimensionales de resonancia magnética de tumores cerebrales, igualmente sometidos al proceso de análisis de escalamiento.

4.2 Materiales y Métodos

4.2.1 Modelo matemático

El modelo matemático utilizado para la simulación del crecimiento de gliomas de alto y bajo grado, teniendo en cuenta su proliferación celular neta y la invasividad o movilidad en materia gris y blanca, corresponde a la ecuación diferencial en derivadas parciales del tipo reacción- difusión. Esta ecuación puede ser descrita en palabras como:

Tasa de cambio de la densidad de células del glioma= difusión (movilidad) neta de las células del glioma en materia gris y blanca + proliferación neta de las células del glioma (ley de Verhulst o logístico).

Matemáticamente se escribe de la siguiente manera:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D(\mathbf{x})\nabla c) + \rho c \frac{c_m - c}{c_m}, \quad [26]$$

$$D\nabla c \cdot \mathbf{n} \partial\Omega = 0. \quad [27]$$

Donde $c(\mathbf{x},t)$ denota la concentración celular del glioma en la posición \mathbf{x} en el cerebro virtual en el instante de tiempo t . $D(\mathbf{x})$ es el tensor de difusión que describe la movilidad de las células tumorales, el cual corresponde a una matriz positiva 3x3 y se define para el caso isotrópico como:

$$D(\mathbf{x}) = \begin{cases} D_g & \mathbf{x} \in \text{materia gris} \\ D_w & \mathbf{x} \in \text{materia blanca} \end{cases} \quad [28]$$

Donde ∇ es el operador gradiente espacial, c_m es el máximo valor que puede alcanzar la concentración de células tumorales y ρ es la tasa de proliferación celular. Como se observa en la ecuación [26], la proliferación celular es modelada por la ley de Verhulst, Ω es el dominio del cerebro y $\partial\Omega$ representa los contornos o periferia del cerebro.

La ecuación [26] describe la evolución temporal de la distribución de densidad de las células del glioma, y la ecuación [27] representa las condiciones de contorno. Ésta condición garantiza que el tumor se constringe sólo al cerebro.

Para resolver la ecuación [26] y estimar la densidad de células cancerosas, c , se usó el método de diferencias finitas en 3D, el cual consiste en aproximar las derivadas temporales (de primer orden) y las derivadas espaciales (de primer y segundo orden) por sus expresiones discretas. Para ello, se establecen las siguientes condiciones iniciales:

$C(\mathbf{x},0)=c_0(\mathbf{x})$. Donde c_0 es la concentración de células tumorales en $t=0$.

Cada parte de la ecuación [26] es discretizada usando ΔT como un paso de tiempo y $(\Delta X, \Delta Y, \Delta Z)$ como pasos espaciales. Obteniéndose la siguiente ecuación discreta:

$$\begin{aligned}
\frac{C_{i,j,k}^{n+1} - C_{i,j,k}^n}{\Delta t} = & D \left(\frac{C_{i+1,j,k}^n - 2C_{i,j,k}^n + C_{i-1,j,k}^n}{h^2} + \frac{C_{i,j+1,k}^n - 2C_{i,j,k}^n + C_{i,j-1,k}^n}{h^2} \right. \\
& + \left. \frac{C_{i,j,k+1}^n - 2C_{i,j,k}^n + C_{i,j,k-1}^n}{h^2} \right) + \left(\frac{C_{i+1,j,k}^n - C_{i-1,j,k}^n}{2h} \right) \left(\frac{D_{i+1,j,k} - D_{i-1,j,k}}{2h} \right) \\
& + \left(\frac{C_{i,j+1,k}^n - C_{i,j-1,k}^n}{2h} \right) \left(\frac{D_{i,j+1,k} - D_{i,j-1,k}}{2h} \right) \\
& + \left(\frac{C_{i,j,k+1}^n - C_{i,j,k-1}^n}{2h} \right) \left(\frac{D_{i,j,k+1} - D_{i,j,k-1}}{2h} \right) + \rho C_{i,j,k}^n + \rho C_{i,j,k}^n C_{i,j,k}^n. \quad [29]
\end{aligned}$$

La ecuación diferencial dependerá de la posición en la cual se evalúe la concentración tumoral, de la difusión celular del medio y de la tasa de proliferación que posea el tipo de cáncer simulado.

Las contribuciones del crecimiento tumoral están vinculadas a las células que posean los niveles de nutrientes y oxígeno adecuados, es decir, que les permitan estar activas. Esto dependerá de la ubicación de las mismas en el tumor.

Inicialmente, todas las células tienen acceso a los recursos del medio, sin embargo, a medida que aumenta la cantidad de células del tumor, existirán zonas con déficit de recursos, lo cual modificará las características funcionales de las células llevándolas incluso a la muerte. Mientras que, las células ubicadas en la interfaz del tumor, siempre podrán alimentarse y oxigenarse contribuyendo así en la difusión y en la proliferación tumoral.

El decaimiento de los nutrientes y el oxígeno es determinado por medio de una ecuación de difusión molecular, la cual posee como solución funciones exponenciales y gaussianas (57). Las células que se encuentran en las zonas con recursos limitados entrarán en estado de "latencia". En dicho estado las células poseen poca capacidad de crecimiento y difusión pero siguen estando vivas. Si la cantidad de nutrientes y oxígeno es aún menor en una región del tumor, las células no sobrevivirán (formando entonces el núcleo necrótico característico de los gliomas agresivos).

Las condiciones anteriormente expuestas, son consideradas en la ecuación diferencial por medio de una clasificación de los niveles de concentración celular por vóxel y de la difusión presente en cada posición.

Se utilizaron 5 etiquetas o clases: clase 1, corresponde a aquellos vóxeles accesibles a las células cancerosas con una concentración inferior a 0,9 (siendo 1 la concentración máxima); clase 2, corresponde a aquellos vóxeles cuya concentración es superior a 0,9 y las células son consideradas hipóxicas; clase 3, corresponde a las células en estado de latencia;

clase 4, corresponde a las células próximas a necrosis y transcurrido un tiempo estas células son etiquetadas con la clase 5, muerte celular.

$$\langle f_j \rangle = \frac{1}{N_{V_R}} \sum_{i \in V_R} (1 - C_i) e^{-\frac{d_{ij}^2}{Dg^2}}. \quad [30]$$

La ecuación 21 define la etiqueta o clase de cada vóxel. El valor obtenido por la ecuación permite describir los niveles de glucosa en la vecindad del vóxel j y toma valores entre 0 y 1. El valor C_i corresponde al valor de la concentración de cada vóxel dentro de un volumen esférico V_R (ver figura 4.1) de radio $R > RD_G$ (siendo RD_G el radio de difusión de la glucosa), d_{ij} es la distancia que hay entre el vóxel bajo estudio y los vóxeles vecinos y N_{V_R} es el número total de vóxeles dentro del volumen V_R .

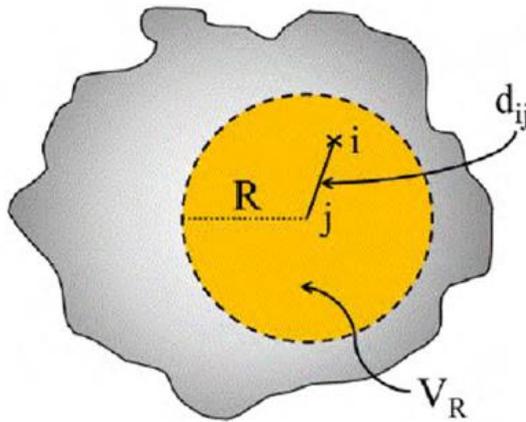


Figura 4. 1. Método de clasificación de las celdas que intervienen en la ecuación diferencial del modelo de Reacción-Difusión usado para la simulación de los tumores cerebrales (57).

En la figura 4.1 se puede observar el entorno V_R en el cual se evalúa la concentración de nutrientes; dependiendo de las concentraciones de cada celda que se encuentre en un radio $r \leq R$, es posible determinar el valor de $\langle f_j \rangle$ para el vóxel j . Dicho valor indica la clasificación de las celdas según los siguientes valores umbrales:

Clase	Descripción	Valor umbral
1	Ecuación Diferencial	$D > 0, c < 0,9$
2	Ecuación Diferencial, Células en estado hipóxico	$D > 0, c \geq 0,9$
3	Células latentes, en estado reversible	$D > 0, < f > \leq 0,02$
4	Células transitorias a necrosis	$D > 0, < f > \leq 0,006$
5	Necrosis	

Tabla 10. Parámetros usados en la ecuación diferencial, basados en la literatura (57).

Las contribuciones del crecimiento tumoral están dadas por las celdas etiquetadas con las clases 1 y 2. Las clase 3, son células en estado latente y por eso no contribuyen, es decir, no son tomadas en cuenta en la ecuación diferencial.

4.2.2 Escogencia de parámetros y Crecimiento del tumor

Los parámetros correspondientes a las tasas de proliferación celular (ρ) se fijaron a valores constantes para alto grado de malignidad: $\rho_{bajo} \times 10$ y $\rho_{bajo} \times 15$.

Para el tensor D (difusión celular), mantenemos una diferencia de cinco veces entre la difusión promedio en materia gris y y materia blanca, es decir, $D_{blanca} = 5D_{gris}$ (19). Aunque los valores D_{blanca} y D_{gris} son conocidos, para los tumores virtuales usados en este trabajo se utilizó la difusión media observada empíricamente para tumores típicos que contienen ambas materias, gris y blanca. La difusión media total se puede estimar por medio de la aproximación de Fisher (26) :

$$d(t) \sim 4\sqrt{D\rho} t . [31]$$

Donde t está referido a tiempos largos, D es la difusión promedio de las células, ρ se asume constante y corresponde a la tasa neta de proliferación celular y d(t) es el diámetro de la parte detectable del tumor.

En la siguiente imagen, se presentan los valores propuestos para resolver numéricamente la ecuación [26]:

PARAMETROS	DEFINICION	VALOR
C_m	Valor máximo que puede alcanzar la concentración celular	$10^5 \frac{\text{células}}{\text{mm}^3}$
ρ_{bajo}	Tasa de proliferación celular para tumores de bajo grado	$12 \cdot 10^{-4} \frac{1}{\text{días}}$
ρ_{alto}	Tasa de proliferación celular para tumores de alto grado	$12 \cdot 10^{-3} \frac{1}{\text{días}}$
D_{gris}	Coefficiente de difusión en materia gris	$2 \cdot 10^{-3} \frac{\text{mm}^2}{\text{días}}$
D_{blanco}	Coefficiente de difusión en materia blanca	$10^{-2} \frac{\text{mm}^2}{\text{días}}$
C_0	Concentración inicial de células	$200 \frac{\text{células}}{\text{mm}^3}$

Figura 4. 2 Parámetros propuestos para el modelo reacción-difusión. Fuente: tomado de (19).

4.2.3 Segmentación de las imágenes y selección de contornos

Después de dejar crecer el tumor por medio del modelo de reacción- difusión con los parámetros establecidos, y de haber seleccionado y guardado la información en distintos intervalos de crecimiento tumoral (3, 4, 5, 6, 7 y 8 años de crecimiento en el caso de los gliomas con $\rho = \rho_{bajo} \times 10$ y 3, 4, 5 y 6 años de crecimiento en el caso de los gliomas con $\rho = \rho_{bajo} \times 15$), se procedió a limitar el conjunto de datos a los cortes (matriz bidimensional) en los cuales había información de la lesión, con la finalidad de procesar sólo el conjunto de datos de interés para emplear el menor tiempo posible de cálculo computacional. Para binarizar la frontera tumor-huésped, es decir, obtener la matriz lógica cuyos valores correspondientes a la frontera son iguales a 1 y todos los demás valores son iguales a 0, se aplicó un algoritmo previamente diseñado en este trabajo, en el cual inicialmente se procedió a seleccionar los vóxeles cuya concentración cumpliera la siguiente condición: $C_v \geq 0,008$ (concentración de células detectable por imágenes de resonancia magnética); obteniendo así una matriz compuesta de 1 en todos los vóxeles pertenecientes al tumor y 0 en todos los vóxeles externos al tumor.

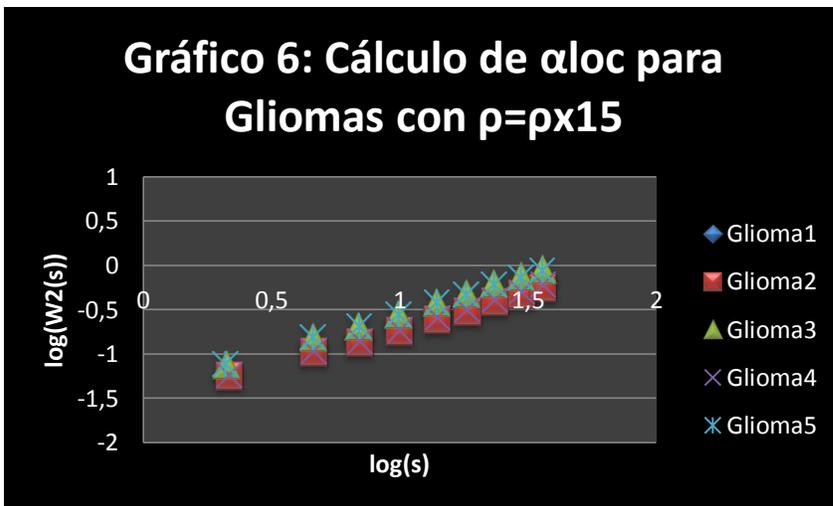
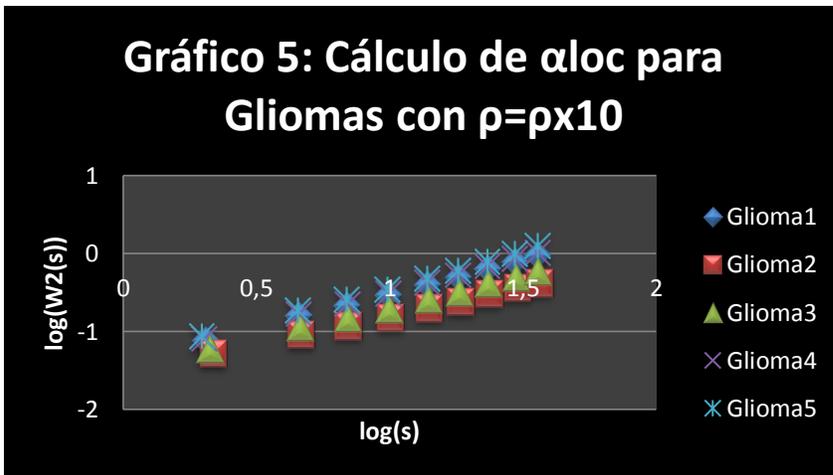
Seguidamente, se le aplicó el operador morfológico de erosión, tal como se procedió en el caso de los tumores reales (imágenes 2 y 3 de la figura 3,8) al tumor binarizado y finalmente, con el objetivo de obtener la frontera tumoral, se realizó la siguiente resta matricial:

Imagen binarizada de la lesión tumoral – imagen binaria erosionada= interfaz tumor-huésped;

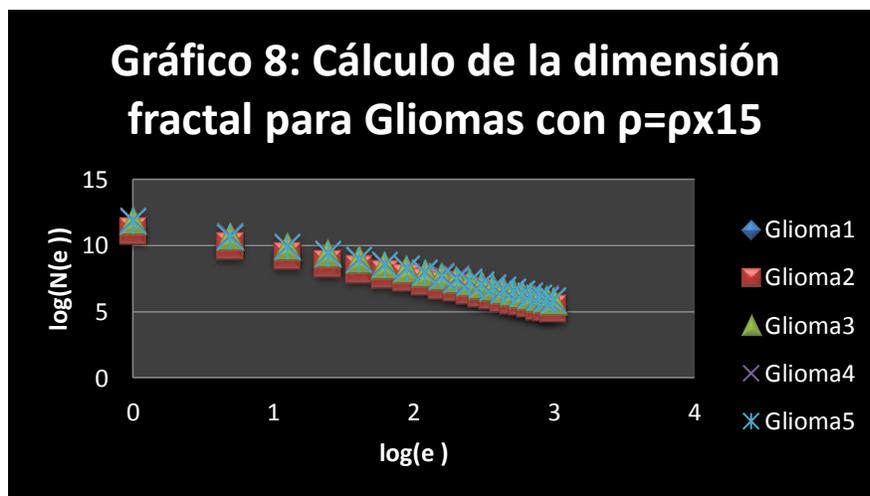
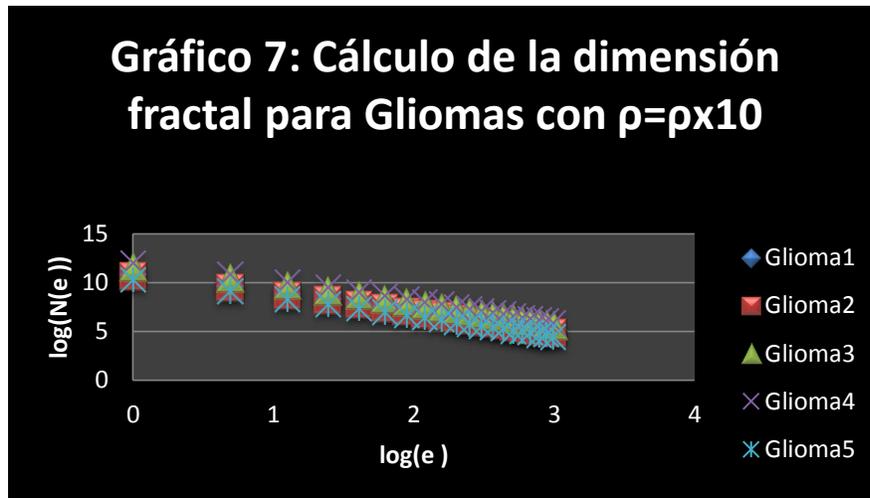
la cual es una matriz cuyos vóxeles pertenecientes a la frontera tumoral son iguales a 1 y todos los demás son iguales a 0.

4.2.4 Análisis de Escalamiento y cálculo de la dimensión fractal

Tal como se hizo en el caso del análisis de los tumores cerebrales reales (después del proceso de segmentación), por medio del comportamiento de ley de potencia de la gráfica de $\log(W(s))$ vs. $\log(s)$ a pequeñas escalas, y tal como lo predice la ecuación [15], a partir de la pendiente de la recta de dicha región, se determinó el valor del exponente de rugosidad local α_{loc} , tal como se observa en la siguiente gráfica:



Como dijimos anteriormente, la superficie de la interfaz del tumor exhibe geometría fractal, por ello fue calculada la dimensión fractal (dimensión de Hausdorff). Para obtener d_f , se utilizaron los primeros 20-25 puntos de la gráfica de $\log(N(e))$ vs. $\log(e)$, para los cuales se observa estabilidad en la ley de potencia como se observa en los siguientes gráficos:



En las gráficas de esta sección (7 y 8), no se presentan los valores de la dimensión fractal ni del exponente de rugosidad local promedio obtenidos, debido a que los valores varían según la etapa de crecimiento en la cual se encuentren los gliomas. Estas gráficas sólo muestran el comportamiento de la curva para la determinación de los parámetros d_f y α_{loc} .

4.3 Resultados y Discusión

Se aplicó el análisis de escalamiento y el cálculo de la dimensión fractal a 58 casos de tumores cerebrales virtuales. Los tumores virtuales fueron clasificados de acuerdo a su grado de malignidad, siendo la tasa de proliferación de un grupo de tumores (31 casos) igual a la tasa de proliferación de bajo grado por 10 y del otro grupo (27 casos) igual a la tasa de proliferación celular para tumores de bajo grado por 15 (ambos grupos representan tumores de alto grado de malignidad). La interfaz de todos los tumores virtuales estudiados exhiben geometría fractal caracterizada por una dimensión en el rango de [1,89-2,20].

Tipo	casos	Años de crecimiento	d_f	α_{loc}	$r^2(d_f)$	$r^2(\alpha_{loc})$
Gliomas ($\rho = \rho_{bajo} \times 15$)	8	3 años	2,03±0,02	0,82±0,03	0,997	0,998
Gliomas ($\rho = \rho_{bajo} \times 15$)	10	4 años	2,13±0,02	0,86±0,01	0,996	0,998
Gliomas ($\rho = \rho_{bajo} \times 15$)	9	5 y 6 años	2,17±0,04	0,88±0,01	0,997	0,998
Gliomas ($\rho = \rho_{bajo} \times 10$)	9	3 años	1,93±0,02	0,765±0,029	0,997	0,998
Gliomas ($\rho = \rho_{bajo} \times 10$)	8	4 años	2,03±0,02	0,82±0,02	0,997	0,998
Gliomas ($\rho = \rho_{bajo} \times 10$)	8	5 y 6 años de crecimiento	2,16±0,02	0,87±0,02	0,997	0,998
Gliomas ($\rho = \rho_{bajo} \times 10$)	6	7 y 8 años de crecimiento	2,191±0,004	0,89±0,02	0,997	0,998

Tabla 10. Tumores virtuales. Interfaz del tumor caracterizada por la dimensión fractal d_f y el exponente de rugosidad local α_{loc} , con sus respectivos coeficientes cuadráticos de correlación.

En la tabla 10, se puede observar que el exponente de rugosidad local varía considerablemente según su etapa de crecimiento; conforme aumenta el tiempo, α_{loc} también aumenta. Por consiguiente, fueron evaluados los parámetros α_{loc} y d_f en los diferentes intervalos de tiempo considerados en este trabajo, de manera independiente, para ambos grupos de gliomas bajo estudio. Con respecto al grupo de gliomas cuyo $\rho = \rho_{bajo} \times 10$, con 3 años de crecimiento los gliomas presentan $\alpha_{loc} = 0,765 \pm 0,029$, con 4 años de crecimiento $\alpha_{loc} = 0,82 \pm 0,02$, con 5 y 6 años de crecimiento $\alpha_{loc} = 0,87 \pm 0,02$

y con 7 y 8 años de crecimiento $\alpha_{loc} = 0,893 \pm 0,004$. Con respecto al grupo de gliomas cuyo $\rho = \rho_{bajo} \times 15$, con 3 años de crecimiento $\alpha_{loc} = 0,82 \pm 0,03$, con 4 años de crecimiento $\alpha_{loc} = 0,86 \pm 0,01$ y con 5 y 6 años de crecimiento $\alpha_{loc} = 0,88 \pm 0,01$. Es claro ver que para los gliomas de mayor grado de malignidad, el exponente de rugosidad local es mayor (comparando ambos grupos en las etapas de crecimiento respectivas) y la dispersión de los datos es menor; adicionalmente podemos comparar el valor de α_{loc} obtenido para los gliomas virtuales con más de 5 años de crecimiento (etapa en la cual se observa claramente la región de necrosis celular o núcleo necrótico) con los Glioblastomas Multiformes estudiados, los cuales presentaban, igualmente, necrosis en la región central del tumor. Entonces, los valores de α_{loc} obtenidos para los gliomas virtuales con más de 5 años de crecimiento son muy similares al valor obtenido para los GBM ($0,89 \pm 0,08$) y a su vez todos están en concordancia con los valores reportados en el trabajo doctoral de Francisco Torres (55). Con respecto a los gliomas virtuales cuya tasa de proliferación es $\rho = \rho_{bajo} \times 10$ con menos de 4 años de crecimiento, es importante resaltar que los resultados obtenidos son comparables con los resultados de los Meningiomas reales. Estos gliomas virtuales, además, presentan una frontera muy similar a la frontera de los Meningiomas, es decir, son tumores formados por una sola región (de células vivas y proliferantes) a diferencia de los tumores malignos, en los cuales se observa claramente la existencia de la región necrótica.

De acuerdo con los resultados señalados en la tabla 10, ambos grupos bajo estudio cumplen de manera muy aproximada con la condición $d_f + \alpha_{loc} = 3$ (este comportamiento se puede apreciar en los gráficos del apéndice B). Los valores de $d_f + \alpha_{loc}$ de gliomas con $\rho = \rho_{bajo} \times 10$, con 3 años de crecimiento oscilan alrededor de 2,7; mientras que los gliomas con 4 o más años de crecimiento se acercan aún más al valor esperado ($d_f + \alpha_{loc} = 3$). Con respecto a los gliomas con $\rho = \rho_{bajo} \times 15$ los valores de $d_f + \alpha_{loc}$ con 3 años de crecimiento, oscilan alrededor de 2,85 y los gliomas con más de 4 años de crecimiento, igual que en el caso anterior, se acercan aún más al valor esperado. Estos valores de d_f obtenidos, para los gliomas virtuales con más de 4 años de crecimiento, concuerdan con el valor promedio obtenido para los GBM igual que el comportamiento oscilante de $d_f + \alpha_{loc}$ alrededor de 3 (dimensión Euclídea del espacio que contiene el tumor).

Capítulo 5. Conclusiones

La primera parte de la investigación realizada en este trabajo consistió en el análisis de la dinámica del crecimiento tumoral cerebral, de lesiones reales (Glioblastomas Multiformes y Meningiomas) haciendo uso de técnicas de escalamiento.

Para extraer la interfaz tumor-huésped, fue desarrollado un algoritmo que involucra procesamiento digital de imágenes, segmentación de imágenes escalares y multicanales por el método k-means, empleando imágenes de resonancia magnética (IRM) en 3D, con contraste, de la base de datos de GBM de National Cancer Intitute (58), en el caso de los Glioblastomas Multiformes, e imágenes de resonancia magnética en 3D, del Centro de Diagnóstico Docente las Mercedes (Caracas-Venezuela) con contraste y sin contraste, en el caso de los Meningiomas. Para este último grupo de lesiones, la segmentación con el algoritmo K-means en Matlab, fue realizado con la información de ambos grupos de imágenes (con contraste y sin contraste) y posteriormente se realizó la segmentación con las imágenes con contraste. En el caso de los GBM, la segmentación por medio del método de k-means sólo fue realizada con las IRM con contraste. Además, se realizó una selección detallada de la data resultante, se aplicaron operadores morfológicos y se seleccionaron los contornos. De esta manera se realizó el cálculo de los puntos que conforman la interfaz tumoral. Seguidamente, se utilizó un algoritmo para el cálculo del ancho de la interfaz tumor-huésped.

Se observó claramente, la diferencia entre las fronteras de los GBM y las fronteras de los Meningiomas. En el primer caso, se diferencian dos regiones en el tumor: la región de necrosis celular (núcleo necrótico) y la región de células vivas o activas, generando así un anillo; a diferencia de las fronteras de los Meningiomas, las cuales son rellenas (están formados por células vivas, es decir, no tienen núcleo necrótico). Evidenciando de esta manera una clara diferencia en el proceso de crecimiento tumoral.

Además, en este trabajo se analizó la dinámica del crecimiento tumoral cerebral de gliomas simulados por medio del modelo de reacción-difusión haciendo uso de la solución numérica de la ecuación (18) mostrada en el apéndice A, tomando en cuenta así, que el crecimiento tumoral depende no sólo de la proliferación celular, sino también, de la difusión de las mismas. Dicha simulación fue realizada en Matlab, sobre las imágenes obtenidas de la base de datos de Brain-Web. Los parámetros de crecimiento tumoral establecidos fueron: $\rho = \rho_{bajo} \times 10$ y $\rho = \rho_{bajo} \times 15$ (ambos de alto grado de malignidad) y $D_{blanca} = 5D_{gris}$. Fueron analizados los datos en diferentes etapas de crecimiento del tumor: para los gliomas con $\rho = \rho_{bajo} \times 10$, se analizaron los datos de los tumores con 3, 4, 5, 6, 7 y 8 años de crecimiento; mientras que para los gliomas con $\rho = \rho_{bajo} \times 15$, se analizaron los datos de

los tumores con 3, 4, 5 y 6 años de crecimiento. Seguidamente, se obtuvo el contorno o interfaz tumoral de todos los gliomas virtuales por medio de un algoritmo diseñado para este trabajo, tomando en cuenta la concentración de células detectable por resonancia magnética.

Para el cálculo de las dimensiones geométricas, es decir, dimensión fractal (d_f) y exponente de rugosidad local (α_{loc}), para ambos grupos de gliomas, reales y virtuales, se muestrearon todos los puntos contenidos en la interfaz tumor-huésped, con 10 esferas idénticas dentro de un casquete esférico de área s . Para pequeños valores de s (comparando con el área de la superficie asociada a la interfaz) se observó un comportamiento de ley de potencia, por medio del cual se calculó el valor de α_{loc} ; tomando en cuenta que la naturaleza discreta de la imagen impone un límite para el cálculo del ancho de la interfaz tumor-tejido ($W(s)$). Debido a esto, los radios de las esferas de muestreo fueron seleccionados apropiadamente para evitar artefactos debido a la naturaleza discreta de la matriz imagen; siendo el valor limitante o escala mínima para el muestreo, el tamaño de los vóxeles. En consecuencia, la contribución del radio de la primera esfera de muestreo (igual al tamaño del vóxel) no fue considerado y en la mayoría de los casos la segunda esfera de muestreo (cuyo radio es el doble del tamaño del vóxel) tampoco fue considerado, obteniendo resultados más confiables.

El cálculo de la dimensión fractal para ambos grupos de gliomas, virtuales y reales, fue realizado por medio del método de conteo de cajas, a partir del comportamiento de ley de potencia existente entre $\log(N(e))$ y $\log(e)$.

El exponente de rugosidad local α_{loc} obtenido para los Glioblastomas Multiformes es mayor que el exponente de rugosidad local obtenido para los Meningiomas estudiados, y la relación $\alpha_{loc} + d_f$ para los GBM oscila alrededor de 3 (tal como se esperaba, siendo 3 la dimensión Euclidea) mientras que para los Meningiomas oscila alrededor de 2,7. Estos resultados demuestran claramente la diferencia en la dinámica de crecimiento entre estos dos grupos de tumores cerebrales. Así mismo, las diferencias detectadas en los exponentes de rugosidad local de los GBM y los Meningiomas, nos permiten hacer una clasificación según el estadio del tumor. En cuanto a los tumores virtuales, la relación $\alpha_{loc} + d_f$ se aproxima muy bien al valor esperado.

Con respecto a la segmentación de las IRM de los Meningiomas, de forma vectorial y escalar, y por medio de los resultados obtenidos de α_{loc} y d_f de ambos procesos, se evidencia que no existe mayor contribución de información por el uso de estos dos conjuntos de imágenes (con contraste y sin contraste) comparado con el uso de las IRM con contraste, solamente.

Se encontró, además, que los valores obtenidos para los exponentes de rugosidad local, para los GBM y los Meningiomas son similares con los obtenidos en otros trabajos (52) (19), lo cual nos permite afirmar que dichos valores obtenidos mediante el estudio de las IRM en 3D son buenos.

Los resultados obtenidos del exponente de rugosidad local para los gliomas virtuales de alto grado de malignidad con más de 4 años de crecimiento son muy similares al valor de α_{loc} obtenido para los GBM y a su vez, son similares a los obtenidos en otros trabajos (19).

Finalmente, a través de estos resultados obtenidos para los GBM, los tumores virtuales y los Meningiomas podemos afirmar que la complejidad de la interfaz tumor-huésped aumenta a medida que aumenta el grado de malignidad del mismo.

Bibliografía

1. **Martín Landrove, Miguel y Pereira, Demián.** *Fractal properties and critical exponents in tumor. 2*, Maracaibo, Venezuela : CIENCIA, 2008, Vol. 16.
2. **Álvarez-Nodarse, R.** *Modelos matemáticos en Biología: un viaje de ida y vuelta*. Departamento de Análisis Matemático, Universidad de Sevilla, págs. 1-6.
3. **Rivera, Diego Miguel, Puentes, Sofía y Caballero, Ligia.** Resonancia Magnética Cerebral: secuencias básicas e interpretación. [En línea] Junio de 2011. [Citado el: 27 de Julio de 2014.] <http://med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/serial/v52n3/4.pdf>.
4. **Águeda, Alonso, y otros, y otros.** Organización General del Sistema Nervioso. *Fundamentos de psicobiología*. Madrid : sanz y torres, 2009.
5. **Jensen, Eric.** Cerebro y aprendizaje . *El cerebro que aprende*. Madrid : narcea, 1998.
6. **Bernabé, Antonio, Navarro, José Antonio y Pallarés, Francisco.** Tema 15. Neurología. [En línea] [Citado el: 27 de Julio de 2014.] ocw.um.es/cc.-de-la-salud/citología-e-histología-veterinaria/material-de-clase-1/tema15-tejido-nervioso-ii.pdf.
7. **Zuleta, Ernesto Bustamante.** Las células nerviosas. *El sistema nervioso. Desde las neuronas hasta el cerebro humano*. Medellín, Colombia : Universidad de Antioquia , 2007.
8. **Romero López, Mónica.** *Estudio de un modelo matemático para la inhibición de angiogénesis en tumores secundarios*.
9. **Ouchen, F. Soimout.** Tema 14: Neoplasias. Definiciones. Nomenclatura. Características. 2008.
10. **Muñoz, Alberto.** El origen del cáncer. *Cáncer: genes y nuevas terapias*. Madrid : Hélice, 1997.
11. **Salaverry, Oswaldo.** *La etimología del cáncer y su curioso curso histórico*. no.1, Perú : Scielo Perú, 2013, Vol. vol.30 . versión impresa ISSN 1726-4634.
12. **Pierce.** Genética. Un enfoque conceptual. *Genética del cáncer*. Estados Unidos : Editorial Médica Panamericana, 2009.
13. **González Sastre, Francesc y Guinovart, Joan J.** Bases moleculares de la transformación neoplásica. *Patología molecular*. Barcelona : Masson.
14. **P. García, Alfonso.** Angiogénesis: papel de la angiogénesis en la progresión tumoral. *Nuevas dianas terapéuticas en cáncer colorrectal* . España : Arán, 2008.
15. **Gallardo Pérez, Juan Carlos, y otros, y otros.** *Esferoides tumorales multicelulares en la evaluación de estrategias terapéuticas anticancerosas*. México : Delegación Tlalpan, 2006.

16. **Stephenson, J.A., y otros, y otros.** *Tumour Angiogenesis: A Growth Area- From John Hunter to Judah Folkman and Beyond.* 895019, s.l. : Hindawi, 2013, Vol. 2013 (2013).
17. **Mauriz, José, y otros, y otros.** *Tratamiento antiangiogénico del cáncer.* 78, León. España : Cir-Esp, 2005, Vols. 3-11.
18. **Gutiérrez, Aída.** *La amenaza del cáncer.* 1812, Caracas : infoCIUDADANO, 2011.
19. **Torres Hoyos, Francisco José.** *Estudio in vivo de la dinámica del crecimiento tumoral cerebral mediante el análisis de escalamiento.* Caracas : s.n., 2012.
20. **Capote Negrin, Luis G.** *Aspectos epidemiológicos del Cáncer en Venezuela.* 4, Caracas : revista Venezolana de Oncología, 2006, Vol. 18. ISSN 0798-0582.
21. **Radan, Temas.** *Frecuencia del Cáncer en Venezuela.* [En línea] [Citado el: 04 de Agosto de 2014.] <http://www.fundacionbadan.org/30temaspdf/fasc-nro2.pdf>.
22. **Barón, M. González, y otros, y otros.** Tumores cerebrales. [aut. libro] M. González Barón. *Tratado de Medicina Paliativa y tratamiento de soporte del paciente con cáncer.* Madrid : Panamericana, 2da. edición, 2007.
23. **Perdomo, Sandra, y otros, y otros.** Bases genéticas del desarrollo y progresión tumoral de los gliomas. [aut. libro] Francisco Reyes Oliveros y Manuela Lema Bpuzas. *Gliomas del encéfalo.* s.l. : Servizo de Publicacions e Intercambio Científico, Campues universitario sur 15782 Santiago de Compostela, 2007.
24. **Soto, Dr. Roberto Chaverri.** Tumores del Sistema Nervioso Central. [aut. libro] Juan Jaramillo Antillon. *EL CANCER Fundamentos de Oncología.* Costa Rica : Editorial de la Universidad de Costa Rica, 1991.
25. **Navarro Restrepo, Carlos Eduardo.** Tumores del sistema nervioso central. *Neurocirugía para médicos generales.* Antioquía : Universidad de Antioquía, 2006.
26. **Swanson, Kristin, y otros, y otros.** *Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion.* 216 (2003), University of Washington and Laboratory of Neurophatology : Elsevier, 2003.
27. **Rubin, Philip.** *ONCOLOGÍA CLÍNICA. Enfoque multidisciplinario para médicos y estudiantes.* MADRID : ELSEVIER SCIENCE, 2003.
28. **Poza, Máximo.** Tumores intracraneales. *Cirugía del Sistema Nervioso y del Raquis (fundamentos).* Murcia : s.n.
29. **Reyes, Rosa, Cameselle, José y Vieites, Begoña.** tumores astrocíticos. [aut. libro] Francisco Reyes Oliveros y Manuela Lema Bouzas. *Gliomas del encéfalo.* Santiago de Compostela : Servizo de

Publicacions e Intercambio Científico Campues universitario dsur 15782 Santiago de Compostela, 2007.

30. **Micheli, Federico, y otros, y otros.** tumores Primarios del Sistema Nervioso Central. *Tratado de Neurología Clínica*. s.l. : Médica Panamericana, 2003.

31. **Rodríguez, Ruben, y otros, y otros.** *Neurocirugía*. 5, s.l. : Sociedad Española de Neurocirugía, 2005, Vol. 23. 2012;23:203-10.

32. **Miranda Maldonado, Ivett, y otros, y otros.** *Clasificación morfológica de meningiomas en una casuística del Hospital Universitario Dr. José E González*. 3, Monterrey, Nuevo León, México : Patología Revista latinoamericana, 2011, Vol. 49. Patología 2011;49(3): 188-195.

33. **Gelabert González, Miguel y Serramito García, Ramón.** *Meningiomas intracraneales: II. Diagnóstico y tratamiento*. 2011; 53: 226-32, Santiago de Compostela : Revista de Neurología, 2011.

34. **Ambientales, Ciencias.** Modelos Matemáticos basados en E.D.O. de Primer Orden I. [En línea] [Citado el: 26 de Julio de 2014.] campus.usal.es/~mpg/Personales/PersonalMAGL/Docencia/TeoriaTema3MM.pdf.

35. **Garrido, Jaime Cerda.** Modelo de Gompertz. *Scribd*. [En línea] Octubre de 2012. [Citado el: 26 de Julio de 2014.] es.scribd.com/doc/99648342/Modelo-de-Gompertz.

36. **Vásquez, Victor, y otros, y otros.** *Modelamiento Matemático y por redes neuronales artificiales del crecimiento de Spirulina sp. en fotobiorreactor con fuente de luz fluorescente e iluminación en estado sólido*. 199-209, s.l. : Scentia Agropecuaria, 2013, Vol. 4(2013).

37. **Dr. Canals, Mauricio.** *HISTORIA DE LA RESONANCIA MAGNETICA DE FOURIER A LAUTERBUR Y MANSFIELD: EN CIENCIAS, NADIE SABE PARA QUIEN TRABAJA*. 1, Santiago, Chile : Revista Chilena de Radiología, 2008, Vol. 14.

38. Tema 10. Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear. [En línea] [Citado el: 9 de Agosto de 2014.] <http://www.sinorg.uji.es/Docencia/FUNDQO/TEMA10FQO.pdf>.

39. **Física, Departamento de Química.** tema 1: Resonancia Magnética Nuclear. s.l. : Universidad de Valencia, 2012.

40. **Larraona, Puy y M. Manjavacas, Arévalo.** *Resonancia Magnética Nuclear (NMR)*. s.l. : I Encuentro Complutense para la Divulgación en Física Nuclear y Partículas , julio, 2008.

41. **J.P.Hornak.** Principios básicos de IRM. [En línea] 1996-2013. [Citado el: 10 de Agosto de 2014.] <https://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/chap-3-s.htm>.

42. **Fina, Brenda.** RMN, Resonancia Magnética Nuclear. [En línea] 2006-2009. [Citado el: 10 de agosto de 2014.] www.biologiaosea.com.ar/files/seminarios/sem%20RMN.pdf.

43. **Gantes Cabrera, Rosa.** *Master Física Biomédica. Técnicas de reconstrucción de imagen en Resonancia Magnética* . 2008-2009.
44. TSID.net. *TSID.net*. [En línea] Mayo de 2001. [Citado el: 10 de agosto de 2014.] www.tsid.net/tac/fundamentos.htm.
45. **Cali, Dalinda Ileana Quingatuña.** *ESTUDIO DEL SISTEMA MRI BASADO EN RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR MODELO TOSHIBA MRT-600ex DE MEGAFOR-NEURODIAGNÓSTICO Y MEDICINA*. Riobamba, Ecuador : s.n., 2012.
46. **Aprea, Patricia, y otros, y otros.** *EVALUACION DE MEDIOS DE CONTRASTE A BASE DE GADOLINIO UTILIZADOS EN DIAGNÓSTICO POR IMAGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA (irm)*.
47. **Ph.D. Passariello, Gianfranco y Ph.D. Mora, Fernando.** Sistema de procesamiento digital de imágenes. *Imágenes Médicas. ADQUISICIÓN, ANÁLISIS, PROCESAMIENTO, INTERPRETACIÓN*. Baruta, Edo. Miranda : Universidad Simón Bolívar, 1995.
48. **Coto, Ernesto.** *Métodos de Segmentación de Imágenes Médicas*. Caracas, Venezuela : s.n., 2003. Apdo.47002, 1041-A.
49. Procesamiento digital de imágenes. [En línea] [Citado el: 13 de septiembre de 2014.] http://catarina.udlap.mx/u_dl_a/tales/documentos/mel/gonzalez_g_ra/capitulo2.pdf.
50. **Platero Dueñas, Carlos.** Procesamiento morfológico. [En línea] 2009. [Citado el: 13 de septiembre de 2014.] http://www.elai.upm.es/webantigua/spain/Asignaturas/MIP_VisionArtificial/ApuntesVA/cap6VAProcMorf.pdf. Apdo.47002, 1041-A.
51. **Villagra, Andrea, y otros, y otros.** *Análisis de medidas no-supervisadas de calidad en clusters obtenidos por K-means y Particle Swarm Optimization*. Santa Cruz, Argentina : s.n.
52. **Torres Hoyos, .F y Martín Mandrove, M.** *3-D in vivo brain tumor geometry study by scaling analysis*. 4, Caracas, Venezuela : s.n., 2012, Vol. 391.
53. **Ortega Robles, Emmanuel Daniel.** *Tecnologías Avanzadas en Bioinstrumentación. Análisis Fractal*. s.l. : Cinvestav, 2011.
54. Capítulo 4: La Dimensión Fractal. *Capítulo 4: La Dimensión Fractal*. [En línea] [Citado el: 17 de Septiembre de 2014.] http://catarina.udlap.mx/u_dl_a/tales/documentos/lme/ojeda_s_r/capitulo4.pdf.
55. **Martín Landrove, Miguel y Torres Hoyos, Francisco.** *Geometría del crecimiento de lesiones tumorales en cerebro*. 4, Caracas : Revista de la Facultad de Ingeniería Universidad Central de Venezuela, 2013, Vol. 28.

56. **Hana L.P. Harpold, BS, Ellsworth C. Alvord, Jr., MD, and Kristin R. Swanson, PhD.** *The evolution of Mathematical Modeling of Glioma Proliferation and Invasion*. 1, s.l. : J Neuroplathol Exp Neurol, 2007, Vol. 66.
57. **Rojas, Johan.** *Simulación de Crecimiento Tumoral y su Análisis por Escalamiento*. Caracas : s.n., 2014.
58. Base de datos de GBM. National Cancer Institute. <http://www.cancerimagingarchive.net/>. [En línea] Marzo de 2015.
59. **Bravo, Álvaro Suárez.** *análisis de métodos de procesamiento de imágenes estereoscópicas forestales*. Universidad Complutense de Madrid : Proyecto fin de máster en ingeniería informática para la industria, 2008-2009.
60. **Swanson, Kristin, y otros, y otros.** *Virtual and real brain tumors: using mathametical modeling to quantify glioma growth and invasion*. 216, Journal of the Neurological Sciences : elsevier, 2003.

Apéndice A

Discretización de la ecuación diferencial de reacción-difusión

El primer paso en desarrollar un algoritmo para calcular valores de C que aparece en la ecuación de reacción-difusión, es expresar las derivadas temporales y espaciales de C en el nodo (j,n) en términos de los valores de C en los nodos cercanos. Para ellos se usan series de Taylor:

$$C_{j+1}^n = \sum_{m=0}^{\infty} \frac{\Delta x^m}{m!} \left[\frac{\partial^m C}{\partial x^m} \right]_j^n$$

$$C_j^{n+1} = \sum_{m=0}^{\infty} \frac{\Delta t^m}{m!} \left[\frac{\partial^m C}{\partial t^m} \right]_j^n$$

Para la aproximación de la derivada espacial de primer orden, se hace una expansión en serie de Taylor:

$$C(x) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\Delta x^n}{n!} \left(\frac{\partial^n C}{\partial x^n} \right)_i$$

Usando la fórmula de diferencias finitas progresiva y regresiva, de la siguiente manera:

T_1 : para $x = x_{i+1}$

$$C_{i+1} = C_i + \frac{\Delta x}{1!} \left(\frac{\partial C}{\partial x} \right)_i + \frac{\Delta x^2}{2!} \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \right)_i + \frac{\Delta x^3}{3!} \left(\frac{\partial^3 C}{\partial x^3} \right)_i + \dots$$

T_2 : para $x = x_{i-1}$

$$C_{i-1} = C_i - \frac{\Delta x}{1!} \left(\frac{\partial C}{\partial x} \right)_i + \frac{\Delta x^2}{2!} \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \right)_i - \frac{\Delta x^3}{3!} \left(\frac{\partial^3 C}{\partial x^3} \right)_i + \dots$$

A partir de T_1 se obtiene:

$$\left(\frac{\partial C}{\partial x} \right)_i = \underbrace{\frac{C_{i+1} - C_i}{\Delta x}}_{\text{Diferencia hacia adelante}} - \underbrace{\frac{\Delta x}{2} \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \right)_i - \frac{\Delta x^2}{6} \left(\frac{\partial^3 C}{\partial x^3} \right)_i}_{\text{Error de truncamiento}} - \dots$$

A partir de T_2 se obtiene:

$$\left(\frac{\partial C}{\partial x} \right)_i = \underbrace{\frac{C_i - C_{i-1}}{\Delta x}}_{\text{Diferencia hacia atrás}} + \underbrace{\frac{\Delta x}{2} \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \right)_i - \frac{\Delta x^2}{6} \left(\frac{\partial^3 C}{\partial x^3} \right)_i}_{\text{Error de truncamiento}} + \dots$$

Al sumar estas dos ecuaciones ($T_1 + T_2$) se obtiene:

$$\left(\frac{\partial C}{\partial x}\right)_i = \underbrace{\frac{C_{i+1}-C_{i-1}}{2\Delta x}}_{\text{Diferencias centradas}} - \underbrace{\frac{\Delta x^2}{6} \left(\frac{\partial^3 C}{\partial x^3}\right)_i}_{\text{Error de truncamiento } O(\Delta x)^2} - \dots$$

Aproximación de las derivadas espaciales de segundo orden

Haciendo $T_1 - T_2$ se obtiene:

$$\left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2}\right)_i = \underbrace{\frac{C_{i+1}-2C_i+C_{i-1}}{\Delta x^2}}_{\text{Diferencias centradas}} - \underbrace{\frac{\Delta x^2}{12} \left(\frac{\partial^4 C}{\partial x^4}\right)_i}_{\text{Error de truncamiento } O(\Delta x)^2} + \dots$$

Siendo el tamaño de la red $\Delta x=h$ y en 3 dimensiones $\Delta x=\Delta y=\Delta z=h$, se obtiene:

$$\left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2}\right)_{i,j,k} = \frac{C_{i+1,j,k}-2C_{i,j,k}+C_{i-1,j,k}}{\Delta x^2} - \frac{\Delta x^2}{12} \left(\frac{\partial^4 C}{\partial x^4}\right)_{i,j,k} + \dots = \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2}\right)_{i,j,k} = \frac{C_{i+1,j,k}-2C_{i,j,k}+C_{i-1,j,k}}{h^2} + O(h^2)$$

$$\left(\frac{\partial^2 C}{\partial y^2}\right)_{i,j,k} = \frac{C_{i,j+1,k}-2C_{i,j,k}+C_{i,j-1,k}}{\Delta y^2} - \frac{\Delta y^2}{12} \left(\frac{\partial^4 C}{\partial y^4}\right)_{i,j,k} + \dots = \left(\frac{\partial^2 C}{\partial y^2}\right)_{i,j,k} = \frac{C_{i,j+1,k}-2C_{i,j,k}+C_{i,j-1,k}}{h^2} + O(h^2)$$

$$\left(\frac{\partial^2 C}{\partial z^2}\right)_{i,j,k} = \frac{C_{i,j,k+1}-2C_{i,j,k}+C_{i,j,k-1}}{\Delta z^2} - \frac{\Delta z^2}{12} \left(\frac{\partial^4 C}{\partial z^4}\right)_{i,j,k} + \dots = \left(\frac{\partial^2 C}{\partial z^2}\right)_{i,j,k} = \frac{C_{i,j,k+1}-2C_{i,j,k}+C_{i,j,k-1}}{h^2} + O(h^2)$$

Para la aproximación de la derivada temporal de primer orden, se hace una expansión en serie de Taylor y se usa la fórmula de diferencias finitas progresiva:

$$C_{i,j,k}^{n+1} = C_{i,j,k}^n + \frac{\Delta t}{1!} \left(\frac{\partial C}{\partial t}\right)_{i,j,k}^n + \frac{\Delta t^2}{2!} \left(\frac{\partial^2 C}{\partial t^2}\right)_{i,j,k}^n + \frac{\Delta t^3}{3!} \left(\frac{\partial^3 C}{\partial t^3}\right)_{i,j,k}^n + \dots$$

Y de esta expresión se obtiene:

$$\left(\frac{\partial C}{\partial t}\right)_{i,j,k}^n = \frac{C_{i,j,k}^{n+1}-C_{i,j,k}^n}{\Delta t} + O(\Delta t)$$

La ecuación a discretizar es:

$$\frac{\partial C(x, y, z, t)}{\partial t} = \nabla(D(x, y, z))\nabla C(x, y, z, t)$$

Sustituyendo la aproximación de la derivada temporal y las derivadas espaciales se obtiene:

$$\begin{aligned} \frac{C_{i,j,k}^{n+1}-C_{i,j,k}^n}{\Delta t} &= D \left(\frac{C_{i+1,j,k}^n-2C_{i,j,k}^n+C_{i-1,j,k}^n}{h^2} + \frac{C_{i,j+1,k}^n-2C_{i,j,k}^n+C_{i,j-1,k}^n}{h^2} + \frac{C_{i,j,k+1}^n-2C_{i,j,k}^n+C_{i,j,k-1}^n}{h^2} \right) + \\ &\left(\frac{C_{i+1,j,k}^n-C_{i-1,j,k}^n}{2h} \right) \left(\frac{D_{i+1,j,k}-D_{i-1,j,k}}{2h} \right) + \left(\frac{C_{i,j+1,k}^n-C_{i,j-1,k}^n}{2h} \right) \left(\frac{D_{i,j+1,k}-D_{i,j-1,k}}{2h} \right) + \\ &\left(\frac{C_{i,j,k+1}^n-C_{i,j,k-1}^n}{2h} \right) \left(\frac{D_{i,j,k+1}-D_{i,j,k-1}}{2h} \right) \end{aligned}$$

La ecuación de reacción- difusión o en este contexto, proliferación- invasión, es la siguiente:

$$\frac{\partial C(x, y, z, t)}{\partial t} = \nabla(D(x, y, z)\nabla C(x, y, z, t)) + \rho C \left(\frac{C_m - C}{C_m} \right).$$

En forma discretizada:

$$\begin{aligned} \frac{C_{i,j,k}^{n+1} - C_{i,j,k}^n}{\Delta t} = & D \left(\frac{C_{i+1,j,k}^n - 2C_{i,j,k}^n + C_{i-1,j,k}^n}{h^2} + \frac{C_{i,j+1,k}^n - 2C_{i,j,k}^n + C_{i,j-1,k}^n}{h^2} \right. \\ & \left. + \frac{C_{i,j,k+1}^n - 2C_{i,j,k}^n + C_{i,j,k-1}^n}{h^2} \right) + \left(\frac{C_{i+1,j,k}^n - C_{i-1,j,k}^n}{2h} \right) \left(\frac{D_{i+1,j,k} - D_{i-1,j,k}}{2h} \right) \\ & + \left(\frac{C_{i,j+1,k}^n - C_{i,j-1,k}^n}{2h} \right) \left(\frac{D_{i,j+1,k} - D_{i,j-1,k}}{2h} \right) \\ & + \left(\frac{C_{i,j,k+1}^n - C_{i,j,k-1}^n}{2h} \right) \left(\frac{D_{i,j,k+1} - D_{i,j,k-1}}{2h} \right) + \rho C_{i,j,k}^n + \rho C_{i,j,k}^n C_{i,j,k}^n \end{aligned}$$

De forma adimensional (dividiendo por la concentración máxima la ecuación general)

El término de proliferación es de tipo logístico para considerar la limitación de nutrientes y oxígeno sobre las células tumorales.

Apéndice B

Tablas de Resultados para Gliomas virtuales

Resultados obtenidos (α_{loc} y d_f) para gliomas cuya tasa de proliferación es ρ_{bajo} por 10

Glioma	α_{loc}	Df	suma	r^2 (Df)	r^2 (α_{loc})
1.3	0,7966	1,9598	0,7966	0,998	0,9985
1.4	0,8449	2,0097	0,8449	0,997	0,9989
2.3	0,7652	1,9481	0,7652	0,998	0,9983
2.4	0,8326	2,0372	2,8698	0,9975	0,9985
3.3	0,8094	1,9702	2,7796	0,9959	0,9981
3.4	0,8357	2,0273	2,863	0,9962	0,9988
3.6	0,9001	2,1805	3,0806	0,9972	0,9981
3.7	0,9162	2,1889	3,1051	0,998	0,9978
4.3	0,7432	1,93	2,6732	0,9987	0,9985
4.4	0,8405	1,9929	2,8334	0,9959	0,996
5.3	0,7468	1,8989	2,6457	0,9949	0,9973
5.4	0,8194	2,0128	2,8322	0,9984	0,9975
5.6	0,8555	2,1363	2,9918	0,9976	0,9987
5.8	0,8746	2,187	3,0616	0,9972	0,9986
6.3	0,737	1,913	2,65	0,9959	0,9979
6.4	0,7984	2,0328	2,8312	0,9981	0,9983
6.5	0,8367	2,1014	2,9381	0,998	0,999
6.6	0,8763	2,1589	3,0352	0,9976	0,9981
7.3	0,7505	1,9112	2,6617	0,997	0,9981
7.6	0,886	2,1673	3,0533	0,9971	0,999
7.7	0,888	2,196	3,084	0,9969	0,9984
8.3	0,7358	1,9264	2,6622	0,9944	0,9982
8.4	0,8028	2,0608	2,8636	0,9961	0,9982
8.6	0,8778	2,1554	3,0332	0,9976	0,9984
8.8	0,9065	2,1946	3,1011	0,9978	0,9978
9.3	0,8019	1,9243	2,7262	0,9951	0,9985
9.4	0,8388	2,0467	2,8855	0,9982	0,999
9.6	0,8685	2,1707	3,0392	0,9972	0,9992
9.7	0,886	2,1935	3,0795	0,9975	0,999
10.6	0,8718	2,1801	3,0519	0,996	0,9988
10.7	0,8882	2,1884	3,0766	0,9968	0,9987

Tabla 11. Resultados obtenidos para Gliomas cuya tasa de proliferación es $\rho_{bajo} \times 10$

Gráfico 9: comportamiento de α_{loc+df} a los 3 años de crecimiento del Glioma

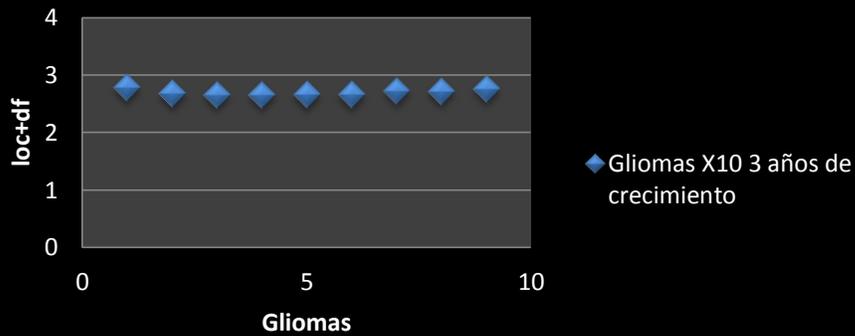


Gráfico 10: comportamiento de α_{loc+df} a los 4 años de crecimiento del Glioma

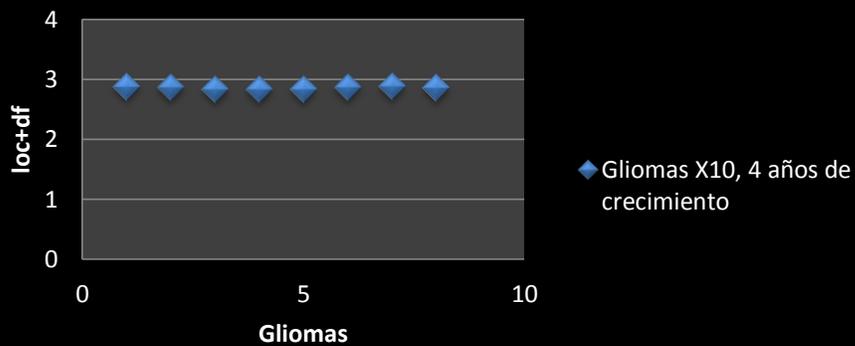


Gráfico 11: comportamiento de α_{loc+df} a los 5 y 6 años de crecimiento del Glioma

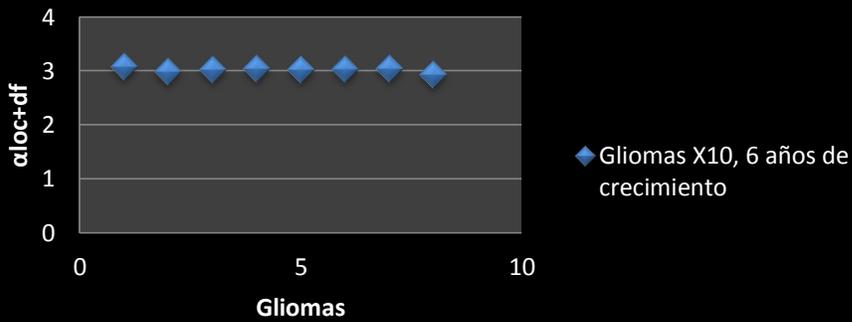
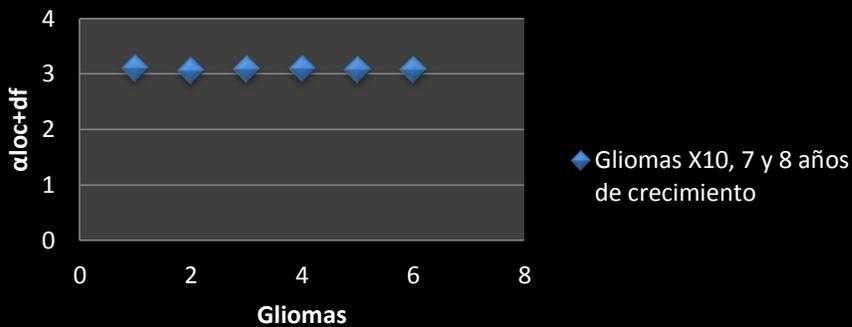


Gráfico 12: comportamiento de α_{loc+df} a los 7 y 8 años de crecimiento del Glioma



Resultados obtenidos (α_{loc} y d_f) para gliomas cuya tasa de proliferación es ρ_{bajo} por 15

Glioma	α_{loc}	Df	suma	r^2 (Df)	r^2 (α_{loc})
1.3	0,8357	2,0462	2,8819	0,996	0,9986
1.4	0,8575	2,1459	3,0034	0,9969	0,999
1.5	0,8805	2,0963	0,8805	0,9963	0,999
2.3	0,8098	2,0146	2,8244	0,9973	0,9979
2.4	0,8459	2,1089	2,9548	0,9978	0,9989
2.5	0,8611	2,1835	3,0446	0,9971	0,9988
2.6	0,8787	2,1946	3,0733	0,9975	0,9984
3.4	0,8687	2,1432	3,0119	0,9972	0,9989
3.5	0,8856	2,198	3,0836	0,9966	0,9989
4.3	0,791	2,0499	2,8409	0,9978	0,9985
4.4	0,8551	2,1283	2,9834	0,9977	0,9979
4.5	0,9048	2,1906	3,0954	0,9974	0,9975
4.6	0,9048	2,1912	3,096	0,9974	0,9975
5.3	0,848	2,0497	2,8977	0,9945	0,999
5.4	0,8723	2,147	3,0193	0,9969	0,9991
5.5	0,8878	2,2012	3,089	0,9966	0,9991
6.3	0,8296	2,0219	2,8515	0,9967	0,9968
6.4	0,8463	2,1163	2,9626	0,9976	0,9988
6.5	0,8675	2,1835	3,051	0,9973	0,9987
6.6	0,8772	2,196	3,0732	0,9973	0,9987
7.4	0,8504	2,1488	2,9992	0,9975	0,9991
8.3	0,8585	2,0417	2,9002	0,9954	0,9986
8.4	0,8676	2,1391	3,0067	0,9975	0,9989
9.3	0,7976	2,0611	2,8587	0,9976	0,9982
9.4	0,862	2,1375	2,9995	0,9979	0,9981
10.3	0,7844	1,9905	2,7749	0,9941	0,9978
10.4	0,8304	2,0993	2,9297	0,9972	0,9972
10.6	0,8917	2,0944	2,9861	0,9961	0,998

Tabla 12. Resultados obtenidos para Gliomas cuya tasa de proliferación es ρ_{x15}

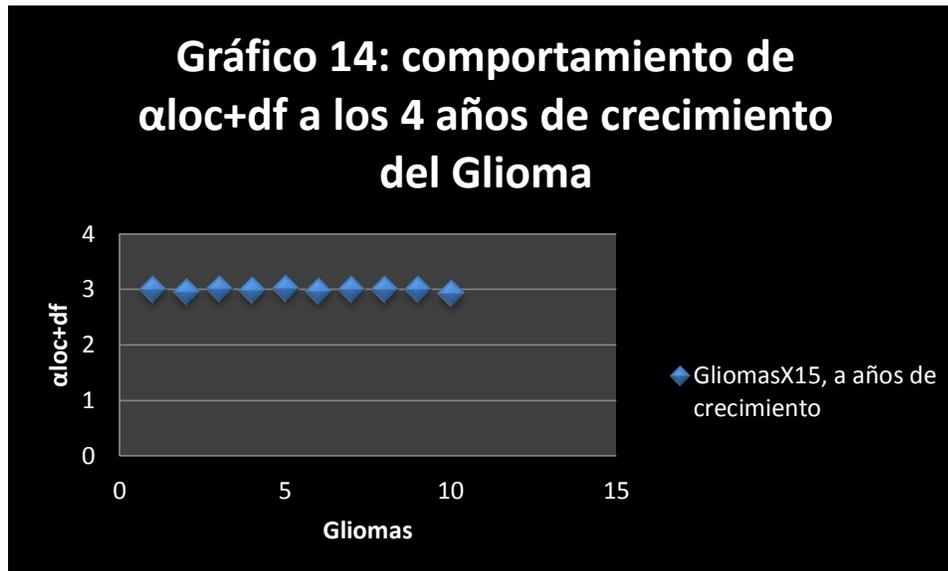
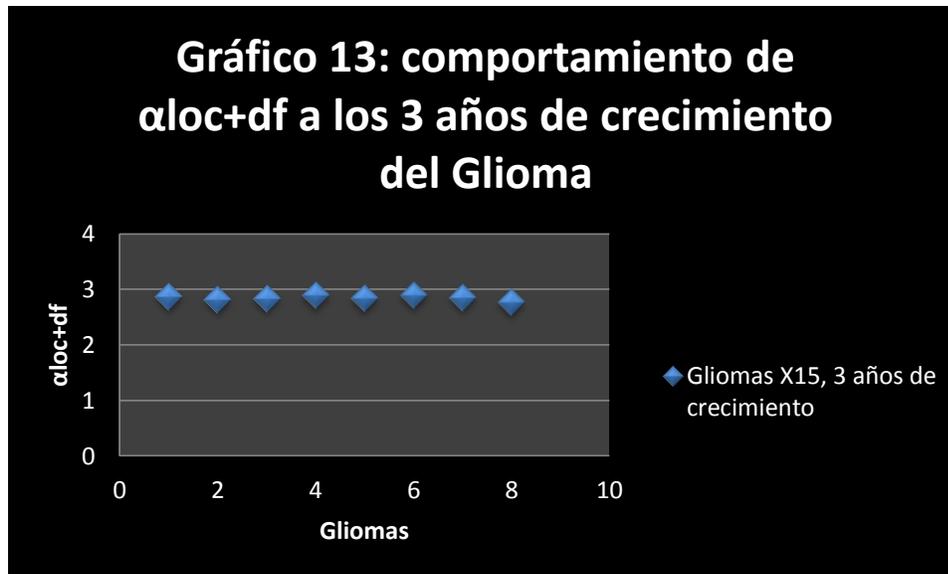
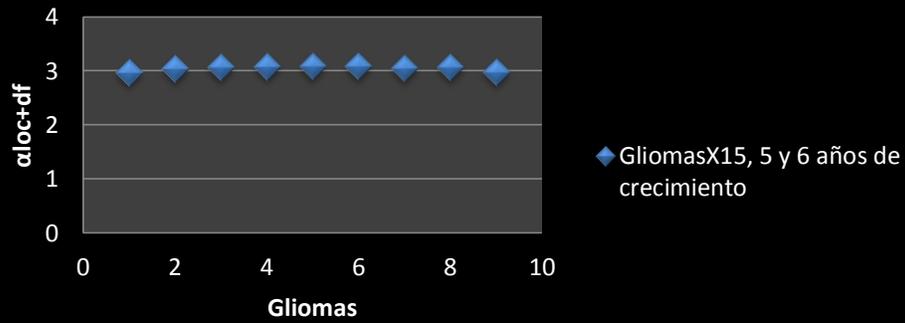


Gráfico 15: comportamiento de α_{loc+df} a los 5 y 6 años de crecimiento del Glioma



Apéndice C

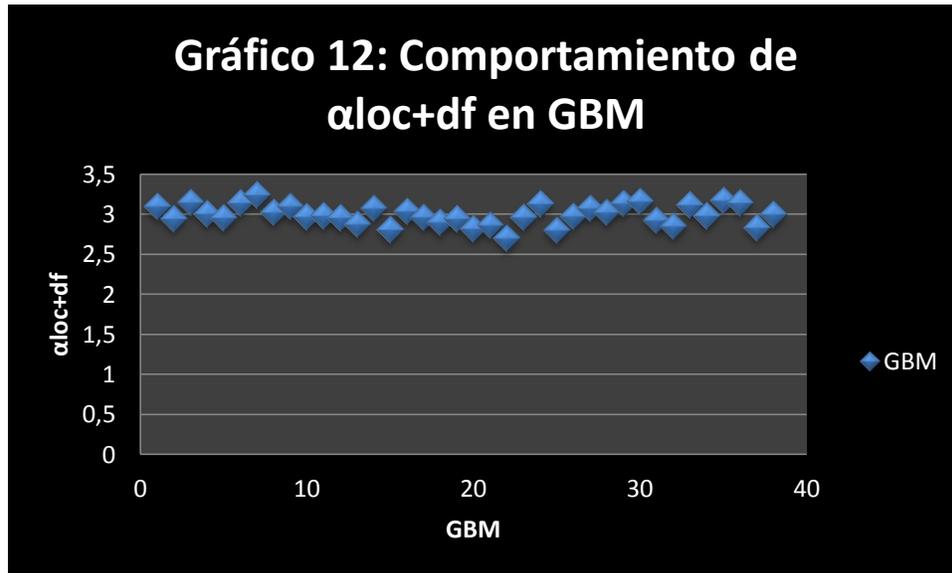
Tablas de Resultados para Gliomas reales

Resultados obtenidos (α_{loc} y d_f) para Glioblastomas.

Glioma	α_{loc}	Df	suma	$r^2(Df)$	$r^2(\alpha_{loc})$
TNCI1	1,0422	2,0585	3,1007	0,9958	0,999
TNCI2	0,8936	2,0576	2,9512	0,9978	0,9993
TNCI3	1,0166	2,1355	3,1521	0,9964	0,9977
TNCI4	0,91	2,1006	3,0106	0,9975	0,9982
TNCI5	0,8992	2,0636	2,9628	0,9976	0,9996
TNCI6	0,9123	2,232	3,1443	0,9972	0,9994
TNCI7	1,0349	2,2138	3,2487	0,9934	0,9993
TNCI8	0,995	2,0305	3,0255	0,9929	0,9978
TNCI9	1,0408	2,0615	3,1023	0,9933	0,9985
TNCI10	0,8441	2,1337	2,9778	0,9968	0,9989
TNCI11	0,8765	2,1123	2,9888	0,9967	0,9972
TNCI12	0,8265	2,1339	2,9604	0,9974	0,9999
TNCI13	0,8151	2,0678	2,8829	0,9973	0,9978
TNCI14	0,9075	2,1705	3,078	0,9971	0,9988
TNCI15	0,7399	2,0668	2,8067	0,993	0,9993
TNCI17	0,9193	2,1193	3,0386	0,9963	0,9994
TNCI19	0,8685	2,1013	2,9698	0,9945	0,9998
TNCI20	0,7649	2,1372	2,9021	0,9978	0,9941
TNCI21	0,8734	2,0743	2,9477	0,9944	0,9989
TNCI23	0,7709	2,0508	2,8217	0,9966	0,9976
TNCI26	0,8151	2,0531	2,8682	0,9931	0,9983
TNCI28	0,7361	1,9671	2,7032	0,9942	0,9975
TNCI29	0,8446	2,1236	2,9682	0,9963	0,9987
TNCI30	0,9168	2,2144	3,1312	0,9978	0,997
TNCI31	0,8259	1,9771	2,803	0,9951	0,998
TNCI32	0,863	2,1158	2,9788	0,9969	0,9995
TNCI33	0,9685	2,1117	3,0802	0,996	0,9982
TNCI34	0,8565	2,1728	3,0293	0,9974	0,9996
TNCI35	0,9163	2,2243	3,1406	0,9974	0,9993
TNCI36	0,945	2,2246	3,1696	0,9967	0,9996
TNCI37	0,8461	2,0856	2,9317	0,9974	0,9997
TNCI38	0,8394	2,0158	2,8552	0,9886	0,9983
TNCI39	0,983	2,1347	3,1177	0,9969	0,996
TNCI40	0,9474	2,0438	2,9912	0,9944	0,989

TNCI41	0,9064	2,2749	3,1813	0,9979	0,9991
TNCI42	0,8886	2,2602	3,1488	0,9977	0,9995
TNCI45	0,7484	2,0906	2,839	0,9974	0,9943

Tabla 13. Resultados obtenidos para Glioblastomas Multiformes.

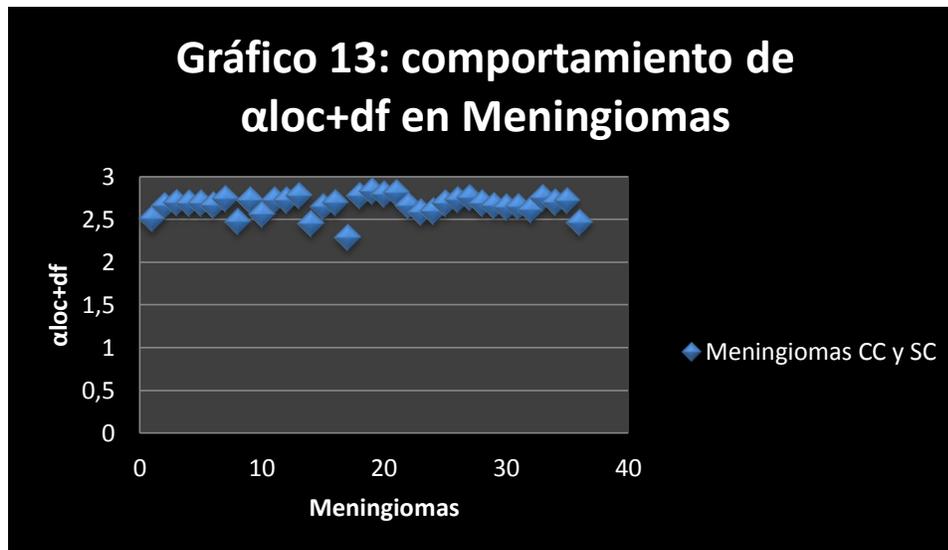


Resultados obtenidos (α_{loc} y d_f) para Meningiomas, previamente segmentados usando la información de IRM con contraste y sin contraste.

Glioma	α_{loc}	Df	suma	r^2 (Df)	r^2 (α_{loc})
TB2MD1	0,8737	1,9078	2,7815	0,9945	0,9996
TB76	0,8362	2,001	2,8372	0,9966	0,998
TB98	0,8342	1,9654	2,7996	0,994	0,998
TB99	0,8664	1,9523	2,8187	0,9968	0,9996
TB100	0,7976	1,8719	2,6695	0,9965	0,9996
TB102	0,6892	1,9015	2,5907	0,9976	0,9997
TB103	0,7253	1,8736	2,5989	0,9955	0,9993
TB104	0,768	1,9272	2,6952	0,9979	0,9992
TB105	0,8112	1,9279	2,7391	0,9983	0,9992
TB109	0,763	1,9974	2,7604	0,9981	0,9994
TB110	0,8238	1,8687	2,6925	0,9978	0,9999
TB111	0,7322	1,9375	2,6697	0,9978	0,9993
TB113	0,7099	1,9412	2,6511	0,9978	0,9998
TB117	0,7595	1,8982	2,6577	0,9952	0,9992
TB119	0,7174	1,904	2,6214	0,9951	0,9998
TB121A	0,7791	1,9822	2,7613	0,9963	0,9995
TB131	0,7572	1,9505	2,7077	0,9954	0,9987

TB138	0,7435	1,9823	2,7258	0,9952	0,9988
TB139	0,6045	1,866	2,4705	0,9943	0,9999
TB146	0,7586	1,9428	2,7014	0,9971	0,9995
TB149	0,8115	1,8807	2,6922	0,9961	0,9996
TB150	0,758	1,9351	2,6931	0,99	0,997
TB151	0,8376	1,8392	2,6768	0,9953	0,9994
TB153	0,872	1,8753	2,7473	0,9944	0,9989
TB154	0,7446	1,7408	2,4854	0,9836	0,9984
TB155	0,8375	1,8948	2,7323	0,9937	0,9996
TB157	0,6831	1,8878	2,5709	0,9984	0,9987
TB159	0,8007	1,9303	2,731	0,9965	0,9983
TB160	0,7675	1,9671	2,7346	0,9972	0,9964
TB161	0,8001	1,9824	2,7825	0,9957	0,9996
TB163	0,6004	1,8553	2,4557	0,9952	0,9993
TB164	0,7465	1,9135	2,66	0,992	0,9964
TB165	0,7574	1,9438	0,7574	0,9969	0,9995
TB169	0,5572	1,7383	2,2955	0,9944	0,9881
TB174	0,5929	1,9228	2,5157	0,9971	0,9935
TB176	0,7702	1,8975	2,6677	0,9979	0,9988

Tabla 14. Resultados obtenidos para Meningiomas (segmentación realizada con las IRM con contraste y sin contraste)

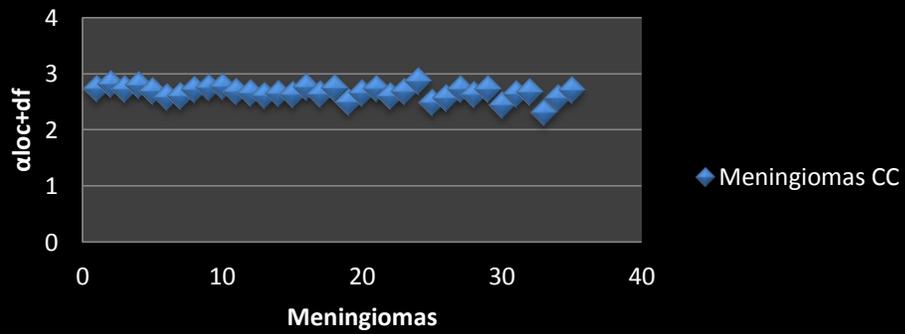


Resultados obtenidos (α_{loc} y d_f) para Meningiomas, previamente segmentados usando la información de IRM con contraste.

Glioma	α_{loc}	Df	suma	r^2 (Df)	r^2 (α_{loc})
TB2MD1	0,8632	1,881	2,7442	0,9948	0,9997
TB76	0,8168	2,0077	2,8245	0,995	0,9995
TB98	0,8107	1,9208	2,7315	0,9958	0,9995
TB99	0,867	1,9366	2,8036	0,9968	0,9996
TB100	0,7984	1,9027	2,7011	0,9943	0,9996
TB102	0,6932	1,8978	2,591	0,9981	0,9997
TB103	0,737	1,8768	2,6138	0,9965	0,999
TB104	0,7971	1,9294	2,7265	0,9981	0,999
TB105	0,8236	1,9388	2,7624	0,9978	0,9991
TB109	0,7632	2,0128	2,776	0,9978	0,9994
TB110	0,8238	1,8687	2,6925	0,9978	0,9999
TB111	0,7312	1,9375	2,6687	0,9978	0,9968
TB113	0,6664	1,9551	2,6215	0,9933	0,9968
TB117	0,768	1,8901	2,6581	0,9958	0,9991
TB119	0,718	1,9188	2,6368	0,9969	0,999
TB121A	0,7912	1,9809	2,7721	0,9979	0,9997
TB131	0,7254	1,9245	2,6499	0,9955	0,9981
TB138	0,7499	1,9996	2,7495	0,9942	0,9992
TB139	0,6222	1,8842	2,5064	0,9971	0,9998
TB146	0,7376	1,9297	2,6673	0,9966	0,9996
TB149	0,8147	1,9297	2,7444	0,9966	0,9995
TB150	0,7606	1,8455	2,6061	0,9925	0,9975
TB151	0,8431	1,8551	2,6982	0,9956	0,9995
TB153	0,9989	1,8719	2,8708	0,9946	0,9989
TB154	0,7452	1,7512	2,4964	0,9837	0,9984
TB157	0,6831	1,8878	2,5709	0,9984	0,9987
TB159	0,8103	1,9216	2,7319	0,9971	0,9995
TB160	0,7468	1,8888	2,6356	0,9971	0,9993
TB161	0,7914	1,9404	2,7318	0,9961	0,9998
TB163	0,5874	1,8603	2,4477	0,9953	0,9993
TB164	0,7481	1,8973	2,6454	0,9942	0,9972
TB165	0,7356	1,9533	2,6889	0,9981	0,9993
TB169	0,5712	1,7407	2,3119	0,996	0,9858
TB174	0,5937	1,9731	2,5668	0,9981	0,9915
TB176	0,7593	1,9529	2,7122	0,9948	0,9992

Tabla 15. Resultados obtenidos para Meningiomas (segmentación realizada con las IRM con contraste y sin contraste)

Gráfico 14: comportamiento de α_{loc+df} en Meningiomas



Apéndice D

Códigos en Matlab utilizados para la elaboración de este trabajo:

Para segmentar las imágenes multicanal o vector en Matlab, se procedió de la siguiente manera:

Las siguientes líneas ordenan los cortes que conforman de la imagen (nombre: ordenador.m):

```

imagenes = dir;
[d ~] = size(dir);
for i = 3:d
    temp = imagenes(i).name;
    temp2 = dicominfo(temp);
    corte = temp2.InstanceNumber;
    img(:,:,corte) = dicomread(temp);
end
[x,y,z] = size (img);
Cero(x,y) = 0;
for i = 1:z
    if isequal(img(:,:,i),Cero);
    else min= i;
        break
    end
end
% se debe hacer para imágenes CON CONTRASTE (dir=CC), guardar imgcc=img y y para las
imágenes SIN CONTRASTE (dir=SC) y guardar imgsc=img

```

Las siguientes líneas suman todos los cortes de la imagen (DRR) (nombre: DRR.m)

```

[x y z] = size (img);
img = double (img);
DRR = zeros(256); % se debe verificar el tamaño de la matriz img
for j = 1:z
    DRR (:,:) = img(:,:,j)+ DRR(:,:,);
end
figure, imshow(DRR,[])
% al finalizar el código con el dir=CC (imágenes con contraste, se debe
% guardar DRRcc=DRR y volver al código "ordenador.m" abriendo previamente
% las imagenes SIN CONTRASTE (dir=SC).
% correr código "ordenador.m", correr código "DRR.m" y guardar DRRsc=DRR

```

%con estas dos imágenes guardadas, pasar al código "recorte.m" para limitar el tumor

Para limitar el conjunto de datos sólo al tumor (nombre: recorte.m):

```
[cc rect]=imcrop (DRRcc,[]);
sc = imcrop (DRRsc,rect);
figure, imshow (sc,[])
figure, imshow (cc,[])
for i = 1:z
    SC(:, :, i) = imcrop (imgsc(:, :, i), rect);
end
for i = 1:z
    CC(:, :, i) = imcrop (imgcc(:, :, i), rect);
end
% este código corresponde al roi respectivo del tumor considerando el DRR
% del paso previo, con y sin contraste.
% para segmentar, vamos al código "segmenta.m"
```

Para segmentar con k-means, imágenes multicanal empleamos el siguiente código (nombre: segmenta.m):

```
N = z-min;
% en las siguientes líneas, CCglio (:,:,r-min+1) = CC(:, :, r) y análogamente se escribe SCglio
(:, :, r-(min-1)) = SC (:,:,r)
for r = min:z
    CCglio (:,:,r-(min-1)) = CC(:, :, r);
    SCglio (:,:,r-(min-1)) = SC(:, :, r);
    r;
end
[l m N] = size(CCglio);
SC_1 = reshape(SCglio,l*m*N,1);
CC_1 = reshape(CCglio,l*m*N,1);
glio (:,1) = CC_1;
glio (:,2) = SC_1;
[IDX,c] = kmeans(glio,10); %cambiar el número según la cantidad de centroides que se
quieran obtener
tumseg (l,m,N) = 0;
tumseg = reshape (IDX,l,m,N);
figure, imshow (tumseg(:, :, 17), []); %cambiar el número del corte según la imagen que se
quiera observar
figure, imshow (CCglio(:, :, 17), []); %cambiar el número del corte según la imagen que se
quiera observar
```

```

% estas últimas dos imágenes son comparativas
% imagen muestra para determinar máscara que limite las etiquetas (depende de la imagen
que se esté segmentando):
figure, imshow (CCglio(:,:,17),[]); % cambiar el número del corte según la imagen de
referencia que se quiera tener
IMG_mask = roipoly;
figure, imshow (IMG_mask,[]);
% imagen para seleccionar las etiquetas correspondientes al tumor:
IMG_selec_eti = tumseg(:,:,17).*IMG_mask;
figure, imshow (IMG_selec_eti,[]);

```

En las siguientes líneas deben modificarse las etiquetas correspondientes al tumor (nombre: frontera.m):

```

% etiquetas pertenecientes al tumor (por inspección):
for k = 1:N
    %img5(:,:,k) = tumseg(:,:,k)== 5;
    img9(:,:,k) = tumseg(:,:,k)== 9;
    %img4(:,:,k) = tumseg(:,:,k)== 4;
    img3(:,:,k) = tumseg(:,:,k)== 3;
    img8(:,:,k) = tumseg(:,:,k)== 8;
    %img6(:,:,k) = tumseg(:,:,k)== 6;
    img7(:,:,k) = tumseg(:,:,k)== 7;
    %img1(:,:,k) = tumseg(:,:,k)== 1;
    %img2(:,:,k) = tumseg(:,:,k)== 2;
    %img10(:,:,k) = tumseg(:,:,k)== 10;
    %img11(:,:,k) = tumseg(:,:,k)== 11;
    %img12(:,:,k) = tumseg(:,:,k)== 12;
end
tumor = img9+img3+img7+img8; %deben cambiarse según las etiquetas encontradas
(pertenecientes al tumor)
figure, imshow (tumor(:,:,38),[]); %cambiar el número del corte según la imagen que se
quiera observar
figure, imshow (CCglio(:,:,38),[]);
% para eliminar la información externa al tumor, hacemos nuevamente roipoly
% corte por corte en la imagen con contraste.
for k = 1:N
    figure, imshow(CCglio(:,:,k),[]);
    roi (:,:,k) = roipoly;
end
roi_tumor = roi.*tumor;
M_ones = strel('square',3);
for k = 1:N

```

```

M_ero (:,:,k) = imerode(roi_tumor(:,:,k),M_ones);
end
front_anillo = roi_tumor-M_ero;

```

Para la segmentación de imágenes escalares (por ejemplo, imágenes con contraste), el procedimiento es similar:

Las siguientes líneas ordenan los cortes que conforman de la imagen (nombre: ordenador.m):

```

imagenes = dir;
[d ~] = size(dir);
for i = 3:d
    temp = imagenes(i).name;
    temp2 = dicominfo(temp);
    corte = temp2.InstanceNumber;
    img(:,:,corte) = dicomread(temp);
end
[x,y,z] = size (img);
Cero(x,y) = 0;
for i = 1:z
    if isequal(img(:,:,i),Cero);
    else min=i;
        break
    end
end
end
% se debe hacer para imágenes CON CONTRASTE (dir=CC)

```

Las siguientes líneas suman todos los cortes de la imagen (DRR) (nombre: DRR.m)

```

[x y z] = size (img);
img = double (img);
DRR = zeros(256); % se debe verificar el tamaño de la matriz img
for j = 1:z
    DRR (:,:) = img(:,:,j)+ DRR(:,:);
end
figure, imshow(DRR,[])
% al finalizar el código con el dir=CC (imágenes con contraste, se debe
% guardar DRRcc=DRR

```

Para limitar el conjunto de datos sólo al tumor (nombre: recorte.m):

```

[cc rect]=imcrop (DRRcc,[]);
figure, imshow (cc,[])

```

```

for i = 1:z
    CC(:,:,i) = imcrop (imgcc(:,:,i),rect);
end
% este código corresponde al roi respectivo del tumor considerando el DRR
% del paso previo

```

Para segmentar con k-means, imágenes vector empleamos el siguiente código (nombre: segmentaCC.m):

```

N = z-min;
% en las siguientes líneas, CCglio (:,:,r-min+1) = CC(:,:,r) y analogamente
for r = min:z
    CCglio (:,:,r-(min-1)) = CC(:,:,r);
    r
end
[l m N] = size(CCglio);
CC_1 = reshape(CCglio,l*m*N,1);
glio (:,1) = CC_1;
[IDX,c] = kmeans(glio,8); %cambiar el número según la cantidad de centroides que se quieren
obtener
tumseg (l,m,N) = 0;
tumseg = reshape (IDX,l,m,N);
figure, imshow (tumseg(:,:,38),[]); %cambiar el número del corte según la imagen que se
quiera observar
figure, imshow (CCglio(:,:,38),[]); %cambiar el número del corte según la imagen que se
quiera observar
% estas dos últimas imágenes son comparativas
% imagen muestra para determinar máscara que limite las etiquetas (depende de la imagen
que se esté segmentando):
figure, imshow (CCglio(:,:,38),[]);
IMG_mask = roipoly;
figure, imshow (IMG_mask,[]);
% imagen para seleccionar las etiquetas correspondientes al tumor:
IMG_selec_eti = tumseg(:,:,38).*IMG_mask;
figure, imshow (IMG_selec_eti,[]);
% en la última imagen, se escogen las etiquetas correspondientes al tumor,
% y se procede a correr el siguiente código "frontera.m" en el cual deben
% modificarse las etiquetas escogidas con ayuda de la máscara IMG_mask

```

En las siguientes líneas deben modificarse las etiquetas correspondientes al tumor (nombre: frontera.m):

```
% etiquetas pertenecientes al tumor (por inspección):
for k = 1:N
    %img5(:,:,k) = tumseg(:,:,k)== 5;
    img9(:,:,k) = tumseg(:,:,k)== 9;
    %img4(:,:,k) = tumseg(:,:,k)== 4;
    img3(:,:,k) = tumseg(:,:,k)== 3;
    img8(:,:,k) = tumseg(:,:,k)== 8;
    %img6(:,:,k) = tumseg(:,:,k)== 6;
    img7(:,:,k) = tumseg(:,:,k)== 7;
    %img1(:,:,k) = tumseg(:,:,k)== 1;
    %img2(:,:,k) = tumseg(:,:,k)== 2;
    %img10(:,:,k) = tumseg(:,:,k)== 10;
    %img11(:,:,k) = tumseg(:,:,k)== 11;
    %img12(:,:,k) = tumseg(:,:,k)== 12;
end
tumor = img9+img3+img7+img8; %deben cambiarse según las etiquetas encontradas
(pertenecientes al tumor)
figure, imshow (tumor(:,:,38),[]); %cambiar el número del corte según la imagen que se
quiera observar
figure, imshow (CCglio(:,:,38),[]);
% para eliminar la información externa al tumor, hacemos nuevamente roipoly
% corte por corte en la imagen con contraste.
for k = 1:N
    figure, imshow(CCglio(:,:,k),[]);
    roi ((:,:,k) = roipoly;
end
roi_tumor = roi.*tumor;
M_ones = strel('square',3);
for k = 1:N
    M_ero ((:,:,k) = imerode(roi_tumor(:,:,k),M_ones);
end
front_anillo = roi_tumor-M_ero;
```

Para extraer la frontera tumor-huésped de los tumores virtuales, se procedió de la siguiente manera:

% Para conocer el corte min con imagen tumoral:

```
[x,y,z] = size (Cv);
Cero(x,y) = 0;
for i = 1:z
    if isequal(Cv(:,i),Cero);
    else min= i;
        break
    end
end
```

% Para conocer el corte max con imagen tumoral:

```
[x,y,z] = size (Cv);
Cero(x,y) = 0;
for i = min:z
    if isequal(Cv(:,i),Cero);
    max= i;
        break
    end
end
```

```
N = max-min;
for r = min:max
    CCglio1 (:,:,r-(min-1)) = Cv(:,r);
    r;
end
```

% Para binarizar el tumor y escoger aquellos vóxeles con la concentración detectable por RM:

```
Cv>=0.008 (tumor)
CCglio=CCglio1>=0.008;
CCglio=double(CCglio);
```

```
[xx,yy,zz] = size (CCglio);
```

%Finalmente, se hace la erosion y se resta con el tumor original

```
M_ones = strel('square',3);
for k = 1:zz
    M_ero (:,:,k) = imerode(CCglio(:,k),M_ones);
end
frontera = CCglio-M_ero;
```

```
figure, imshow(frontera(:, :, 150), []) % se cambia el número del corte según lo que se desee  
observar  
M2=frontera;
```

Para calcular el exponent de rugosidad local, se procedió de la siguiente manera:

```

clear all
close all
load SGLioma M2 I J K

[m n p] = size(M2);
dx = 0.5; % 0,5 en dx dy y dz para los tumores virtuales, para los tumores
reales se debe modificar según la información del encabezado DICOM
dy = 0.5;
dz = 0.5;
v0 = dx*dy*dz;

cont = 0;
for k=1:p
    for i=1:m
        for j=1:n
            if (M2(i,j,k) == 1)
                cont = cont + 1;
                X = j*dx;
                Y = i*dy;
                Z = k*dz;
                LS(cont) = struct('c',[X Y Z]);
            end
        end
    end
end

save DATAS3C LS v0
N = cont;
fid = fopen('3C.txt','w');
for i=1:N
    fprintf(fid,'%e %e %e\n',LS(i).c(1),LS(i).c(2),LS(i).c(3));
end
fclose(fid);
clear all

clear all
close all

load DATAS3C

[MM NN] = size(LS);
R1 = zeros(1,NN);

```

```

sumai = 0;
sumaj = 0;
sumak = 0;
for t=1:NN
    sumai = sumai + LS(t).c(1);
    sumaj = sumaj + LS(t).c(2);
    sumak = sumak + LS(t).c(3);
end
i0 = sumai/NN;
j0 = sumaj/NN;
k0 = sumak/NN;
d0 = (3*v0/(4*pi))^(1/3);
d1 = (v0)^(2/3);
Nd = 11;

cont1 = 0;
% for d=1:2*DD
for d=2:Nd
    for t=1:NN
        i = LS(t).c(1);
        j = LS(t).c(2);
        k = LS(t).c(3);
        r(1) = sqrt((i-i0)^2 + (j-j0)^2 + (k-k0)^2);
        cose(1) = 1;
        R1(t) = r(1);
        cont = 1;
        for s=1:NN
            if (s == t)
                else
                    ip = LS(s).c(1);
                    jp = LS(s).c(2);
                    kp = LS(s).c(3);
                    R = sqrt((ip-i)^2 + (jp-j)^2 + (kp-k)^2);
                    if (R <= d*d0)
                        cont = cont + 1;
                        r(cont) = sqrt((ip-i0)^2 + (jp-j0)^2 + (kp-k0)^2);
                        cose(cont) = ((ip-i0)*(i-i0) + (jp-j0)*(j-j0) + (kp-k0)*(k-k0))/(r(cont)*r(1));
                    end
                end
            end
        end
        end
        RR = zeros(1,cont);
        coseT = zeros(1,cont);
        for s=1:cont

```

```

    RR(s) = r(s);
    coseT(s) = cose(s);
end
meanR = mean(RR);
sigma = std(RR,1);
cosemin = min(coseT);
Omega = 2*acos(-1)*(1 - cosemin);
Area = Omega*(meanR^2);
W2 = sigma^2;
if (W2 > 0)
    cont1 = cont1 + 1;
    LWS(cont1) = struct('W2',W2,'s',Area,'O',Omega);
end
O(t) = Omega;
A(t) = Area;
W(t) = W2;
end
meanA = mean(A);
meanO = mean(O);
meanW2 = mean(W);
LWD(d-1) = struct('W2',meanW2,'s',meanA,'O',meanO);
end
meanR1 = mean(R1);
A1 = 4*acos(-1)*(meanR1^2);
for i=1:cont1
    A(i) = LWS(i).s;
end
Amax = max(A);

save Data2Ws LWS LWD meanR1 A1 Amax cont1

```

Para calcular la dimensión fractal se procedió de la siguiente manera:

```
[M N P] = size(front_anillo); % cambiar el nombre de la matriz de imagen que se quiere
caracterizar
maximo = max([M N P]);
NN = round(log(maximo)/log(2));
MM = 2^NN;
if (MM < maximo)
    NN = NN + 1;
    MM = 2^NN;
end
SROIE = zeros(MM,MM,MM);
for i=1:M
    for j=1:N
        for k=1:P

            SROIE(i,j,k) = front_anillo(i,j,k); % cambiar el nombre de la matriz de imagen que se
quiere caracterizar

        end
    end
end
suma = zeros(1,MM);
for s=1:MM
    for ic=1:s:MM-s+1
        for jc=1:s:MM-s+1
            for kc=1:s:MM-s+1
                flag = 0;
                for i=1:s
                    for j=1:s
                        for k=1:s
                            if (SROIE(ic+i-1,jc+j-1,kc+k-1) == 1)
                                flag = 1;
                                suma(s) = suma(s) + 1;
                                break;
                            end
                        end
                    end
                end
                if (flag == 1)
                    break;
                end
            end
        end
    end
    if (flag == 1)
        break;
    end
end
```

```
        end
    end
end
end
end
end
LN = log(suma);
e = 1:s;
LE = log(e);

figure, plot(LE, LN, 'bd')

fid = fopen('Df.txt', 'w');
for i=2:11
    fprintf(fid, '%e %e %e %e\n', LE(i), LN(i), e(i), suma(i));
end
fclose(fid);
```