

LOS BIOMARCADORES DE IMAGEN Y LA MEDICINA DE PRECISIÓN: NECESIDAD DE VALIDACIÓN

La Medicina personalizada pretende ajustar con precisión el diagnóstico, la clasificación y el mejor tratamiento para un paciente concreto. Hoy en día los radiólogos tienen el reto de traducir los nuevos descubrimientos biológicos, los diferentes mecanismos de la enfermedad y los avances en la investigación preclínica, en una realidad clínica asistencial a través de las imágenes y sus parámetros asociados. En este artículo hemos desarrollado como la imagen médica digital y el procesamiento computacional de datos permite extraer de las imágenes obtenidas numerosos parámetros cuantitativos que pueden considerarse como biopsias virtuales. Para que estas representaciones de las alteraciones asociadas a la enfermedad se implementen en la práctica clínica, los biomarcadores deben proporcionar una información útil y relevante, mejorando los procesos de diagnóstico, terapéutica y seguimiento, para beneficio de los pacientes.

INTRODUCCIÓN

Es a través de la visión como el hombre entiende los problemas y plantea las mejores soluciones, las más objetivas para solucionar el problema sanitario de un paciente. La Medicina basada en la evidencia consiguió, estudiando series amplias de pacientes, mejorar sustancialmente nuestro conocimiento de las enfermedades. Pero es con la Medicina personalizada que se pretende ajustar con precisión el diagnóstico, la clasificación y el mejor tratamiento para un paciente concreto. Esta aproximación fenotípica a las dianas terapéuticas está muy asociada a las especialidades de análisis clínicos, con sus biopsias

líquidas, y a la radiología, con sus biopsias virtuales, como visualización incruenta *in vivo* de los cambios que la enfermedad produce en un órgano, un sistema y un sujeto.

Los desarrollos tecnológicos han promovido enormemente el papel del radiólogo y del médico nuclear en el ciclo de salud del paciente, siendo en la actualidad responsables de numerosos procesos donde el diagnóstico precoz y preciso de la existencia y extensión de una enfermedad, la selección y guiado de la terapia más adecuada, y la evaluación de la respuesta a un tratamiento se basan con frecuencia en criterios de imagen (Figura 1). La



LUIS MARTÍ-BONMATÍ

Director del Área Clínica de Imagen Médica del H.U. y Politécnico La Fe e investigador principal del Grupo de Investigación Biomédica en Imagen GIBI230 del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia.



ÁNGEL ALBERICH-BAYARRI

Director científico técnico del Grupo de Investigación Biomédica en Imagen GIBI230 y CEO de Quibim SL.



FABIO GARCÍA CASTRO

Responsable de Análisis de Datos y Operaciones de Quibim SL.

IMAGE BIOMARKERS AND PRECISION MEDICINE: NEED FOR VALIDATION

Personalized medicine aims to improve the diagnosis, classification and the best treatment for a particular patient. Today, radiologists are challenged to translate new biological discoveries, the different mechanisms of disease and advances in preclinical research, into a clinical reality through patients' images and their associated parameters. In this article we show how digital medical imaging and computational data processing extract numerous quantitative parameters from the obtained images as virtual biopsies. To be implemented in clinical practice, biomarkers should provide useful and relevant information, improving processes diagnostic, therapeutic and monitoring, for the benefit of patients.



mejoría en la calidad de resolución espacio-temporal y diferenciación de contraste de las imágenes actuales está ligada inexorablemente al progreso de la computación, la transformación de la información y la revolución digital.

RADIOLOGÍA CUANTITATIVA Y BIOMARCADORES DE IMAGEN

Tradicionalmente el objetivo de la radiología es proporcionar imágenes de la más alta calidad técnica para realizar los diagnósticos más exactos posibles [1]. Hoy en día los radiólogos tienen además el reto de traducir los nuevos descubrimientos biológicos, los diferentes mecanismos de la enfermedad y los avances en la investigación preclínica, en una realidad clínica asistencial a través de las imágenes y sus parámetros asociados [2].

La radiología cuantitativa y los biomarcadores de imagen se desarrollan a partir de avances en la imagen digital y la computación, mediante estudios radiológicos de alta calidad y un control de la señal adquirida. La expansión masiva de la potencia de cálculo computacional ha permitido aumentar no sólo la velocidad y la capacidad de procesamiento de las imágenes médicas, sino también la calidad del modelado de su señal. Este cambio permite obtener información cuantitativa que no podía visualizarse previamente en las imágenes fuente originales y que representa la aportación radiológica a un tratamiento más seguro, personalizado y eficiente.

Los biomarcadores de imagen extraen distintas características biológicas de las diferentes imágenes médicas, de una forma objetiva [3-5]. Estas propiedades extraídas se visualizan mediante mapas paramétricos para localizar con precisión las anomalías en cada paciente (Figura 2). Cuando se analizan series dinámicas temporales, las propiedades se representan como mapas de cambio o de respuesta que permiten conocer la dirección y magnitud de una variación. Como la imagen radiológica *in vivo* no destruye el tejido evaluado, los biomarcadores de imagen permiten realizar exámenes *test-retest* para evaluar la reproducibilidad, repetibilidad y respuesta al tratamiento, pudiendo repetirse los experimentos y las mediciones tan frecuentemente como se desee.

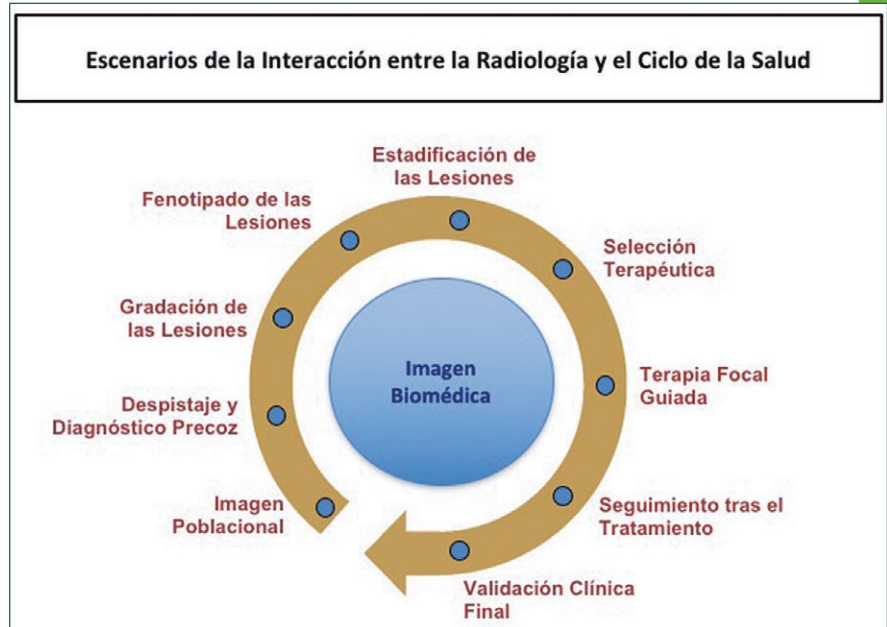
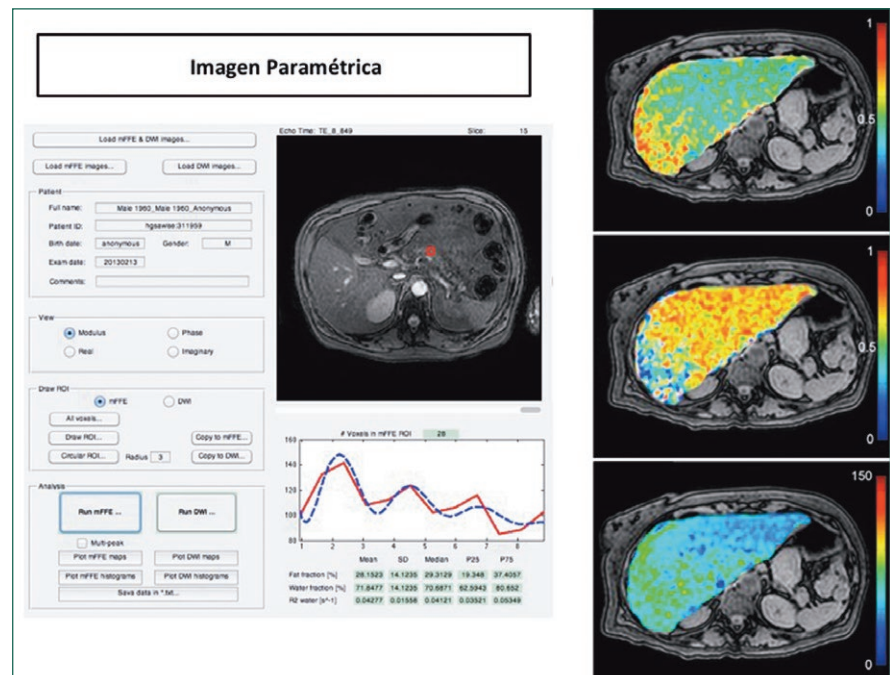


Figura 1. Papel de la imagen en los diferentes escenarios clínicos relevantes en Medicina Personalizada.

El objetivo final de los biomarcadores de imagen es asegurar una coherencia entre el análisis microscópico *in vitro*, el estudio macroscópico *in vivo* y la realidad virtual simulada *in silico*. Estos mapas sintéticos pueden considerarse así como verdaderas biopsias virtuales correlacionadas con un mecanismo biopatológico, listas para

mejorar la evaluación de la respuesta en los ensayos clínicos, contribuir a definir las asociaciones fenotípicas y favorecer las mejoras en el ciclo de salud de los pacientes. En la era de la Medicina personalizada, los biomarcadores de imagen representan el esfuerzo científico de la radiología para estudiar las propiedades y el comportamiento

Figura 2. Ejemplo de imágenes paramétricas del hígado, y captura de pantalla del programa que las genera. En concreto, se representa la distribución del depósito de grasa, hierro y agua en el parénquima hepático.



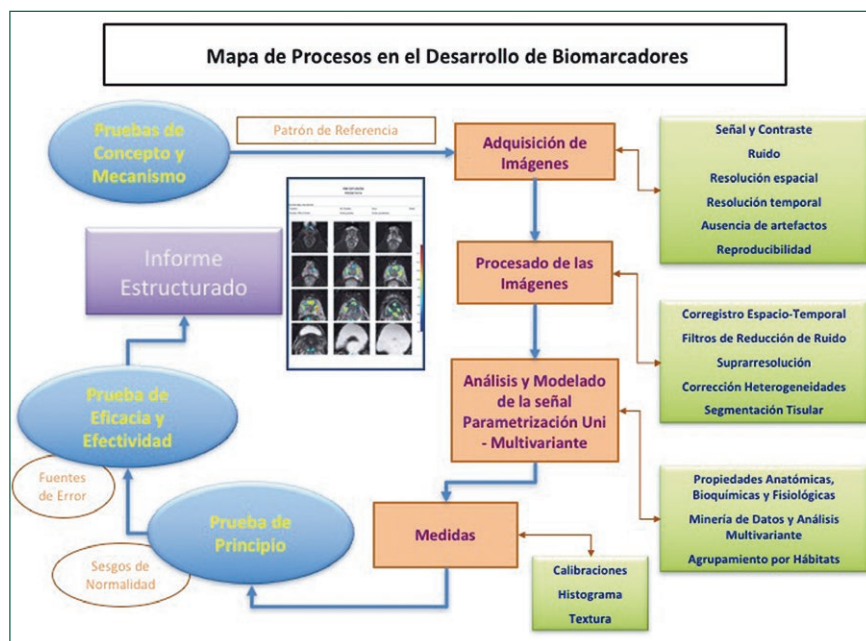


Figura 3. Mapa de proceso para el desarrollo e implementación clínica de un biomarcador (modificado de referencia 9).

de las diferentes lesiones y los tejidos, en un intento por describir y observar con exactitud y veracidad las diágnas más pertinentes a la enfermedad [6,7].

DESARROLLO DE LOS BIOMARCADORES DE IMAGEN

Existen una serie de pasos consecutivos que deben considerarse para implementar un biomarcador en la

práctica clínica, de forma que este sea una fuente fiable, precisa y útil de información relevante para el paciente [8]. La integración de un biomarcador de imagen en un proceso clínico determinado necesita de una coherencia de concepto, reproducibilidad técnica, exactitud metodológica y validación clínica (Figura 3). La definición de las propiedades tisulares que se quieren extraer, el tipo de imá-

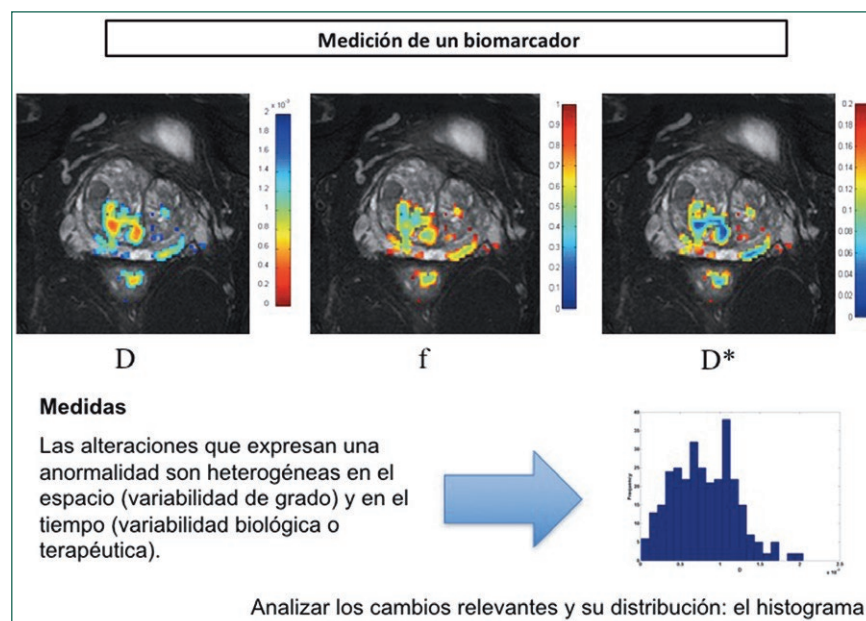
genes fuente necesarias, el método analítico sobre la señal que debe emplearse y el tipo de medidas más adecuadas son aspectos esenciales en este desarrollo [9].

Definir la base teórica que sustenta el biomarcador es el primer paso de esta cadena de procesos. Esta Prueba de Concepto intenta demostrar que una característica biológica específica o una anomalía biopatológica relevante puede observarse mediante técnicas computacionales aplicadas a las imágenes. Es, en definitiva, la hipótesis principal que queremos estudiar. Como ejemplo, la osteoporosis sabemos se caracteriza por una disminución de la masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del hueso con un aumento del riesgo de fracturas. Parece pues determinante poder analizar en estos pacientes no sólo la masa ósea mediante densitometría de absorción dual, sino también la calidad del hueso trabecular y su resistencia a la fractura. La biopsia virtual del hueso esponjoso *in vivo* complementaría la información densitométrica para definir mejor el pronóstico y el tratamiento más adecuado.

La Prueba de Mecanismo establece la proporcionalidad y dirección del cambio entre las variables medidas y la real, es decir, la relación entre los cambios que acontecen en el paciente y los observados en el biomarcador. En la osteoporosis, a menor espesor trabecular y módulo elástico de resistencia del hueso, medidos mediante reconstrucciones virtuales de la trabécula a partir de imágenes de TC o RM de alta definición, mayor fragilidad ósea y riesgo de fractura [10,11].

Es además posible que la combinación en una única variable de varios parámetros cuantitativos refleje los aspectos fisiopatológicos más relevantes y aporte nuevos conocimientos al estudio nosológico y al fenotipado de las enfermedades. Estas imágenes multiparamétricas o multivariantes permiten visualizar la distribución en el espacio y analizar el efecto de la combinación de biomarcadores relevantes en el objetivo clínico final que se desea predecir. Esta manera elegante y eficaz de reducir los datos innecesarios elimina las redundancias y simplifica la toma de decisiones clínicas.

Figura 4. Mapas de celularidad (D), fracción vascular (f) y perfusión (D*) obtenidos de imágenes de Difusión en RM con múltiples valores b (IVIM). Estos mapas y sus métricas por histograma permiten detectar y gradar los focos de carcinoma de próstata.





El color de las imágenes multiparamétricas se determina mediante una función multidimensional para cada vóxel (Figura 4). Esta función puede tener una base estadística o ser el resultado de técnicas de minería de datos. Para determinar qué biomarcadores deben combinarse, y con qué peso, son válidos tanto los métodos estadísticos multivariantes como las técnicas basadas en reconocimiento de patrones y agrupaciones geométricas. Algunos de los métodos estadísticos multivariados más empleados son la regresión lineal, el análisis de función discriminante, el análisis de componentes independientes y el análisis de componentes principales. La clasificación computacional tratará de asignar características extraídas a los grupos o clases afines mediante aprendizaje automático. Estas agrupaciones representarán comportamientos específicos o *hábitats*, entendidos estos como entornos biológicos de significado similar. Los mapas multivariantes, multidimensionales o multiparamétricos deben ser capaces de describir, explicar, diferenciar y clasificar la amplia variedad de enfermedades y procesos patológicos existentes en todas aquellas situaciones en las que el estudio de una sola propiedad tisular sea insuficiente (12).

VALIDACIÓN

Un biomarcador de imagen debe validar su relación con la realidad objetiva subrogada, y ser reproducible y consistente. Muchos desarrollos cuantitativos en radiología carecen de una validación posterior. Para entender la expresión de una enfermedad en un paciente o la respuesta de una lesión a su tratamiento no es suficiente diseñar un buen biomarcador y extraer de él los valores más representativos. Es imprescindible que además se validen estos resultados antes de su uso en la investigación y la práctica clínica diaria.

La validación y cualificación de un nuevo método diagnóstico puede definirse como el proceso establecido para confirmar que el procedimiento analítico utilizado, y los biomarcadores son métodos analíticos, es adecuado para su uso previsto en las situaciones usuales de trabajo (5). Los resultados de la validación del

método deben expresar finalmente la calidad, la fiabilidad y la constancia de los parámetros. Este control, integrante de cualquier buena práctica analítica, debe realizarse no sólo antes de introducirse el biomarcador en el uso rutinario, sino también siempre que las condiciones para las que el método se haya validado varíen, y siempre que el método se modifique. Así, deben pues establecerse nuevas validaciones tanto con equipamientos de diferentes compañías, con nuevas actualizaciones y en diferentes centros con equipos similares para garantizar la repetibilidad de los análisis. La validación y la estandarización son partes cruciales en el desarrollo e implementación gradual de los biomarcadores de imagen. La influencia que los diferentes centros hospitalarios, equipos, parámetros técnicos y métodos de procesamiento de la imagen tienen en el resultado final debe analizarse antes de juzgar el potencial clínico de un biomarcador concreto [7-13].

En general, las validaciones que deben llevarse a cabo antes de que un biomarcador pueda introducirse en la investigación clínica se estructuran en tres niveles: técnico, biológico y clínico. Para un desarrollo e implementación adecuados de los biomarcadores de imagen, los investigadores deben emplear de forma consistente y correcta, la terminología y los métodos tecnológicos y estadísticos más adecuados.

La validación técnica puede considerarse como la evaluación bajo condiciones controladas del comportamiento de una prueba respecto a su patrón de referencia [14]. La validación técnica conlleva el control y evaluación de las influencias que los diferentes parámetros relativos a la adquisición de imágenes, su procesamiento, análisis y mediciones posteriores tienen en las medidas de los biomarcadores [15]. Esta validación se realiza inicialmente empleando estudios realizados en un mismo centro, mediante experimentos iterativos que definen la influencia del proceso técnico sobre las medidas y su desviación respecto a los patrones de referencia. Los resultados de esta validación tienen como objetivo encontrar las soluciones más plausibles para que las mediciones sean robustas y reproducibles, controlando las desviaciones

respecto a una correlación óptima, y estandarizando el procedimiento. Los estudios de variabilidad *test-retest* son imprescindibles en esta fase para analizar y controlar la variabilidad en las medidas. Introducir la variabilidad mejora la significación clínica de estos biomarcadores al conocerse los coeficientes de variación y la influencia que los diferentes aspectos técnicos en adquisición y procesamiento tienen sobre ellos. Es importante recordar aquí que la calidad de un diagnóstico está basada en la fiabilidad del biomarcador mientras que la monitorización de la gravedad de una enfermedad o el control del efecto de una terapia dependen de la precisión de este biomarcador (7).

Se necesitan modelos experimentales, tanto con fantasmas como con simulaciones computacionales *in silico*, para validar técnicamente el método antes de considerar el estudio de validaciones biológicas y clínicas. Si los resultados obtenidos con los biomarcadores estuvieran sesgados y no se corrigieran, podría erróneamente favorecerse la incorporación clínica de estas nuevas metodologías frente a las convencionales ya establecidas. Como ejemplo para medir el hierro hepático, las medidas obtenidas con el biomarcador deben calibrarse, correlacionando los valores calculados de $R2^*$ (ratio de relajación transversal $T2^*$) con un fantoma cuyas concentraciones de hierro sean conocidas, para así asegurarnos de que la conversión entre ambas variables, la real y la simulada, es adecuada. Hay que tener en cuenta que la precisión de un método puede variar con los rangos de valores del biomarcador, lo que debe incluirse en las especificación [14]. Debe generarse siempre una especificación técnica final que incluya la fiabilidad y precisión del biomarcador, antes comenzar los estudios de validación biológica y clínica.

La validación biológica verifica que los resultados obtenidos con el biomarcador son consistentes con el parámetro biológico del que es marcador subrogado y que no se detectan influencias relevantes de otros factores fisiopatológicos diferentes al evaluado. Esta validación debe asegurar que el parámetro evaluado es

concordante con un valor de referencia biológico medido con fines comparativos en una población cuya expresión y gravedad de afectación se conoce. Así, esta validación biológica debe servir para garantizar una concordancia entre lo medido y la realidad que se desea inferir. También se emplea para calibrar los posibles cambios asociados a la progresión de la enfermedad.

En esta validación biológica es muy importante controlar los sesgos asociados a la complejidad de la señal en las imágenes médicas y a las diferentes variables de confusión que pueden afectar a la medida. Como ejemplo práctico, en las mediciones con resonancia magnética de la cantidad de grasa presente en los hepatocitos empleando una secuencia multieco con desplazamiento químico [9], siempre hay que corregir la modificación que introduce la presencia de hierro en las medidas de la grasa para ser más exactos y precisos.

Los métodos de referencia en las validaciones biológicas son principalmente los estudios preclínicos en animales y los análisis patológicos de las muestras humanas *ex vivo*. Tanto la histopatología como la inmunohistoquímica y la genómica son también claros referentes en esta validación. En general, los patrones de referencia deben ser los pertinentes a la hipótesis que se quiere contrastar, y deben permitir el análisis de la influencia y los sesgos que las diferentes variables de confusión tienen con el objetivo final. En estos estudios de validación biológica debe controlarse la influencia de los datos epidemiológicos del paciente (como sexo, edad y estado fisiológico) sobre las mediciones. Esta validación biológica básica suele realizarse experimentalmente en un único centro, aunque también se necesitan evaluaciones multicéntricas para controlar en última instancia, y de forma más universal, la influencia de las posibles variables fisiológicas de confusión en las medidas.

Tras una validación biológica y técnica en un único centro, debe considerarse que los biomarcadores han de validarse también en otros centros, con diferentes equipos y condiciones, para garantizar su repetibilidad y reproducibilidad en condiciones de uso más habituales. En este análisis multicéntrico debe tenerse en cuenta la

fiabilidad del biomarcador en los diferentes contextos clínicos. Para evitar desviaciones entre centros y reducir al mínimo la variabilidad, los protocolos de adquisición más adecuados y estandarizados deben definirse y compartirse. Además, las calibraciones deben repetirse en los diferentes centros para corregir las posibles desviaciones en los datos brutos y sus mediciones. Debe además evaluarse la influencia que las diferentes simulaciones y ajustes computacionales tienen en la reproducibilidad de los biomarcadores en los diferentes contextos clínicos. Estos análisis multicéntricos emplean un proceso iterativo para garantizar la reducción de los sesgos y las varianzas asociadas a los diferentes escáneres y técnicas. Finalmente, debe obtenerse para cada biomarcador una especificación técnica conclusiva, con sus características de exactitud y precisión, antes de comenzar los estudios de validación clínica [5].

La validación clínica inicial se realiza usualmente en un solo centro, con estudios observacionales que incluyen generalmente pocos pacientes pero en unas condiciones muy controladas. El primer análisis para un solo centro suele realizarse como una prueba piloto en una pequeña muestra de sujetos, bien controlada y definida. Este primer estudio piloto también se conoce como Prueba de Principio. Este estudio de validación clínica inicial debe realizarse antes de embarcarse en proyectos multicéntricos a gran escala y en los ensayos clínicos. La Prueba de Principio puede considerarse como una práctica de funcionamiento controlado donde se evalúan la exactitud y las variables potenciales de confusión.

Si el biomarcador es fiable en este entorno controlado, deben iniciarse estudios multicéntricos observacionales con pacientes, tanto retrospectivos como prospectivos, e incluso ensayos clínicos para evaluar la aceptación del biomarcador y su robustez clínica [16,17]. Este paso se conoce como la Prueba de Eficacia y en ella se analiza, con reclutamiento y análisis en varios centros, la validez del biomarcador en la práctica clínica habitual. Estos estudios multicéntricos deben ser capaces de detectar la existencia de conclusiones estadísticamente significativas y

evaluar si la capacidad del biomarcador para medir el parámetro subyacente es reproducible, fiable y preciso. Este estudio multicéntrico analizará, en condiciones prácticas normales, la relación del biomarcador con los resultados biológicos o los criterios clínicos finales que se quieren evaluar.

El biomarcador desarrollado debe ser clínicamente útil y mejorar claramente el ciclo de salud del paciente, incidiendo positivamente en su satisfacción con el proceso [18]. El biomarcador de imagen debe ser sensible al efecto que mide, tener un alto porcentaje de verdaderos positivos, y una alta especificidad [19]. Aún más, el biomarcador debe, para tener éxito, ser barato en términos económicos, rápido de obtener computacionalmente y fácil de aplicar en un entorno hospitalario. En todos estos aspectos es fundamental la colaboración de los ingenieros biomédicos. El principal papel de estos profesionales biomédicos en los servicios de radiología está centrado en la definición, el desarrollo, la implementación e incluso la incorporación clínica final de estos nuevos biomarcadores de imagen.

Cabe ahora preguntarnos los pasos necesarios para que estos cambios innovadores descritos acaben beneficiando a los pacientes. Con los biomarcadores de imagen, los radiólogos y los médicos nucleares deben colaborar en el desarrollo de una nueva taxonomía de la enfermedad y un fenotipado más preciso de su expresión en un individuo concreto, impulsando los avances en imagen con una integración y comprensión mayor de la genómica y las vías moleculares de la enfermedad. De tener éxito, estos avances podrían ayudar a definir fenotipos de valor pronóstico que ayudaran a clasificar la lesión, por ejemplo, en su velocidad de crecimiento, infiltración de órganos adyacentes o tendencia a metastatizar en los tumores malignos. Los biomarcadores deben ser capaces de predecir una respuesta al tratamiento y también evaluar precozmente esta respuesta, permitiendo cambiar lo antes posible a terapias más exitosas y abandonar los tratamientos ineficaces. Así, como ejemplo, si obtenemos en resonancia magnética un estudio de



perfusión dinámica tras administrar un medio de contraste en un paciente con un tumor maligno cerebral, como el glioblastoma, podremos analizar los cambios en la señal producidos por la llegada y distribución del medio de contraste en cada píxel de la lesión y del parénquima cerebral adyacente. Si de estas variaciones en la señal extraemos propiedades de los vasos neoformados, como su permeabilidad y densidad capilar, seremos capaces de predecir la agresividad regional en las distintas zonas del tumor y sus diferentes *hábitats* de comportamiento, dada la relación entre proliferación celular, agresividad y angiogénesis.

CONCLUSIONES

Históricamente, la Radiología y la Medicina nuclear han proporcionado una información morfológica y funcional sobre la presencia y la extensión de la enfermedad mediante la localización y caracterización de las diversas anomalías presentes en los diferentes órganos y tejidos corporales a través de las imágenes médicas. La radiografía simple, la ecografía, la radioscopia, la tomografía computarizada, la resonancia magnética, la gammagrafía y la tomografía por emisión de positrones son claros ejemplos de este papel.

En la actualidad, existe un arsenal de modalidades de adquisición de imágenes y biomarcadores de imagen derivados que pueden utilizarse para, además, definir el fenotipo de una enfermedad, su expresión, y valorar precozmente la respuesta a un tratamiento. La integración de la información anatómica, dinámica, molecular y metabólica que proporcionan las técnicas radiológicas colabora con la Medicina personalizada para clasificar eficientemente a los pacientes en subconjuntos fenotípicos que compartan unos pronósticos similares y sean propensos a responder a unas terapias análogas. Esta nueva nosología basada en los biomarcadores, donde juega un importante papel los criterios de imagen, tal vez proporcione la información necesaria para mejorar el diseño de los ensayos clínicos y los criterios de evaluación de respuesta al tratamiento.

En este artículo hemos desarrollado como la imagen médica digital y el

procesamiento computacional de datos permite extraer de las imágenes obtenidas numerosos parámetros cuantitativos que pueden considerarse como biopsias virtuales. Para que estas representaciones de las alteraciones asociadas a la enferme-

dad se implementen en la práctica clínica, los biomarcadores deben proporcionar una información útil y relevante, mejorando los procesos de diagnóstico, terapéutica y seguimiento, para beneficio de los pacientes.■

- [1]. Thornbury JR. Clinical efficacy of diagnostic imaging: love it or leave it. *AJR Am J Roentgenol.* 1994; 162:1-8.
- [2]. Kang SK, Fagerlin A, Braithwaite RS. A roadmap for personalized care in radiology *Radiology.* 2015; 277:638-43.
- [3]. Lee CI, Forman HP. What we can and cannot see coming. *Radiology.* 2010; 257:313-4.
- [4]. Martí-Bonmatí L, Sanz-Requena R, Rodrigo JL, Alberich-Bayarri A, Carot JM. Glucosamine sulfate effect on the degenerated patellar cartilage: preliminary findings by pharmacokinetic magnetic resonance modeling. *Eur Radiol.* 2009; 19:1512-8.
- [5]. Buckler AJ, Bresolin L, Dunnick NR, et al. Quantitative imaging test approval and biomarker qualification: interrelated but distinct activities. *Radiology.* 2011; 259:875-84.
- [6]. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data. *Radiology.* 2015 Nov 18.
- [7]. Herold CJ, Lewin JS, Wibmer AG, et al. Imaging in the age of precision medicine: summary of the proceedings of the 10th Biannual Symposium of the International Society for Strategic Studies in Radiology. *Radiology.* 2015 Oct 13.
- [8]. Smith JJ, Sorensen AG, Thrall JH. Biomarkers in imaging: realizing radiology's future. *Radiology.* 2003; 227:633-8.
- [9]. Martí-Bonmatí L, Alberich-Bayarri A, García-Martí G, et al. Biomarcadores de imagen, imagen cuantitativa y bioingeniería. *Radiología.* 2012; 54:269-78.
- [10]. Alberich-Bayarri A, Martí-Bonmatí L, Sanz-Requena R, Belloch E, Moratal D. In vivo trabecular bone morphologic and mechanical relationship using high-resolution 3-T MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191:721-6.
- [11]. Alberich-Bayarri A, Martí-Bonmatí L, Angeles Pérez M, Sanz-Requena R, Lerma-Garrido JJ, García-Martí G, Moratal D. Assessment of 2D and 3D fractal dimension measurements of trabecular bone from high-spatial resolution magnetic resonance images at 3 T. *Med Phys.* 2010; 37:4930-7.
- [12]. Martí-Bonmatí L, José Lull JJ., García-Martí G, et al. MR analysis of the coincidence between functional and morphological abnormalities in schizophrenic patients with chronic auditory hallucinations. *Radiology.* 2007;244:549-56.
- [13]. Martí-Bonmatí L, Sanz-Requena R, Alberich-Bayarri A. Pharmacokinetic MR analysis of the cartilage is influenced by field strength. *Eur J Radiol.* 2008; 67:448-52.
- [14]. Sullivan DC, Obuchowski NA, Kessler LG, et al. Metrology standards for quantitative imaging biomarkers. *Radiology.* 2015; 277:813-25.
- [15]. Tofts PS, Collins DJ. Multicentre imaging measurements for oncology and in the brain. *Br J Radiol.* 2011; 84 Spec No 2:S213-26.
- [16]. Ashton E. Quantitative MR in multi-center clinical trials. *J Magn Reson Imaging.* 2010; 31:279-88.
- [17]. Kurlanda BF, Gerstner ER, Mountz JM. Promise and pitfalls of quantitative imaging in oncology clinical trials. *Magn Reson Imaging.* 2012; 30:1301-12.
- [18]. Carlos RC, Buist DSM, Wernli KJ et al. JACR 2012. Patient-centered outcomes in imaging: quantifying value. *J Am Coll Radiol.* 2012; 9:725-8.
- [19]. Schuster DP. The opportunities and challenges of developing imaging biomarkers to study lung function and disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:224-30.