

Modelo radiómico con PSMA-PET para la discriminación de pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo

PSMA-PET radiomic model for discrimination of high risk prostate cancer patients

Montserrat Carles Fariña*¹, Constantinos Zamboglou*^{2,3}, Tobias Fechter^{4,3}, Selina Kiefer^{5,3}, Kathrin Reichel⁶, Martin Werner^{5,3}, Cordula A Jilg⁶, Luis Martí-Bonmatí¹, Dimos Baltas^{4,3}, Michael Mix⁷, Anca L Grosu^{2,3}

¹ La Fe Health Research Institute, Biomedical Imaging Research Group (GIBI230-PREBI) and Imaging La Fe node at Distributed Network for Biomedical Imaging (ReDIB) Unique Scientific and Technical Infrastructures (ICTS), Valencia, Spain.

² Department of Radiation Oncology, University Medical Center Freiburg, Faculty of Medicine, 79106 Freiburg, Germany.

³ German Cancer Consortium (DKTK). Partner Site Freiburg, Germany.

⁴ Department of Radiation Oncology, Division of Medical Physics, University Medical Center Freiburg, Faculty of Medicine, 79106 Freiburg, Germany.

⁵ Institute for Surgical Pathology, Medical Center – University of Freiburg, Faculty of Medicine. University of Freiburg, Germany.

⁶ Department of Urology, Medical Center – University of Freiburg, Faculty of Medicine. University of Freiburg, Germany.

⁷ Department of Nuclear Medicine, University Medical Center Freiburg, Faculty of Medicine, 79106 Freiburg, Germany.

Fecha de Recepción: 14/04/2022 - Fecha de Aceptación: 05/09/2022

La estimación del puntaje Gleason (PG) en pacientes con cáncer de próstata (PCa) mediante modelos radiómicos es de especial interés por ser una alternativa no invasiva a la biopsia, para estratificar el nivel de riesgo y ayudar en la elección del tratamiento. Nuestro objetivo es estimar el PG mediante un modelo radiómico con imágenes [68Ga]-antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA, Prostate Specific Membrane Antigen) de tomografía por emisión de positrones (PET, Positron Emission Tomography). Para la cohorte de entrenamiento (20 pacientes), además de la segmentación manual, se disponía de corregistro histopatológico, que se estableció como segmentación ideal para la confirmación de los resultados. Los modelos radiómicos fueron adicionalmente validados para la segmentación manual en una segunda cohorte (40 pacientes). Se calcularon 133 características radiómicas y primero se evaluó en maniqués experimentales la dependencia intrínseca con el volumen y con los equipos híbridos de PET y tomografía computarizada (TC) y posteriormente en pacientes, se comparó sus valores dentro y fuera del tumor y la caracterización del PG. Se utilizó la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, la correlación de Spearman y la regresión logística como métodos de análisis. Los resultados mostraron 50 características radiómicas intrínsecamente independientes del volumen y con capacidad para discriminar el tumor independientemente de la segmentación utilizada. El PG se estratificó ($PG < 8$ vs $PG \geq 8$) mediante una característica radiómica con área-bajo-la-curva (AUC, area-under-the-curve) de 0.91/0.84 (cohorte entrenamiento/validación) y con una firma radiómica (AUC de 0.93/0.78). Nuestros resultados avalan la capacidad del modelo radiómico con 68Ga- PSMA-PET para estratificar el PG en PCa.

Palabras clave: Cáncer de próstata, PSMA-PET, modelos radiómicos, puntaje Gleason.

In patients with prostate cancer (PCa), the characterization of the Gleason score (GS) by radiomic models is of special interest as a non-invasive alternative to biopsy and because it allows stratifying the level of risk and supporting treatment decision. Our aim was to obtain a [68Ga]-Prostate Specific-Membrane-Antigen (PSMA) Positron-Emission-Tomography (PET) radiomic model to characterize GS in PCa. In 60 patients, tumors were manually segmented and for the 20 prospective patients, histopathological co-registration was additionally segmented. For 133 radiomic features (RFs) we evaluated: intrinsic dependence with volume and with different PET/TC equipment, their values inside and outside the prostatic tumor and the GS characterization. Wilcoxon signed-rank test, Spearman correlation and logistic regression were used as methods of analysis. The results

*Correspondencia: montserrat_carles@iislafe.es

<https://doi.org/10.37004/sefm/2022.23.2.002>

show that 50 RFs were intrinsically volume independent and discriminated the tumor from the rest of the prostate, regardless of the segmentation method applied. The GS was characterized ($G < 8$ vs $G \geq 8$) by a RF with area-under-the-curve (AUC) of 0.91/0.84 for the initial/validation cohort and by a radiomic signature (AUC 0.93/0.78). It can be concluded that noninvasive characterization of GS with ^{68}Ga -PSMA-PET radiomic models is feasible.

Key words: Prostate cancer, PSMA-PET, radiomic models, Gleason Score.

Introducción

El cáncer de próstata (PCa) es el tumor maligno más frecuente en hombres en la unión europea y genera aproximadamente el 10% del total de muertes por cáncer.¹ Para los hombres con cáncer de próstata recién diagnosticado, los factores más importantes para seleccionar el tratamiento inicial son: (i) nivel de antígeno prostático específico en suero, (ii) extensión anatómica de la enfermedad mediante el estadio Tumor-Nodo-Metástasis (TNM) basado convencionalmente en la imagen por resonancia magnética (RM), y (iii) la gradación mediante el puntaje Gleason de la muestra histológica derivada de la biopsia o prostatectomía. El PCa es una enfermedad muy heterogénea cuya indicación de tratamiento precoz o diferido se basa en la agresividad prevista del tumor: el cáncer de bajo grado puede controlarse mediante "vigilancia activa" hasta que se sospeche su progresión o mediante terapias focales recientemente introducidas (por ejemplo, ultrasonidos focalizados o ablación no térmica); mientras que el cáncer de grado intermedio y alto se trata quirúrgicamente mediante una prostatectomía radical o mediante radioterapia, terapia hormonal o una combinación de ambas. La base de todas estas opciones terapéuticas es una detección, estadificación y clasificación fiables de la enfermedad.

La RM multiparamétrica está recomendada por el Colegio Americano de Radiología (ACR, *American College of Radiology*) y la Sociedad Europea de Radiología Urogenital (ESUR, *European Society of Urogenital Radiology*) como la mejor herramienta diagnóstica para la detección del PCa.² Las imágenes potenciadas en tiempo de decaimiento de magnetización transversal (T2w, *time weighted*), en difusión DWI (DWI, *diffusion weighted imaging*) e imágenes con realce por contraste dinámico (DCE, *dynamic contrast-enhanced*) proporcionan la información anatómica y funcional relevante, aunque hasta un 25% de tumores pueden no reconocerse como tales.³ La tomografía por emisión de positrones (PET, *Positron Emission Tomography*) con ligandos dirigidos al antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA, *Prostate Specific Membrane Antigen*) ha demostrado que las imágenes ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC presentan una elevada sensibilidad en la detección de lesiones de PCa.^{4,5,6,7}

El puntaje Gleason es un parámetro de referencia para graduar el pronóstico de PCa. El puntaje Gleason permite estratificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo en función de las alteraciones en tejido de la próstata, basadas en la biopsia o la prostatectomía,⁸ lo que permite discriminar entre el PCa clínicamente significativo y el no relevante (puntaje Gleason $< 4 + 3$). Algunos artículos han confirmado que los modelos basados en características radiómicas para RM pueden predecir el puntaje Gleason in vivo.³ Para 147 pacientes, una combinación de las características radiómicas en T2w y en imagen por coeficiente de difusión aparente (ADC, *apparent diffusion coefficient*) fue capaz de distinguir el puntaje Gleason bajo del puntaje Gleason intermedio y alto con una precisión del 92%.⁹ En otro estudio,¹⁰ se evaluaron 75 pacientes y obtuvieron que el parámetro definido como la relación superficie/volumen extraído de los mapas de ADC fue el predictor independiente más fuerte de PCa con un área-bajo-la-curva (AUC, *area-under-the-curve*) de 0,78 y una sensibilidad del 56%. Si bien algunas publicaciones anteriores han investigado la correlación entre el puntaje Gleason y el valor normalizado de la concentración de actividad (SUV, *Standardize-uptake-value*) para PSMA-PET,^{11,12} todavía no se ha evaluado la correlación del puntaje Gleason con características radiómicas más complejas derivadas de esta técnica de imagen.

En este artículo, resumimos los resultados más relevantes obtenidos hasta el momento por nuestro grupo con respecto a la estratificación por el grado de Gleason con ^{68}Ga -PSMA-PET¹³ y extendemos el análisis para el desarrollo de un modelo de caracterización del puntaje Gleason basado en una firma radiómica. Evaluamos la correlación de las características radiómicas entre el tumor y no tumor dentro de la próstata y la correlación de las características radiómicas con el puntaje Gleason, tanto para la segmentación manual del tumor, como para la segmentación derivada del registro histopatológico en una cohorte prospectiva de 20 pacientes. Consideramos la segmentación histopatológica como segmentación ideal y la empleamos como criterio de validación. Adicionalmente, los modelos radiómicos serán validados para la segmentación manual en una segunda cohorte retrospectiva (40 pacientes), para la que no se dispone de corregistro histopatológico.

Materiales y métodos

Pacientes

Se evaluaron un total de 60 pacientes que se subdividen en 20 pacientes prospectivos para los que se dispone del corregistro patológico y 40 pacientes retrospectivos para los que no se dispone de corregistro histopatológico. Todos los pacientes fueron reclutados entre febrero de 2014 y julio de 2018 en el Hospital Universitario de Freiburg. Los criterios de inclusión fueron pacientes con confirmación histológica de presentar un adenocarcinoma primario de próstata y haber sido intervenidos de prostatectomía radical. No se incluyeron pacientes que habían sido tratados con deprivación androgénica y/o habían sido intervenidos mediante resección transuretral de la próstata. Todos los pacientes se examinaron mediante PET/TC [⁶⁸Ga]-PSMA en un intervalo de tiempo inferior a 3 meses

con respecto a la prostatectomía. El puntaje Gleason se derivó del informe histopatológico tras la prostatectomía. En la Tabla 1 se muestran las características de la cohorte prospectiva. En esta cohorte 12 de los 20 pacientes (60%) presentan un PG<8. En la Tabla S1 del material suplementario se presenta información detallada de las características de la cohorte retrospectiva. En esta cohorte 20 de los 40 pacientes (50%) presentaron un PG < 8.

Exámenes PET/TC

Para ambas cohortes se utilizó el mismo protocolo de estudio. Tras un ayuno de al menos 4 horas se administró la dosis de radiofármaco ajustada al peso (valor medio: 206 MBq, rango: 114-251 MBq). Una hora después de la inyección, y tras haber orinado, se adquirió la PET/TC de cuerpo entero. Los exámenes se realizaron con uno de los siguientes tres equipos PET/

Tabla 1. Características de la cohorte prospectiva de pacientes.

Paciente	Edad (a)	PSA (ng/ml)	TNM	Volume (ml) CExp / CHisto	Grado máximo de Gleason
1	67	6.07	pT3a pN0 cM0	8.3 / 12.4	7b (4+3)
2	61	10.57	pT2c pN0 cM0	5.1 / 5	7a (3+4)
3	52	51.13	pT3b pN1 cM0	25.5 / 24.5	9 (5+4)
4	60	49	pT2c pN1 cM0	40.3 / 21.5	7a (3+4)
5	73	25.52	pT2c pN0 cM0	3.9 / 3.2	7a (3+4)
6	59	9.15	pT2c pN0 cM0	4.8 / 3.1	7b (4+3)
7	74	8.82	pT2c pN0 cM0	10.8 / 2.5	7a (3+4)
8	74	15	pT2c pN0 cM0	1.5 / 2.7	9 (5+4)
9	62	47.17	pT3b pN1 cM0	126.1 / 116.5	8 (4+4)
10	49	5.57	pT2c pN0 cM0	0.0 / 0.0	6 (3+3)
11	68	11.03	pT3a pN0 cM0	10.8 / 2.9	7a (3+4)
12	51	17.4	pT3a pN0 cM0	6.1 / 6.5	7b (4+3)
13	48	23	pT3b pN1 cM0	22.1 / 20.3	7b (4+3)
14	76	20.7	pT2c pN0 cM0	15 / 13.9	7b (4+3)
15	59	15.8	pT3b pN1 cM0	28.8 / 18.2	9 (4+5)
16	73	40	pT3a pN1 cM0	19.5 / 22	9 (4+5)
17	53	16.3	pT3a pN0 cM0	8.4 / 9.1	8 (4+4)
18	72	28.9	pT3b pN1 cM0	25.8 / 21	8 (4+4)
19	70	16	pT3a pN0 cM0	3.0 / 0.2	7b (4+3)
20	67	218	pT3b pN0 cM0	87.7 / 121.2	8 (4+4)
Mediana	64.5	16.9			

TC de Philips Healthcare Philips Medical Systems B.V, Países Bajos: GEMINI TF TOF 64 (TF64), GEMINI TF Big Bore (BB) y Vereos Digital (V). Los dos primeros sistemas (TF64 y BB) emplean detectores analógicos mientras que el sistema Vereos tiene un diseño basado en detectores digitales. Todos los escáneres cumplían los requisitos de la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM, *European Association of Nuclear Medicine*) y tenían la acreditación promovida por esta asociación (EARL, *launched EANM Research*) durante el periodo de realización de los exámenes. Las resoluciones espaciales transversales a 1 cm del eje central del escáner eran de 4,8 mm para los equipos TF64 y BB¹⁴ y de 4,2 mm para el equipo V.¹⁵ Los datos PET se corrigieron para las coincidencias aleatorias, la dispersión y la atenuación, basándose en la imagen TC correspondiente. Como método de reconstrucción se empleó un algoritmo de tiempo de vuelo iterativo basado en líneas de respuesta con coordenadas esféricas (BLOB, *3-dimensional blob based ordered-subset iterative time-of-flight*), con tres iteraciones, 33 subconjuntos y un parámetro de relajación de 0,35 para el suavizado para los equipos TF64 y BB, mientras que para el escáner V se utilizaron 3 iteraciones con 9 subconjuntos sin suavizado.

Protocolo de registro histopatológico con la imagen PET/TC

Con el objetivo de establecer como verdad de referencia la distribución 3D de la muestra de prostatectomía, se aplicó un protocolo de corrección con la imagen PET/TC testeado con anterioridad.¹⁶ Tras la prostatectomía radical, la muestra se fijó con formalina y se adquirieron imágenes de TC *ex vivo* con un espesor de reconstrucción de 2 mm, utilizando un localizador personalizado. Para garantizar la igualdad de los ángulos de corte de las muestras de tejido y las imágenes TC *ex vivo*, se cortaron secciones escalonadas con un dispositivo de corte propio. Posteriormente, el tejido incluido en parafina se cortó con un microtomo (Leica,

Biosystems Germany). Tras la tinción con hematoxilina y eosina, las lesiones tumorales se segmentaron y clasificaron en base al puntaje Gleason por un patólogo experto. Los cortes de histología se registraron con las imágenes de TC *ex vivo* y las segmentaciones del PCa se transfirieron a las imágenes TC. Sólo se incluyeron para el análisis las lesiones de PCa con un diámetro superior a 5 mm. Mediante un registro manual que permite deformaciones no rígidas, la imagen TC *ex vivo*, con la segmentación basada en la histología, se registró con la imagen TC in vivo del estudio PET/TC.

Montaje experimental para las medidas con maniqués

Esta parte del estudio utiliza las imágenes PET derivadas de las medidas llevadas a cabo siguiendo la acreditación EARL. La acreditación EARL es un protocolo desarrollado por la EANM para garantizar una calidad de la imagen comparable para los escáneres de distintos centros. El protocolo de acreditación implica la obtención de imágenes del maniquí para el control de calidad de la Asociación Nacional de Fabricantes Eléctricos (NEMA, *National Electrical Manufacturers Association's*). En nuestro estudio, propusimos un análisis ampliado con el fin de garantizar adicionalmente la comparabilidad de características radiómicas más complejas, es decir, no sólo las estadísticas de primer orden, sino también las de segundo o más alto orden (características de textura). Con estas medidas evaluaremos el impacto en la variabilidad de las características radiómicas del uso de diferentes equipos de imagen PET/TC (TF64, BB y V) y la dependencia intrínseca con el volumen considerado (número de vóxeles).

Para evaluar el impacto de los equipos de imagen en la variabilidad de las características radiómicas, se segmentaron manualmente 12 esferas (5,7-8,4 cc) dentro del fondo del maniquí NEMA, y las 6 esferas rellenables (0,5-25 cc) se segmentaron mediante un umbral del 40% (fig. 1). Para evaluar la dependencia

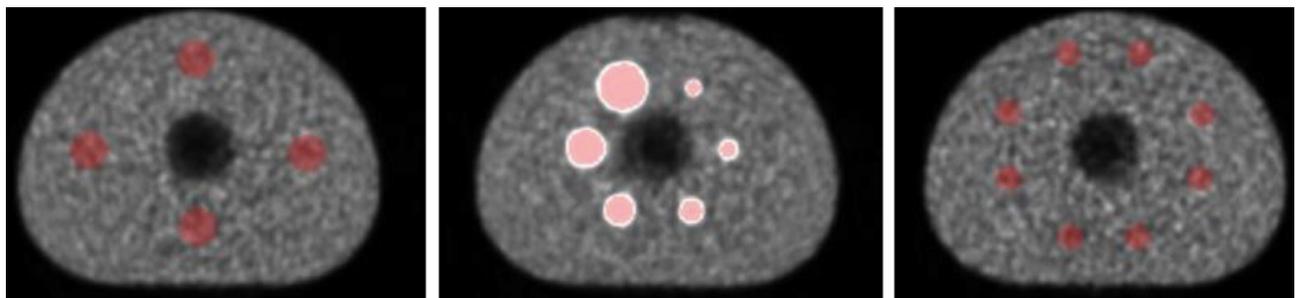


Fig. 1. Ejemplo de segmentaciones para las esferas y el fondo del NEMA-Phantom en la imagen PET adquirida siguiendo el protocolo de la acreditación EARL.

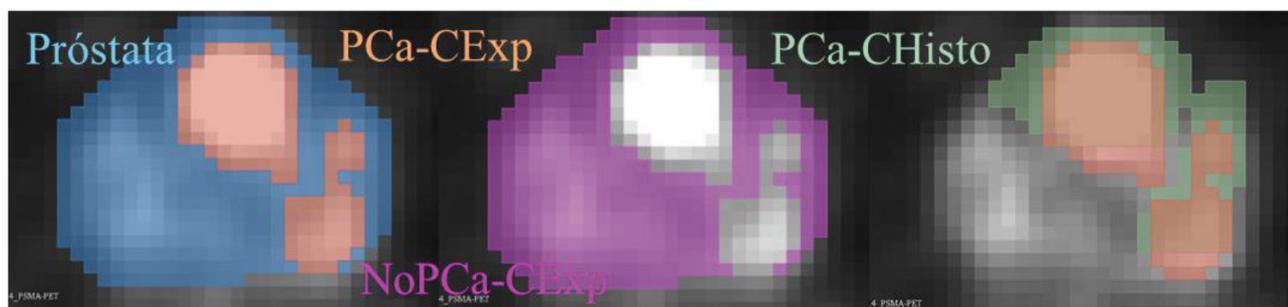


Fig. 2. Ejemplo de segmentaciones para la imagen de ^{68}Ga -PSMA-PET de un paciente de la cohorte prospectiva.

intrínseca de las características radiómicas con el volumen (número de vóxeles) se segmentaron manualmente 102 segmentaciones (0.8-234 cc) en el fondo, distribución radiactiva homogénea, del maniquí NEMA. Las esferas presentaban una concentración de 20 kBq/ml y el fondo una concentración de 2 kBq/ml.

Segmentaciones de PCa

La segmentación de lesiones en las imágenes se trazó mediante el programa de código abierto MITK 2016.11.²³ Distinguimos entre las siguientes segmentaciones (fig. 2):

- Segmentación del cáncer de próstata realizada por expertos (PCa-CExp). El volumen tumoral en las imágenes PSMA PET se consensuó por dos médicos nucleares utilizando niveles de ventana de 0-5 SUV.
- Segmentación del cáncer de próstata en base al registro histopatológico (PCa-CHisto). Es la segmentación del tumor que resulta del corrección de la histopatología con la imagen PET, tal y como se describe en la sección *Protocolo de registro histopatológico con la imagen PET/TC*.

El tejido no tumoral de la próstata se definió como los volúmenes de sustracción entre la glándula prostática en las exploraciones TC y las dos segmentaciones tumorales, resultando en NonPCa-CExp y NonPCa-CHisto. Las 4 segmentaciones se crearon en todos los pacientes de la cohorte prospectiva y para la cohorte de validación, retrospectiva, sólo se consideraron las segmentaciones delineadas manualmente.

Radiómica

Para cada segmentación se calcularon un total de 133 características radiómicas que se enumeran en la Tabla S2 (material suplementario). Para permitir un cómputo de radiómicas reproducible, se

empleó un código abierto¹⁷ basado en MATLAB® (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) que utiliza la definición de radiómicas de acuerdo con la Iniciativa para la Estandarización en los Biomarcadores de Imagen (IBSI, *Image Biomarker Standardization Initiative*).¹⁸ De acuerdo con las recomendaciones,¹⁹ los valores de SUV de los vóxeles dentro de la segmentación se discretizaron con un ancho de salto fijo ($W = 0,05$) para minimizar la dependencia con el rango SUV comprendido en la lesión para cada paciente. Las características de textura se derivaron de la versión 3D para cuatro matrices: la matriz de co-ocurrencia de nivel de gris (GLCM, *gray-level co-occurrence matrix*), la matriz de longitud de nivel de gris (GLRLM, *gray-level-run-length matrix*), la matriz de zona de tamaño de nivel de gris (GLSZM, *gray-level-size-zone matrix*) y la matriz de diferencia de tono de gris de la vecindad (NGTDM, *neighbouring-gray-tone-difference matrix*). Además, sobre las intensidades de los vóxeles dentro de la segmentación, se aplicó: (i) un filtrado de paso de banda (prefijo WF, *wavelet filter*), con una relación de peso de 1:2 entre las subbandas de paso de banda y otras subbandas y (ii) un algoritmo de cuantificación de equiprobabilidad (prefijo Q, *quantification*), utilizando la función *histeq* de MATLAB®.

Se definieron dos criterios de selección para las características radiómicas. El primero se basó en la independencia de las características radiómicas con el volumen y fue aplicado en la evaluación de la discriminación tumoral. El segundo criterio se basó en la independencia de las características radiómicas con los diferentes sistemas PET/TC (BB, TF y V) y fue aplicado en la caracterización del puntaje Gleason.

Análisis

Para comparar los valores de características radiómicas derivadas del tumor y de la zona no tumoral dentro de la próstata se utilizó la prueba estadística de los rangos con signo de Wilcoxon (WSRT, *Wilcoxon Signed Rank Test*). La correlación entre las características radiómicas derivadas de los diferentes volúmenes

de interés se evaluó mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman (ρ). Los valores p se ajustaron con el método de Benjamin y Hochberg²⁰ para el control de la tasa de falsos positivos en pruebas múltiples. Para la estratificación mediante el grado de Gleason mediante un modelo de firma radiómica se aplicó un código de libre acceso basado en MATLAB® de regresión logística binaria.¹⁷ En el desarrollo del modelo se aplicó *imbalance-adjusted bootstrap*¹⁷ para los procesos de selección de radiómicas, de cómputo de coeficientes del modelo y de estimación de la calidad de la predicción del modelo. El *imbalance-adjusted bootstrap* consiste en la generación de muestreos (subgrupos) aleatorios a partir de sustitución, teniendo en cuenta la diferencia en el número de casos para cada uno de los dos grupos de clasificación.

Resultados

Resultados para las medidas con maniqués: variabilidad intrínseca con respecto al volumen y al equipo PET/TC

Los resultados del análisis con las medidas experimentales muestran que para 85 de las 133 características radiómicas medidas en distintos volúmenes sobre el fondo del maniquí NEMA, podemos descartar una dependencia intrínseca con el volumen, es decir, para estas 85 características radiómicas los valores para una distribución homogénea de radioactividad no muestran correlación de Spearman estadísticamente significativa con el número de vóxeles de la segmentación. Los resultados de este análisis se muestran en la primera columna (*Independiente del volumen*) de la Tabla S3 en material suplementario.

De la comparativa entre los valores obtenidos para las 16 segmentaciones (10 fondo y 6 esferas) para el maniquí NEMA en la imagen PET derivada de los dis-

tintos equipos, observamos que 52 de las 133 características radiómicas fueron robustas, es decir, comparables en base a WSRT ($p > 0.05$). Los resultados de este análisis se muestran en la quinta columna (*Robusta al equipo*) de la Tabla S3 en material suplementario.

Variabilidad de las características radiómicas con la segmentación (PCa-Cexp vs PCa-CHisto)

Para los 20 pacientes en los que se realizó el corregistro histopatológico (PCa-CHisto), hemos evaluado la variabilidad de las características radiómicas derivadas de la segmentación manual (PCa-CExp) con respecto a la segmentación histopatológica, que establecemos como segmentación ideal.

Las segmentaciones manuales de las lesiones generaron un volumen medio de 6.3 ml, con un rango entre 1.5 y 88 ml. Las segmentaciones histopatológicas de las lesiones resultaron en un volumen medio de 7.3 ml, abarcando un rango entre 0.2 y 121 ml. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$ en WSRT) entre PCa-CExp y PCa-CHisto, con un porcentaje de desviación relativa medio de $13 \pm 60\%$. Una comparativa detallada de los volúmenes segmentados mediante ambos métodos, incluyendo parámetros de concordancia espacial, ha sido previamente publicada por nuestro grupo.²¹

En este estudio evaluamos la correlación entre las características radiómicas derivadas de ambas segmentaciones. En fig. 3 se muestra el histograma de los coeficientes de correlación de Spearman (r) para la comparación entre características radiómicas derivadas de PCa-CExp y de PCa-CHisto. La mayoría de las características radiómicas (86%, 115) presentan una fuerte correlación ($r > 0.7$) estadísticamente significativa. El listado se muestra en la tercera columna (Robusta a la segmentación) de la Tabla S3 del material suplementario.

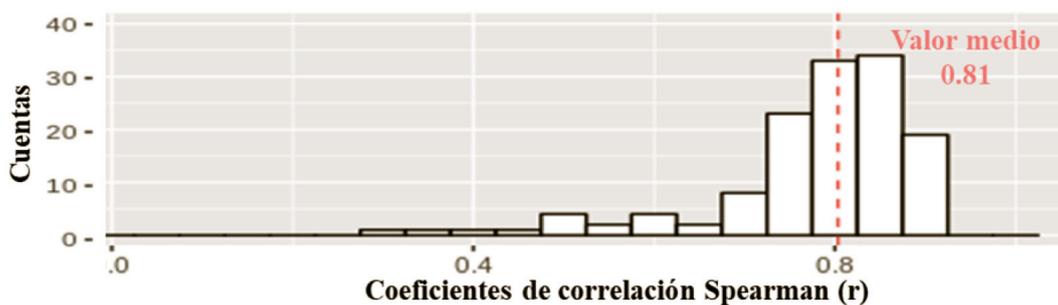


Fig. 3. Correlaciones de Spearman entre características radiómicas derivadas de la segmentación manual (PCa-CExp) y del corregistro histopatológico (PCa-CHisto).

Discriminación tumoral

Para las segmentaciones manuales comparamos los valores obtenidos para las características radiómicas en la región tumoral (PCa-CExp) y no tumoral (NoPCa-CExp) de la próstata. Para evitar que la dependencia con el volumen (volumen no tumoral significativamente mayor al volumen tumoral) dé lugar a una incorrecta interpretación de los resultados, se evaluó la capacidad discriminadora del tumor solo para las 85 características radiómicas que han demostrado no presentar dependencia intrínseca con el volumen. La mayoría de estas características radiómicas (81%, 69) mostraron diferencias estadísticamente significativas (WSRT) entre PCa-CExp y NoPCa-CExp. Para las segmentaciones basadas en histopatología (PCa-CHisto vs NoPCa-CHisto), repetimos la comparativa y se confirmó la capacidad de discriminar la zona tumoral en 64 de las 69 características radiómicas que ya mostraron esta habilidad para discriminación tumoral con la segmentación manual. Estas 64 características radiómicas se muestran en la segunda columna (*Discriminación tumoral*) de la Tabla S3 de material suplementario, es decir, las características radiómicas con $p < 0.05$ en WSRT en la comparativa PCa frente a NoPCa, tanto para las segmentaciones manuales (CExp), como para las histopatológicas (CHisto).

Caracterización del puntaje Gleason

Para el estudio de la caracterización del puntaje Gleason, se evaluaron aquellas 52 características radiómicas que demostraron ser robustas a los diferentes equipos de imagen PET/TC (BB, V y TF64).

En primer lugar, se evaluó la correlación entre las características radiómicas y el puntaje Gleason con la prueba de Spearman. Solo 4 de ellas (QLRHGE, QHGRE, QSZHGE, QSRHGE) presentaron una correlación con el puntaje Gleason estadísticamente significativa ($r > 0,7$ y $p < 0,05$). Estas 4 características radiómicas estaban fuertemente correlacionadas entre sí ($r > 0,98$, $p < 0,01$), por lo que se muestra el carácter descriptivo del puntaje Gleason solo para aquella en el que ha sido estadísticamente más significativo. Se obtuvo así un AUC = 0.91 para clasificación del puntaje Gleason basada en la característica radiómica *small zone high gray level emphasis* tras cuantificación de equiprobabilidad (QSZHGE) > median, para la segmentación manual. Se confirmó su carácter predictivo para el corregistro histopatológico con AUC = 0.93. En fig. 4 se muestran los resultados para ambas segmentaciones, tanto los valores de esta radiómica en función del puntaje Gleason, como las curvas de característica operativa del receptor (ROC, *Receiver Operating Characteristic*).

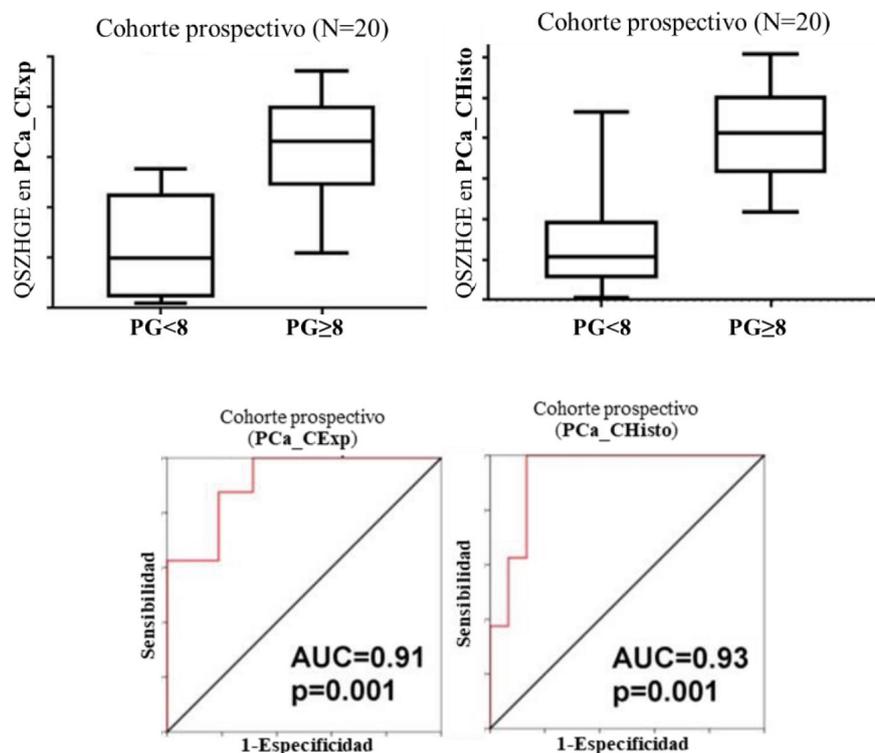


Fig. 4. Caracterización del puntaje Gleason en base a QSZHGE para la cohorte prospectiva de 20 pacientes, con segmentación manual (izquierda) y con segmentación por corregistro histopatológico (derecha).

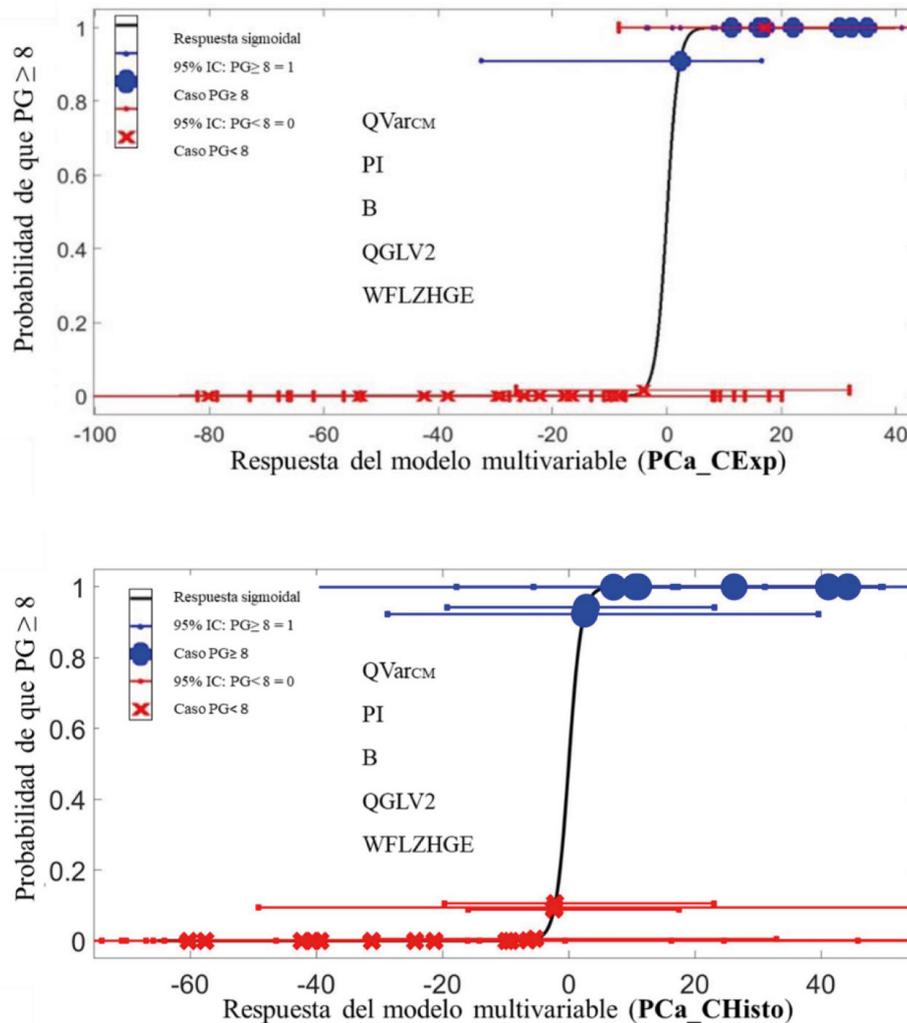


Fig. 5. Caracterización del puntaje Gleason en base a la firma radiómica de 5 características para la cohorte prospectiva de 20 pacientes, con segmentación manual (AUC = 93) y con segmentación por correregistro histopatológico (AUC = 86).

En segundo lugar, el análisis multivariable mediante regresión logística a partir de las 52 características radiómicas robustas a los sistemas, dio como resultado una firma radiómica también capaz de discriminar de forma significativa entre $PG < 8$ y $PG \geq 8$. La firma radiómica está compuesta por las siguientes características de la imagen PET-PSMA: *co-occurrence matrix variance* con Q , *60% percentil-innactive*, *busyness*, *size-zone matrix gray-level-variance* con Q y *large-zone-high-gray-level-emphasis* con WF . En la fig. 5 se muestra el modelo probabilístico para la clasificación de PCa con $PG \geq 8$ (círculos azules) y PCA con $PG < 8$ (cruces rojas). La correcta clasificación de los casos (azul con probabilidad mayor a 0.5 y rojas con probabilidad menor a 0.5) da lugar a un área-bajo-la-curva (AUC) de 0.93, sensibilidad de 0.90 y especificidad de 0.89. El carácter descriptivo de esta firma radiómica se confirma para el correregistro histopatológico con AUC = 0.86, sensibilidad de 0.74 y especificidad de 0.81.

Validación para la cohorte retrospectiva (40 pacientes)

La caracterización del puntaje Gleason basada en QSZHGE se ha validado en la cohorte retrospectiva obteniendo un AUC de 0.84. Para la validación de la caracterización del puntaje Gleason mediante la firma radiómica se ha obtenido una AUC de 0.78, sensibilidad de 0.78 y especificidad de 0.71. En la fig. 6 se muestran los resultados para la cohorte de validación.

Discusión

Los resultados obtenidos apoyan que la cuantificación de imagen ^{68}Ga -PSMA-PET es de interés para la discriminación tumoral y para la caracterización de la gradación Gleason en pacientes con cáncer de próstata.

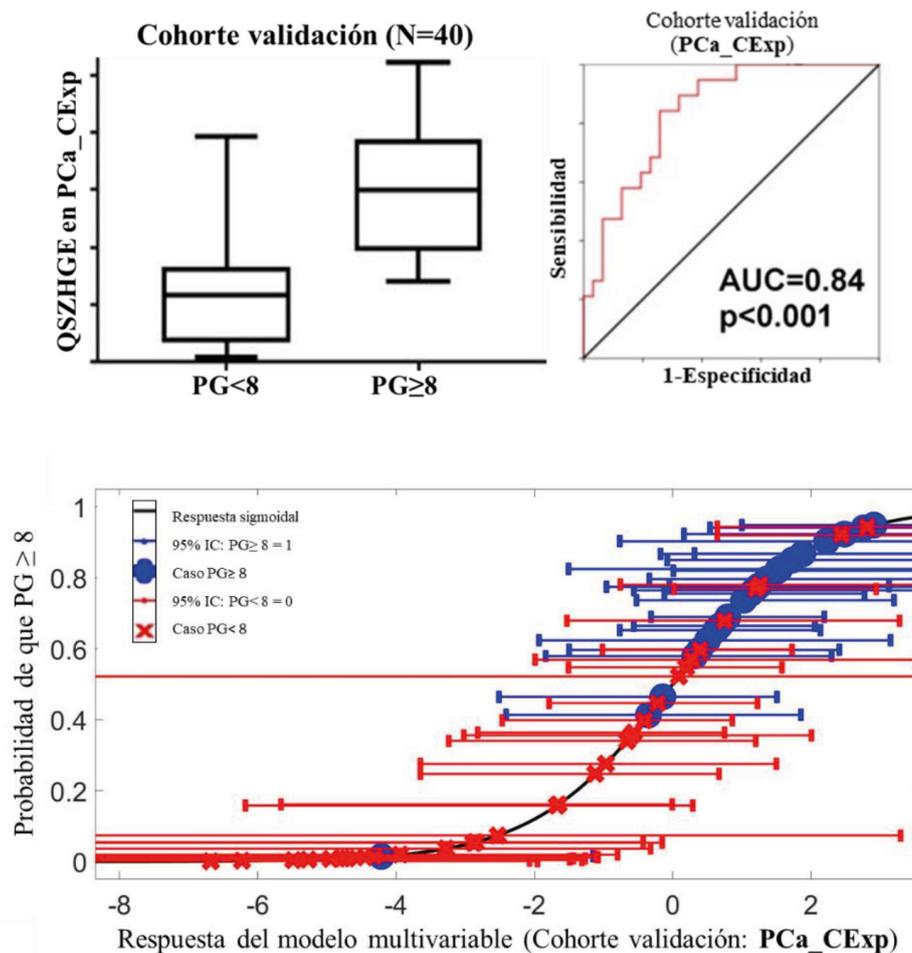


Fig. 6. Caracterización del puntaje Gleason para QSZHGE (a) y para la firma radiómica (AUC = 78) (b) derivadas de la segmentación manual para los 40 pacientes de la cohorte retrospectiva de validación.

Entre las implicaciones clínicas más relevantes, hay que destacar que la cohorte de 20 pacientes con corregistro histopatológico nos ha permitido concluir la viabilidad del uso de segmentaciones manuales sobre la imagen ^{68}Ga -PSMA-PET para la extracción de radiómicas, en base a su similitud con respecto a los valores derivados del corregistro histopatológico. En concordancia con la sensibilidad obtenida para esta técnica de imagen en previas publicaciones,^{4,5,6,7} en nuestra cohorte prospectiva no se han observado diferencias significativas entre PCa-CExp and PCa-CHisto. Una comparativa detallada de los volúmenes segmentados mediante ambos métodos, incluyendo parámetros de concordancia espacial, ha sido previamente publicada por nuestro grupo.²¹ En el presente estudio, se ha evaluado adicionalmente si las diferencias no significativas dadas entre estas segmentaciones se traducen en un efecto significativo en las características radiómicas derivadas de ellos. La mayoría de las características radiómicas han demostrado estar fuertemente correlacionadas, lo que refuerza la viabilidad del uso de las

características radiómicas derivadas de la segmentación manual para el desarrollo de modelos descriptivos o predictivos basados en PSMA-PET en pacientes con PCa.

De nuestros resultados se puede concluir que la segmentación manual por expertos es aceptable tanto para la identificación del tumor como para la obtención de las características radiómicas en imagen PET-PSMA de PCa. No obstante, la segmentación manual es tediosa y conlleva una inversión de tiempo considerable, por lo que una alternativa a tener en cuenta es la segmentación automática. En el contexto de inteligencia artificial aplicada a la segmentación automática, resulta de interés conocer las características radiómicas con capacidad para discriminar la zona tumoral dentro de la próstata. De nuestros resultados podemos aconsejar un total de 50 características radiómicas con este propósito: SUV_{max} , SUV_{mean} , SUV_{peak} , E_H , Ent_{CM} , $WFEnt_{CM}$, $Comp$, $QComp$, $WFCComp$, Con_{CM} , $WFCon_{CM}$, $SRHGE$, $LRHGE$, $HGRE$, $QHGRE$, $WFHGRE$, $HGZE$, $QHGZE$, $WFHGZE$, LH , $WFLH$, SZE , $SZHGE$, WFD , ZSN ,

QZSN, WFZSN, QZP, WFZP, QSZE, WFSZE, QSZHGE, WFSZHGE, QSRHGE, WFSRHGE, QRP, WFRP, QLZLGE, QRLN, WFRLN, QLRE, WFLRE, QLRHGE, WFLRHGE, QLRLGE, QLZE, WFLZE, Q_{Acor} , WF_{Acor} y WFSRE.

La cohorte de 20 pacientes se empleó como cohorte de entrenamiento puesto que para estos pacientes disponíamos del corregistro histopatológico, que se utilizó para confirmar que las segmentaciones manuales eran fiables para la extracción de radiómicas. Una vez justificado el uso de las segmentaciones manuales, los modelos obtenidos han sido validados en la segmentación manual para una segunda cohorte retrospectiva de 40 pacientes, en la que no se disponía de corregistro histopatológico. En el estudio del puntaje Gleason se han obtenido dos modelos estadísticamente significativos. Con el objetivo de maximizar la reproducibilidad de estos modelos, se han evaluado sólo aquellas características radiómicas que han demostrado ser robustas en las imágenes PET derivadas de la acreditación EARL para los distintos equipos de imagen utilizados en los exámenes de los pacientes incluidos en ambas cohortes. Los valores p se ajustaron con el método de Benjamin y Hochberg²⁰ para el control de la tasa de falsos positivos en pruebas múltiples. Además, los modelos han sido validados para el corregistro histopatológico y para una segunda cohorte retrospectiva de 40 pacientes, mostrando también valores estadísticamente significativos ($AUC_{\text{histo}}(\text{QSZHGE}) = 0.9$, $AUC_{\text{retrospectiva}}(\text{QSZHGE}) = 0.84$ y $AUC_{\text{histo}}(\text{Firma}) = 0.86$, $AUC_{\text{retrospectiva}}(\text{Firma}) = 0.78$). Cabe remarcar que sólo 4 características radiómicas mostraron una fuerte correlación con el puntaje Gleason y estas estaban fuertemente correlacionadas entre sí ($r > 0.98$, $p < 0.01$). No obstante, la combinación de otras 5 características radiómicas diferentes a las anteriores en una firma radiómica obtuvo un modelo descriptivo estadísticamente significativo ($AUC_{\text{prospectiva}}(\text{Firma}) = 0.93$, $\text{Sensibilidad}_{\text{prospectiva}}(\text{Firma}) = 0.90$ y $\text{Especificidad}_{\text{prospectiva}}(\text{Firma}) = 0.89$). En base a estos resultados, en el desarrollo de modelos radiómicos se aconseja evaluar tanto el poder predictivo/descriptivo de las características radiómicas a nivel individual, como también evaluar la combinación de éstas en firmas radiómicas. En este trabajo, la firma radiómica se obtuvo mediante un código de libre acceso,¹⁷ que permite reproducir el análisis y validar el modelo para futuras cohortes más extensas. En la práctica clínica para PCa, el puntaje Gleason se determina mediante biopsia. La biopsia ha demostrado una concordancia con respecto a la caracterización del puntaje Gleason en base a la prostatectomía del 54%.²² En caso de confirmarse nuestros resultados en una cohorte mayor, la caracterización del puntaje Gleason mediante la cuantificación en imagen ⁶⁸Ga-PSMA-PET con la firma radiómica o con QSZHGE se podría proponer como método alternativo a la biopsia. Si bien el estudio actual constituye

una prueba de concepto, para poder implementar el modelo de clasificación en la práctica clínica deben ser optimizados los coeficientes del modelo, los valores de normalización para las características radiómicas de entrada y los umbrales de discriminación, en base a una cohorte mayor de pacientes.

En la evaluación de las diferencias observadas para las características radiómicas al utilizar distintos sistemas de imagen, el porcentaje de radiómicas robustas (comparables en base a WSRT) de entre las derivadas de la matriz GLCM fue de 38%, de 25% para GLRLM, de 33% para GLSZM y de 40% para NGTDM. Estos valores son comparables a los resultados publicados previamente para una comparativa entre 6 distintos equipos PET/TC (incluye Vereos) para tres maniqués heterogéneos,²³ en los que 42% de las radiómicas fueron comparables en base al coeficiente de correlación entre clases para GLCM, 30% para GLRLM, 20% para GLSZM y 40% para NGTDM. Además, en nuestro estudio observamos que 12 características de textura fueron robustas respecto a los distintos sistemas de imagen independientemente del preprocesado de aplicar el filtrado de paso de banda (WF) o no. Sin embargo, al aplicar el algoritmo de cuantificación de equiprobabilidad (Q) el número de texturas robustas a los distintos sistemas ascendió a 18. En general, el porcentaje de radiómicas robustas que hemos obtenido en ⁶⁸Ga-PSMA-PET (38%) ha sido menor que el observado previamente para radiómicas de TC robustas con respecto a distintos equipos (45%),²⁴ como era de esperar dada la peor resolución y dado el mayor ruido asociados con la imagen PET. En previas investigaciones, las características radiómicas que en este estudio han dado lugar a modelos radiómicos han demostrado ser también robustas a la presencia de artefactos en los mapas TC para la corrección de atenuación²⁵ y al movimiento de la lesión.²⁶ Además, todas excepto QVL2, han demostrado ser comparables para distintos métodos automáticos de segmentación de lesiones heterogéneas,^{25,26} lo que favorece la reproducibilidad de los modelos.

Como limitación del estudio orientado a la comparativa entre segmentaciones, cabe remarcar la incertidumbre en la precisión del corregistro entre imagen e histología. La contribución principal a esta incertidumbre es la contracción no lineal que experimenta la próstata durante la preparación histopatológica. Para minimizar este error se empleó un registro deformable entre las imágenes de TC *in vivo* y *ex vivo*. No obstante, cabe esperar una incertidumbre remanente. En cuanto a la parte del estudio orientado a la caracterización del puntaje Gleason se debe tener en cuenta que para la cohorte prospectiva sólo incluimos a pacientes con prostatectomía, de manera que pudiéramos obtener información histopatológica de la muestra quirúrgica. Además, el carácter retrospectivo de la cohorte de

validación supone otra limitación al imposibilitar la realización del corregistro entre el espécimen de prostatectomía y las imágenes PET/TC. Además, en este estudio se ha evaluado exclusivamente la imagen ^{68}Ga -PSMA-PET, aunque la utilización de la imagen PET/MR mejora la caracterización tumoral en pacientes con PCa.²⁷ Es por tanto de interés, un futuro trabajo orientado a evaluar conjuntamente modelos radiómicos que combinen ambas modalidades.

Conclusión

En este trabajo se demuestra que es factible discriminar el tumor en PCa al caracterizar de forma no invasiva el puntaje Gleason mediante modelos radiómicos de ^{68}Ga -PSMA-PET. A falta de una confirmación de los resultados para un mayor número de pacientes, de entre los modelos predictivos obtenidos, se recomienda la caracterización del puntaje Gleason mediante QSZHGE por su mayor simplicidad y por su mejor respuesta predictiva.

Bibliografía

- Source: ECIS - European Cancer Information System From <https://ecis.jrc.ec.europa.eu> © European Union, 2022
- Hoeks, C. M., Barentsz, J. O., Hambrock, T. et al. Prostate cancer: Multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology* 2011, 26,46–66, doi:10.1148/radiol.11091822.
- Cutaia G, La Tona G, Comelli A, et al. Radiomics and Prostate MRI: Current Role and Future Applications. *J Imaging*. 2021;7(2):34. Published 2021 Feb 11. doi:10.3390/jimaging7020034
- Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of Hybrid ^{68}Ga -PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy [published correction appears in *J Nucl Med*. 2016 Aug;57(8):1325]. *J Nucl Med*. 2015;56(5):668-674. doi:10.2967/jnumed.115.154153
- Rhee H, Thomas P, Shepherd B, et al. Prostate Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography May Improve the Diagnostic Accuracy of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Localized Prostate Cancer. *J Urol*. 2016;196(4):1261-1267. doi:10.1016/j.juro.2016.02.3000
- Berger I, Annabattula C, et al. ^{68}Ga -PSMA PET/CT vs. mpMRI for locoregional prostate cancer staging: correlation with final histopathology. *Prostate cancer and prostatic diseases* vol. 21,2 (2018): 204-211. doi:10.1038/s41391-018-0048-7
- Donato P, Roberts MJ, Morton A, et al. Improved specificity with ^{68}Ga PSMA PET/CT to detect clinically significant lesions "invisible" on multiparametric MRI of the prostate: a single institution comparative analysis with radical prostatectomy histology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* vol. 46,1 (2019): 20-30. doi:10.1007/s00259-018-4160-7.
- Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(9):1228-1242. doi:10.1097/01.pas.0000173646.99337.b1
- Fehr D, Veeraraghavan H, Wibmer A, et al. Automatic classification of prostate cancer Gleason scores from multiparametric magnetic resonance images. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2015, 112, 6265–6273, doi:10.1073/pnas.1505935112.52.
- Cuocolo R, Stanzione A, et al. Clinically significant prostate cancer detection on MRI: A radiomic shape features study. *Eur. J. Radiol*. 2019, 116, 144–149,doi:10.1016/j.ejrad.2019.05.006.
- Rahbar K, Weckesser M, Huss S, et al. Correlation of Intraprostatic Tumor Extent with ^{68}Ga -PSMA Distribution in Patients with Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2016;57(4):563-567. doi:10.2967/jnumed.115.169243
- Hoffmann MA, Miederer M, Wieler HJ, Ruf C, Jakobs FM, Schreckenberger M. Diagnostic performance of (^{68}Ga) Gallium-PSMA-11 PET/CT to detect significant prostate cancer and comparison with (FEC)-F-18 PET/CT. *Oncotarget*. 2017; 8: 111073-83.
- Zamboglou C, Carles M, Fechter T, et al. Radiomic features from PSMA PET for non-invasive intraprostatic tumor discrimination and characterization in patients with intermediate- and high-risk prostate cancer - a comparison study with histology reference. *Theranostics*. 2019;9(9):2595-2605. Published 2019 Apr 13. doi:10.7150/thno.32376
- Surti S, Kuhn A, Werner ME, Perkins AE, Kolthammer J, Karp JS. Performance of Philips Gemini TF PET/CT scanner with special consideration for its time-of-flight imaging capabilities. *J Nucl Med*. 2007;48(3):471–80.
- Rausch I, Ruiz A, Valverde-Pascual I, Cal-González J, Beyer T, Carrio I. Performance Evaluation of the Vereos PET/CT System According to the NEMA NU2-2012 Standard. *J Nuc Med*. 2019;60(4):561–7. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.215541>. Epub 2018 Oct 25
- Zamboglou C, Schiller F, Fechter T, et al. (^{68}Ga)-HBED-CC-PSMA PET/CT Versus Histopathology in Primary Localized Prostate Cancer: A Voxel-Wise Comparison. *Theranostics*. 2016; 6: 1619-28.
- Vallières M, Freeman CR, Skamene SR, El Naqa I. A radiomics model from joint FDG-PET and MRI texture features for the prediction of lung metastases in soft-tissue sarcomas of the extremities. *Phys Med Biol*. 2015; 60: 5471-96.
- Vallières M, Zwanenburg A, Badic B, Cheze Le Rest C, Visvikis D, Hatt M. Responsible Radiomics Research for Faster Clinical Translation. *J Nucl Med*. 2018;59(2):189-193. doi:10.2967/jnumed.117.200501Leijenaar R T H et al 2015 The effect of SUV discretization in quantitative FDG-PET radiomics: the need for standardized methodology in tumor texture analysis *Sci. Rep.* 5 11075.
- Carles M, Bach T, Torres-Espallardo I, Baltas D, Nestle U, Martí-Bonmati L. Significance of the impact of motion compensation on the variability of PET image features. *Phys Med Biol*. 2018; 63: 065013
- Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate - a Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol*. 1995; 57: 289-300.

21. Zamboglou C, Fassbender TF, Steffan L, et al. Validation of different PSMA-PET/CT-based contouring techniques for intraprostatic tumor definition using histopathology as standard of reference. *Radiother Oncol.* 2019;141:208-213. doi:10.1016/j.radonc.2019.07.002.
22. Sue M. Evans, Varuni Patabendi Bandarage, Caroline Kronborg, Arul Earnest, Jeremy Millar, David Clouston, Gleason group concordance between biopsy and radical prostatectomy specimens: A cohort study from Prostate Cancer Outcome Registry – Victoria, Prostate International, 2016, 4(4): 145-151. doi.org/10.1016/j.pnil.2016.07.004.
23. Pfaehler E, van Sluis J, Merema BBJ, van Ooijen P, Berendsen RCM, van Velden FHP, Boellaard R. Experimental Multicenter and Multivendor Evaluation of the Performance of PET Radiomic Features Using 3-Dimensionally Printed Phantom Inserts. *J Nucl Med.* 2020 Mar;61(3):469-476. doi: 10.2967/jnumed.119.229724. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31420497; PMCID: PMC7067530.
24. Jha, A.K., Mithun, S., Jaiswar, V. et al. Repeatability and reproducibility study of radiomic features on a phantom and human cohort. *Sci Rep* 11, 2055 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81526-8>
25. Carles, M., Fechter, T., Martí-Bonmatí, L. et al. Experimental phantom evaluation to identify robust positron emission tomography (PET) radiomic features. *EJNMMI Phys* 8, 46 (2021). <https://doi.org/10.1186/s40658-021-00390-7>.
26. Carles M, Bach T, Torres-Espallardo I, Baltas D, Nestle U, Martí-Bonmatí L. Significance of the impact of motion compensation on the variability of PET image features. *Phys Med Biol.* 2018;63(6):065013. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aab180>.
27. Zamboglou C, Drendel V, Jilg CA, et al. Comparison of 68Ga-HBED-CC PSMA-PET/CT and multiparametric MRI for gross tumour volume detection in patients with primary prostate cancer based on slice-by-slice comparison with histopathology. *Theranostics.* 2017;7(1):228-237. Published 2017 Jan 1. doi:10.7150/thno.16638.

Material suplementario

Tabla S1. Características de la cohorte retrospectiva de pacientes utilizada para la validación.

Paciente	Edad (a)	PSA (ng/ml)	TNM	Volume C-Exp (ml)	Puntaje Gleason
1	54	13.4	pT3b pN0 cM0	3.1	7b (4+3)
2	69	5.1	pT2b pN0 cM0	14.4	9 (5+4)
3	69	19.9	pT3a pN0 cM0	6.2	7a (3+4)
4	70	7.5	pT2b pN0 cM0	10.2	7b (4+3)
5	71	13.2	pT2c pN0 cM0	9.8	7a (3+4)
6	65	4.4	pT2c pN0 cM0	1.5	7a (3+4)
7	70	9.3	pT2c pN0 cM0	5.3	7b (4+3)
8	67	41.4	pT3b pN1 cM0	16.5	7b (4+3)
9	64	6.7	pT3a pN1 cM0	5.4	9 (5+4)
10	69	44.8	pT3b pN1 cM1	30.0	9 (4+5)
11	68	9.2	pT3a pN0 cM0	1.5	7b (4+3)
12	66	41	pT3b pN1 cM0	18.5	7a (3+4)
13	57	14.8	pT3b pN1 cM0	4.9	7b (4+3)
14	56	18	pT3b pN1 cM1	38.0	9 (5+4)
15	75	53.26	pT3a pN0 cM0	23.1	8 (4+4)
16	65	12.6	pT3a pN0 cM0	2.6	7b (4+3)
17	52	12.9	pT2a pN0 cM0	0.5	7a (3+4)
18	59	58.4	pT3a pN1 cM0	28.6	8 (4+4)
19	64	139	pT3b pN1 cM0	66.4	9 (4+5)
20	71	6	pT2c pN0 cM0	4.5	7a (3+4)

Tabla S1. Características de la cohorte retrospectiva de pacientes utilizada para la validación (continuación).

Paciente	Edad (a)	PSA (ng/ml)	TNM	Volume C-Exp (ml)	Puntaje Gleason
21	68	15.4	pT3b pN1 cM1	12.9	9 (5+4)
22	67	64	pT3b pN1 cM1	47.6	9 (5+4)
23	58	19.4	pT3b pN1 cM1	36.8	9 (5+4)
24	64	25.2	pT2c pN1 cM1	10.4	7a (3+4)
25	64	6.7	pT3b pN1 cM0	9.1	9 (5+4)
26	64	5	pT3a pN1 cM0	17.5	9 (5+4)
27	79	23.8	pT2c pN0 cM0	14.4	7a (4+3)
28	66	20	pT3a pN0 cM0	4.9	7a (3+4)
29	72	10.1	pT2c pN0 cM0	4.9	7b (4+3)
30	77	15	pT3b pN1 cM0	22.3	9 (4+5)
31	73	18.7	pT3a pN0 cM0	5.4	7a (4+3)
32	77	116	pT3a pN0 cM0	96.6	8 (4+4)
33	59	23.3	pT3b pN1 cM0	4.5	8 (4+4)
34	78	5.9	pT3a pN0 cM0	7.6	7b (4+3)
35	69	23	pT3a pN0 cM0	16.1	9 (5+4)
36	68	7.1	pT3b pN1 cM0	5.9	8 (4+4)
37	67	13.5	pT2c pN0 cM0	3.6	7b (4+3)
38	66	9.8	pT2c pN0 cM0	6.7	9 (5+4)
39	53	8.7	pT3b pN1 cM1	12.2	9 (5+4)
40	62	67	pT3b pN1 cM0	27.6	8 (4+4)
Median	67	15		10.17	

Tabla S2. Características radiómicas. Se dividen en secciones (filas) según su procedencia (primera columna), de manera que se distingue entre características radiómicas derivadas del histograma de intensidades, de la geometría y de las matrices de textura: la matriz de co-ocurrencia de nivel de gris (GLCM, *gray-level co-occurrence matrix*), la matriz de longitud de nivel de gris (GLRLM, *gray-level-run-length matrix*), la matriz de zona de tamaño de nivel de gris (GLSZM, *gray-level-size-zone matrix*) y la matriz de diferencia de tono de gris de la vecindad (NGTDM, *neighbouring-gray-tone-difference matrix*).

Histograma -SUV	Maximum SUV (SUV_{max}), Peak SUV (SUV_{peak}), Minimum SUV (SUV_{min}), Mean SUV (SUV_{mean}), Volume (V), Total Lesion PSMA (TL-PSMA), Area under the curve of the cumulative SUV-volume histogram (aucCSH), Skewedness (S), Coefficient of variance (CoV), Kurtosis (K), Energy(EH) and Entropy (Ent_H)
Geometría	Solidity (Sol), Eccentricity (Ecc), Long Diameter (LD), Percent Inactive (PI)
GLCM	Local Homogeneity (LH), Correlation (C_{CM}), Contrast (Con_{CM}), Energy (E_{CM}), Entropy (Ent_{CM}), Variance (Var_{CM}), Autocorrelation (Acor) and Dissimilarity (D)
GLRLM	Short Run Emphasis (SRE), Long Run Emphasis (LRE), Low Gray-Level Run Emphasis (LGRE), High Gray-Level Run Emphasis (HGRE), Short Run Low Gray-Level Emphasis (SRLGE), Short Run High Gray-Level Emphasis (SRHGE), Long Run Low Gray-Level Emphasis (LRLGE), Long Run High Gray-Level Emphasis (LRHGE), Gray-Level Non-uniformity (GLN), Run Percentage (RP) Length Non-uniformity (RLN)
GLSZM	Small Zone Emphasis (SZE), Large Zone Emphasis (LZE), Low Gray-Level Zone Emphasis (LGZE), High Gray-Level Zone Emphasis (HGZE), Small Zone Low Gray-Level Emphasis (SZLGE), Small Zone High Gray-Level Emphasis (SZHGE), Large Zone Low Gray-Level Emphasis(LZLGE), Large Zone High Gray-Level Emphasis (LZHGE), Zone-Size Non-uniformity (ZSN), Zone Percentage (ZP), Gray-Level Variance (GLV) and Zone-Size Variance (ZSV)
NGTDM	Coarseness (Coar), Contrast (Con_{NM}), Busyness (B) Complexity (Comp) and Texture Strength (TS)

Tabla S3. Resultados para los análisis aplicados a las características radiómicas: sí (negro), no (blanco). En negrita verde, las características radiómicas que constituyen la firma radiómica para la caracterización del puntaje Gelason).

	Independiente del volumen	Discriminación tumoral	Robusta a la segmentación	Recomendada para discriminar tumor	Robusta al equipo
	85	64	115	50	52
aucCSH					
Acor					
B					
Coar					
Comp					
Con _{CM}					
Con _{NG}		N/A			
CCM					
CoV					
D					
Ecc					
E _H					
E _{CM}					
Ent _{CM}					
EntropyLog2					
GLN					
GLN2					
GLV					
GLV2					
HGRE					
HGZE					
LH					
K					
LGRE		N/A			
LGZE		N/A			
LD		N/A			
LRE		N/A			
LRHGE					
LRLGE		N/A			
LZE		N/A			
LZHGE		N/A			
LZLGE					
PI		N/A			
QAcor					
QB					
QCoar		N/A			
QComp					
QCon _{CM}					
QCon _{NG}					
QCorr _{CM}					
QD					
QE _{CM}					
QEnt _{CM}		N/A			
QGLN					

Tabla S3. Resultados para los análisis aplicados a las características radiómicas: sí (negro), no (blanco). En negrita verde, las características radiómicas que constituyen la firma radiómica para la caracterización del puntaje Gelason).

	Independiente del volumen	Discriminación tumoral	Robusta a la segmentación	Recomendada para discriminar tumor	Robusta al equipo
	85	64	115	50	52
QGLN2					
QGLV		N/A			
QGLV2		N/A			
QHGRE					
QHGZ E					
QLH					
QLGRE					
QLGZE		N/A			
QLRE					
QLRHGE					
QLRLGE					
QLZE					
QLZHGE		N/A			
QLZLGE					
QRLN					
QRLV		N/A			
QRP					
QSRE		N/A			
QSRHGE					
QSRLGE		N/A			
QTS		N/A			
QSZE					
QSZHGE					
QSZLGE		N/A			
QVar_{CM}					
QZP					
QZSN					
QZSV		N/A			
RLN		N/A			
RLV		N/A			
RP		N/A			
S					
SoI					
SRE		N/A			
SRHGE					
SRLGE		N/A			
TS		N/A			
SUVmax					
SUVmean					
SUVmin					
SUVpeak					
SZE					
SZHGE					
SZLGE		N/A			
TL-PSMA		N/A			

Tabla S3. Resultados para los análisis aplicados a las características radiómicas: sí (negro), no (blanco). En negrita verde, las características radiómicas que constituyen la firma radiómica para la caracterización del puntaje Gelason).

	Independiente del volumen	Discriminación tumoral	Robusta a la segmentación	Recomendada para discriminar tumor	Robusta al equipo
	85	64	115	50	52
Var _{CM}		N/A			
V		N/A			
WFAcor					
WFB		N/A			
WFCoar		N/A			
WFComp					
WFCon _{CM}					
WFCon _{NG}		N/A			
WFCorr _{CM}					
WFD					
WFE _{CM}					
WFE _{ntCM}					
WFG _{LN}					
WFG _{LN2}					
WFG _{LV}					
WFG _{LV2}					
WFH _{GRE}					
WFH _{GZE}					
WFL _H					
WFL _{GRE}		N/A			
WFL _{GZE}		N/A			
WFL _{RE}					
WFL _{RHGE}					
WFL _{RLGE}		N/A			
WFL _{ZE}					
WFL_{ZHGE}		N/A			
WFL _{ZLGE}					
WFL _{LN}					
WFL _{LV}					
WFL _{RP}					
WFL _{SRE}					
WFL _{SRHGE}					
WFL _{SRLGE}		N/A			
WFL _S		N/A			
WFL _{SZE}					
WFL _{SZHGE}					
WFL _{SZLGE}		N/A			
WFL _{Var_{CM}}		N/A			
WFL _{ZP}					
WFL _{ZSN}					
WFL _{ZSV}		N/A			
ZP					
ZSN					
ZSV		N/A			

¿En qué se basa nuestra innovación en iCT? En las necesidades de diagnóstico de más de 6.700 millones de personas.

Del mismo modo que las enfermedades afectan a todos por igual, Brilliance iCT de Philips se adapta a todo tipo de pacientes. Adquiere imágenes nítidas de cualquier parte del cuerpo, desde lactantes de poco peso hasta adultos con



sobrepeso. Los pacientes recibirán el grado de calidad que se merecen en sus exploraciones mediante una dosis baja sin que ello afecte a la calidad de la imagen. Visite nuestra página web en www.philips.com/CT.

***Porque nuestras innovaciones se inspiran en usted.**

PHILIPS
sense and simplicity

