

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Máster en Ingeniería Biomédica



UNIVERSIDAD
POLITECNICA
DE VALENCIA



UNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

**Determinación y estudio de nuevos parámetros
de vascularización tumoral de gliomas de alto grado
mediante el análisis de imágenes de perfusión
de resonancia magnética**

TRABAJO FINAL DE MASTER

Autor:

Ramón Cardona Marsal

Directores:

David Moratal Pérez

Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular
Universitat Politècnica de València (UPV)

Daniel Monleón Salvadó

Laboratorio de Imagen Molecular y Metabólica
(LABIMM)
Fundación de Investigación del
Hospital Clínico Universitario de Valencia (FIHCUV)

VALENCIA, 2013

AGRADECIMIENTOS

Este Trabajo Final de Master no lo podría haber realizado sin la generosa colaboración de ciertas personas a quienes me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento.

En primer lugar a David Moratal Pérez y Daniel Monleón Salvadó, tutores del TFM en la UPV y la FIHCUV, por su magnífico apoyo científico y los ánimos recibidos. También agradecerles la visión que me han dado de la ingeniería, en concreto de la Ingeniería Biomédica, y su ayuda incansable tanto en el TFM como en mi carrera profesional.

A Ana González y José Manuel Morales del LABIMM por compartir sus conocimientos científicos y su apoyo.

Quisiera agradecer al radiólogo José Luis León la cesión de las imágenes digitales de resonancia magnética de perfusión con las que se ha realizado el estudio y las pruebas de la herramienta-software y el tiempo invertido en el análisis de éstas.

También agradecer a la FIHCUV su beca y su confianza en mí para realizar este TFM en el seno de su fundación.

En el ámbito personal, agradezco a mis padres y hermana J. Ramón, Amparo y Marina sus ánimos, apoyos, motivación y ganas de ayudar.

Y por último, un agradecimiento especial a la persona más importante, mi novia Gloria.

GRACIAS.

0	INTRODUCCIÓN	12
0.1	TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)	12
0.1.1	<i>Neoplasias Astrocitarias</i>	14
0.1.2	<i>Neoplasias oligodendrogiales</i>	15
0.1.3	<i>Neoplasias ependimarias</i>	15
0.2	RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)	16
0.2.1	<i>Imagen por Resonancia Magnética (IRM)</i>	16
0.2.2	<i>DCE-MRI</i>	18
0.2.3	<i>Curvas DCE-MRI de Intensidad-Tiempo</i>	19
1	OBJETIVOS	21
2	FLUJO DE TRABAJO	22
3	MATERIAL	24
3.1	PARÁMETROS DE ADQUISICIÓN DE IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA	24
3.2	SUJETOS ESTUDIADOS	24
3.3	HERRAMIENTAS INFORMÁTICAS UTILIZADAS	24
4	MÉTODOS	26
4.1	SIGNIFICADO DE LOS PARÁMETROS	27
4.2	CÁLCULO DE LOS PARÁMETROS	28
4.3	IMÁGENES PARAMÉTRICAS	31
4.4	SELECCIÓN DE LAS ROIs (REGION OF INTEREST)	32
4.5	CÁLCULO DE LOS DATOS	32
4.6	EXPORTACIÓN DE LOS DATOS	33
4.7	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	33
5	RESULTADOS Y DISCUSIONES	37
5.1	HERRAMIENTA-SOFTWARE	37
5.1.1	<i>Módulo de Selección de Corte</i>	37
5.1.2	<i>Módulo Visor de las Imágenes Paramétrica</i>	38
5.1.3	<i>Módulo de Selección de ROIs</i>	39
5.2	DATOS DEL ESTUDIO	40
5.2.1	<i>Imágenes Paramétricas</i>	41
5.2.2	<i>Resultados estadísticos</i>	43
6	CONCLUSIONES	47
7	LINEAS FUTURAS	48
8	PUBLICACIONES DERIVADAS DE ESTE TRABAJO FIN DE MASTER	49
9	REFERENCIAS	50
	ANEXO DE LOS RESULTADOS ESTADÍSTICOS POR PARÁMETRO	51
1	IMAGEN ANATOMICA:	51
1.1	IMAGENANATOMICA_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR	51
1.2	IMAGENANATOMICA_MEDIA_ROI_TEJIDO_SANO	52

1.3	IMAGENANATOMICA_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR.....	53
1.4	IMAGENANATOMICA_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR/ROI_SANO.....	53
1.5	IMAGENANATOMICA_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR/ROI_SANO.....	54
2	MINIMOS DE INTENSIDAD.....	56
2.1	MINIMOSINTENSIDAD_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR.....	56
2.2	MINIMOSINTENSIDAD_MEDIA_ROI_TEJIDO_SANO.....	56
2.3	MINIMOSINTENSIDAD_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR.....	57
2.4	MINIMOSINTENSIDAD_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR/ROI_SANO.....	58
2.5	MINIMOSINTENSIDAD_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR/ROI_SANO.....	59
3	MÁXIMOS DE INTENSIDAD.....	60
3.1	MAXIMOSDEINTENSIDAD_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR.....	61
3.2	MAXIMOSDEINTENSIDAD_MEDIA_ROI_TEJIDO_SANO.....	62
3.3	MAXIMOSDEINTENSIDAD_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR.....	62
3.4	MAXIMOSDEINTENSIDAD_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR/ROI_SANO.....	63
3.5	MAXIMOSDEINTENSIDAD_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR/ROI_SANO.....	64
4	VALOR PUNTO P1.....	65
4.1	VALORPUNTOP1_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR.....	66
4.2	VALORPUNTOP1_MEDIA_ROI_TEJIDO_SANO.....	66
4.3	VALORPUNTOP1_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR.....	67
4.4	VALORPUNTOP1_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR/ROI_SANO.....	68
4.5	VALORPUNTOP1_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR/ROI_SANO.....	69
5	VALOR PUNTO P2.....	70
5.1	VALORPUNTOP2_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR.....	70
5.2	VALORPUNTOP2_MEDIA_ROI_TEJIDO_SANO.....	71
5.3	VALORPUNTOP2_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR.....	72
5.4	VALORPUNTOP2_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR/ROI_SANO.....	73
5.5	VALORPUNTOP2_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR/ROI_SANO.....	74
6	VALORP1_DIV_P1.....	75
6.1	VALORP1_DIV_P1_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR.....	75
6.2	VALORP1_DIV_P1_MEDIA_ROI_TEJIDO_SANO.....	77
6.3	VALORP1_DIV_P1_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR.....	77
6.4	VALORP1_DIV_P1_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR/ROI_SANO.....	78
6.5	VALORP1_DIV_P1_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR/ROI_SANO.....	79
7	VALORP2_DIV_P2.....	80
7.1	VALORP2_DIV_P2_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR.....	80
7.2	VALORP2_DIV_P2_MEDIA_ROI_TEJIDO_SANO.....	81
7.3	VALORP2_DIV_P2_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR.....	82
7.4	VALORP2_DIV_P2_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR/ROI_SANO.....	83
7.5	VALORP2_DIV_P2_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR/ROI_SANO.....	84
8	DIFMAXMIN.....	85

8.1	DIFMAXMIN_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR	85
8.2	DIFMAXMIN_MEDIA_ROI_TEJIDO_SANO	86
8.3	DIFMAXMIN_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR	87
8.4	DIFMAXMIN_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR/ROI_SANO.....	88
8.5	DIFMAXMIN_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR/ROI_SANO	89
9	TIMETOPEAK.....	90
9.1	TIMETOPEAK_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR	91
9.2	TIMETOPEAK_MEDIA_ROI_TEJIDO_SANO	91
9.3	TIMETOPEAK_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR	92
9.4	TIMETOPEAK_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR/ROI_SANO.....	93
9.5	TIMETOPEAK_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR/ROI_SANO	95
10	AREAUNDERCURVE.....	95
10.1	AREAUNDERCURVE_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR	95
10.2	AREAUNDERCURVE_MEDIA_ROI_TEJIDO_SANO	96
10.3	AREAUNDERCURVE_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR	97
10.4	AREAUNDERCURVE_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR/ROI_SANO	98
10.5	AREAUNDERCURVE_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR/ROI_SANO	100
11	PENDIENTE.....	100
11.1	PENDIENTE_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR	100
11.2	PENDIENTE_MEDIA_ROI_TEJIDO_SANO	101
11.3	PENDIENTE_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR	102
11.4	PENDIENTE_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR/ROI_SANO	103
11.5	PENDIENTE_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR/ROI_SANO	104
12	DURACIONBOLO.....	105
12.1	DURACIONBOLO_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR.....	105
12.2	DURACIONBOLO_MEDIA_ROI_TEJIDO_SANO.....	106
12.3	DURACIONBOLO_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR.....	107
12.4	DURACIONBOLO_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR/ROI_SANO.....	108
12.5	DURACIONBOLO_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR/ROI_SANO.....	110
13	DIFERENCIAP1MAX	110
13.1	DIFERENCIAP1MAX_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR	110
13.2	DIFERENCIAP1MAX_MEDIA_ROI_TEJIDO_SANO	111
13.3	DIFERENCIAP1MAX_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR	112
13.4	DIFERENCIAP1MAX_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR/ROI_SANO.....	113
13.5	DIFERENCIAP1MAX_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR/ROI_SANO	115
14	DIFERENCIAP1MIN	115
14.1	DIFERENCIAP1MIN_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR	115
14.2	DIFERENCIAP1MIN_MEDIA_ROI_TEJIDO_SANO	117
14.3	DIFERENCIAP1MIN_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR	117
14.4	DIFERENCIAP1MIN_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR/ROI_SANO.....	118
14.5	DIFERENCIAP1MIN_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR/ROI_SANO	119

15	DIFERENCIAP2MAX	120
15.1	DIFERENCIAP2MAX_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR	120
15.2	DIFERENCIAP2MAX_MEDIA_ROI_TEJIDO_SANO	122
15.3	DIFERENCIAP2MAX_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR	122
15.4	DIFERENCIAP2MAX_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR/ROI_SANO	123
15.5	DIFERENCIAP2MAX_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR/ROI_SANO	125
16	DIFERENCIAP2MIN	125
16.1	DIFERENCIAP2MIN_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR	125
16.2	DIFERENCIAP2MIN_MEDIA_ROI_TEJIDO_SANO	127
16.3	DIFERENCIAP2MIN_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR	127
16.4	DIFERENCIAP2MIN_MEDIA_ROI_BORDE_TUMOR/ROI_SANO	128
16.5	DIFERENCIAP2MIN_MEDIA_ROI_DENTRO_TUMOR/ROI_SANO	129

Índice de Figuras

Figura 1. Imagen potenciada en T1 y en T2.....	17
Figura 2. Curva de Intensidad-Tiempo de un píxel de la secuencia de DCE-MRI	20
Figura 3. Flujo de Trabajo	22
Figura 4. MATLAB R2011a (11).....	25
Figura 5. Parámetros de la curva	26
Figura 6 Comparación Media - Gradiente	30
Figura 7. Ejemplo de Imagen Paramétrica con Curva de Intensidad-Tiempo de un vóxel	31
Figura 8. Ejemplo de las tres regiones de interés estudiadas (ROIs).....	32
Figura 9. Diagrama BoxPlot ejemplo del ANOVA.....	35
Figura 10. Módulo de Selección de Cortes que permite navegar y seleccionar los cortes de interés.....	38
Figura 11. Módulo Visor de las Imágenes Paramétrica para observar imágenes paramétricas y curvas	39
Figura 12. Módulo de Selección de ROIs para seleccionar las regiones de interés	40
Figura 13. Fichero .xls con varios estudios	41
Figura 14. Diagrama Box-Plot ImagenAnatomica_media_ROI_Borde_Tumor	51
Figura 15. Diagrama Box-Plot ImagenAnatomica_media_ROI_Tejido_Sano	52
Figura 16. Diagrama Box-Plot ImagenAnatomica_media_ROI_Dentro_Tumor.....	53
Figura 17. Diagrama Box-Plot ImagenAnatomica_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO	54
Figura 18. Diagrama Box-Plot ImagenAnatomica_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO	55
Figura 19. Diagrama Box-Plot minimosIntensidad_media_ROI_Borde_Tumor.....	56
Figura 20. Diagrama Box-Plot minimosIntensidad_media_ROI_Tejido_Sano	57
Figura 21. Diagrama Box-Plot minimosIntensidad_media_ROI_Dentro_Tumor.....	58
Figura 22. Diagrama Box-Plot minimosIntensidad_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO	59
Figura 23. Diagrama Box-Plot minimosIntensidad_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO.....	60
Figura 24. Diagrama Box-Plot maximosDeIntensidad_media_ROI_Borde_Tumor.....	61
Figura 25. Diagrama Box-Plot maximosDeIntensidad_media_ROI_Tejido_Sano.....	62
Figura 26. Diagrama Box-Plot maximosDeIntensidad_media_ROI_Dentro_Tumor	63
Figura 27. Diagrama Box-Plot maximosDeIntensidad_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO.....	64
Figura 28. Diagrama Box-Plot maximosDeIntensidad_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO	65
Figura 29. Diagrama Box-Plot valorPuntoP1_media_ROI_Borde_Tumor.....	66
Figura 30. Diagrama Box-Plot valorPuntoP1_media_ROI_Tejido_Sano.....	67
Figura 31. Diagrama Box-Plot valorPuntoP1_media_ROI_Dentro_Tumor	68
Figura 32. Diagrama Box-Plot valorPuntoP1_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO.....	69
Figura 33. Diagrama Box-Plot valorPuntoP1_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO	70
Figura 34. Diagrama Box-Plot valorPuntoP2_media_ROI_Borde_Tumor.....	71
Figura 35. Diagrama Box-Plot valorPuntoP2_media_ROI_Tejido_Sano.....	72
Figura 36. Diagrama Box-Plot valorPuntoP2_media_ROI_Dentro_Tumor	73
Figura 37. Diagrama Box-Plot valorPuntoP2_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO.....	74
Figura 38. Diagrama Box-Plot valorPuntoP2_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO	75
Figura 39. Diagrama Box-Plot valorP1_div_p1_media_ROI_Borde_Tumor	76
Figura 40. Diagrama Box-Plot valorP1_div_p1_media_ROI_Tejido_Sano	77
Figura 41. Diagrama Box-Plot valorP1_div_p1_media_ROI_Dentro_Tumor.....	78
Figura 42. Diagrama Box-Plot valorP1_div_p1_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO	79
Figura 43. Diagrama Box-Plot valorP1_div_p1_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO.....	80
Figura 44. Diagrama Box-Plot valorP2_div_p2_media_ROI_Borde_Tumor	81
Figura 45. Diagrama Box-Plot valorP2_div_p2_media_ROI_Tejido_Sano	82
Figura 46. Diagrama Box-Plot valorP2_div_p2_media_ROI_Dentro_Tumor.....	83
Figura 47. Diagrama Box-Plot valorP2_div_p2_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO	84
Figura 48. Diagrama Box-Plot valorP2_div_p2_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO.....	85
Figura 49. Diagrama Box-Plot difMaxMin_media_ROI_Borde_Tumor.....	86

Figura 50. Diagrama Box-Plot difMaxMin_media_ROI_Tejido_Sano	87
Figura 51. Diagrama Box-Plot difMaxMin_media_ROI_Dentro_Tumor.....	88
Figura 52. Diagrama Box-Plot difMaxMin_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO	89
Figura 53. Diagrama Box-Plot difMaxMin_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO.....	90
Figura 54. Diagrama Box-Plot timeToPeak_media_ROI_Borde_Tumor	91
Figura 55. Diagrama Box-Plot timeToPeak_media_ROI_Tejido_Sano	92
Figura 56. Diagrama Box-Plot timeToPeak_media_ROI_Dentro_Tumor.....	93
Figura 57. Diagrama Box-Plot timeToPeak_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO	94
Figura 58. Diagrama Box-Plot timeToPeak_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO.....	95
Figura 59. Diagrama Box-Plot areaUnderCurve_media_ROI_Borde_Tumor	96
Figura 60. Diagrama Box-Plot areaUnderCurve_media_ROI_Tejido_Sano	97
Figura 61. Diagrama Box-Plot areaUnderCurve_media_ROI_Dentro_Tumor.....	98
Figura 62. Diagrama Box-Plot areaUnderCurve_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO	99
Figura 63. Diagrama Box-Plot areaUnderCurve_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO	100
Figura 64. Diagrama Box-Plot pendiente_media_ROI_Borde_Tumor.....	101
Figura 65. Diagrama Box-Plot pendiente_media_ROI_Tejido_Sano	102
Figura 66. Diagrama Box-Plot pendiente_media_ROI_Dentro_Tumor.....	103
Figura 67. Diagrama Box-Plot pendiente_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO	104
Figura 68. Diagrama Box-Plot pendiente_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO.....	105
Figura 69. Diagrama Box-Plot duracionBolo_media_ROI_Borde_Tumor.....	106
Figura 70. Diagrama Box-Plot duracionBolo_media_ROI_Tejido_Sano.....	107
Figura 71. Diagrama Box-Plot duracionBolo_media_ROI_Dentro_Tumor	108
Figura 72. Diagrama Box-Plot duracionBolo_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO.....	109
Figura 73. Diagrama Box-Plot duracionBolo_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO	110
Figura 74. Diagrama Box-Plot diferenciaP1Max_media_ROI_Borde_Tumor	111
Figura 75. Diagrama Box-Plot diferenciaP1Max_media_ROI_Tejido_Sano	112
Figura 76. Diagrama Box-Plot diferenciaP1Max_media_ROI_Dentro_Tumor.....	113
Figura 77. Diagrama Box-Plot diferenciaP1Max_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO	114
Figura 78. Diagrama Box-Plot diferenciaP1Max_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO.....	115
Figura 79. Diagrama Box-Plot diferenciaP1min_media_ROI_Borde_Tumor	116
Figura 80. Diagrama Box-Plot diferenciaP1min_media_ROI_Tejido_Sano	117
Figura 81. Diagrama Box-Plot diferenciaP1min_media_ROI_Dentro_Tumor.....	118
Figura 82. Diagrama Box-Plot diferenciaP1min_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO	119
Figura 83. Diagrama Box-Plot diferenciaP1min_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO	120
Figura 84. Diagrama Box-Plot diferenciaP2Max_media_ROI_Borde_Tumor	121
Figura 85. Diagrama Box-Plot diferenciaP2Max_media_ROI_Tejido_Sano	122
Figura 86. Diagrama Box-Plot diferenciaP2Max_media_ROI_Dentro_Tumor.....	123
Figura 87. Diagrama Box-Plot diferenciaP2Max_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO	124
Figura 88. Diagrama Box-Plot diferenciaP2Max_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO.....	125
Figura 89. Diagrama Box-Plot diferenciaP2min_media_ROI_Borde_Tumor	126
Figura 90. Diagrama Box-Plot diferenciaP2min_media_ROI_Tejido_Sano	127
Figura 91. Diagrama Box-Plot diferenciaP2min_media_ROI_Dentro_Tumor.....	128
Figura 92. Diagrama Box-Plot diferenciaP2min_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO	129
Figura 93. Diagrama Box-Plot diferenciaP2min_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO.....	130

Índice de Tablas

Tabla 1. Clasificación de Tumores del Sistema Nervioso Central	13
Tabla 2. Valores relativos de T1 y T2 y apariencia.....	18
Tabla 3. Tabla ejemplo del ANOVA.....	34
Tabla 4. Imágenes Paramétrica obtenidas de uno de los cortes del estudio	43
Tabla 5. p-valores de los distintos parámetros para cada ROI.....	44
Tabla 6. Tabla ANOVA ImagenAnatomica_media_ROI_Borde_Tumor.....	51
Tabla 7. Tabla ANOVA ImagenAnatomica_media_ROI_Tejido_Sano.....	52
Tabla 8. Tabla ANOVA ImagenAnatomica_media_ROI_Dentro_Tumor.....	53
Tabla 9. Tabla ANOVA ImagenAnatomica_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO.....	54
Tabla 10. Tabla ANOVA ImagenAnatomica_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO.....	55
Tabla 11. Tabla ANOVA minimosIntensidad_media_ROI_Borde_Tumor.....	56
Tabla 12. Tabla ANOVA minimosIntensidad_media_ROI_Tejido_Sano.....	57
Tabla 13. Tabla ANOVA minimosIntensidad_media_ROI_Dentro_Tumor.....	58
Tabla 14. Tabla ANOVA minimosIntensidad_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO.....	59
Tabla 15. Tabla ANOVA minimosIntensidad_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO.....	60
Tabla 16. Tabla ANOVA maximosDeIntensidad_media_ROI_Borde_Tumor.....	61
Tabla 17. Tabla ANOVA maximosDeIntensidad_media_ROI_Tejido_Sano.....	62
Tabla 18. Tabla ANOVA maximosDeIntensidad_media_ROI_Dentro_Tumor.....	63
Tabla 19. Tabla ANOVA maximosDeIntensidad_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO.....	64
Tabla 20. Tabla ANOVA maximosDeIntensidad_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO.....	65
Tabla 21. Tabla ANOVA valorPuntoP1_media_ROI_Borde_Tumor.....	66
Tabla 22. Tabla ANOVA valorPuntoP1_media_ROI_Tejido_Sano.....	67
Tabla 23. Tabla ANOVA valorPuntoP1_media_ROI_Dentro_Tumor.....	68
Tabla 24. Tabla ANOVA valorPuntoP1_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO.....	69
Tabla 25. Tabla ANOVA valorPuntoP1_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO.....	70
Tabla 26. Tabla ANOVA valorPuntoP2_media_ROI_Borde_Tumor.....	71
Tabla 27. Tabla ANOVA valorPuntoP2_media_ROI_Tejido_Sano.....	72
Tabla 28. Tabla ANOVA valorPuntoP2_media_ROI_Dentro_Tumor.....	73
Tabla 29. Tabla ANOVA valorPuntoP2_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO.....	74
Tabla 30. Tabla ANOVA valorPuntoP2_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO.....	75
Tabla 31. Tabla ANOVA valorP1_div_p1_media_ROI_Borde_Tumor.....	76
Tabla 32. Tabla ANOVA valorP1_div_p1_media_ROI_Tejido_Sano.....	77
Tabla 33. Tabla ANOVA valorP1_div_p1_media_ROI_Dentro_Tumor.....	78
Tabla 34. Tabla ANOVA valorP1_div_p1_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO.....	79
Tabla 35. Tabla ANOVA valorP1_div_p1_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO.....	80
Tabla 36. Tabla ANOVA valorP2_div_p2_media_ROI_Borde_Tumor.....	81
Tabla 37. Tabla ANOVA valorP2_div_p2_media_ROI_Tejido_Sano.....	82
Tabla 38. Tabla ANOVA valorP2_div_p2_media_ROI_Dentro_Tumor.....	83
Tabla 39. Tabla ANOVA valorP2_div_p2_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO.....	84
Tabla 40. Tabla ANOVA valorP2_div_p2_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO.....	85
Tabla 41. Tabla ANOVA difMaxMin_media_ROI_Borde_Tumor.....	86
Tabla 42. Tabla ANOVA difMaxMin_media_ROI_Tejido_Sano.....	87
Tabla 43. Tabla ANOVA difMaxMin_media_ROI_Dentro_Tumor.....	88
Tabla 44. Tabla ANOVA difMaxMin_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO.....	89
Tabla 45. Tabla ANOVA difMaxMin_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO.....	90
Tabla 46. Tabla ANOVA timeToPeak_media_ROI_Borde_Tumor.....	91
Tabla 47. Tabla ANOVA timeToPeak_media_ROI_Tejido_Sano.....	92
Tabla 48. Tabla ANOVA timeToPeak_media_ROI_Dentro_Tumor.....	93
Tabla 49. Tabla ANOVA timeToPeak_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO.....	94

Tabla 50. Tabla ANOVA timeToPeak_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO.....	95
Tabla 51. Tabla ANOVA areaUnderCurve_media_ROI_Borde_Tumor.....	96
Tabla 52. Tabla ANOVA areaUnderCurve_media_ROI_Tejido_Sano.....	97
Tabla 53. Tabla ANOVA areaUnderCurve_media_ROI_Dentro_Tumor.....	98
Tabla 54. Tabla ANOVA areaUnderCurve_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO.....	99
Tabla 55. Tabla ANOVA areaUnderCurve_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO.....	100
Tabla 56. Tabla ANOVA pendiente_media_ROI_Borde_Tumor.....	101
Tabla 57. Tabla ANOVA pendiente_media_ROI_Tejido_Sano.....	102
Tabla 58. Tabla ANOVA pendiente_media_ROI_Dentro_Tumor.....	103
Tabla 59. Tabla ANOVA pendiente_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO.....	104
Tabla 60. Tabla ANOVA pendiente_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO.....	105
Tabla 61. Tabla ANOVA duracionBolo_media_ROI_Borde_Tumor.....	106
Tabla 62. Tabla ANOVA duracionBolo_media_ROI_Tejido_Sano.....	107
Tabla 63. Tabla ANOVA duracionBolo_media_ROI_Dentro_Tumor.....	108
Tabla 64. Tabla ANOVA duracionBolo_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO.....	109
Tabla 65. Tabla ANOVA duracionBolo_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO.....	110
Tabla 66. Tabla ANOVA diferenciaP1Max_media_ROI_Borde_Tumor.....	111
Tabla 67. Tabla ANOVA diferenciaP1Max_media_ROI_Tejido_Sano.....	112
Tabla 68. Tabla ANOVA diferenciaP1Max_media_ROI_Dentro_Tumor.....	113
Tabla 69. Tabla ANOVA diferenciaP1Max_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO.....	114
Tabla 70. Tabla ANOVA diferenciaP1Max_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO.....	115
Tabla 71. Tabla ANOVA diferenciaP1min_media_ROI_Borde_Tumor.....	116
Tabla 72. Tabla ANOVA diferenciaP1min_media_ROI_Tejido_Sano.....	117
Tabla 73. Tabla ANOVA diferenciaP1min_media_ROI_Dentro_Tumor.....	118
Tabla 74. Tabla ANOVA diferenciaP1min_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO.....	119
Tabla 75. Tabla ANOVA diferenciaP1min_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO.....	120
Tabla 76. Tabla ANOVA diferenciaP2Max_media_ROI_Borde_Tumor.....	121
Tabla 77. Tabla ANOVA diferenciaP2Max_media_ROI_Tejido_Sano.....	122
Tabla 78. Tabla ANOVA diferenciaP2Max_media_ROI_Dentro_Tumor.....	123
Tabla 79. Tabla ANOVA diferenciaP2Max_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO.....	124
Tabla 80. Tabla ANOVA diferenciaP2Max_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO.....	125
Tabla 81. Tabla ANOVA diferenciaP2min_media_ROI_Borde_Tumor.....	126
Tabla 82. Tabla ANOVA diferenciaP2min_media_ROI_Tejido_Sano.....	127
Tabla 83. Tabla ANOVA diferenciaP2min_media_ROI_Dentro_Tumor.....	128
Tabla 84. Tabla ANOVA diferenciaP2min_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO.....	129
Tabla 85. Tabla ANOVA diferenciaP2min_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO.....	130

Índice de Ecuaciones

Ecuación 1.....	28
Ecuación 2.....	28
Ecuación 3.....	29
Ecuación 4.....	29
Ecuación 5.....	31
Ecuación 6.....	33

0 INTRODUCCIÓN

En occidente, los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) suponen entre el 1.4% y el 2% de todas las neoplasias. Aproximadamente la mitad de estos tumores son primarios con una incidencia que va desde el 6 al 8 por cada 100.000 habitantes y año. Sin embargo, y a pesar de su baja incidencia, los tumores del SNC representan el 2.4% de las muertes por cáncer (1). Además, el ratio global de supervivencia a 5 años es sólo del 17%. En el caso del glioblastoma multiforme (GBM), la media de supervivencia es de entre 8 y 12 meses. A pesar de las mejoras de estos últimos años en neurocirugía, radioterapia y quimioterapia la tasa de supervivencia prácticamente no ha cambiado.

Los estudios morfológicos de los GBM permiten definir criterios diferenciales basados en características celulares, patrones distintos de organización tisular, índices de crecimiento y patrones de infiltración de estructuras adyacentes. Entre los criterios diferenciales más característicos, la neovascularización tumoral tiene un papel predominante. La imagen de perfusión de resonancia magnética (DCE-MRI o *Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging*, en inglés) se ha utilizado tradicionalmente para la caracterización de la angiogénesis. Sin embargo, no se utiliza toda la información contenida en las curvas de contraste.

En este trabajo se pretenden estudiar nuevos parámetros de vascularización tumoral con el fin de proporcionar una mayor información para un correcto diagnóstico de los gliomas de alto grado a partir del análisis de imágenes de perfusión de resonancia magnética.

0.1 Tumores del Sistema Nervioso Central (SNC)

Con el nombre de tumores del Sistema Nervioso Central (SNC), nos referimos a un conjunto de neoplasias, diversas tanto en el tipo de tejido que las forman como en su comportamiento clínico y biológico. La clasificación de dichos tumores es complicada debido a la gran cantidad de entidades que los componen.

En 1979 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una clasificación basada en la histología de los tumores consensuando criterios histogénicos y grados de agresividad. En 2007 se publicó una actualización de dicha clasificación (2). En la Tabla 1. Clasificación de Tumores del Sistema Nervioso Central se observa una muestra de dicha clasificación.

TUMORES DEL TEJIDO NEUROEPITELIAL		Tumores mixtos	Ref. OMS
Tumores Astrocitarios.	Ref. OMS	Ganglioglioma	9505/1
Astrocitoma pilocítico	9421/1	TUMORES DE NERVIOS CRANEALES Y PARAESPINALES	
Astrocitoma pilomixóide	9425/3	Schwannoma	9560/0
Astrocitoma subependimal de células gigantes	9384/1	Celular	9560/0
Xantastrocitoma pleomórfico	9424/3	Plexiforme	9560/0
Astrocitoma difuso	9400/3	Melanocítico	9560/0
Astrocitoma fibrilar	9420/3	TUMORES DE LAS MENINGES	
Astrocitoma fibrilar	9420/3	Tumores de las células meningoeliales	Ref. OMS
Astrocitoma gemistocítico	9411/3	Meningioma	9530/0
Astrocitoma protoplásmico	9410/3	Meningoelial	9531/0
Astrocitoma anaplásico	9401/3	Fibroblástico	9532/0
Glioblastoma	9440/3	Transicional	9537/0
Glioblastoma de células gigantes	9441/3	Psammomatoso	9533/0
Gliosarcoma	9442/3	Angiomatoso	9534/0
Gliomatosis cerebri	9381/3	Microquístico	9530/0
Tumores oligodendrogiales	Ref. OMS	Secretor	9530/0
Oligodendroglioma	9450/3	Rico en linfoplasmas	9530/0
Oligodendroglioma anaplásico	9451/3	Metaplásico	9530/0
Tumores oligoastrocitarios	Ref. OMS	Coroide	9538/1
Oligoastrocitoma	9382/3	De células claras	9538/1
Oligoastrocitoma anaplásico	9382/3	Atípico	9539/1
Tumores ependimarios	Ref. OMS	Papilar	9538/3
Subependimoma	9383/1	Rabdoide	9538/3
Ependimoma mixopapilar	9394/1	Anaplásico	9530/3
Ependimoma	9391/3	TUMORES DE LA REGIÓN SELAR	
Celular	9391/3	Craneofaringioma	9350/1
Papilar	9393/3	Adamantimatoso	9351/1
De células claras	9391/3	Papilar	9352/1
Tanictico	9391/3	TUMORES METASTÁSICOS	
Ependimoma anaplásico	9392/3		

Tabla 1. Clasificación de Tumores del Sistema Nervioso Central

Para comprender mejor los tipos de tumores que vamos a tratar, explicaremos la composición del tejido del SNC. El tejido nervioso está formado por dos tipos de células: neuronas y glía. Estos dos tipos de células se ven de distinta manera a nivel macroscópico, las neuronas forman la llamada sustancia gris y la glía la blanca. La sustancia gris está compuesta por cuerpos neuronales y dendritas, principalmente, lo que le da un color grisáceo (de ahí el nombre de sustancia gris). Mientras que en las células nerviosas mielínicas están recubiertas por una sustancia de color blanco llamada mielina y de ahí el nombre de materia o sustancia blanca.

En el presente trabajo únicamente vamos a trabajar con ciertos tipos de tumores del SNC. A continuación haremos una breve descripción de cada uno de ellos.

0.1.1 Neoplasias Astrocitarias

Son un grupo de tumores derivados de la glía astrocitaria y se engloban dentro de las neoplasias neuroepiteliales. Son, aproximadamente el 50% de todos los tumores del SNC. Dentro de este grupo existen numerosas variantes, pero únicamente nos centraremos en las siguientes:

0.1.1.1 Astrocitoma Anaplásico (AA)

Se trata de un tumor glial astrocitario, difuso e infiltrante muy proliferativo. Suele derivar de un astrocitoma de bajo grado, pero también se puede diagnosticar directamente como Astrocitoma Anaplásico. Por lo general suele evolucionar hacia glioblastoma multiforme.

0.1.1.2 Glioblastoma multiforme (GBM)

Se trata de un tumor glial, altamente maligno e infiltrante. Tiene mayor incidencia en adultos varones. Es el tumor primario que más suele aparecer, es aproximadamente el 10 o 15% de todos los tumores intracraneales y entre el 40 y 50% de todos los tumores gliales. Normalmente aparece en los hemisferios cerebrales aunque puede aparecer en cualquier zona del SNC. Todos los GBM tienen alta celularidad, núcleo atípico, mitosis, proliferación vascular y necrosis.

0.1.1.3 Gliosarcoma

Es una variante histológica del GBM y representa aproximadamente el 2% de todos los GBM. En su composición se observa una gran cantidad de células gliales malignas y componentes sarcomatosos, que al parecer derivan de la transformación maligna de las componentes celulares de las paredes de los vasos sanguíneos que proliferan en el GBM.

0.1.2 Neoplasias oligodendrogiales

Este grupo representa el 6% de todos los tumores del SNC. Según el grado de agresividad biológica y clínica se dividen en oligodendroglioma (grado menor) y oligodendroglioma anaplásico (grado mayor).

0.1.2.1 Oligodendroglioma

Son gliomas difusos en infiltrantes, conforman el 5%, aproximadamente, de los gliomas intracraneales y suelen incidir mayormente en adultos de 30 a 60 años. Suelen ser lesiones bien determinadas con zonas de textura gelatinosa, zonas quísticas, focos de hemorragia y calcificaciones.

0.1.2.2 Oligodendroglioma Anaplásico

Tiene muchas características similares al anterior, pero la principal diferencia es que suele mostrar focos o zonas más extensas de anaplasia, incluyendo alta celularidad, alto grado de mitosis y muchas veces proliferación vascular y necrosis.

0.1.3 Neoplasias ependimarias

Este grupo también está comprendido en los tumores del tejido neuroepitelial y tiene 8 variantes que representan entre el 3.5 y 9% de todos los tumores del SNC. En este trabajo únicamente nos vamos a centrar en el ependimoma.

0.1.3.1 Ependimoma

Se trata de tumores considerados de bajo grado de agresividad debido a su lento crecimiento a que no muestran invasión en el tejido nervioso adyacente. A nivel macroscópico varían según dónde se encuentren, normalmente tienen forma nodular, lobulada y rojizo. A nivel histológico presentan una celularidad media, una densidad homogénea y en ocasiones aparecen calcificaciones o hemorragias.

0.2 Resonancia Magnética (RM)

En 1946 Felix Block (3) y Edward Purcell (4) en Stanford y Harvard respectivamente, descubrieron, de manera independiente, el fenómeno de resonancia magnética por el cual fueron galardonados con el Premio Nóbel de Física en 1952. Posteriormente, en 1971, Raymond Damadian (5) mostró como los tiempos de relajación nuclear magnética de tejidos y tumores eran diferentes, lo que hizo que la RM fuese utilizada para el diagnóstico de enfermedades. En los años 70 se obtuvieron, por primera vez, imágenes a partir del fenómeno de RM. En nuestros días, la resonancia magnética por imagen es una de las principales herramientas de diagnóstico clínico.

Las principales ventajas que presenta son que utiliza radiación no ionizante, puede atravesar el hueso y las estructuras huecas con atenuación despreciable, se obtienen imágenes con buenos contrastes y permite hacer imágenes de cualquier plano.

0.2.1 Imagen por Resonancia Magnética (IRM)

En la naturaleza existen ciertos elementos cuyos núcleos tienen la propiedad de espín nuclear. Estos elementos están presentes en ciertas moléculas y éstas, a su vez, en la materia. Gracias al fenómeno de la MR podemos detectar dichas moléculas, con los citados núcleos de elementos, entre la materia. Cuando dichos núcleos se exponen a un intenso campo magnético estático (campo magnético principal), precesan a una determinada frecuencia, la llamada frecuencia de Larmor, situándose en dos posibles estados Paralelo (mínima Energía) y Antiparalelo (mayor Energía) al campo magnético.

Si excitamos con un campo magnético externo de radiofrecuencia (RF), más concretamente con un pulso, a la frecuencia de Larmor, algunos de los núcleos pasan del estado de baja energía al de alta. Una vez cesado el campo externo de RF, los núcleos (siguen en el campo magnético estático) vuelven a su estado inicial de energía (relajación) emitiendo la energía sobrante en forma de onda electromagnética de RF que decae de modo exponencial con una velocidad que está en función de dos factores, la composición del tejido que rodea a dichos núcleos y el valor del espín. El primer factor se corresponde con la relajación longitudinal (paralela a la dirección del campo magnético estático) y dura un tiempo T1. El segundo factor se corresponde a la relajación transversal (perpendicular a la dirección del campo magnético estático). Según el momento de adquisi-

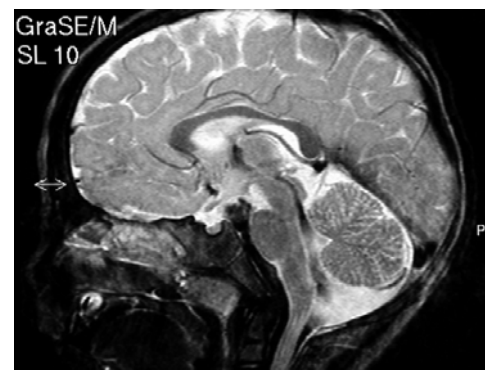
ción de la señal de relajación producida por la onda electromagnética de RF (el llamado tiempo de eco) se potenciará más la diferencia en T1 o en T2 de los tejidos. Este fenómeno se debe a que, por su composición, cada tejido produce una señal de relajación diferente al pasar del estado de excitación al de relajación.

Las características anteriormente descritas, hacen que se puedan obtener imágenes con diferentes contrastes de intensidad entre tejidos.



T1

(Líquido Cefalorraquídeo Negro)



T2

(Líquido Cefalorraquídeo Blanco)

Figura 1. Imagen potenciada en T1 y en T2

En la Figura 1 (6) se observa cómo en la imagen potenciada en T1 aparece la materia blanca más intensa que la materia gris y el líquido cefalorraquídeo se ve negro, mientras que en la potenciada en T2 la materia blanca aparece menos brillante, la materia gris un poco más brillante y el líquido cefalorraquídeo muy brillante. Como podemos observar, cada tipo de tejido puede tener un determinado rango de valores de T1 y de T2 tal y como vemos en la Tabla 2.

Tejido	T1	T2
Grasa y piel	Corto / Blanco	Largo / Blanco
Hueso	Muy Largo / Negro	Muy Largo / Negro
Materia Gris	Largo / Gris	Largo / Gris
Materia Blanca	Corto / Blanco	Largo / Gris Oscuro
Líquido cefalorraquídeo	Muy Largo / Oscuro	Muy Largo / Blanco

Tabla 2. Valores relativos de T1 y T2 y apariencia

Gracias a la variación espacial controlada del campo magnético principal podemos codificar espacialmente las señales emitidas por los núcleos de los tejidos. Para conseguir esto, debemos aplicar un gradiente de campo magnético en cada una de las 3D del espacio. Una vez recibidas las señales emitidas por un cierto espesor de tejido, aplicamos la transformada inversa de Fourier 2D y utilizando la información sobre frecuencias espaciales de la imagen (espacio-k), obtenemos la imagen deseada. Al utilizar gradientes de campo en las 3 direcciones del espacio, podemos obtener imágenes en el plano axial, sagital y coronal o combinaciones de estos.

Existen varios parámetros de los que depende la sensibilidad de la RM, estos parámetros son el campo magnético principal, la amplitud del pulso de RF, el ángulo de magnetización, el ancho de banda de adquisición, el número de adquisiciones, el tamaño del vóxel, etc. La resolución espacial de la RM es del orden de μm y viene limitada por la relajación T2, la susceptibilidad magnética y heterogeneidades, la relación señal a ruido (SNR), la velocidad de los gradientes. En cuanto a la resolución temporal, es del orden de ms, pero según la aplicación que le vayamos a dar a la RM tendremos que buscar un compromiso entre resolución espacial y temporal.

0.2.2 DCE-MRI

Como ya hemos comentado, en inglés DCE-MRI son las siglas de Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging, que traducido significa Imagen de Resonancia Magnética con Aumento de Contraste Dinámico. La DCE-MRI consiste en la adquisición de una secuencia

de imágenes durante el paso de un agente de contraste dentro de un tejido de interés. El uso de agentes de contraste intravenosos en RM ayuda a caracterizar diferentes tipos de lesiones de manera más precisa y a detectar un mayor porcentaje de lesiones malignas (7).

Los agentes de contraste son sustancias químicas que se introducen en la región anatómica o funcional que se desea explorar, para aumentar las diferencias entre los diferentes tejidos o entre tejido normal y anormal. Esto se consigue mediante la alteración de los tiempos de relajación T1 y T2 de los tejidos, la densidad protónica o la polarización nuclear. Los agentes de contraste para resonancia magnética se clasifican según los diferentes cambios en los tiempos de relajación que se producen después de la inyección.

Los Agentes de Contraste Positivos (o Agentes de Contraste de Susceptibilidad) provocan una reducción del tiempo de relajación T1 (incremento de la señal de intensidad en imágenes potenciadas en T1). Estos compuestos son, normalmente, de bajo peso molecular y suelen contener como elemento activo Gadolinio, Manganeseo o Hierro. Todos estos elementos tienen spines de electrones desapareados en su capa externa y tiempos de relajación largos (8).

Por el contrario, los Agentes de Contraste Negativos (o Agentes de Contraste de Relajación), introducen pequeñas perturbaciones del campo magnético principal provocando que el ratio de pérdida de energía producida en el sistema del espín del núcleo aumente. Esto se traduce en una disminución de la intensidad en la imagen. Un ejemplo de este tipo de agentes es el $Gd(DTPA)^{2-}$, (Gadolinium-Diethylene-Triamine Penta-Acetic acid) que es el único agente aprobado para su uso en humanos en EEUU. (9)

0.2.3 Curvas DCE-MRI de Intensidad-Tiempo

La DCE-MRI nos permite obtener una curva de intensidad-tiempo, tal y como se ve en la Figura 2, para cada vóxel (píxel en las 3 dimensiones del espacio). Estas curvas muestran cómo la intensidad disminuye durante la llegada del contraste y a continuación se produce una recuperación de dicha intensidad. La recuperación de la señal de intensidad debe ser completa en el tejido sano y podría ser incompleta en el tejido dañado debido a malformaciones en la barrera hematoencefálica.

En radiología se utiliza tradicionalmente el parámetro área bajo la curva (10), comparando entre tejido sano y tumoral, para detectar la angiogénesis tomando como medida diferenciadora 3 veces el área.

En este trabajo hemos obtenido nuevos parámetros que nos permiten generar imágenes características de la vascularización tumoral mediante el análisis de dichas curvas.

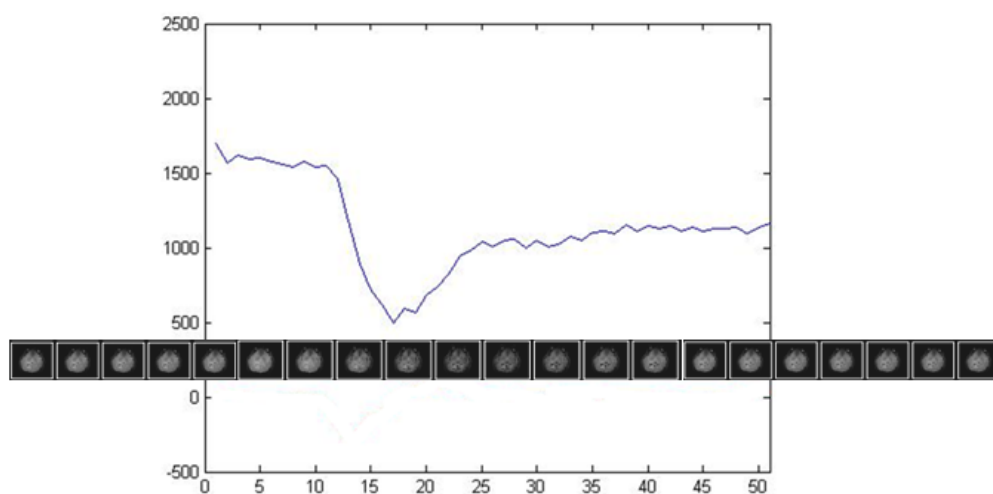


Figura 2. Curva de Intensidad-Tiempo de un píxel de la secuencia de DCE-MRI

1 OBJETIVOS

El principal objetivo de este Trabajo Final de Master es el obtener nuevos parámetros de microvascularización tumoral del Sistema Nervioso Central a partir del análisis de las curvas de perfusión obtenidas mediante DCE-MRI que nos permitan caracterizar mejor los tumores cerebrales de alto grado.

Para poder alcanzar con éxito este objetivo principal, se propone el siguiente plan de trabajo:

- Estudiar y comprender los distintos tumores cerebrales y la aplicación de la DCE-MRI en su diagnóstico además de los algoritmos de tratamiento de imagen y estadísticos para un óptimo análisis de las imágenes de DCE-MRI.
- Implementar las herramientas básicas necesarias para un análisis estadístico de las curvas derivadas de las imágenes de DCE-MRI.
- Aplicar las herramientas obtenidas a una serie de pacientes reales y analizar los resultados obtenidos.

2 FLUJO DE TRABAJO

La Figura 3 resume el flujo de trabajo que se ha seguido para realizar este Trabajo Fin de Máster (TFM).

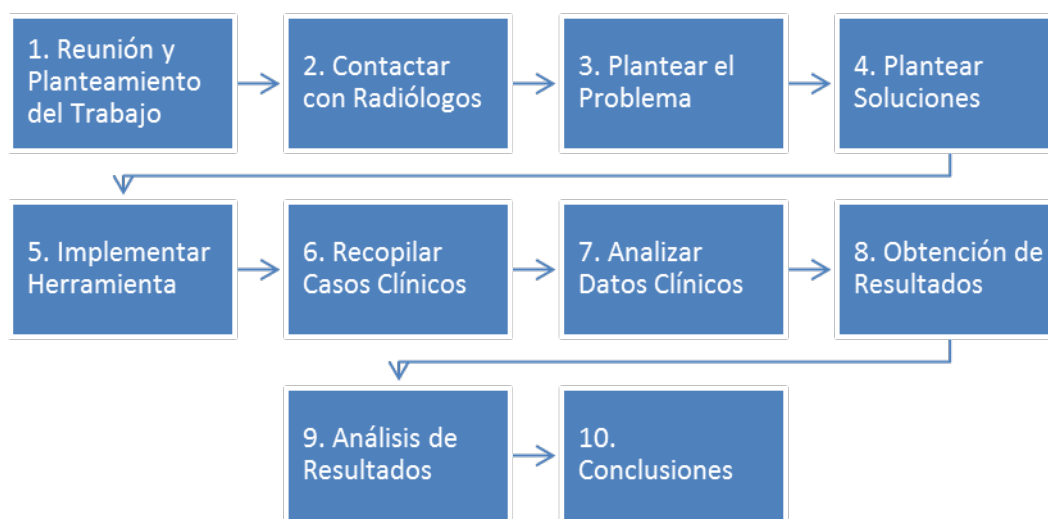


Figura 3. Flujo de Trabajo

1. Reunión y Planteamiento: La primera de las fases fue reunirnos los autores y plantear el trabajo.
2. Contactar con Radiólogos: A continuación contactamos con el Dr. José Luis León, radiólogo del Hospital Clínico Universitario de Valencia.
3. Plantear el Problema: Seguidamente realizamos una reunión los autores de este Trabajo Fin de Master con el Radiólogo y se planteó el problema.
4. Plantear Soluciones: El siguiente paso, en la misma reunión, fue el planteamiento de posibles soluciones a través de un plan de trabajo.
5. Implementar Herramienta: Una vez realizados los pasos anteriores se implementó la herramienta para el análisis de las imágenes, que contendría todos los algoritmos que nos permitirían alcanzar nuestro objetivo principal.
6. Recopilar Casos Clínicos: A continuación fuimos al Servicio de Radiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia y buscamos los casos de interés dentro de su extensa base de datos.

7. **Analizar Datos Clínicos:** Se analizaron los datos clínicos de los casos recopilados utilizando la herramienta desarrollada.
8. **Obtención de Resultados:** Seguidamente se obtuvieron los resultados.
9. **Análisis de Resultados:** El siguiente paso fue el análisis de los resultados obtenidos.
10. **Conclusiones:** Y por último obtuvimos las conclusiones de todo el trabajo realizado.

3 MATERIAL

3.1 Parámetros de Adquisición de Imagen por Resonancia Magnética

Las imágenes de perfusión por resonancia magnética (DCE-MRI) de este trabajo se han obtenido mediante un equipo de Resonancia Magnética de 3T (General Electric, Schenectady, Nueva York, EEUU) utilizando una secuencia EPI eco de gradiente con un TE = 19.6 ms, TR = 1900 ms y un ángulo de excitación de 60°. La secuencia de imágenes consta de 51 dinámicos y 10 cortes por dinámico con un tamaño de matriz de 256 x 160 y un FOV de 26 cm. Las imágenes se convirtieron al estándar DICOM.

3.2 Sujetos Estudiados

Se analizaron 40 pacientes procedentes de la Unidad de Radiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia, de los cuales 18 eran mujeres con una media de edad de 60 ± 16 años (media \pm desviación estándar) y 22 hombres con una media de edad de 54 ± 14 años.

3.3 Herramientas Informáticas Utilizadas

Todos los algoritmos y programas se han implementado bajo entorno MATLAB R2011a (The Mathworks Inc., Natick, MA, Estados Unidos de América). MATLAB es el nombre abreviado de "MATrix LABoratory". MATLAB es un programa para realizar cálculos numéricos con vectores y matrices. Como caso particular puede también trabajar con números escalares (tanto reales como complejos), con cadenas de caracteres y con otras estructuras de información más complejas. Una de las capacidades más atractivas es la de realizar una amplia variedad de gráficos en dos y tres dimensiones. MATLAB tiene también un lenguaje de programación propio.

MATLAB es un gran programa de cálculo técnico y científico. Para ciertas operaciones es muy rápido, cuando puede ejecutar sus funciones en código nativo con los tamaños más adecuados para aprovechar sus capacidades de vectorización. En otras aplicaciones resulta bastante más lento que el código equivalente desarrollado en C/C++ o Fortran. En cualquier caso, el lenguaje de programación de MATLAB siempre es una magnífica herramienta de alto nivel para desarrollar aplicaciones técnicas, fácil de utilizar y que, como ya se ha dicho, aumenta significativamente la productividad de los programadores respecto a otros entornos de desarrollo.

MATLAB dispone de un código básico y de varias librerías especializadas llamadas *toolboxes*. Ha sido de gran utilidad, para la realización del presente trabajo la librería de procesamiento de imagen (*Image Processing Toolbox*) que proporciona una serie de algoritmos, funciones y herramientas para el análisis, visualización, extracción de características y realzado de imágenes.



Figura 4. MATLAB R2011a (11)

4 METODOS

A partir de las curvas comentadas en el apartado 0.2.3 se han estudiado los nuevos parámetros que se observan en la Figura 5. Cabe destacar que se ha seleccionado, para cada paciente, ciertos cortes de interés y de cada corte se ha procesado todas las curvas de intensidad.

Tal y como se ha comentado en el apartado 3.1 la secuencia de imágenes se transformó, previamente, al estándar DICOM y se transfirieron a Matlab para llevar a cabo el procesado de imagen y el análisis de datos.

Para realizar la determinación y el estudio de los nuevos parámetros de vascularización tumoral de gliomas de alto grado mediante el análisis de imágenes de perfusión de resonancia magnética hemos desarrollado una herramienta-software, con distintos módulos, que facilita dicha tarea semi-automatizando el proceso.

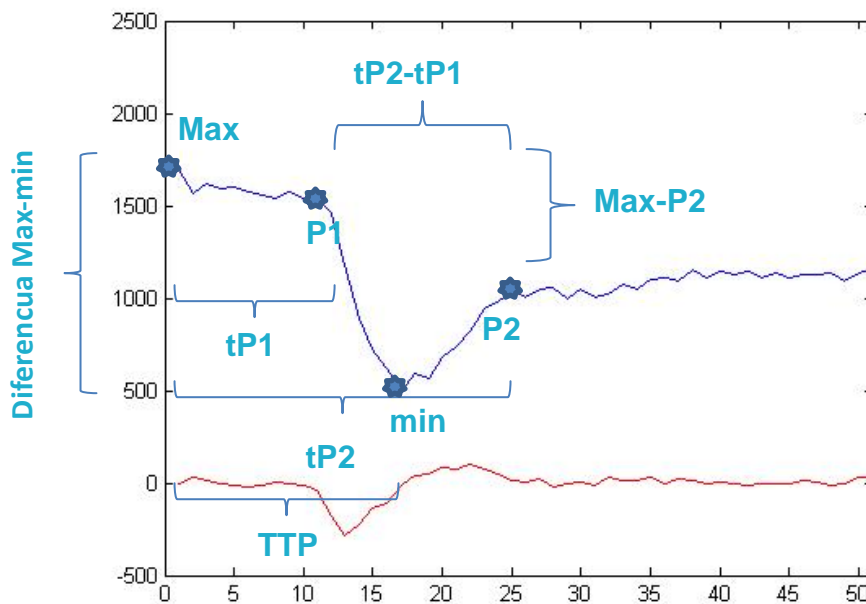


Figura 5. Parámetros de la curva

4.1 Significado de los parámetros

En este apartado se explica el significado geométrico de cada parámetro estudiado en las curvas (se recuerda que la llegada del bolo de contraste produce una disminución de la intensidad y el valor mínimo de intensidad es el que se tomará como pico). Algunos de los parámetros son iguales a las distancias y puntos marcados en la Figura 5, y otros se derivan de éstos.

- a. **minimosIntensidad**: Valor de la intensidad mínima (**min** en la Figura 5).
- b. **maximosDeIntensidad**: Valor de la intensidad máxima (**Max** en la Figura 5).
- c. **valorPuntoP1**: Valor de la intensidad en el punto P1 (**P1** en la Figura 5).
- d. **valorPuntoP2**: Valor de la intensidad en el punto P2 (**P2** en la Figura 5).
- e. **valorP1_div_p1**: Valor de la intensidad en el punto P1 dividido por el tiempo que tarda en llegar la intensidad del punto P1 (Número del dinámico en el que llega el bolo de contraste) (**P1/tP1** en la Figura 5).
- f. **valorP2_div_p2**: Valor de la intensidad en el punto P2 dividido por el tiempo que tarda en llegar la intensidad del punto P2 (Número del dinámico en el que se va el bolo de contraste) (**P2/tP2** en la Figura 5).
- g. **difMaxMin**: Diferencia entre el máximo valor de intensidad y el mínimo (**Diferencia Max-min** en la Figura 5).
- h. **timeToPeak**: Tiempo en que tarda en llegar el mínimo de intensidad (**TTP** en la Figura 5).
- i. **areaUnderCurve**: Área bajo la curva de intensidad (integral de la curva desde **P1** a **P2** en la Figura 5).
- j. **pendiente**: Pendiente de la recta que pasa por el punto P1 (valor de la intensidad cuando llega el bolo) y por el punto P2 (valor de la intensidad cuando se va el bolo) (pendiente de la recta que une **P1** con **P2** en la Figura 5).
- k. **duracionBolo**: Número de dinámicos que hay entre el punto P1 y el punto P2 (**tP2-tP1** en la Figura 5).
- l. **diferenciaP1Max**: Diferencia entre el valor de intensidad máximo menos el valor de intensidad del punto P1 (**Max-P1** en la Figura 5).
- m. **diferenciaP1min**: Diferencia entre el valor mínimo de intensidad y el valor de P1 (**P1-min** en la Figura 5).
- n. **diferenciaP2Max**: Diferencia entre el valor máximo de intensidad y el valor de P2 (**Max-P2** en la Figura 5).

- o. **diferenciaP2min**: Diferencia entre el valor mínimo de intensidad y el valor de P2 (**P2-min** en la Figura 5).

4.2 Cálculo de los parámetros

Para obtener los parámetros realizamos los siguientes pasos:

- 1) Calculamos el punto de llegada del bolo de contraste (P1 en la Figura 5).

- a. Mediante la media de los primeros puntos:

Para ello calculamos la media (Ecuación 1) de los 9 primeros puntos de la curva (ya que el bolo tardaba 9 dinámicos en llegar) y la desviación estándar (Ecuación 2).

Media:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^9 x_i}{9}$$

Ecuación 1

siendo x_i los distintos valores de intensidad.

Desviación estándar:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{9-1} \sum_{i=1}^9 (x_i - \bar{x})^2}$$

Ecuación 2

siendo x_i los distintos valores de intensidad, \bar{x} la media (Ecuación 1).

Después de calcular la media y la desviación estándar, recorreremos la curva de principio a fin buscando el primer punto que sea menor que la media menos 4 desviaciones estándar. Una vez encontrado el punto que cumpla esta condición, lo vamos comparando con los anteriores hasta encontrar alguno que sea menor. Si esto ocurre significa que hemos encontrado un punto de inflexión y éste será el principio del bolo (P1).

b. Mediante el gradiente de la curva:

Calculamos el gradiente de la curva en la dimensión x y buscamos el primer valor del gradiente de intensidad que sea inferior al umbral de -60. Este valor nos marca la llegada del bolo, i.e. el punto P1.

2) Calculamos el punto de eliminación del contraste (P2 en la Figura 5).

a. Mediante la media de los últimos puntos:

Para ello calculamos la media (Ecuación 3) de los 20 últimos puntos de la curva (ya que en los últimos 20 dinámicos en un tejido sano el contraste debe haber desaparecido por completo) y la desviación estándar (Ecuación 4).

Media:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=31}^{51} x_i}{20}$$

Ecuación 3

siendo x_i los distintos valores de intensidad.

Desviación estándar:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{9-1} \sum_{i=1}^9 (x_i - \bar{x})^2}$$

Ecuación 4

siendo x_i los distintos valores de intensidad, \bar{x} la media (Ecuación 3).

Después de calcular la media y la desviación estándar, recorremos la curva del final hacia el principio buscando el último punto que sea menor que la media menos 4 desviaciones estándar. Una vez encontrado el punto que cumpla esta condición, lo vamos comparando con los posteriores

hasta encontrar alguno que sea menor. Si esto ocurre significa que hemos encontrado, nuevamente, un punto de inflexión y éste será el final del bolo (**P2** en la Figura 5).

b. Mediante el gradiente de la curva:

Calculamos el gradiente de la curva en la dimensión x y buscamos el primer valor del gradiente de intensidad que sea superior al umbral de 60. Este valor nos marca el final del bolo, i.e. el punto P2.

Una vez calculados los puntos por los dos métodos se eligió el método de la media de los primeros y últimos puntos, ya que se ajustaba más al principio y fin del bolo, tal y como muestra la Figura 6.

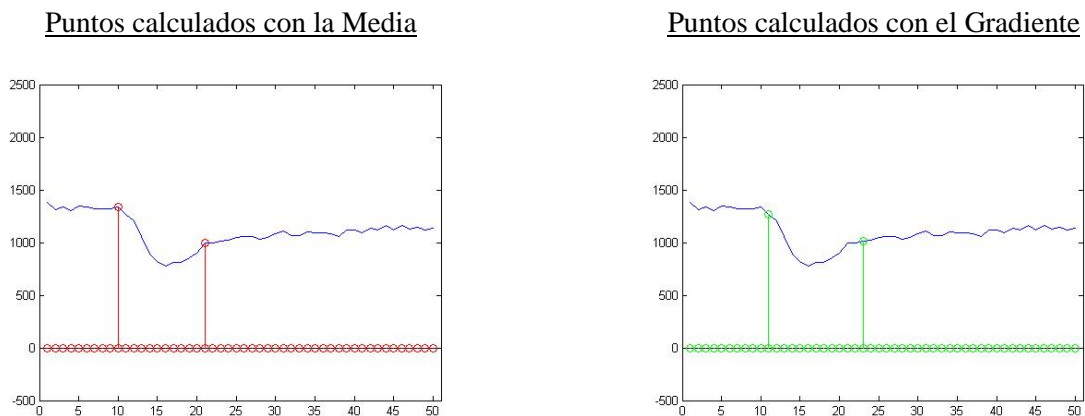


Figura 6 Comparación Media - Gradiente

- 3) Identificamos el pico o valor mínimo de intensidad (**min** en la Figura 5): Para ello recorremos la curva de principio a fin comparando los valores hasta encontrar el valor mínimo de la intensidad.
- 4) Identificamos el valor máximo de intensidad (**Max** en la Figura 5): El valor máximo de intensidad siempre será el que corresponde al primer dinámico, ya que al llegar el bolo siempre se producirá una disminución de la intensidad tal y como hemos indicado en el apartado 0.2.3.
- 5) Normalización: Después de obtener los puntos iniciales y finales, se divide cada punto de la curva por el valor inicial de intensidad con el fin de normalizar los valores con respecto a la imagen inicial.
- 6) Cálculo del resto de parámetros: La obtención de los demás parámetros es inmediata a partir de los descritos anteriormente, exceptuando el AUC que se ha calculado a partir de la Ecuación 5.

$$\int_{P_1}^{P_2} F(x)dx$$

Ecuación 5

donde $F(x)$ es la curva de intensidad.

4.3 Imágenes paramétricas

Una vez calculados todos los parámetros de la curva, para cada vóxel, los transformamos en imágenes asignando un color determinado a cada valor del parámetro según una escala de pseudocolor. En la

Figura 7 se muestra un ejemplo de imagen paramétrica y de la curva de Intensidad-Tiempo para un vóxel en concreto con el parámetro Área Bajo la Curva (AUC).

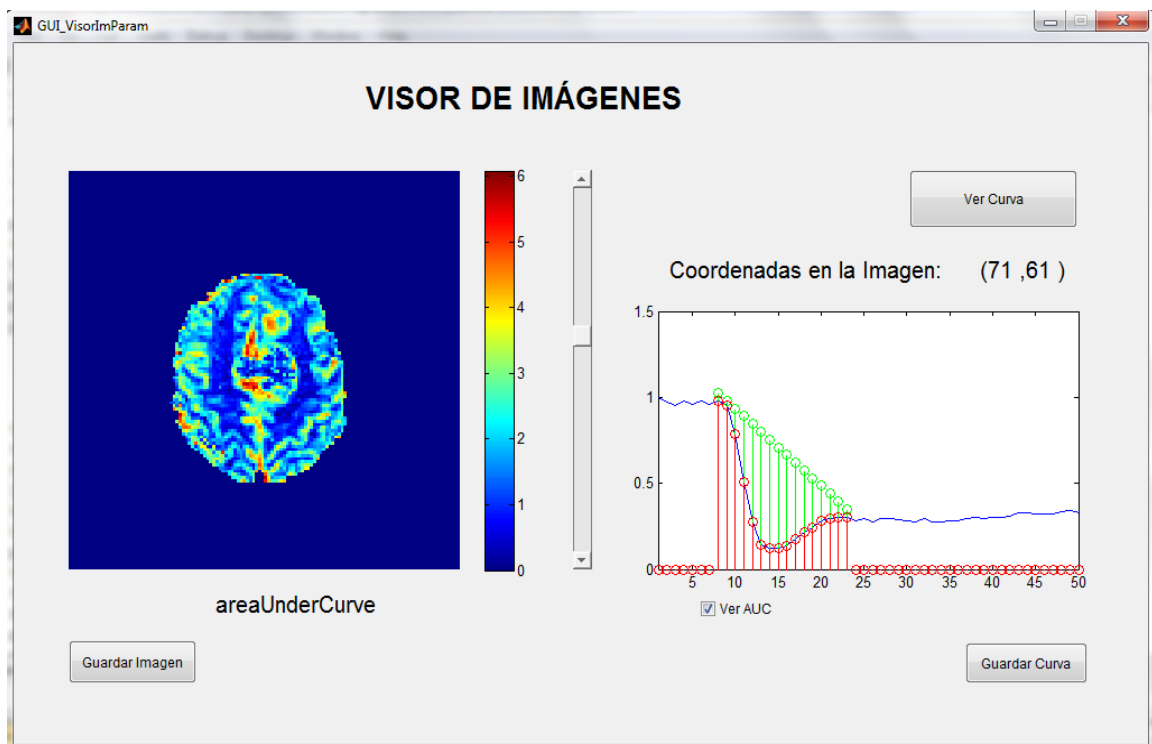


Figura 7. Ejemplo de Imagen Paramétrica con Curva de Intensidad-Tiempo de un vóxel

4.4 Selección de las ROIs (Region Of Interest)

Para el estudio de los nuevos parámetros de vascularización, necesitamos hacer comparaciones entre diferentes ROIs. Para ello se ha decidido, junto con el radiólogo, seleccionar 3 ROIs: Una en la zona del borde del tumor, otra en la zona de tejido sano y por último una en la zona necrosada de dentro del tumor tal y como se muestra en la

Figura 8.

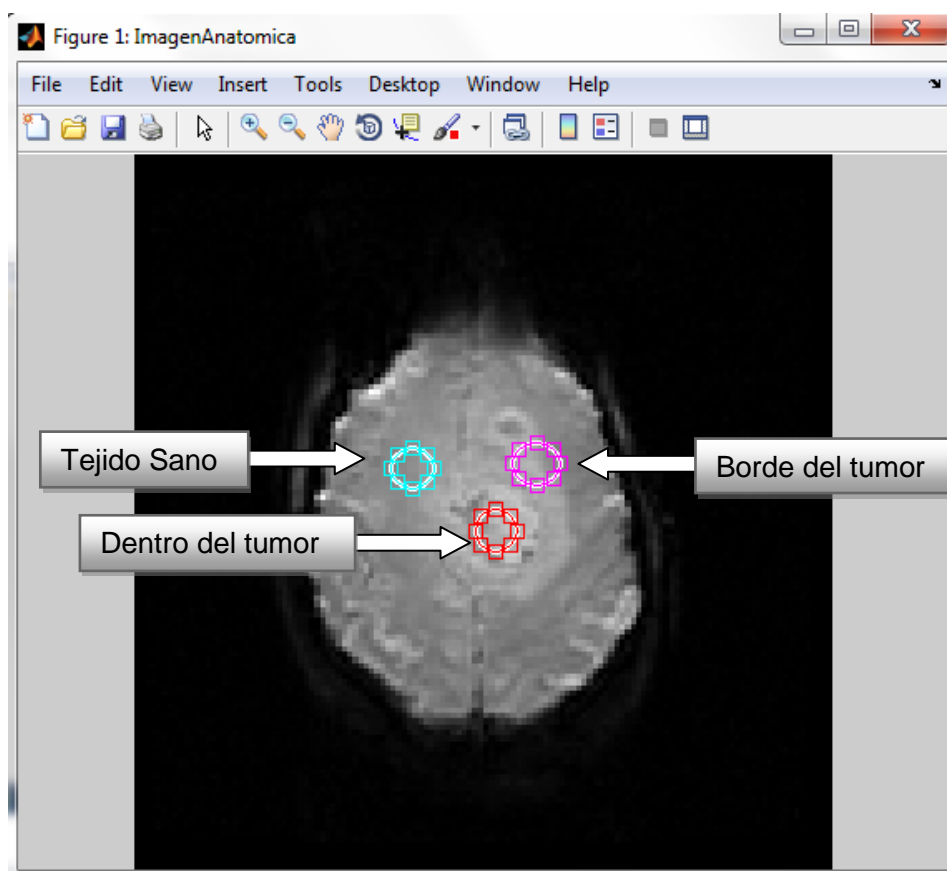


Figura 8. Ejemplo de las tres regiones de interés estudiadas (ROIs)

4.5 Cálculo de los datos

Para el cálculo de los datos se ha seleccionado, después de varias reuniones con el radiólogo, todas las ROIs, anteriormente descritas, en las distintas imágenes del estudio. Una vez obtenidas, se ha realizado la media y la desviación estándar de los valores de parámetros contenidos en

la ROI. De este modo hemos obtenido un total de 16 valores (media y desviación estándar), uno por cada parámetro, para cada ROI (Borde del Tumor, Tejido Sano y Necrosis del Tumor).

Es decir, cada estudio contiene 3 ROIs y cada ROI contiene la media y desviación estándar de los 15 parámetros y de la imagen anatómica original.

4.6 Exportación de los datos

Para mayor comodidad en el tratamiento de los datos, se han exportado al formato .xml de MS-Excel.

4.7 Análisis estadístico

Una vez obtenidos todos los datos, hemos realizado un análisis estadístico de los Astrociomas Anaplásicos (AA) y los Glioblastomas Multiformes (GBM).

El análisis estadístico utilizado ha sido el análisis de la varianza ANOVA (*ANALYSIS OF VARIANCE*).

El ANOVA (12) fue desarrollado por R. A. Fisher y su propósito es averiguar si los datos de varios grupos tienen una media común. Es decir, determina si los grupos son, en realidad, diferentes en el parámetro medido.

Más concretamente, el ANOVA es un procedimiento en el cual se asigna la varianza de la muestra a diferentes fuentes y de este modo se puede decidir si existe variación dentro de un mismo grupo o entre los diferentes grupos de población. Las muestras son descritas en términos de variación con respecto a las medias del grupo y de variación de las medias del grupo con respecto a la media global. Si las variaciones internas de los grupos son pequeñas en relación con las variaciones entre grupos se puede afirmar que existe una diferencia en las medias del grupo

Existen diferentes tipos de ANOVA, en nuestro caso hemos utilizado el ANOVA unidimensional que es un caso especial del modelo lineal. La estructura de dicho modelo es la que muestra la Ecuación 6:

$$y_{ij} = \alpha_j + \varepsilon_{ij}$$

Ecuación 6

dónde y_{ij} es una matriz de datos en la que cada columna representa un grupo diferente, α_j es una matriz con las medias de cada grupo (la notación “ j ” significa que α se aplica a todas las

filas de la columna j , es decir, el valor α_{ij} es el mismo para todas las i) y ε_{ij} es una matriz de perturbaciones aleatorias.

El modelo asume que las columnas de α y ε son una constante más una perturbación aleatoria. Nos interesa conocer si las constantes son todas la misma. No vamos a entrar en más detalle en la definición del ANOVA ya que profundizar más se escapa de los objetivos de este trabajo.

Lo que nos interesa en nuestro estudio es conocer si cada parámetro obtenido a partir de la curva de perfusión nos sirve para diferenciar entre un AA y un GBM. Para ello tomaremos como hipótesis nula que en todos los parámetros el brillo es igual para AA y GBM.

Para calcular el ANOVA tenemos un vector por cada parámetro que contiene todas las muestras medidas de AA y de GBM y un vector que nos indica el diagnostico (AA o GBM).

Con estos vectores hemos realizado el ANOVA con el fin de comparar las medias de las muestras de AA y GBM conteniendo cada una de las muestras observaciones mutuamente independientes.

Del análisis realizado hemos obtenido el valor de p bajo la hipótesis nula de que todas las muestras proceden de poblaciones con la misma media (brillo en la imagen).

En nuestro caso, si p es cercano a cero, se pone en duda la hipótesis nula y esto sugiere que por lo menos una media muestral es significativamente diferente de las otras.

Por lo general, los niveles de significación más comunes son de 0,05 o 0,01. Para el análisis de los distintos tipos de tumor hemos utilizado el nivel de significación de 0,05, por tanto tomaremos los valores de p por debajo de 0,05 como parámetros significativos para diferenciar entre AA y GBM, rechazando la hipótesis nula que habíamos planteado al principio.

El ANOVA se ha plasmado en una tabla, tal y como se observa en la

Tabla 3, y un diagrama de cajas BoxPlot, como podemos ver en la Figura 9, para cada parámetro.

Tab_areaUnderCurve_media_ROI_Borde_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	33.166	1	33.1657	17	9.36439e-005
Error	150.245	77	1.9512		
Total	183.411	78			

Tabla 3. Tabla ejemplo del ANOVA

Siendo *Source* la fuente de variabilidad, *SS* la suma de los cuadrados debido a cada fuente, *df* los grados de libertad asociados a cada fuente, *MS* los cuadrados medios para cada fuente, que es la relación SS/df , el *F-estadístico* que es la relación de los cuadrados medios y por último $Prob>F$ el p-valor.

Como se aprecia en la

Tabla 3, el *p-valor* es inferior a 0,05, por tanto rechazamos la hipótesis nula y podemos afirmar que el parámetro, tomado como ejemplo, **areaUnderCurve** es significativo a la hora de distinguir entre AA y GBM en el borde del tumor.

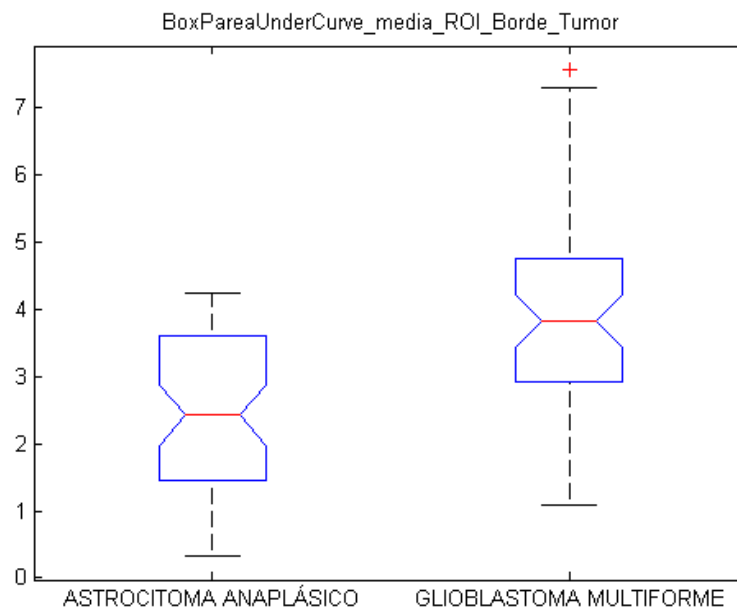


Figura 9. Diagrama BoxPlot ejemplo del ANOVA

Por otro lado, el diagrama BoxPlot presenta las siguientes características:

- La parte superior e inferior de cada "caja" son, respectivamente, los percentiles 25 y 75 de las muestras. Las distancias entre las partes superiores e inferiores son los rangos intercuartiles.
- La línea en la mitad de cada caja es la mediana de la muestra. Si la mediana no está centrada en la caja, nos muestra la asimetría de la muestra.

- Los bigotes son líneas que se extienden por encima y por debajo de cada caja. Los bigotes se dibujan desde el final de los rangos intercuartiles hasta el valor de la muestra más lejana dentro de la longitud del bigote (los valores adyacentes).
- Los valores más allá de la longitud de los bigotes se marcan como valores atípicos. De forma predeterminada, un valor atípico es un valor que es superior a 1,5 veces el rango intercuartil desde la parte superior o inferior de la caja. Los valores atípicos se muestran con un signo + rojo.
- La amplitud de las hendiduras muestra la dispersión de la población en relación a la mediana. Dos medianas son significativamente diferentes con un nivel del 5% si sus intervalos no se solapan, es decir, si las hendiduras de dos de las cajas no se solapan, nos indica que existe una diferencia estadística significativa entre las medianas. Los puntos finales del intervalo son los extremos de las hendiduras. Cuando el tamaño de la muestra es pequeño, las hendiduras se pueden extender más allá del final de la caja.

5 RESULTADOS Y DISCUSIONES

Se han separado los resultados en dos apartados, en el primero se muestra la herramienta-software implementada para procesar y analizar las imágenes y en el segundo los resultados obtenidos de dicho procesado y análisis.

5.1 Herramienta-Software

La Herramienta-Software presenta una serie de módulos gráficos para facilitar al usuario la interacción con ella. Los diferentes módulos se presentan a continuación:

5.1.1 Módulo de Selección de Corte

Tal y como muestra la Figura 10, este módulo nos permite navegar a través de los cortes y los dinámicos de la secuencia DICOM, para seleccionar aquellos cortes que sean de interés en el estudio.

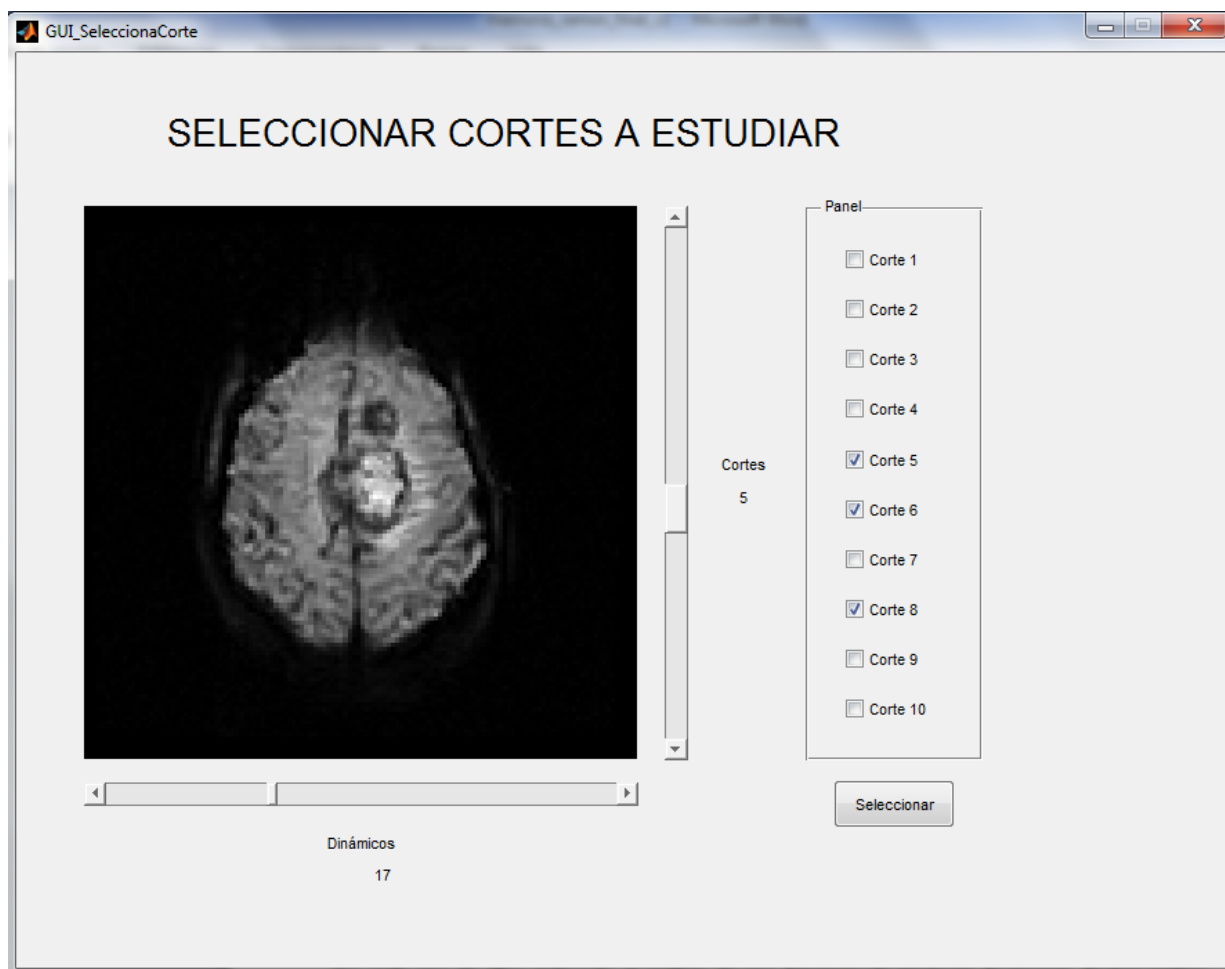


Figura 10. Módulo de Selección de Cortes que permite navegar y seleccionar los cortes de interés

5.1.2 Módulo Visor de las Imágenes Paramétrica

El módulo que se muestra en la Figura 11 calcula las imágenes paramétricas de los cortes anteriormente seleccionados y permite navegar entre las distintas imágenes. También nos permite visualizar la curva de Intensidad-Tiempo de cualquier vóxel de la imagen. Como funcionalidad adicional, cabe destacar que puede guardar la imagen seleccionada en el directorio que le digamos y también la curva.

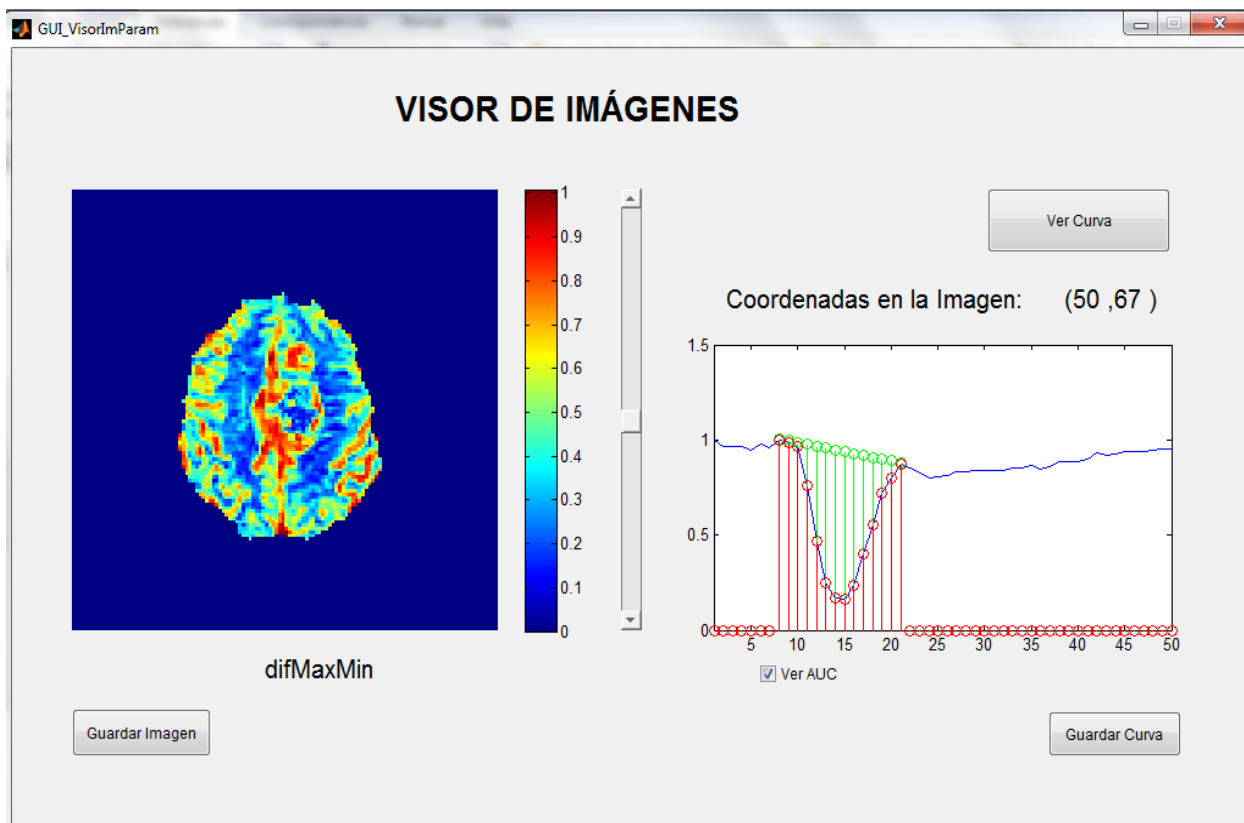


Figura 11. Módulo Visor de las Imágenes Paramétrica para observar imágenes paramétricas y curvas

5.1.3 Módulo de Selección de ROIs

En la Figura 12 se observa el módulo que permite seleccionar distintas ROIs para el estudio de los nuevos parámetros de vascularización tumoral. Se puede seleccionar la cantidad de ROIs que queramos y modificar su posición y tamaño.

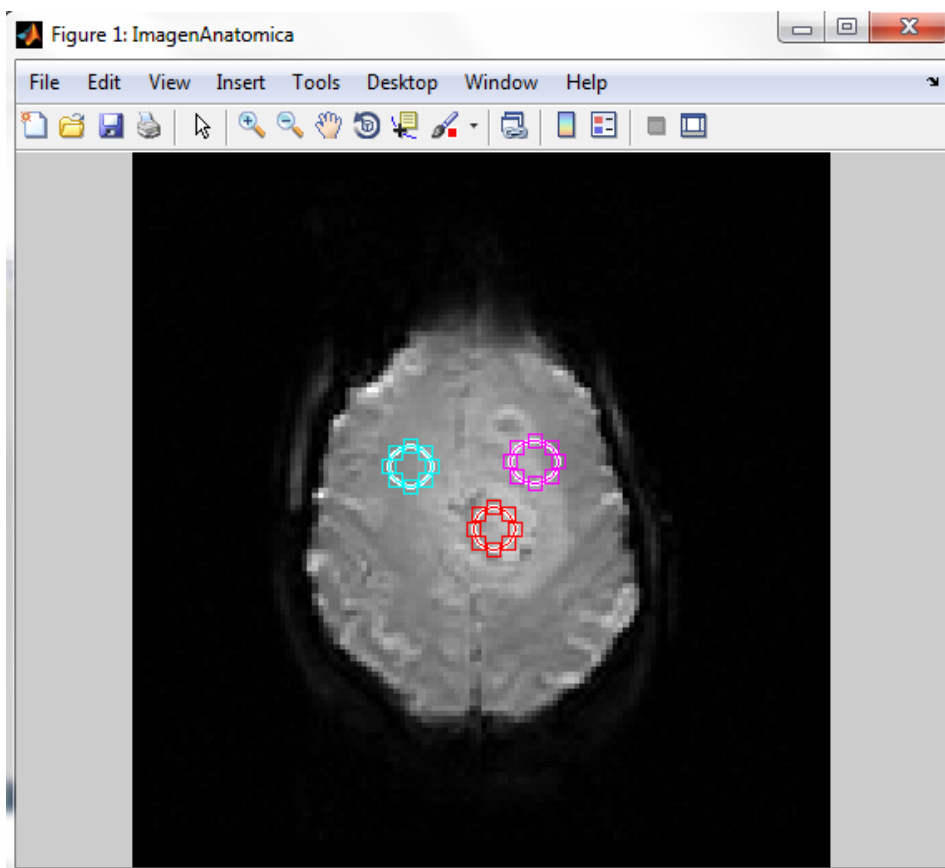


Figura 12. Módulo de Selección de ROIs para seleccionar las regiones de interés

5.2 Datos del Estudio

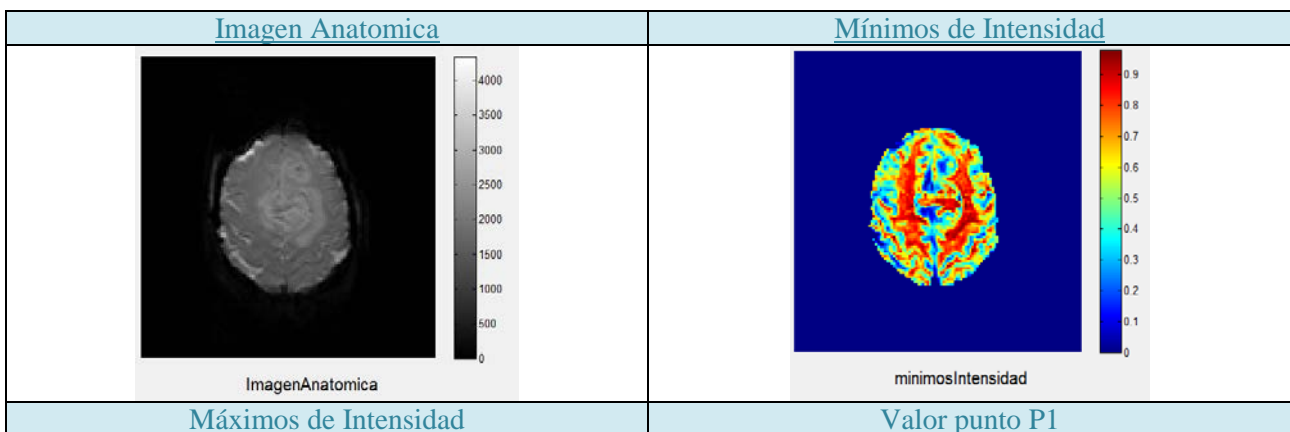
La herramienta-software nos crea un fichero .xls, tal y como se observa en la Figura 13, con todos los datos de los distintos estudios además de guardar todas las imágenes en el directorio que indiquemos.

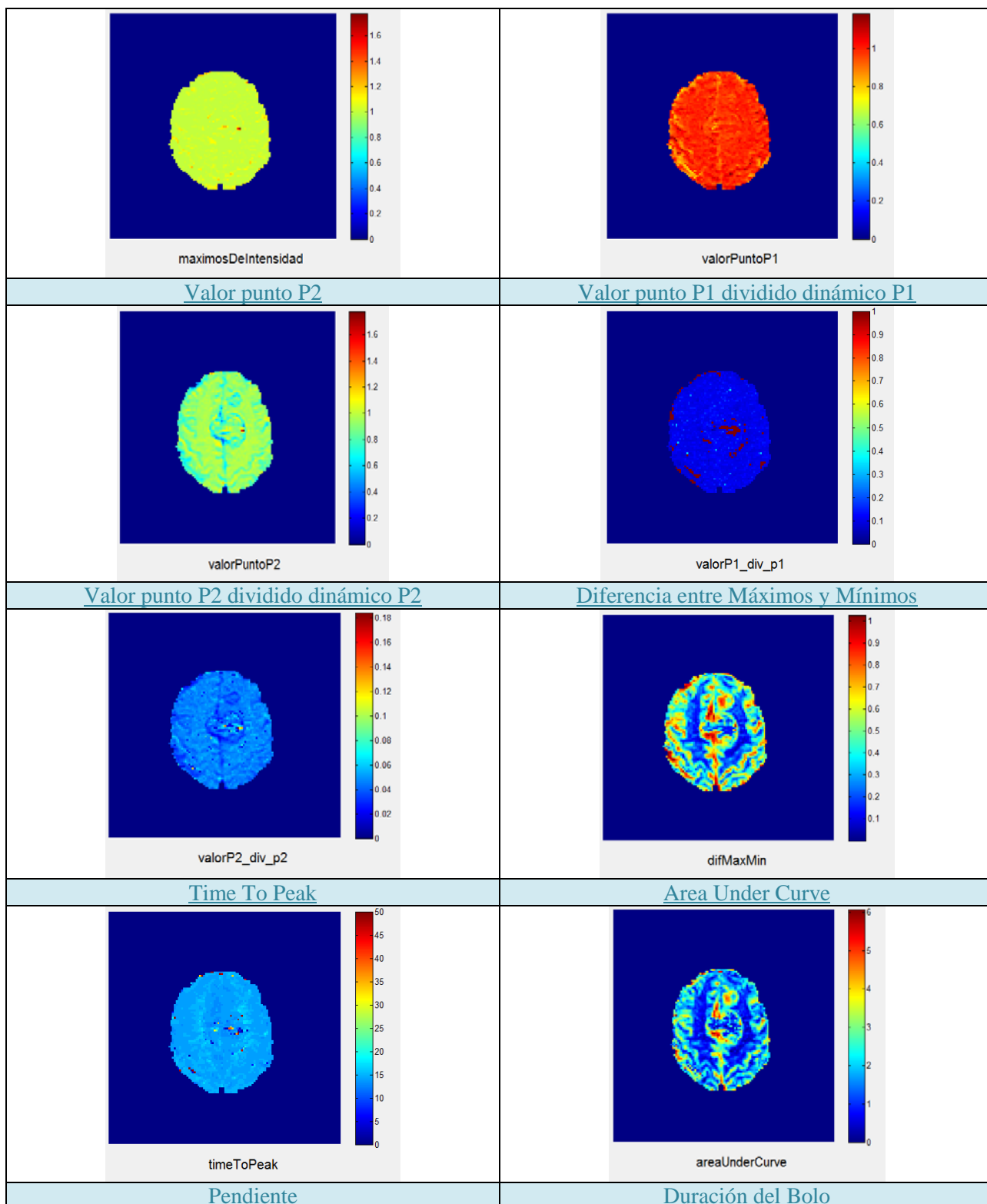
IDPaciente	Corte	Diagnostico	ImagenAnat	imagenAnat	minimosinte	minimosinte	maximosDeI	maximosDeI	valorPuntoP	valorPuntoP	valorPuntoP	valorPuntoP	valorP1_div	valorP1_div	valorP1_div	valorP1_div
655268	5	GLIOBLASTO	2020,83432	19,3886152	0,24635798	0,03648721	1,00013939	0,00095503	0,96861924	0,00311527	0,73387826	0,01602418	0,1124179	0,00490958	0,03454694	0,001
655268	7	GLIOBLASTO	1888,87	8,5907723	0,34850262	0,01476715	1,00232181	0,00114305	0,98339956	0,00501413	0,88740705	0,0202241	0,11640312	0,01125957	0,0422104	0,000
223711	6	ASTROCITON	2102,25	10,4298068	0,25608666	0,00371717	1,00437917	0,00406353	0,99265999	0,00733273	0,81880712	0,00553193	0,10654121	0,00310141	0,03472492	0,000
223711	7	ASTROCITON	2041,44	22,9077441	0,30338183	0,00636048	1,00219475	0,00281024	0,98869927	0,0053305	0,80445704	0,01438436	0,10924192	0,0161814	0,03295916	0,000
223711	8	ASTROCITON	2067,68809	11,4467402	0,33750872	0,0112132	1,00249233	0,0015048	0,98676615	0,00374223	0,81950832	0,00899587	0,10297741	0,01169588	0,03478567	0,000
223711	10	ASTROCITON	1708,05864	12,1239035	0,50710407	0,01082344	1,00453583	0,00261815	0,98693882	0,00281175	0,8891376	0,00697721	0,10238741	0,00732827	0,03890284	0,000
654642	2	GLIOBLASTO	1699,20988	20,3463034	0,57230477	0,02371756	1,00024753	0,00091733	0,92949915	0,01471278	0,77374741	0,01817079	0,18868753	0,19898281	0,03024594	0,001
654642	5	GLIOBLASTO	2088,92975	117,841814	0,26244477	0,02735066	1,0428748	0,07581745	0,97601784	0,0642853	0,68664214	0,04153348	0,14496036	0,13130404	0,0271419	0,001
654642	7	GLIOBLASTO	1717,70242	24,6171024	0,40993093	0,02819643	1,06627585	0,01395168	0,96104846	0,03318282	0,7331198	0,01743283	0,5109689	0,03206083	0,02857332	0,000
654642	9	GLIOBLASTO	1744,22222	31,8562245	0,19691621	0,00634358	1,01910413	0,01580795	0,98968103	0,036222	0,62384225	0,02554921	0,1050496	0,00348584	0,023915	0,000
454133	5		1922,17751	100,070927	0,25438014	0,04464651	1,01356209	0,0133418	0,9673546	0,02053213	0,76008603	0,04050007	0,11772622	0,0074019	0,03718103	0,000
454133	6		1693,13889	86,7124318	0,39736182	0,032576	1,03522218	0,01462441	1,0008543	0,01749905	0,82709669	0,02906625	0,12075231	0,00299907	0,04144967	0,000

Figura 13. Fichero .xls con varios estudios

5.2.1 Imágenes Paramétricas

En la Tabla 4 se muestran todas las imágenes paramétricas obtenidas de uno de los cortes de un estudio.





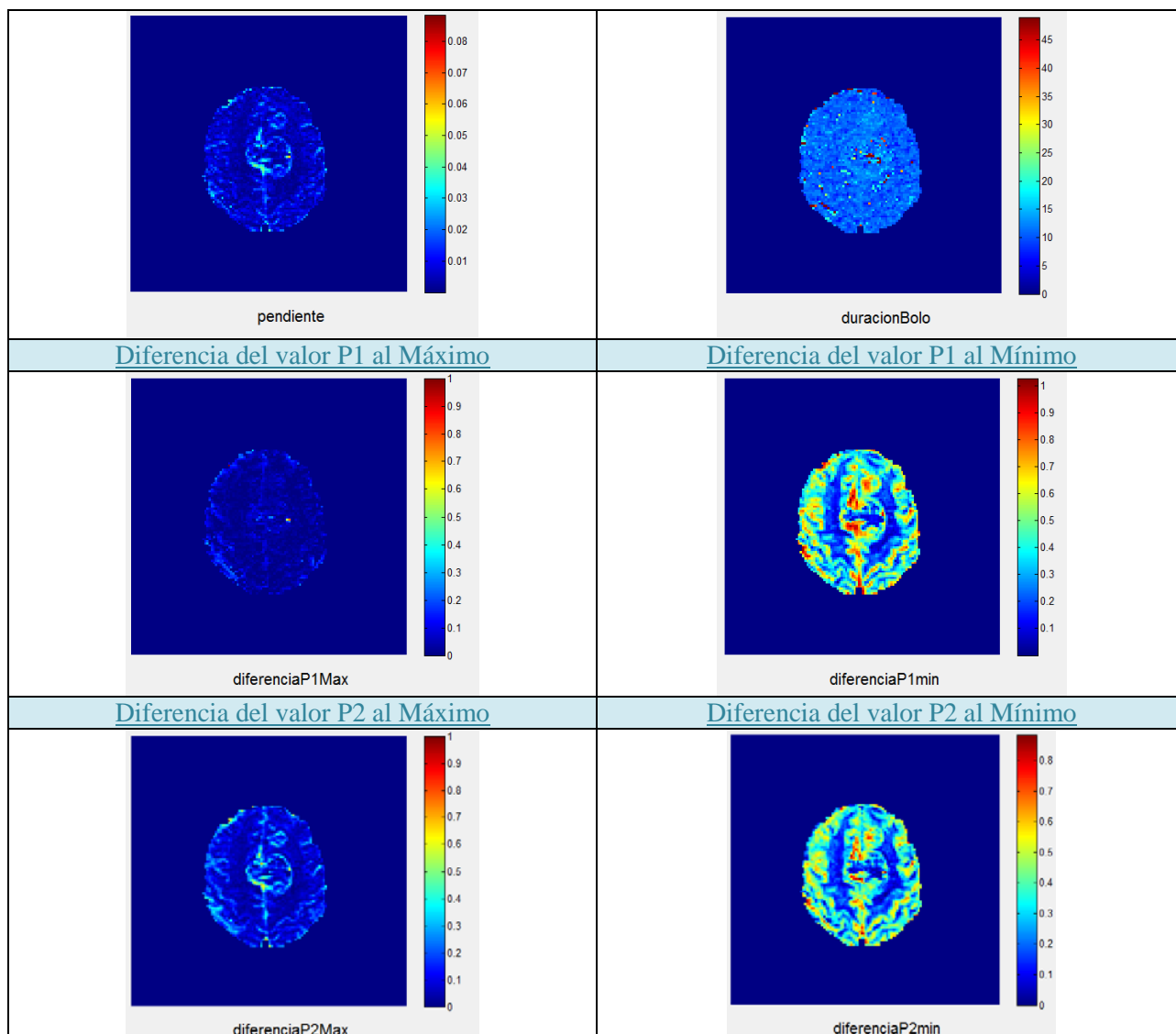


Tabla 4. Imágenes Paramétrica obtenidas de uno de los cortes del estudio

5.2.2 Resultados estadísticos:

Tal y cómo se ha comentado en el apartado 4.7, del ANOVA realizado con el fin de dilucidar si cada parámetro permite discriminar entre AA y GBM se ha obtenido una tabla y un diagrama BoxPlot (uno por cada parámetro y ROI) que se puede consultar en el Anexo de los resultados estadísticos por parámetro..

La información que necesitamos nos la aporta el p-valor, un p-valor inferior a 0.05 nos indicará los parámetros que permiten discriminar entre AA y GBM, siendo mejor discriminantes

aquellos con valores **p** más pequeños. Por tanto, en este apartado, nos centraremos en analizar el valor **p** obtenido.

5.2.2.1 Resultados ordenados por parámetros

En este apartado se presentan los datos estadísticos obtenidos y su análisis. Para una mayor claridad se muestran, en la Tabla 5 únicamente los p-valores que son la herramienta utilizada en este trabajo para analizar si cada parámetro distingue entre GBM y AA. En el Anexo se pueden observar los diagramas Box-Plot y las tablas ANOVA con todos los datos obtenidos.

A continuación se muestran los resultados obtenidos de los 16 parámetros (15 más la imagen anatómica) en la zona del **Borde del Tumor**, en el **Tejido Sano** y **Dentro del Tumor**. También se ha creído conveniente normalizar los resultados obtenidos en el **Borde del Tumor** y **Dentro del Tumor** con respecto al **Tejido Sano** (i.e. *Borde del Tumor/ROI Sano* y *Dentro del Tumor/ROI Sano*).

Parametros	p-valor				
	ROI Borde Tumor	ROI Tejido Sano	ROI Dentro Tumor	ROI Borde Tumor /ROI_SANO	ROI Dentro Tumor /ROI_SANO
Imagen Anatomica	0.0200	0.1451	0.0318	0.4598	0.2577
Minimos de Intensidad	0.0206	0.8658	0.9855	0.0045	0.8219
Máximos de Intensidad	0.0398	0.7908	0.4898	0.0694	0.5065
Valor Punto P1	0.9423	0.1026	0.3902	0.6360	0.4668
Valor Punto P2	0.0173	0.7254	0.9901	0.0121	0.8950
ValorP1_div_p1	0.0001	0.0026	0.2381	0.5573	0.0605
ValorP2_div_p2	0.0096	0.3816	0.3191	0.0338	0.1526
difMaxMin	0.0052	0.9154	0.5928	0.0145	0.3143
TimeToPeak	0.1308	0.7305	0.6019	0.0340	0.6655
areaUnderCurve	0.0001	0.2501	0.5100	0.0154	0.7404
Pendiente	0.0369	0.2582	0.2718	0.0403	0.1795
duracionBolo	0.6458	0.4645	0.4756	0.1076	0.3568
diferenciaP1Max	0.0013	0.1890	0.0574	0.2857	0.2539
DiferenciaP1min	0.0215	0.7090	0.6019	0.0456	0.8119
DiferenciaP2Max	0.0009	0.6440	0.3335	0.0041	0.1060
DiferenciaP2min	0.2044	0.7268	0.9913	0.0331	0.3116

Tabla 5. p-valores de los distintos parámetros para cada ROI

Al observar, en la Tabla 5, los valores obtenidos, vemos claramente cómo los parámetros no son significativos a la hora de distinguir entre el tejido sano cerebral de un paciente con AA frente al tejido sano cerebral de otro paciente con GBM, esto es lógico ya que no existe ninguna diferencia entre dicho tejido de un cerebro con AA y el tejido sano de otro con GBM.

Con lo que respecta a los valores de la *ROI Dentro Tumor*, vemos que únicamente es significativo el parámetro *ImagenAnatómica* (brillo de la imagen anatómica, sin contraste alguno), pero ningún otro. Esto se debe a que el interior del tumor suele contener tejido necrótico que tiene un comportamiento impredecible y no contiene ni vasos útiles, ni procesos de angiogénesis, por tanto muchas veces no llega el contraste a esta zona y la curva de perfusión es totalmente anárquica. El hecho de que en la imagen anatómica si se presente significativo, es debido a que existe una diferencia a simple vista entre el tejido necrótico de un AA y de un GBM, pero no es observable mediante curvas de perfusión.

Donde si que observamos muchos parámetros significativos es en la *ROI Borde del Tumor*, en esta ROI, únicamente salen NO significativos el parámetro *ValorPuntoP1*, el *TimeToPeak*, *duraciónBolo* y *diferenciaP2mín*. Todos los demás parámetros aparecen significativos, siendo muy significativos el *areaUnderCurve* (este es el parámetro que se utiliza tradicionalmente para la diferenciación de AA y GBM en radiología). Observamos que los parámetros *ValorP1divp1*, *ValorP2divp2*, *difMaxMin*, *diferenciaP1Max* y *diferenciaP2Max* son, también muy significativos en la ROI Borde del Tumor.

En el borde del tumor es donde se presenta la angiogénesis y por tanto hay una zona de mayor vascularización, aunque esta vascularización se ha creado rápidamente (debido al crecimiento del tumor) y no es todo lo eficiente que debería. Esta falta de eficiencia hace que al llegar el contraste de gadolinio, éste traspase la barrera emato-encefálica y se retenga más tiempo del habitual en dicho tejido, por eso el parámetro *AreaUnderCurve*, que nos marca la cantidad de contraste retenido, es significativo, pero también lo son los otros parámetros citados anteriormente que se derivan de la curva de perfusión.

A pesar de todo, las ROIs que más nos interesa analizar son la *ROI Borde Tumor/ ROI SANO* y la *ROI Dentro Tumor/ ROI SANO*, ya que al normalizar con respecto al tejido sano, nos elimina la posible variación entre pacientes, i.e. al dividir el brillo del borde del tumor y de dentro del tumor con respecto al tejido sano en cada uno de los pacientes, eliminamos la variación que existe de brillo inicial entre los distintos pacientes. Esta normalización nos permite eliminar posi-

bles diferencias de brillo que existan entre cada uno de los estudios obteniendo así valores más exactos.

Al normalizar, se corrobora que los parámetros estudiados no sirven para distinguir entre AA y GBM a través del contenido de dentro del tumor, ni siquiera el parámetro Imagen Anatómica que antes si lo permitía.

Por otro lado, al normalizar observamos como todos los parámetros son significativos menos *ImagenAnatómica*, *MáximosdeIntensidad*, *ValorPuntoP1*, *ValorP1divp1*, *duraciónBolo* y *diferenciaP1Max*. También vemos, que son muy significativos *MínimosdeIntensidad*, *ValorPuntoP2*, *difMaxMin*, *areaUnderCurve* y *DiferenciaP2Max*. Por tanto, los parámetros significativos son útiles para distinguir entre AA y GBM en el borde del tumor.

6 CONCLUSIONES

Mediante el presente trabajo hemos obtenido nuevos parámetros que permiten evaluar la micro-vascularización tumoral en el SNC a partir de las curvas de perfusión obtenidas mediante DCE-MRI. Para ello hemos extraído y analizado 16 parámetros morfológicos de la curva de perfusión obtenida mediante imágenes de resonancia magnética sobre un total de 40 sujetos con tumores cerebrales en tres localizaciones distintas. Del análisis de estos parámetros hemos obtenido diferencias estadísticamente significativas en varios de ellos entre sujetos con tumor cerebral “Astrocitoma Anaplásico” (AA) y sujetos con tumor cerebral “Glioblastoma Multiforme” (GBM), principalmente en la región circundante al tumor. Hemos corroborado como el parámetro “Área bajo la curva” (el comúnmente empleado en Radiología para la diferenciación entre tumores cerebrales) nos proporciona el mayor valor discriminativo entre tumores AA frente a tumores GBM.

Los parámetros analizados en este TFM, añadidos a los que se utilizan actualmente, nos proporcionan más información sobre las zonas de micro-vascularización tumoral y su utilización en el diagnóstico, siendo de gran ayuda para la diferenciación entre AA y GBM.

Por último, destacar que las herramientas desarrolladas y los resultados obtenidos pueden aportar un valor añadido a las técnicas radiológicas utilizadas actualmente en el diagnóstico de los gliomas de alto grado.

7 LINEAS FUTURAS

Como líneas futuras de este Trabajo Fin de Máster, merece la pena mencionar que:

- La realización de un modelo matemático de las curvas de perfusión y su comportamiento en la micro vascularización de tumores del SNC se presente como muy interesante como continuación del trabajo aquí desarrollado.
- El correlacionar los datos obtenidos con un análisis genético e histológico de las biopsias de los distintos pacientes a estudio sería también de un gran interés.

8 PUBLICACIONES DERIVADAS DE ESTE TRABAJO FIN DE MASTER

Este Trabajo Fin de Master ha derivado en las siguientes publicaciones:

- **Magnetic resonance microscopy of high grade glioma biopsies and correlation to histopathology and clinical MRI images.** R. Cardona-Marsal, J. L. Leon, A. Gonzalez-Segura, J. M. Morales, G. LLiso, J. Gonzalez-Darder, M. Cerda-Nicolas, D. Moratal, and D. Monleon. 1st Workshop on Translational Medicine in the Characterization and Diagnosis of Central Nervous System Tumours. November 26th 2009, Valencia, Spain

9 REFERENCIAS

1. **Black, P.M., Loeffler, J.S.** *Cancer of the nervous system*. 2da edición. s.l. : Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
2. **Louis, D.N., et al.** *World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System*. s.l. : Acta Neuropathology, 2007. 114, pp.97-109.
3. **Bloch F., Hansen W.W., Packard M.E.** *Nuclear induction*. s.l. : Physical Review, 1946. 69 (127) pp. 474-485.
4. **Purcell E.M., Torrey H.C., Pound R.V.** *Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid*. s.l. : Physical Review, 1946. 69, pp.37-38 .
5. **R., Damadian.** *Tumor detection by nuclear magnetic resonance*. s.l. : Science, 1971. 171, pp.1151-1153.
6. **Moratal Pérez, D., Martí-Bonmatí, L., Vallés Lluch, Ana.** *Ingeniería Biomédica.Imágenes Médicas. Resonancia Magnética: Principios Físicos y Aplicaciones*. s.l. : Universidad de Castilla-La Mancha, 2006. ISBN 8484274268.
7. **Paldino, M. J. y Barboriak, D. P.** *Fundamentals of Quantitative Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging*. 2009. Volume 17, Issue 2, Pages 277-289.
8. *Perfusion Imaging with NMR Contrast Agents*. **Bruce R. Rose, John W. Belliveau, James M. Vevea and Thomas J. Brady.** 249-265, Philadelphia : Academic Press, Inc., 1990, Magnetic Resonance In Medicine, Vol. 14.
9. **Rosen, B. R., y otros, y otros.** *Perfusion Imaging with NMR Contrast Agents*. s.l. : Magnetic Resonance in Medicine , 1990. 14, pp. 249-265.
10. *Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging*. **Knopp EA, Cha S, Johnson G, et al.** 791-98, 1999, Radiology, Vol. 211.
11. **Mathworks.** <http://www.mathworks.es/>. [En línea] <http://www.mathworks.es/>.
12. **Gallego, Roque Serrano.** *Introducción al análisis de datos experimentales: Tratamiento de datos en bioensayos*. Castellón de la Plana : Publicacions de la Universitat Jaume I, 2003.

Anexo de los resultados estadísticos por parámetro.

En este anexo se puede observar los Diagramas Box-Plot y las tablas ANOVA descritas en el apartado 4.7, para cada uno de los parámetros.

1 Imagen Anatomica:

1.1 ImagenAnatomica_media_ROI_Borde_Tumor

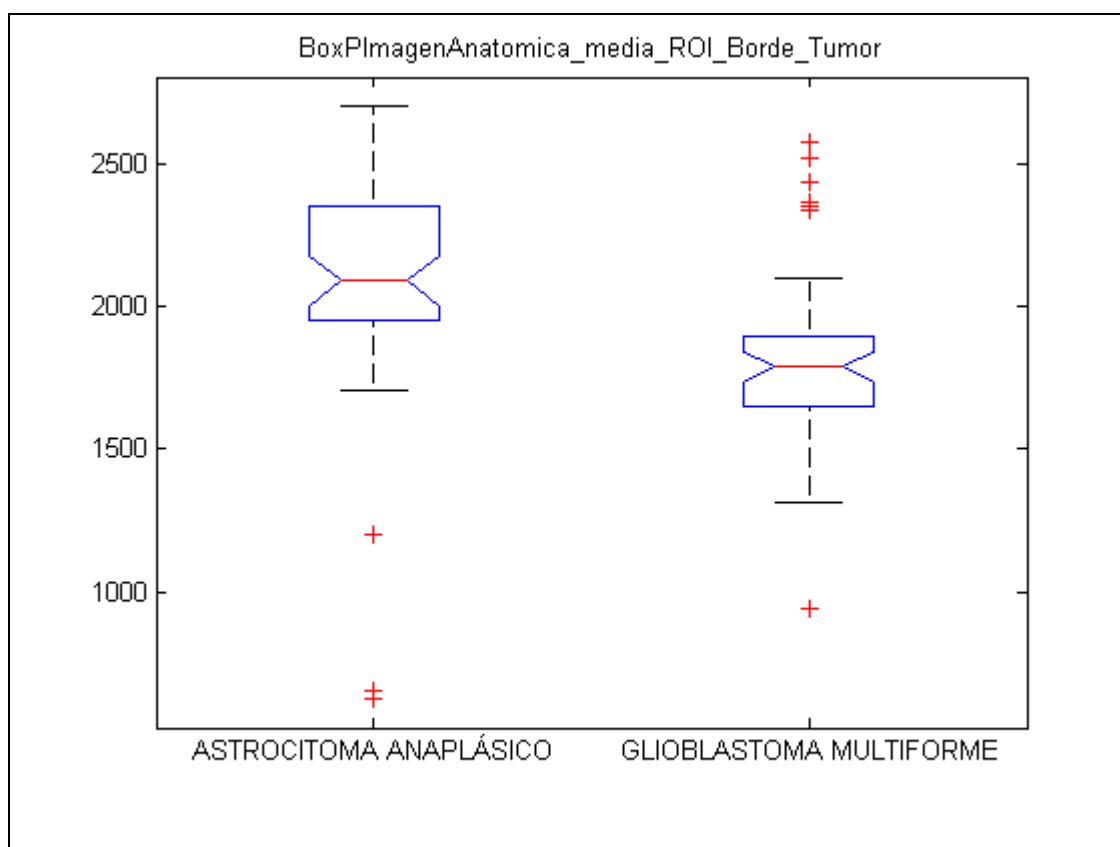


Figura 14. Diagrama Box-Plot ImagenAnatomica_media_ROI_Borde_Tumor

Tab_ImagenAnatomica_media_ROI_Borde_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	851452	1	851452	5.65	0.02
Error	11608960.3	77	150765.7		
Total	12460412.3	78			

Tabla 6. Tabla ANOVA ImagenAnatomica_media_ROI_Borde_Tumor

1.2 ImagenAnatomica_media_ROI_Tejido_Sano

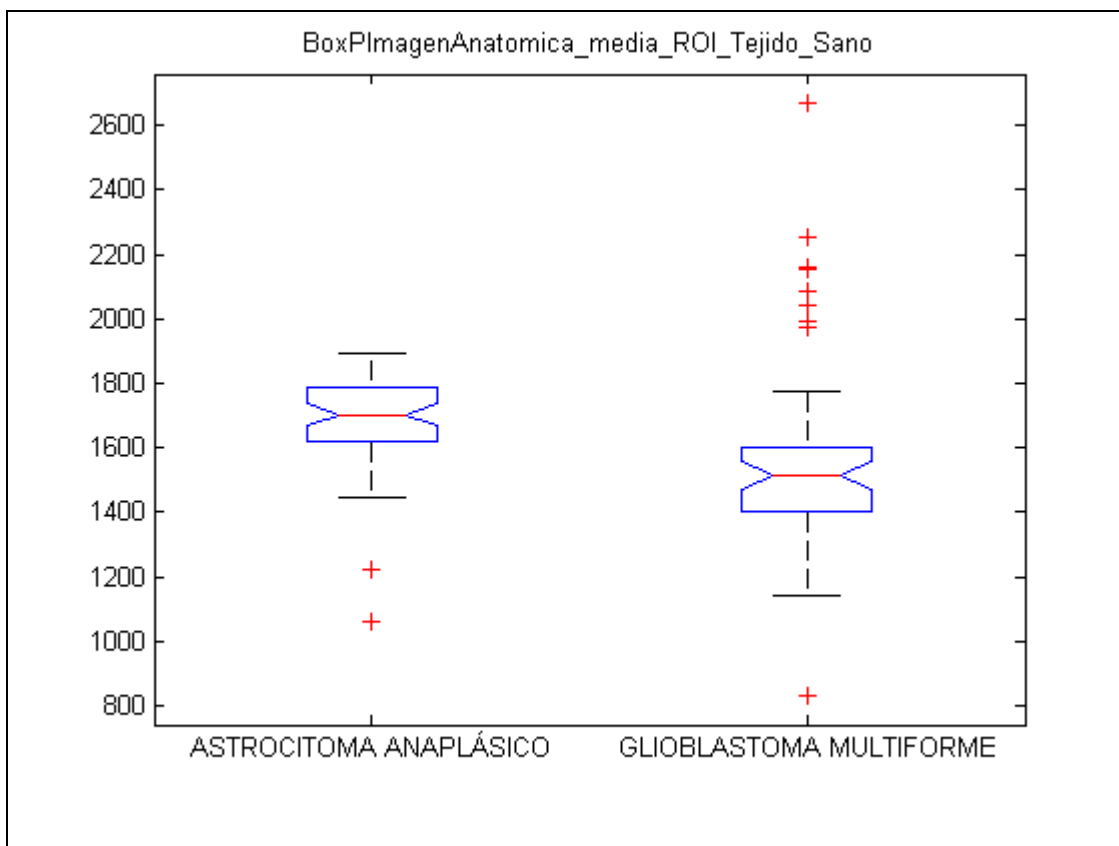


Figura 15. Diagrama Box-Plot ImagenAnatomica_media_ROI_Tejido_Sano

Tab_ImagenAnatomica_media_ROI_Tejido_Sano					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	176181.1	1	176181.1	2.17	0.1451
Error	6261813.3	77	81322.3		
Total	6437994.4	78			

Tabla 7. Tabla ANOVA ImagenAnatomica_media_ROI_Tejido_Sano

1.3 ImagenAnatomica_media_ROI_Dentro_Tumor

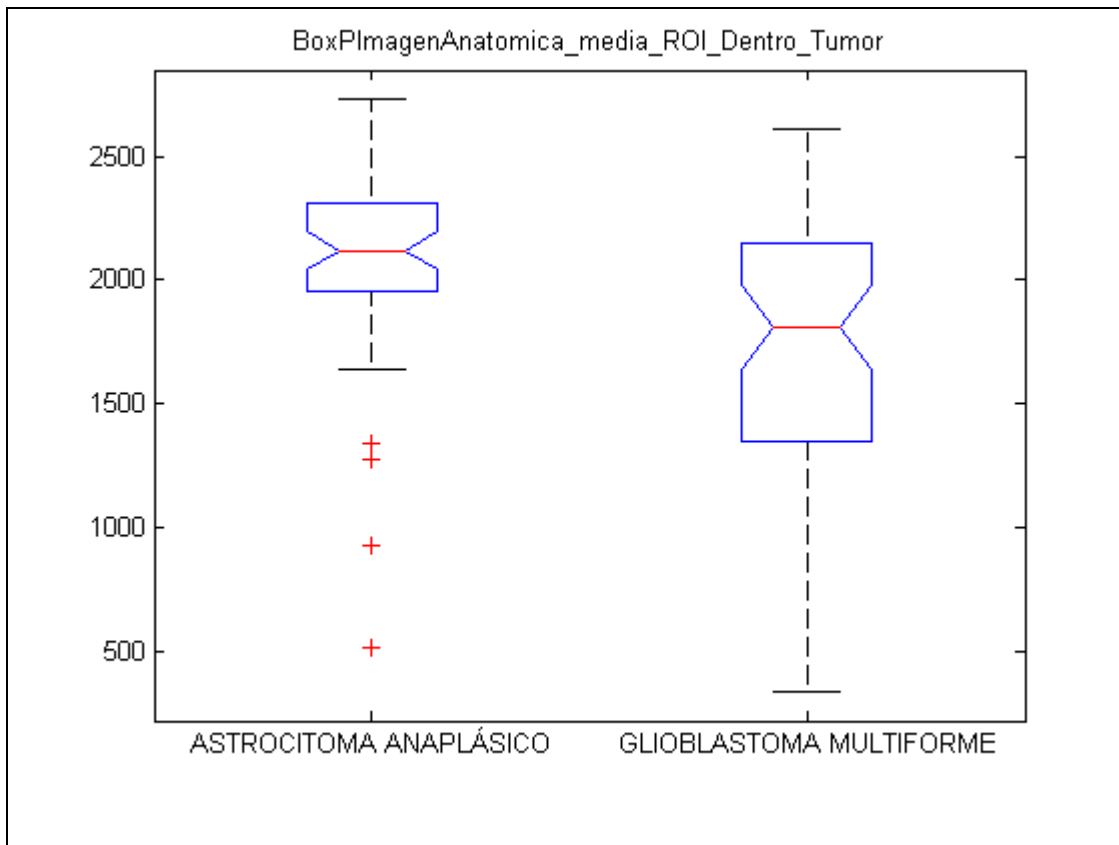


Figura 16. Diagrama Box-Plot ImagenAnatomica_media_ROI_Dentro_Tumor

Tab_ImagenAnatomica_media_ROI_Dentro_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	1.49405e+006	1	1494047.6	4.78	0.0318
Error	2.40599e+007	77	312465.8		
Total	2.55539e+007	78			

Tabla 8. Tabla ANOVA ImagenAnatomica_media_ROI_Dentro_Tumor

1.4 ImagenAnatomica_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

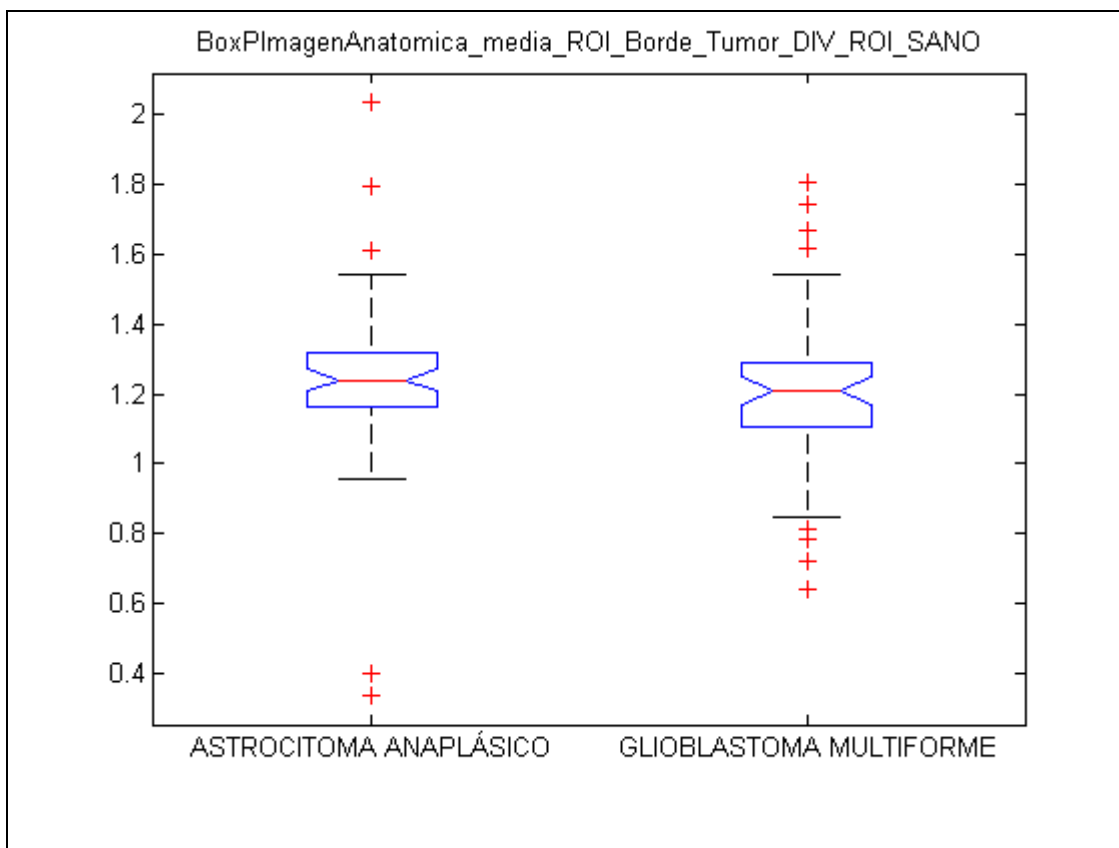


Figura 17. Diagrama Box-Plot ImagenAnatomica_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

Tab_ImagenAnatomica_media_ROI_Borde_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.04045	1	0.04045	0.55	0.4598
Error	5.64384	77	0.0733		
Total	5.68429	78			

Tabla 9. Tabla ANOVA ImagenAnatomica_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

1.5 ImagenAnatomica_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

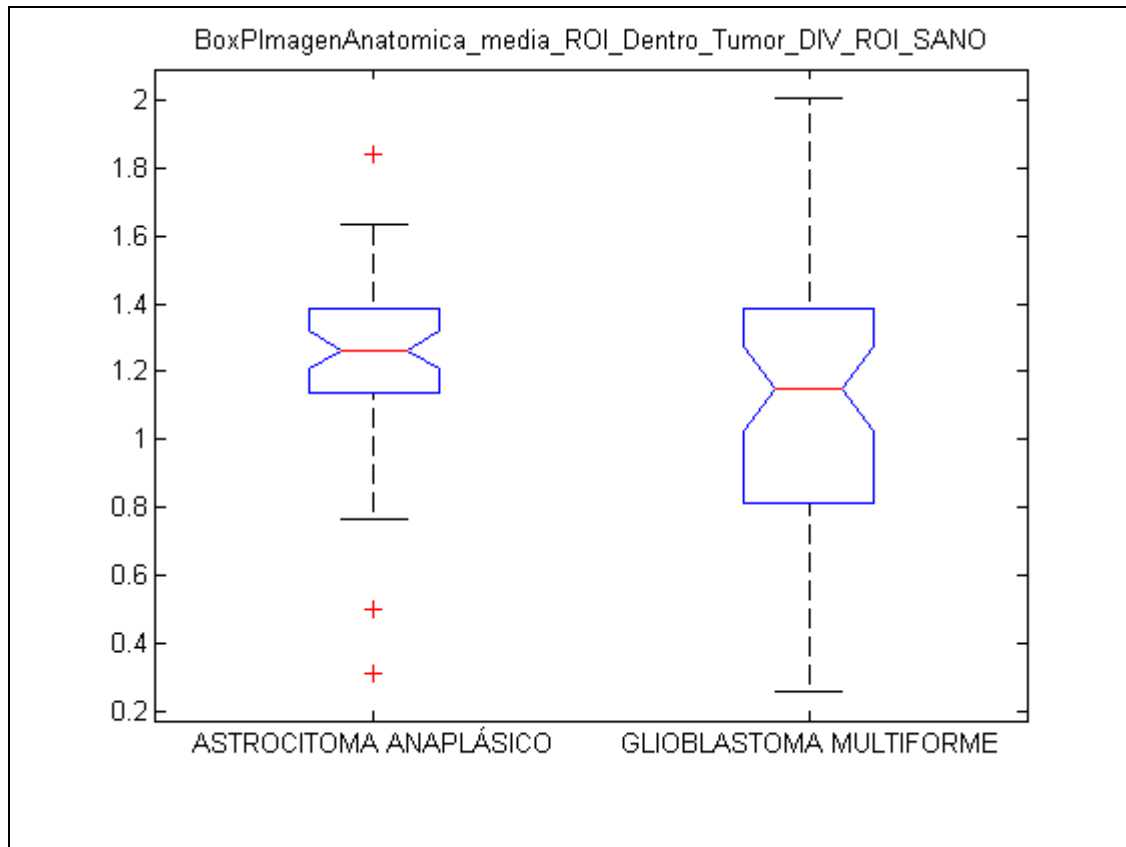


Figura 18. Diagrama Box-Plot ImagenAnatomica_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

Tab_ImagenAnatomica_media_ROI_Dentro_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.1777	1	0.17766	1.3	0.2577
Error	10.5215	77	0.13664		
Total	10.6991	78			

Tabla 10. Tabla ANOVA ImagenAnatomica_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

2 Minimos de Intensidad

2.1 minimosIntensidad_media_ROI_Borde_Tumor

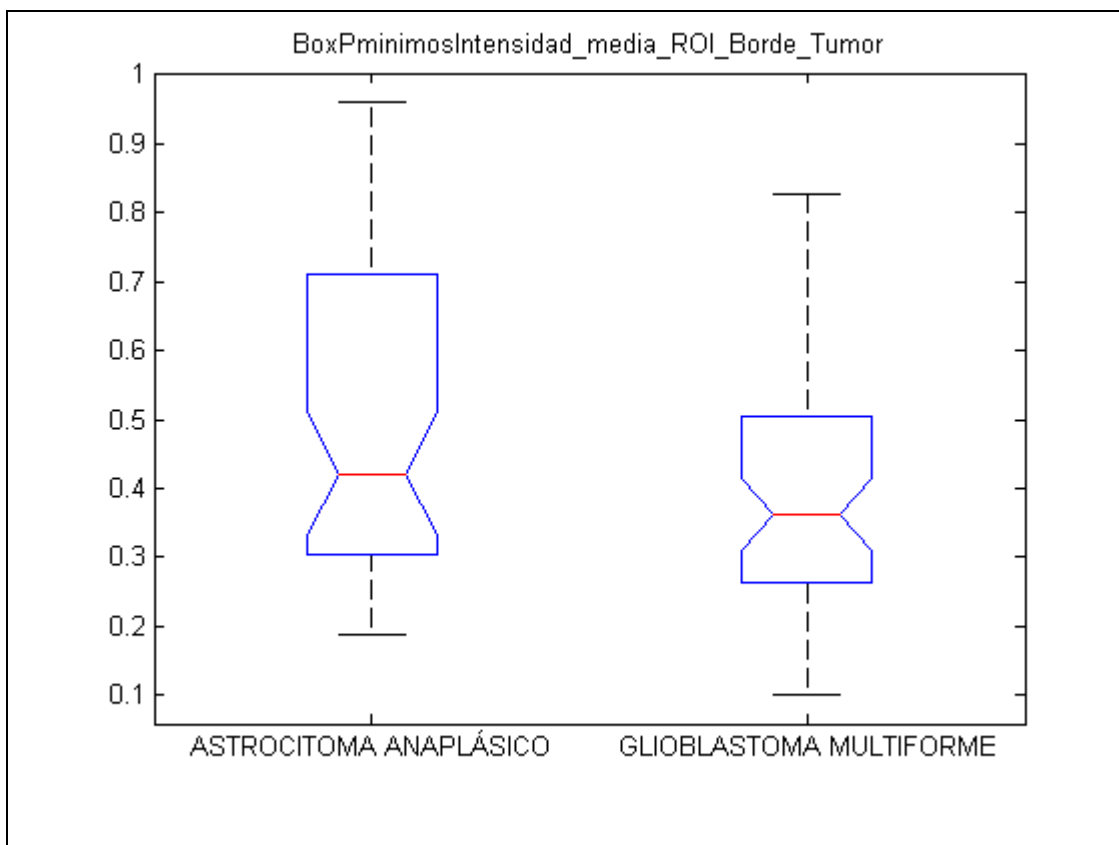


Figura 19. Diagrama Box-Plot minimosIntensidad_media_ROI_Borde_Tumor

Tab_minimosIntensidad_media_ROI_Borde_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.23432	1	0.23432	5.59	0.0206
Error	3.23015	77	0.04195		
Total	3.46447	78			

Tabla 11. Tabla ANOVA minimosIntensidad_media_ROI_Borde_Tumor

2.2 minimosIntensidad_media_ROI_Tejido_Sano

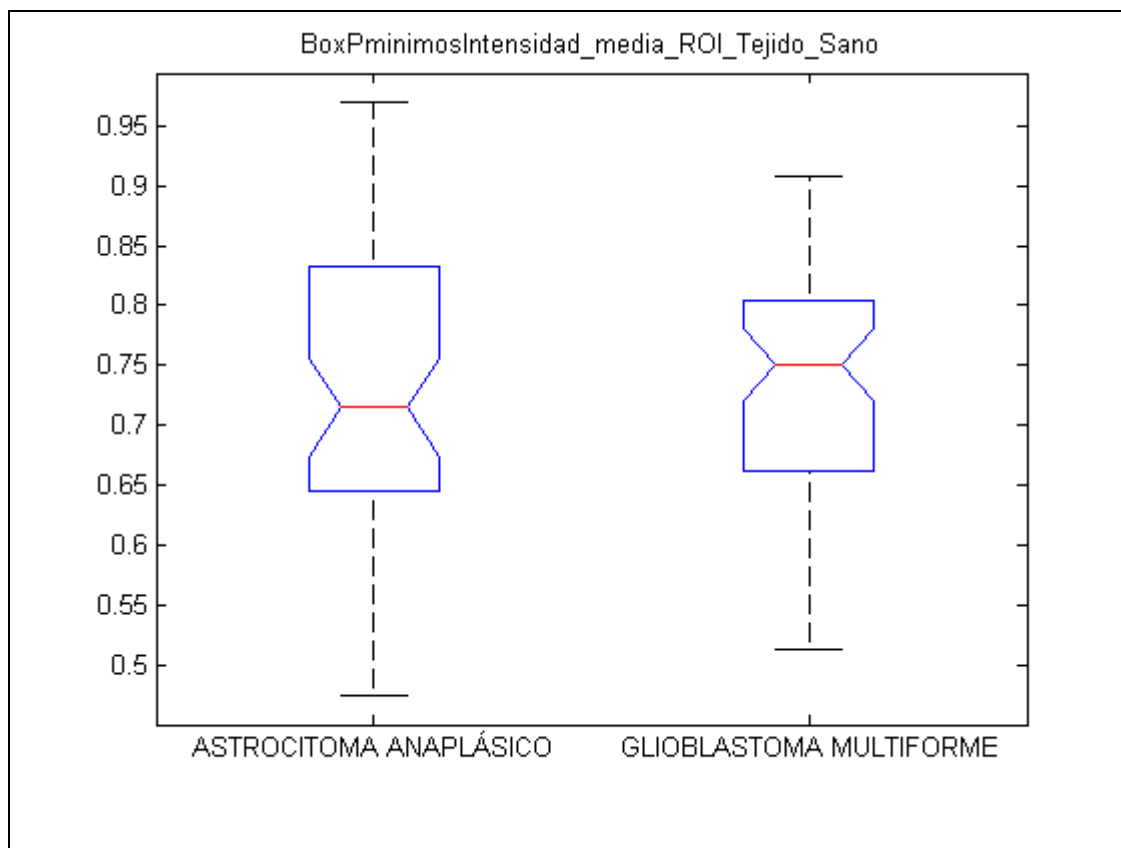


Figura 20. Diagrama Box-Plot minimosIntensidad_media_ROI_Tejido_Sano

Tab_minimosIntensidad_media_ROI_Tejido_Sano					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.00037	1	0.00037	0.03	0.8658
Error	0.99376	77	0.01291		
Total	0.99413	78			

Tabla 12. Tabla ANOVA minimosIntensidad_media_ROI_Tejido_Sano

2.3 minimosIntensidad_media_ROI_Dentro_Tumor

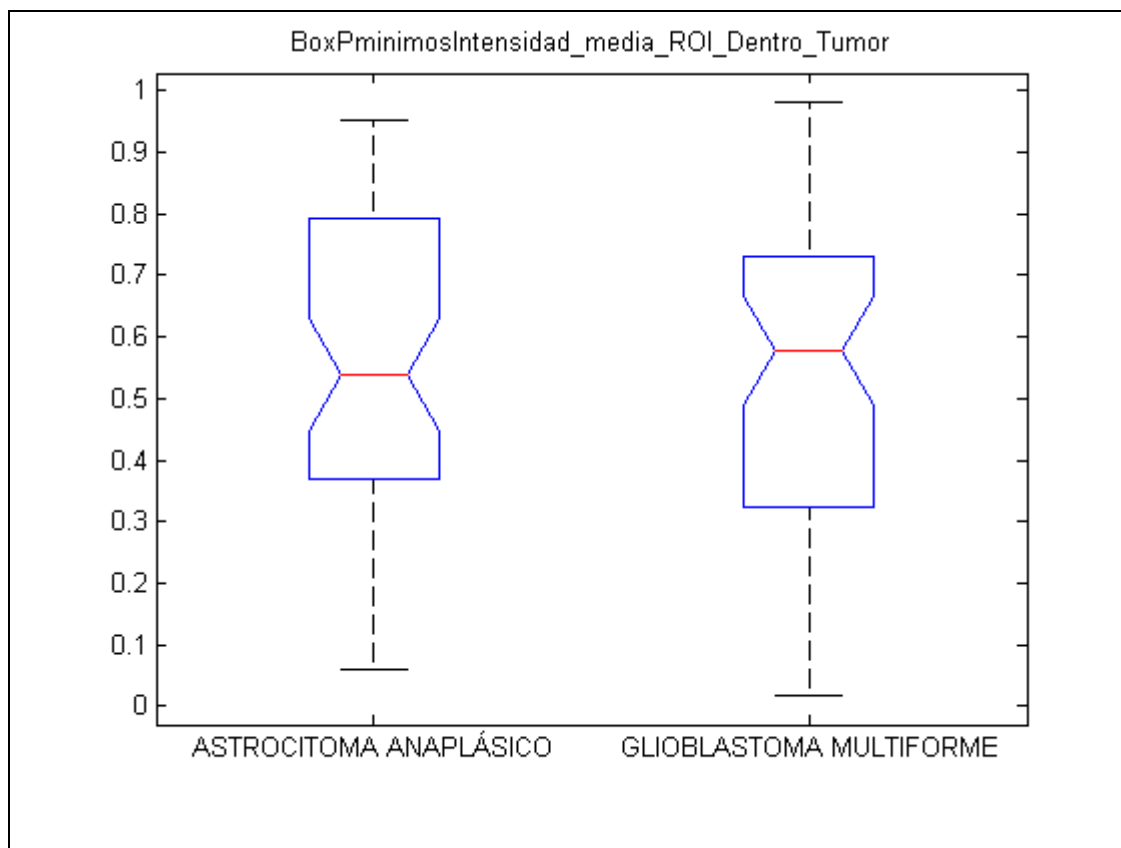


Figura 21. Diagrama Box-Plot minimosIntensidad_media_ROI_Dentro_Tumor

Tab_minimosIntensidad_media_ROI_Dentro_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.00002	1	0.00002	0	0.9855
Error	4.98223	77	0.0647		
Total	4.98225	78			

Tabla 13. Tabla ANOVA minimosIntensidad_media_ROI_Dentro_Tumor

2.4 minimosIntensidad_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

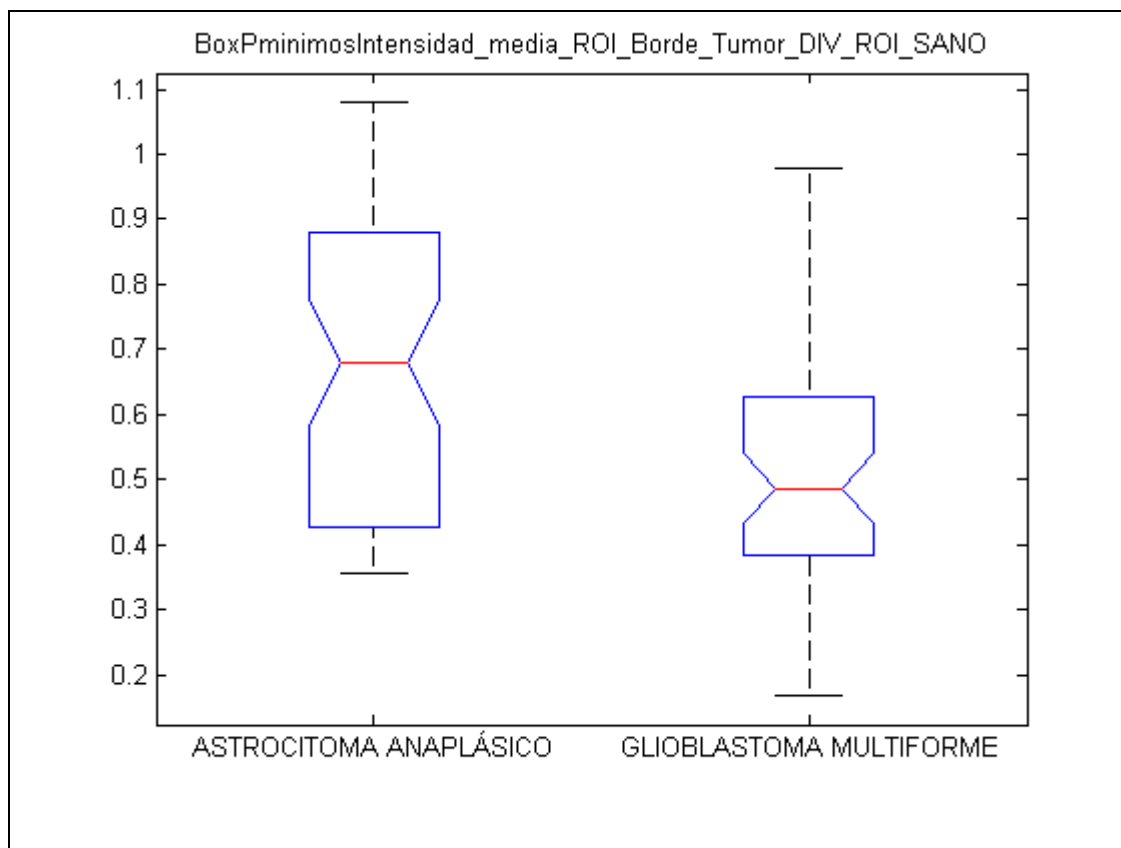


Figura 22. Diagrama Box-Plot minimosIntensidad_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

Tab_minimosIntensidad_media_ROI_Borde_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.38479	1	0.38479	8.55	0.0045
Error	3.46686	77	0.04502		
Total	3.85165	78			

Tabla 14. Tabla ANOVA minimosIntensidad_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

2.5 minimosIntensidad_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

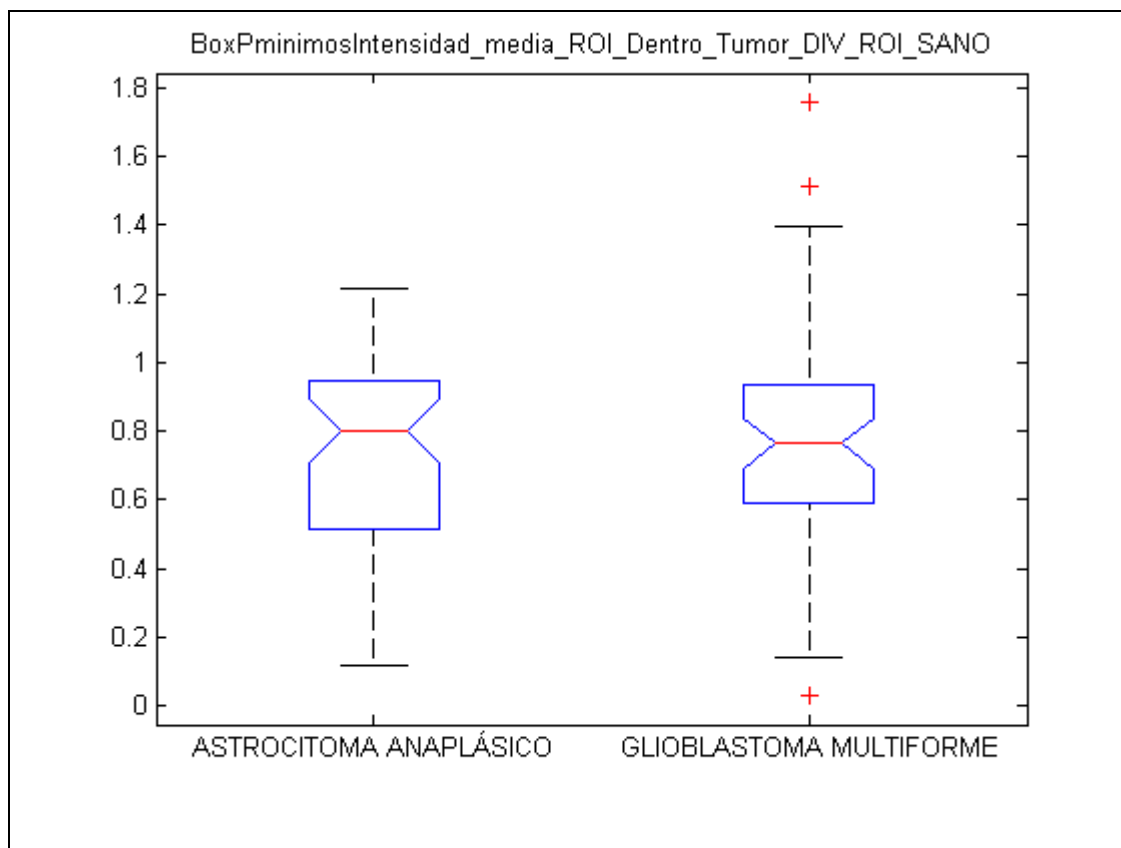


Figura 23. Diagrama Box-Plot minimosIntensidad_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

Tab_minimosIntensidad_media_ROI_Dentro_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.00565	1	0.00565	0.05	0.8219
Error	8.52579	77	0.11072		
Total	8.53144	78			

Tabla 15. Tabla ANOVA minimosIntensidad_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

3 Máximos de Intensidad

3.1 maximosDeIntensidad_media_ROI_Borde_Tumor

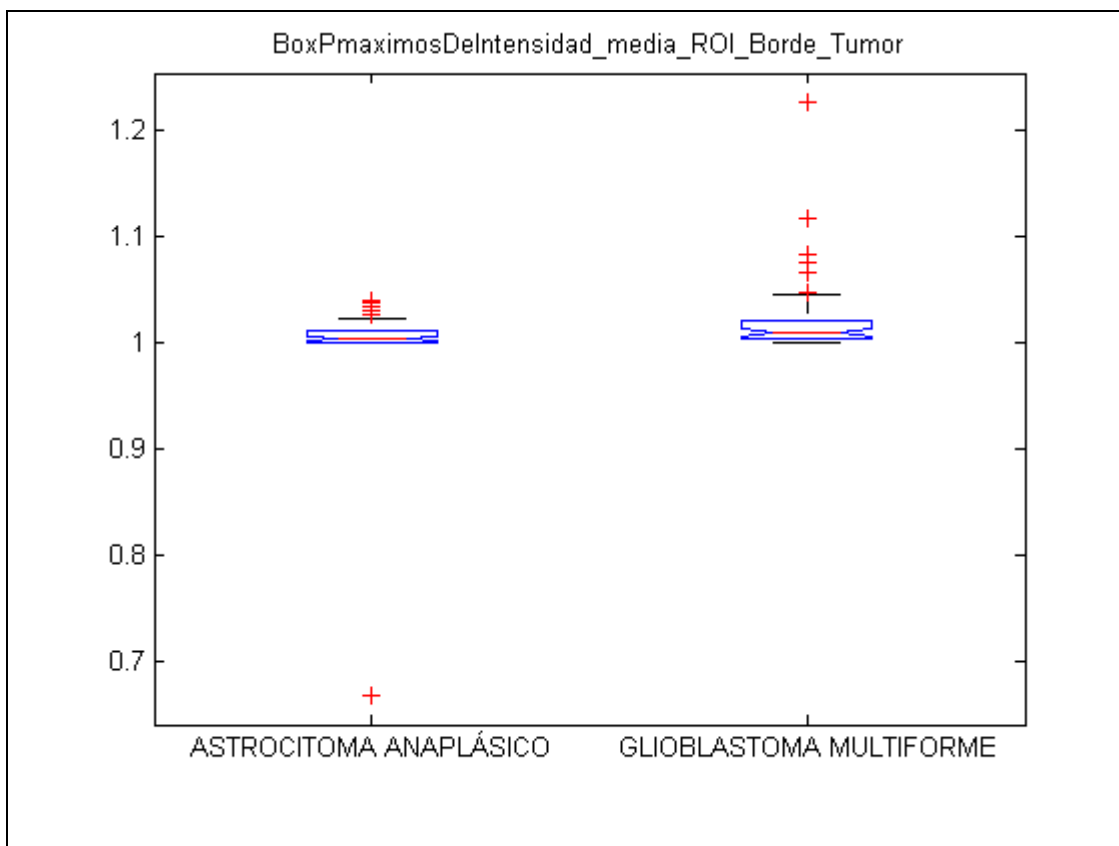


Figura 24. Diagrama Box-Plot maximosDeIntensidad_media_ROI_Borde_Tumor

Tab_maximosDeIntensidad_media_ROI_Borde_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.01065	1	0.01065	4.37	0.0398
Error	0.18755	77	0.00244		
Total	0.1982	78			

Tabla 16. Tabla ANOVA maximosDeIntensidad_media_ROI_Borde_Tumor

3.2 maximosDeIntensidad_media_ROI_Tejido_Sano

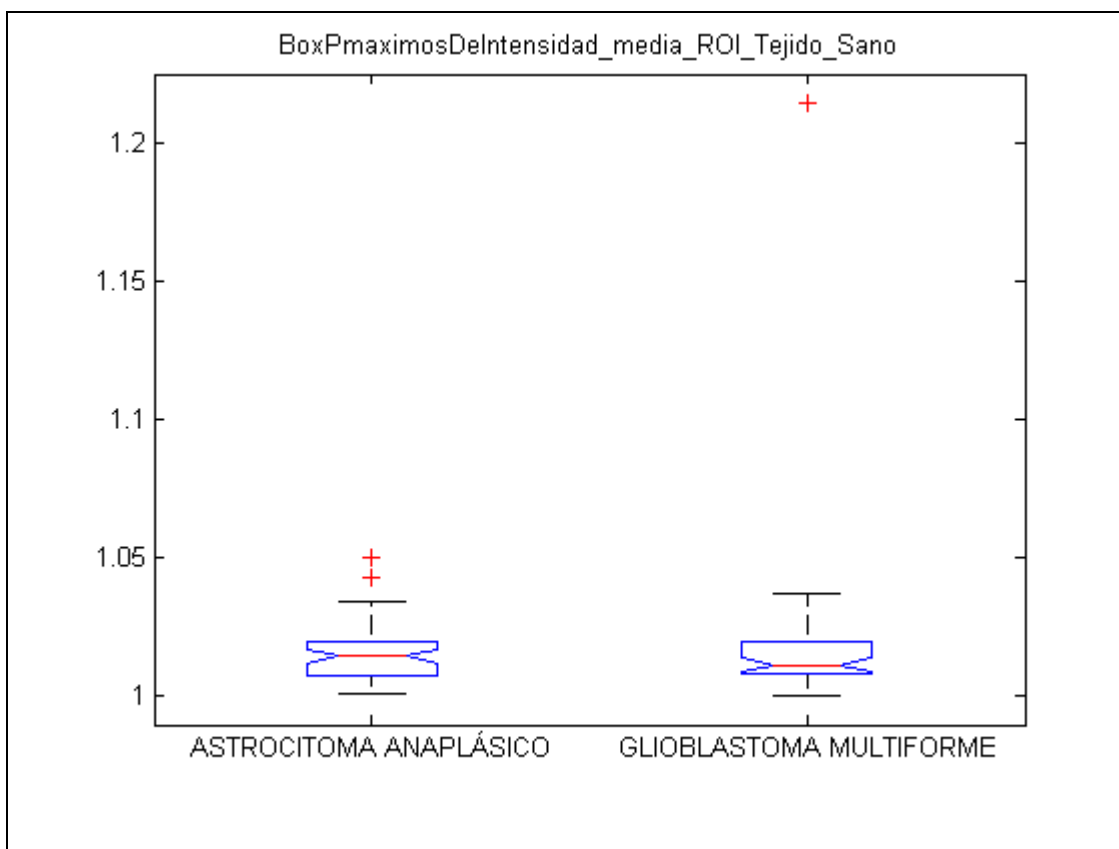


Figura 25. Diagrama Box-Plot maximosDeIntensidad_media_ROI_Tejido_Sano

Tab_maximosDeIntensidad_media_ROI_Tejido_Sano					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.00004	1	0.00004	0.07	0.7908
Error	0.04816	77	0.00063		
Total	0.0482	78			

Tabla 17. Tabla ANOVA maximosDeIntensidad_media_ROI_Tejido_Sano

3.3 maximosDeIntensidad_media_ROI_Dentro_Tumor

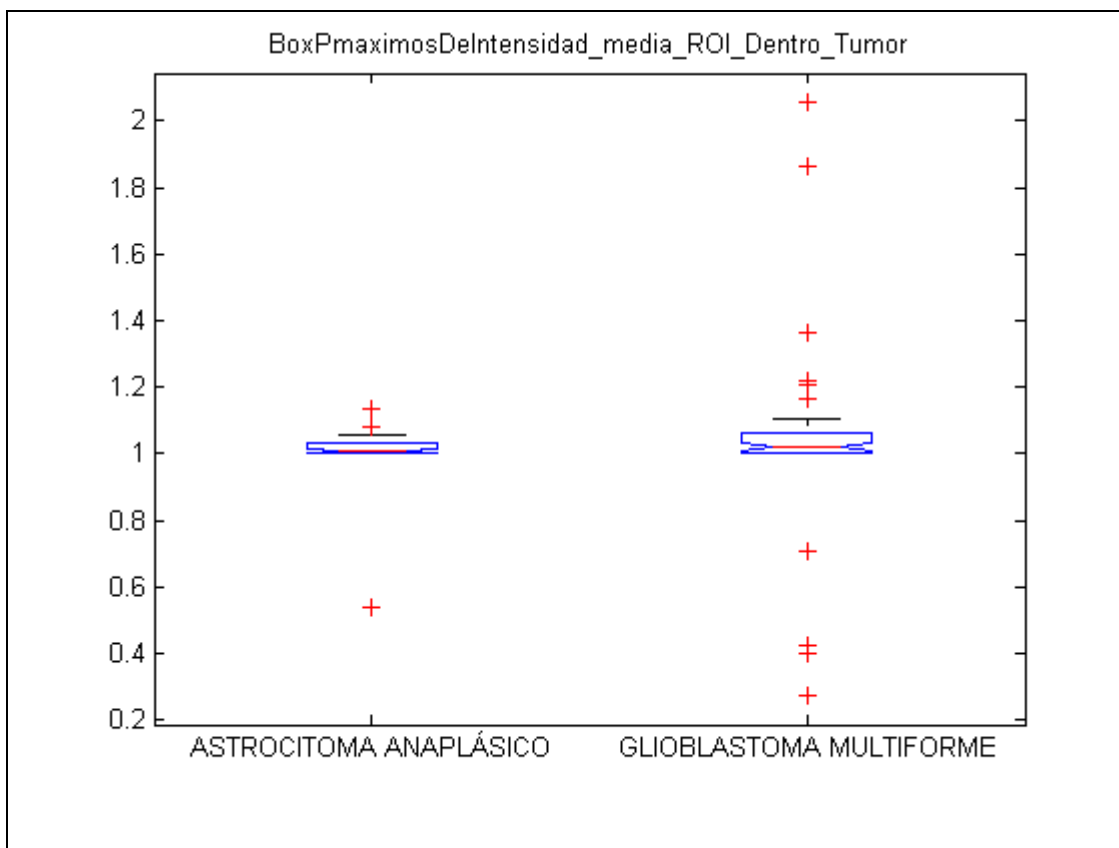


Figura 26. Diagrama Box-Plot maximosDeIntensidad_media_ROI_Dentro_Tumor

Tab_maximosDeIntensidad_media_ROI_Dentro_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.02297	1	0.02297	0.48	0.4898
Error	3.6727	77	0.0477		
Total	3.69567	78			

Tabla 18. Tabla ANOVA maximosDeIntensidad_media_ROI_Dentro_Tumor

3.4 maximosDeIntensidad_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

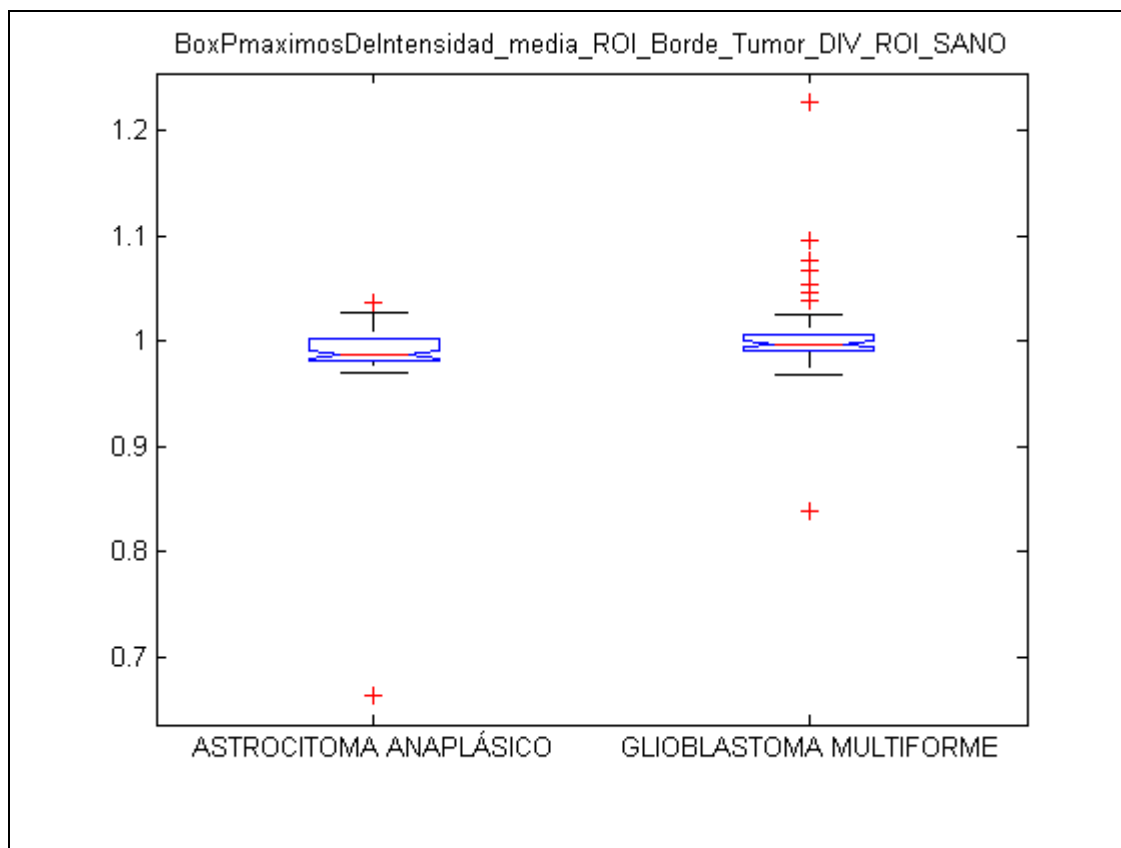


Figura 27. Diagrama Box-Plot maximosDeIntensidad_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

Tab_maximosDeIntensidad_media_ROI_Borde_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.00965	1	0.00965	3.39	0.0694
Error	0.21907	77	0.00285		
Total	0.22872	78			

Tabla 19. Tabla ANOVA maximosDeIntensidad_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

3.5 maximosDeIntensidad_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

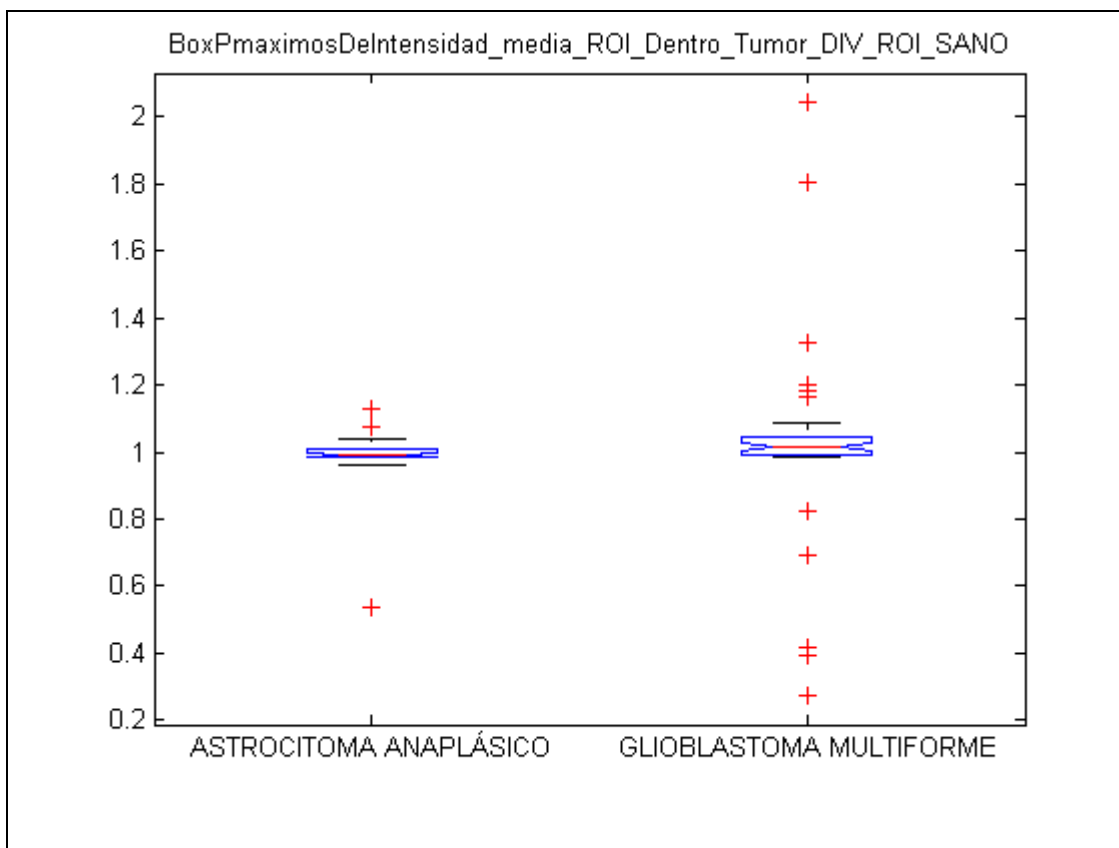


Figura 28. Diagrama Box-Plot maximosDeIntensidad_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

Tab_maximosDeIntensidad_media_ROI_Dentro_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.02062	1	0.02062	0.45	0.5065
Error	3.5641	77	0.04629		
Total	3.58472	78			

Tabla 20. Tabla ANOVA maximosDeIntensidad_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

4 Valor Punto P1

4.1 valorPuntoP1_media_ROI_Borde_Tumor

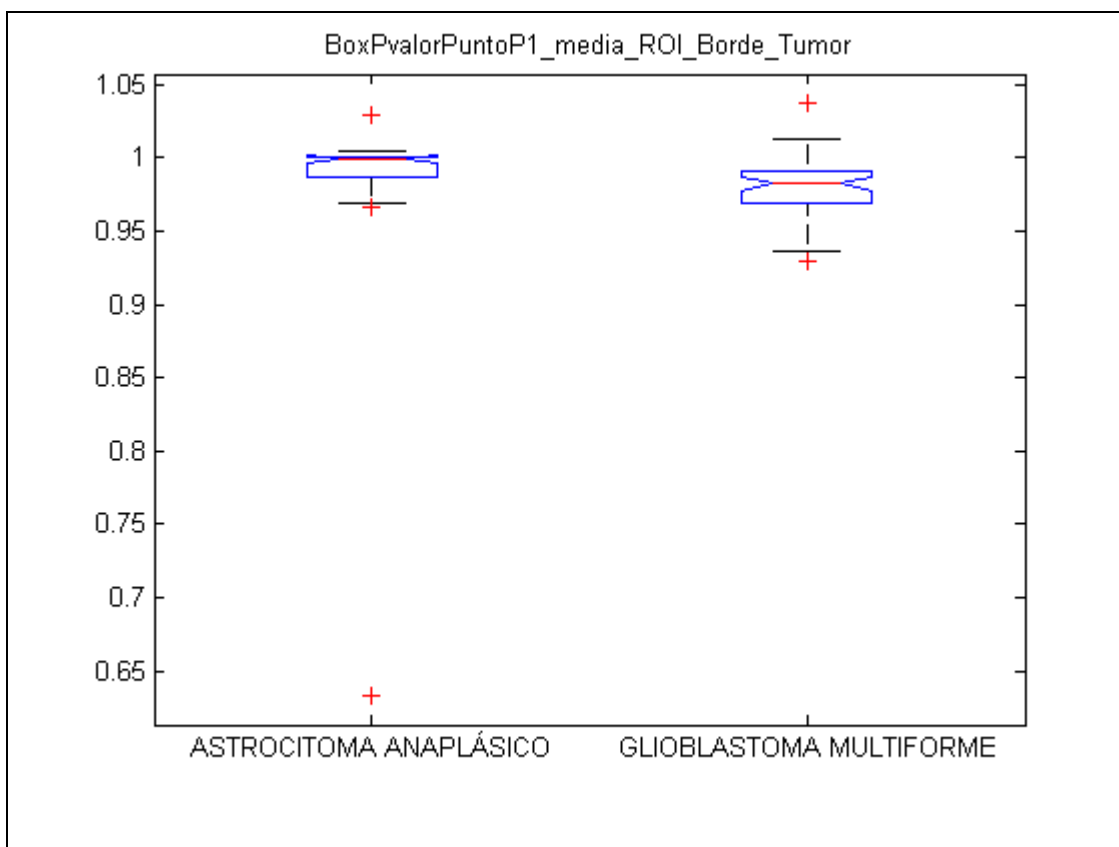


Figura 29. Diagrama Box-Plot valorPuntoP1_media_ROI_Borde_Tumor

Tab_valorPuntoP1_media_ROI_Borde_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.00001	1	0.00001	0.01	0.9423
Error	0.14577	77	0.00189		
Total	0.14578	78			

Tabla 21. Tabla ANOVA valorPuntoP1_media_ROI_Borde_Tumor

4.2 valorPuntoP1_media_ROI_Tejido_Sano

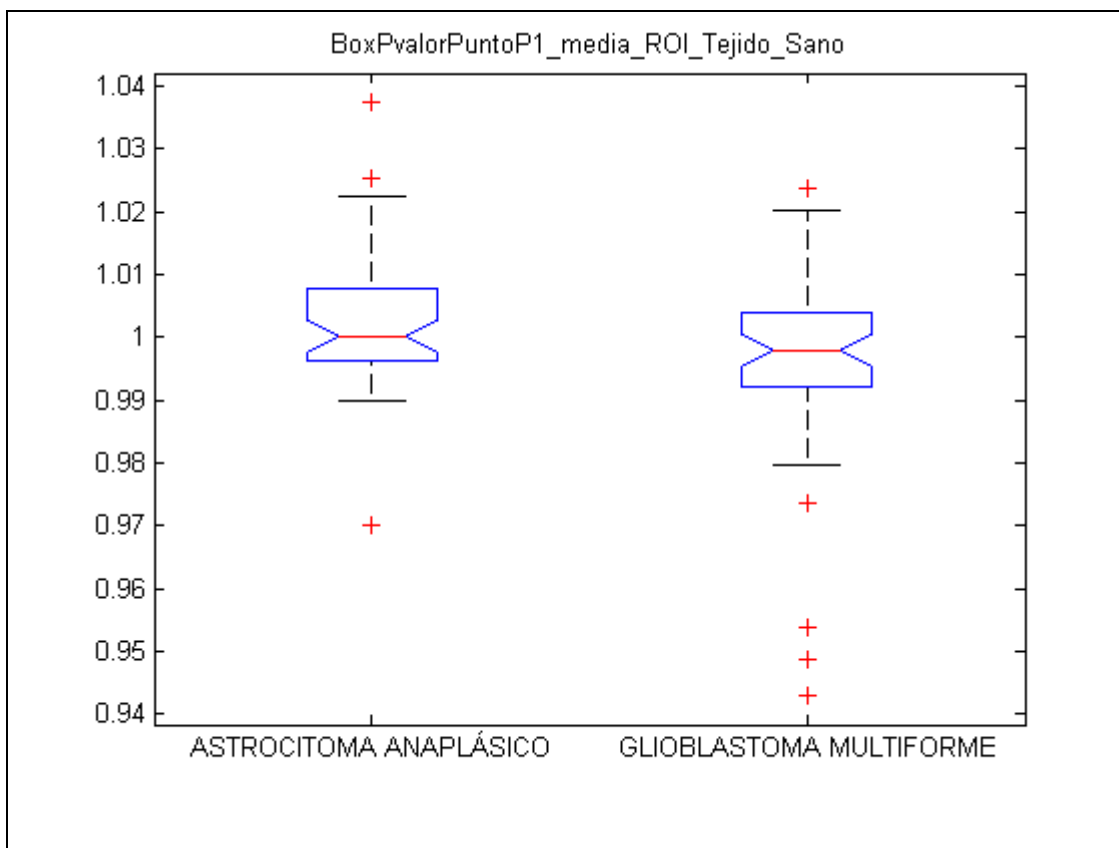


Figura 30. Diagrama Box-Plot valorPuntoP1_media_ROI_Tejido_Sano

Tab_valorPuntoP1_media_ROI_Tejido_Sano					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.00059	1	0.00059	2.73	0.1026
Error	0.01673	77	0.00022		
Total	0.01732	78			

Tabla 22. Tabla ANOVA valorPuntoP1_media_ROI_Tejido_Sano

4.3 valorPuntoP1_media_ROI_Dentro_Tumor

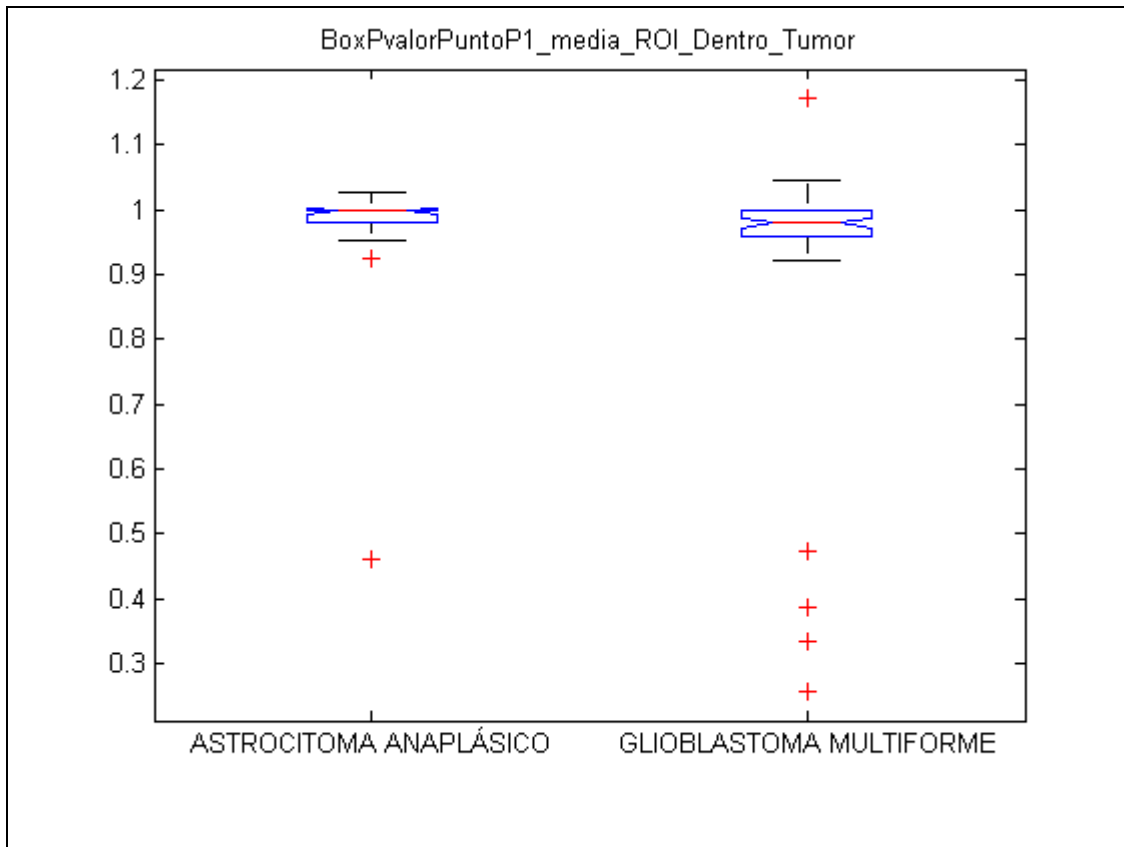


Figura 31. Diagrama Box-Plot valorPuntoP1_media_ROI_Dentro_Tumor

Tab_valorPuntoP1_media_ROI_Dentro_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.01761	1	0.01761	0.75	0.3902
Error	1.81562	77	0.02358		
Total	1.83322	78			

Tabla 23. Tabla ANOVA valorPuntoP1_media_ROI_Dentro_Tumor

4.4 valorPuntoP1_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

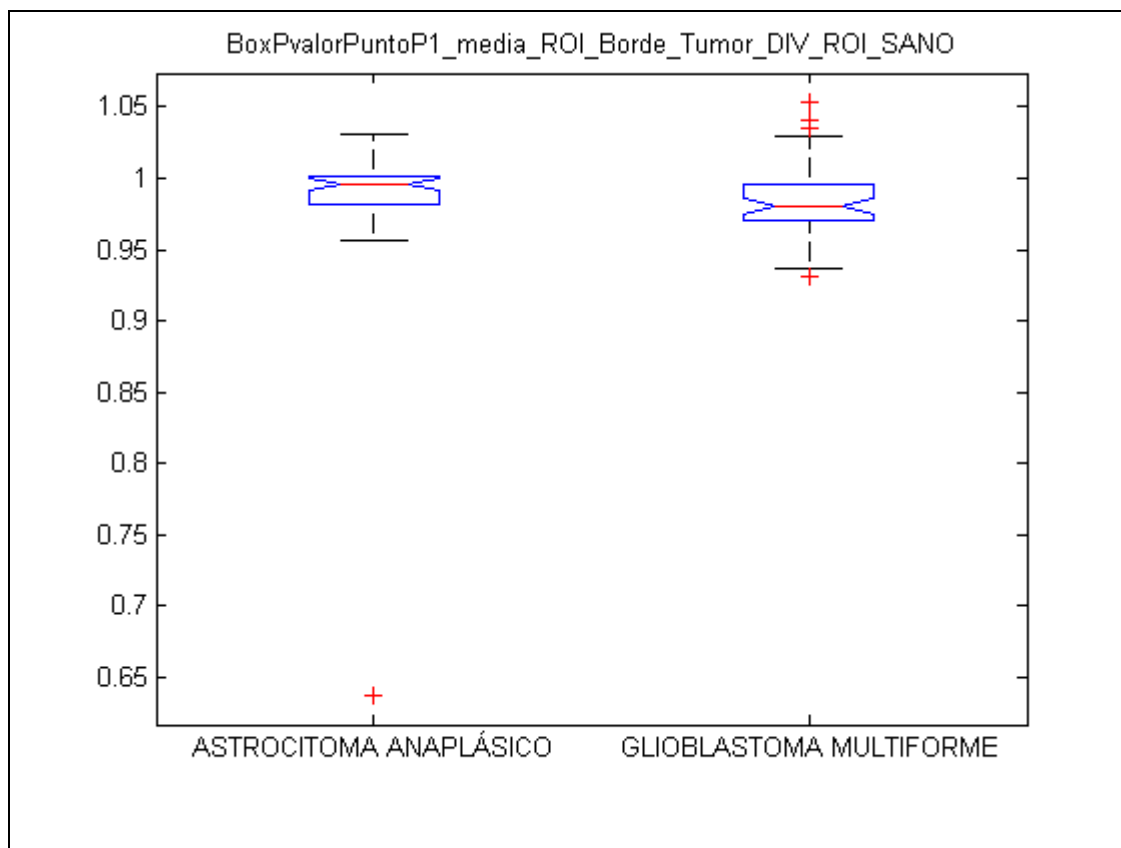


Figura 32. Diagrama Box-Plot valorPuntoP1_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

Tab_valorPuntoP1_media_ROI_Borde_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.00047	1	0.00047	0.23	0.636
Error	0.1593	77	0.00207		
Total	0.15977	78			

Tabla 24. Tabla ANOVA valorPuntoP1_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

4.5 valorPuntoP1_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

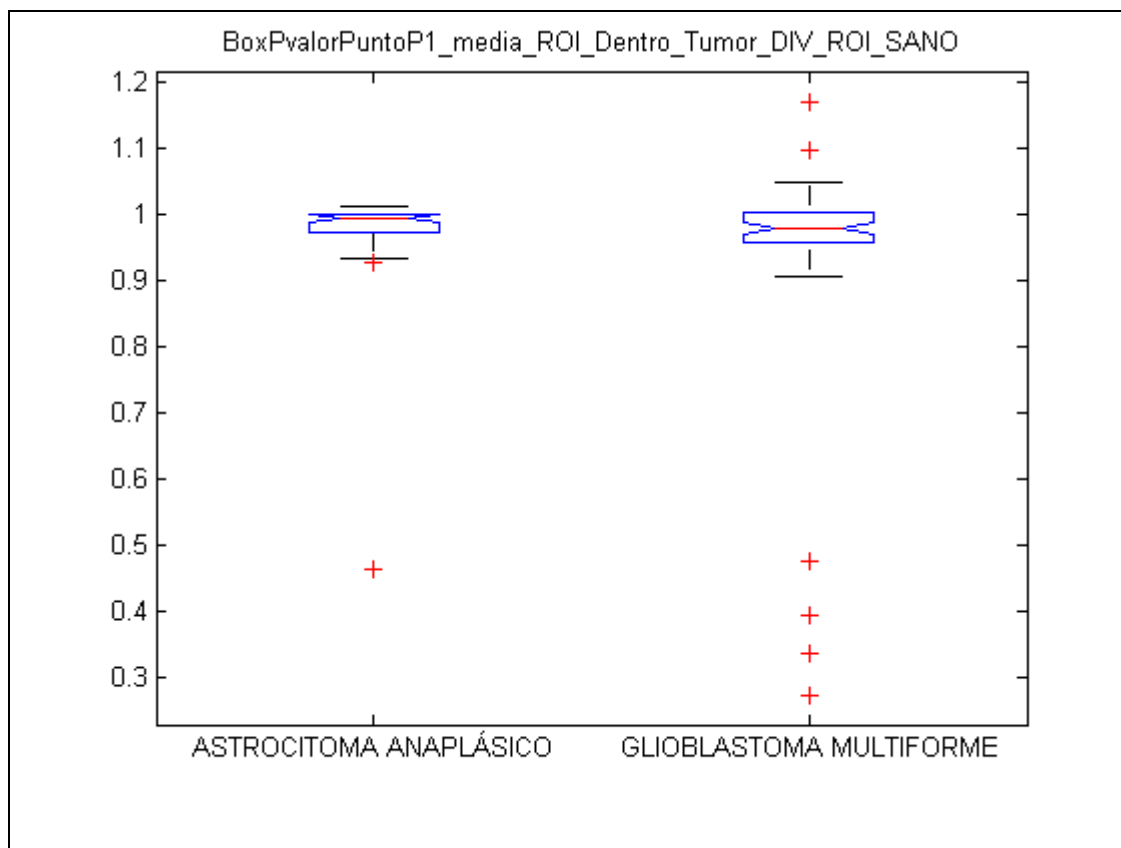


Figura 33. Diagrama Box-Plot valorPuntoP1_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.01256	1	0.01256	0.53	0.4668
Error	1.8078	77	0.02348		
Total	1.82035	78			

Tabla 25. Tabla ANOVA valorPuntoP1_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

5 Valor Punto P2

5.1 valorPuntoP2_media_ROI_Borde_Tumor

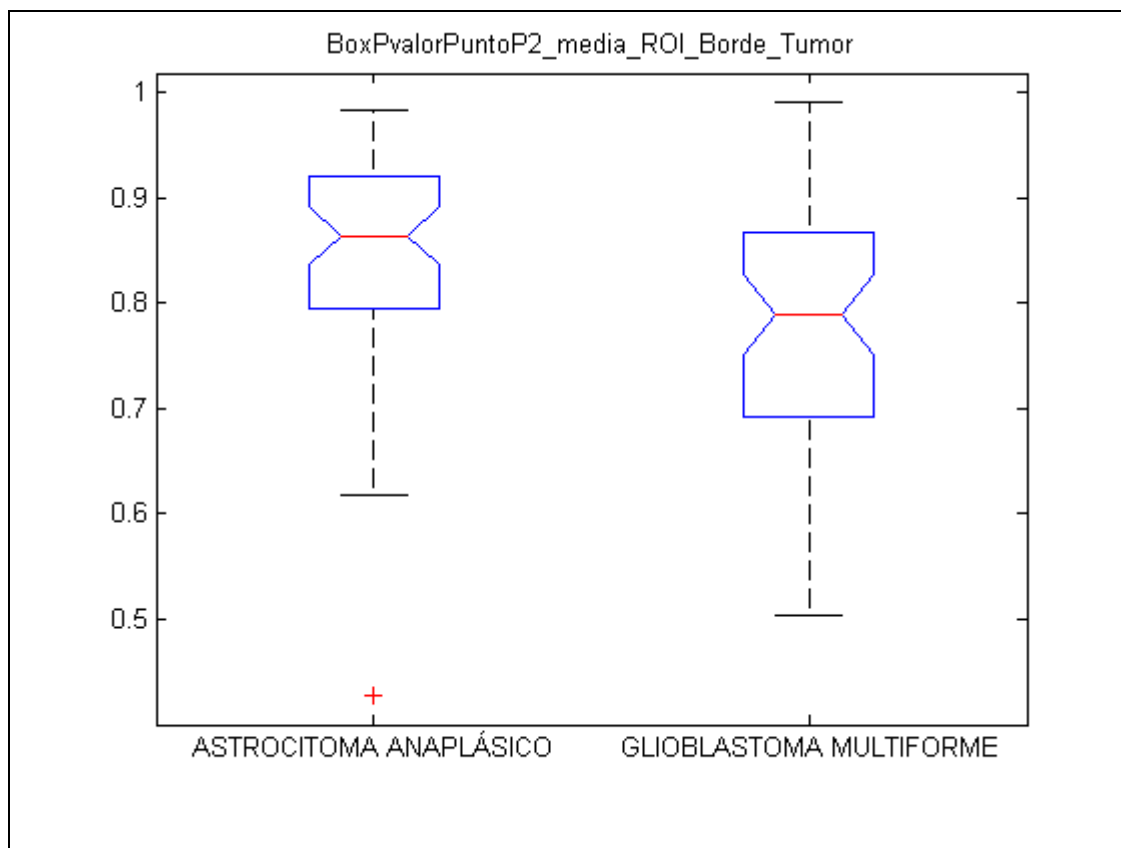


Figura 34. Diagrama Box-Plot valorPuntoP2_media_ROI_Borde_Tumor

Tab_valorPuntoP2_media_ROI_Borde_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.08879	1	0.08879	5.92	0.0173
Error	1.15547	77	0.01501		
Total	1.24426	78			

Tabla 26. Tabla ANOVA valorPuntoP2_media_ROI_Borde_Tumor

5.2 valorPuntoP2_media_ROI_Tejido_Sano

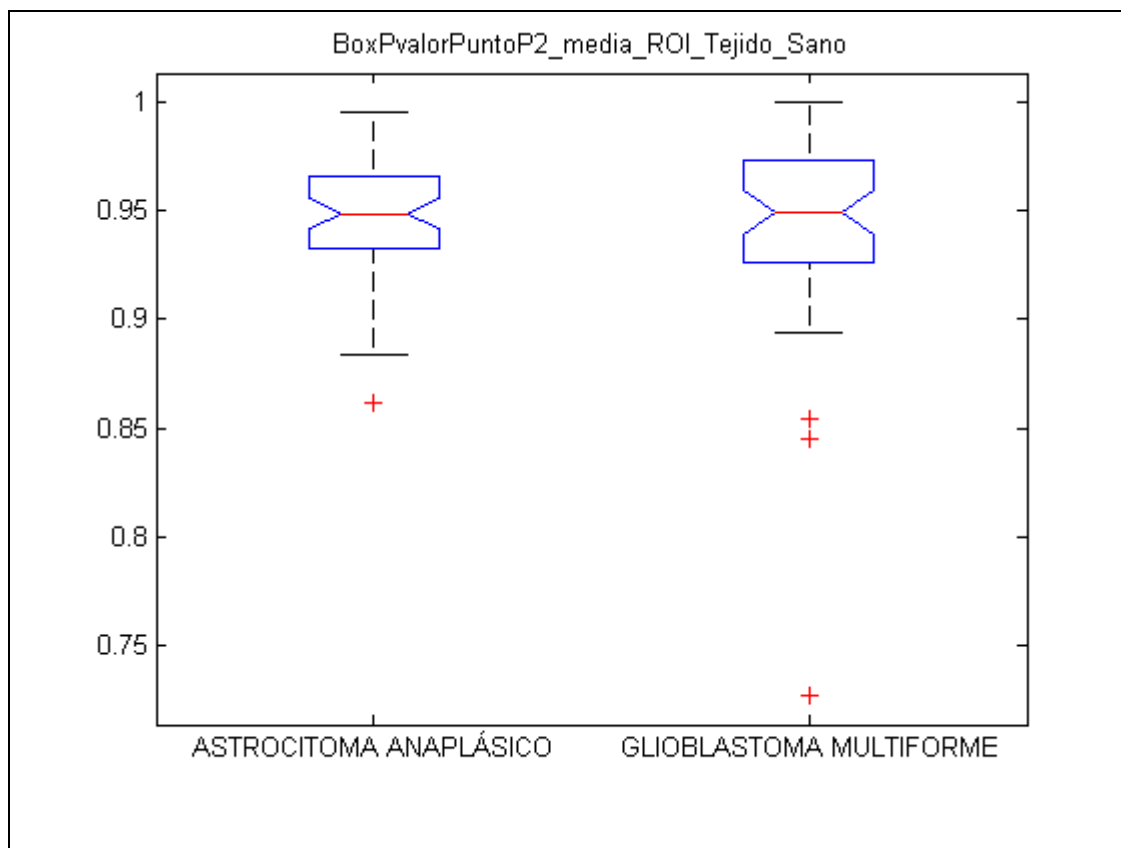


Figura 35. Diagrama Box-Plot valorPuntoP2_media_ROI_Tejido_Sano

Tab_valorPuntoP2_media_ROI_Tejido_Sano					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.00022	1	0.00022	0.12	0.7254
Error	0.1335	77	0.00173		
Total	0.13372	78			

Tabla 27. Tabla ANOVA valorPuntoP2_media_ROI_Tejido_Sano

5.3 valorPuntoP2_media_ROI_Dentro_Tumor

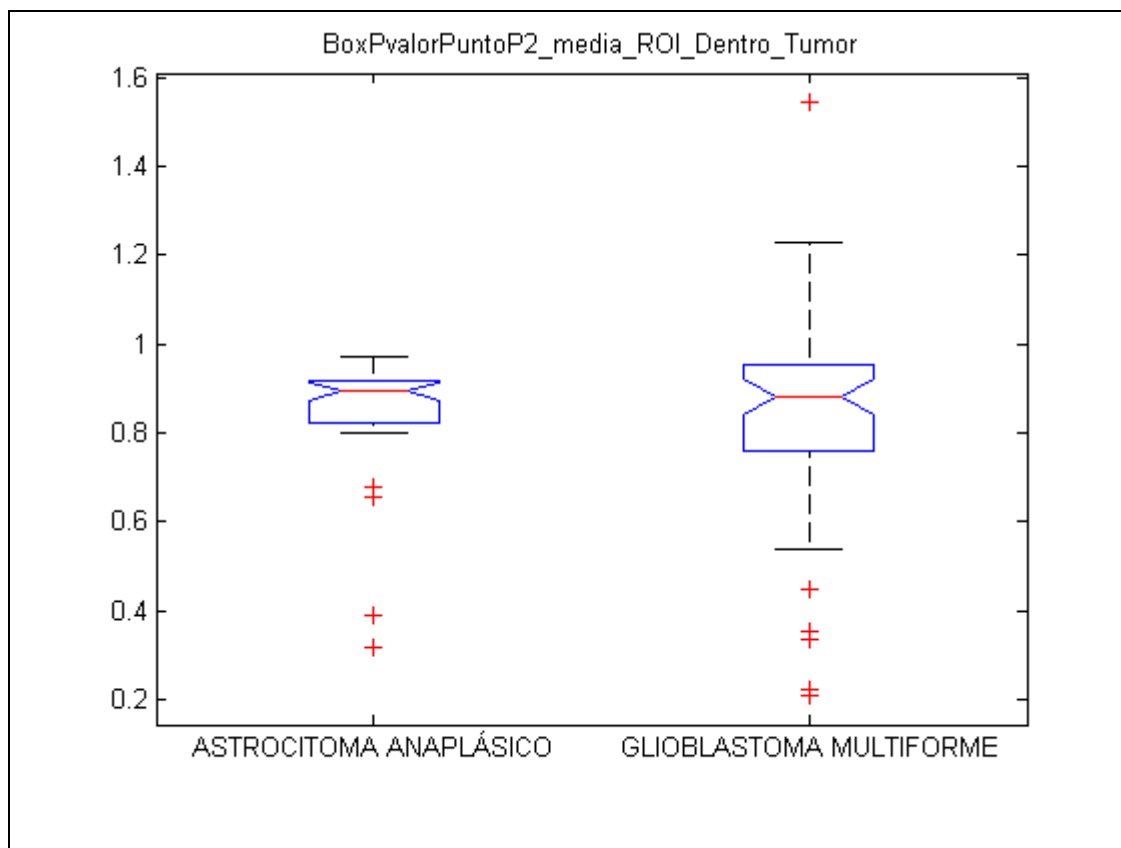


Figura 36. Diagrama Box-Plot valorPuntoP2_media_ROI_Dentro_Tumor

Tab_valorPuntoP2_media_ROI_Dentro_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.00001	1	0.00001	0	0.9901
Error	3.44418	77	0.04473		
Total	3.44419	78			

Tabla 28. Tabla ANOVA valorPuntoP2_media_ROI_Dentro_Tumor

5.4 valorPuntoP2_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

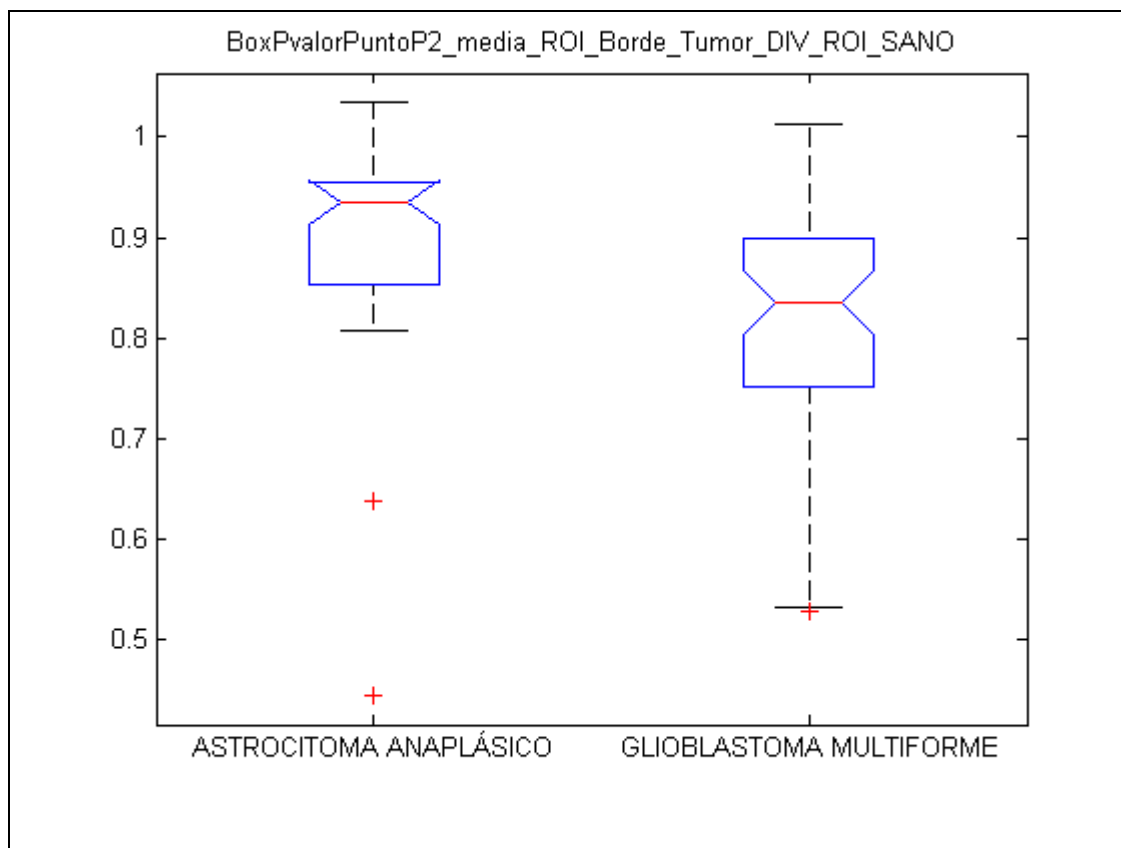


Figura 37. Diagrama Box-Plot valorPuntoP2_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

Tab_valorPuntoP2_media_ROI_Borde_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.09262	1	0.09262	6.6	0.0121
Error	1.08027	77	0.01403		
Total	1.17289	78			

Tabla 29. Tabla ANOVA valorPuntoP2_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

5.5 valorPuntoP2_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

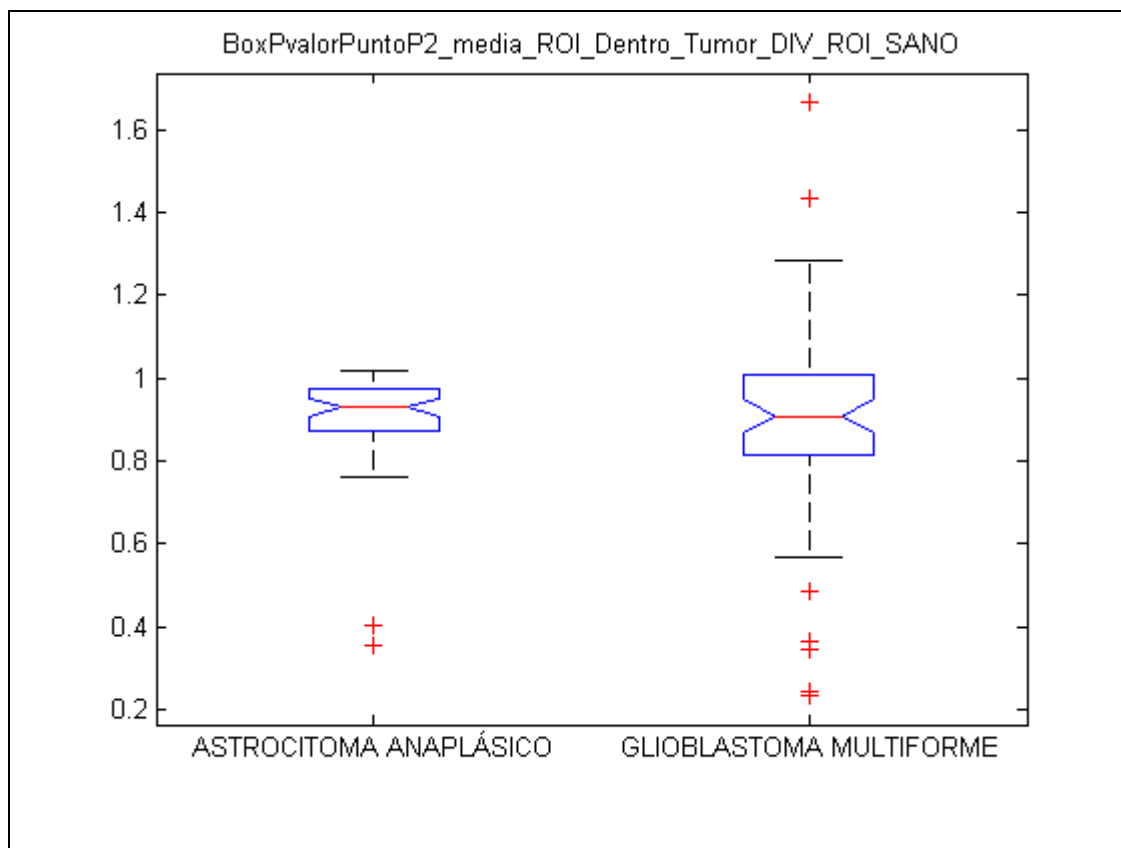


Figura 38. Diagrama Box-Plot valorPuntoP2_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

Tab_valorPuntoP2_media_ROI_Dentro_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.00094	1	0.00094	0.02	0.895
Error	4.1319	77	0.05366		
Total	4.13284	78			

Tabla 30. Tabla ANOVA valorPuntoP2_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

6 ValorP1_div_p1

6.1 valorP1_div_p1_media_ROI_Borde_Tumor

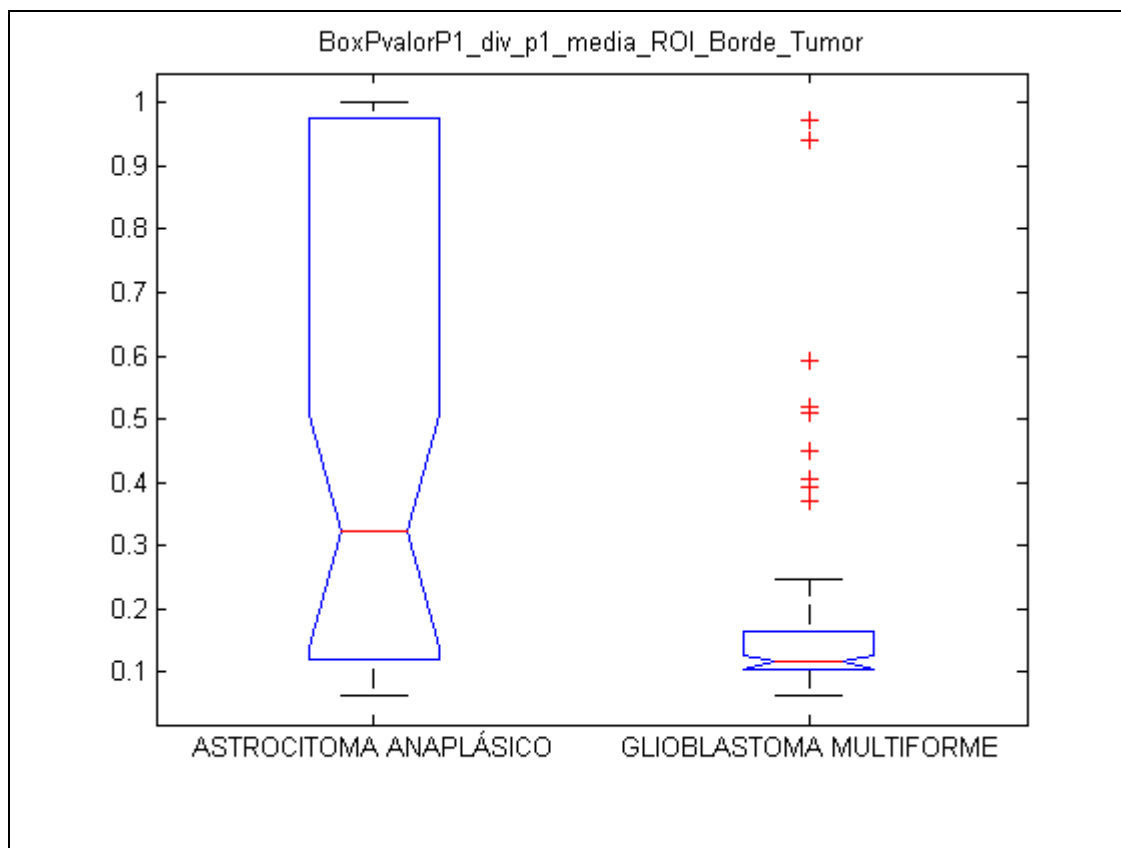


Figura 39. Diagrama Box-Plot valorP1_div_p1_media_ROI_Borde_Tumor

Tab_valorP1_div_p1_media_ROI_Borde_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	1.38676	1	1.38676	18.39	5.16118e-005
Error	5.80571	77	0.0754		
Total	7.19246	78			

Tabla 31. Tabla ANOVA valorP1_div_p1_media_ROI_Borde_Tumor

6.2 valorP1_div_p1_media_ROI_Tejido_Sano

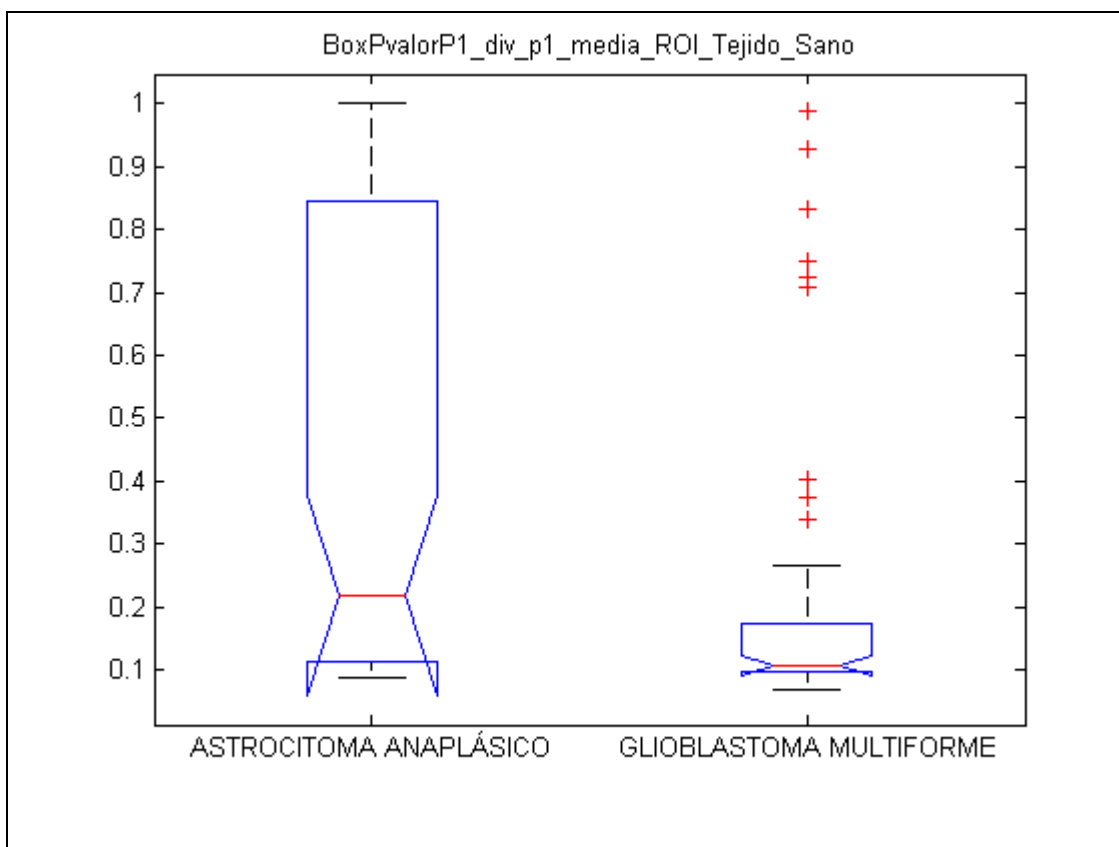


Figura 40. Diagrama Box-Plot valorP1_div_p1_media_ROI_Tejido_Sano

Tab_valorP1_div_p1_media_ROI_Tejido_Sano					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.79254	1	0.79254	9.71	0.0026
Error	6.28376	77	0.08161		
Total	7.0763	78			

Tabla 32. Tabla ANOVA valorP1_div_p1_media_ROI_Tejido_Sano

6.3 valorP1_div_p1_media_ROI_Dentro_Tumor

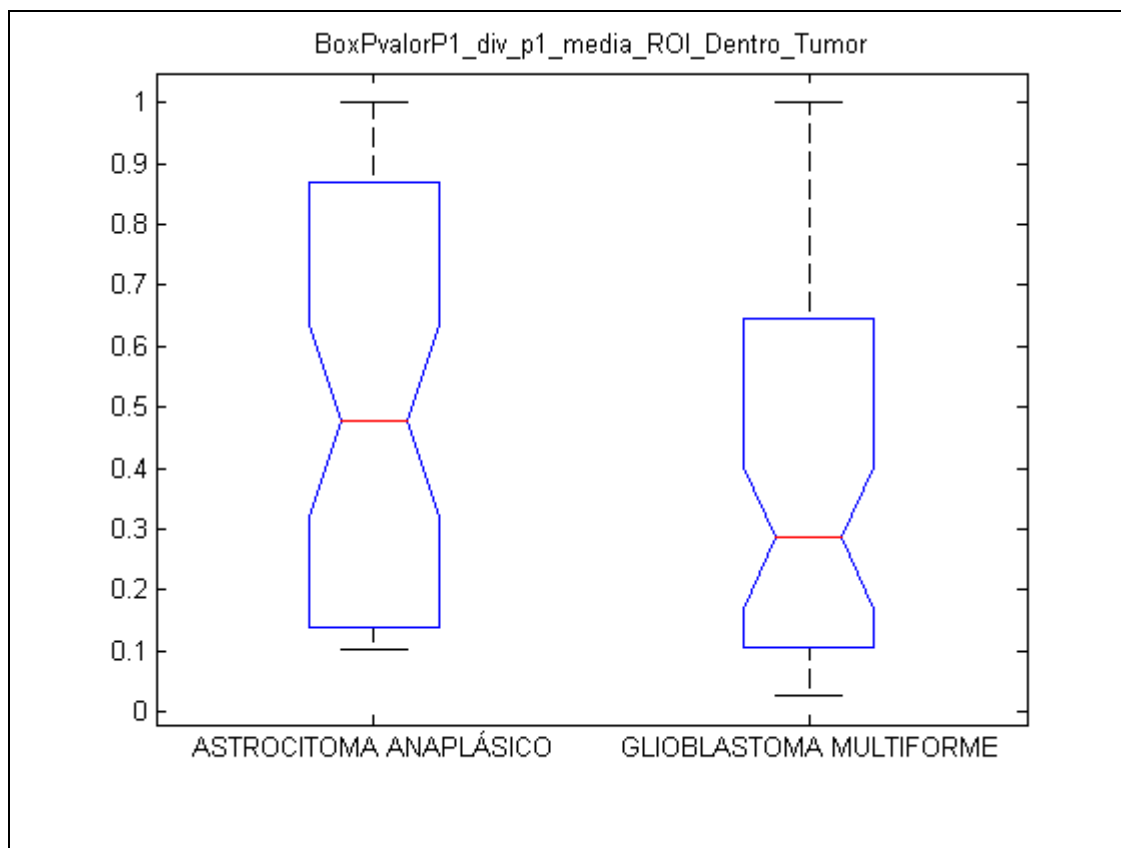


Figura 41. Diagrama Box-Plot valorP1_div_p1_media_ROI_Dentro_Tumor

Tab_valorP1_div_p1_media_ROI_Dentro_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.17456	1	0.17456	1.41	0.2381
Error	9.50665	77	0.12346		
Total	9.68121	78			

Tabla 33. Tabla ANOVA valorP1_div_p1_media_ROI_Dentro_Tumor

6.4 valorP1_div_p1_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

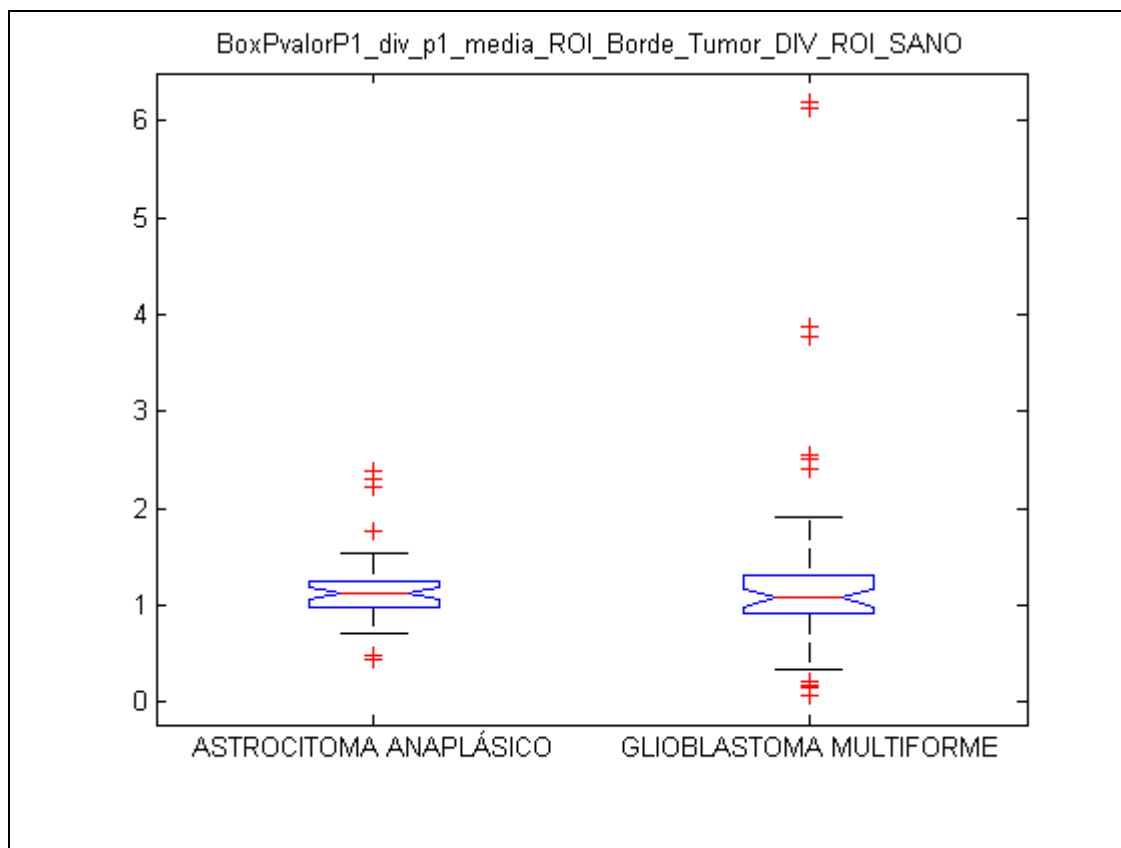


Figura 42. Diagrama Box-Plot valorP1_div_p1_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

Tab_valorP1_div_p1_media_ROI_Borde_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.3751	1	0.37513	0.35	0.5573
Error	83.1429	77	1.07978		
Total	83.518	78			

Tabla 34. Tabla ANOVA valorP1_div_p1_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

6.5 valorP1_div_p1_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

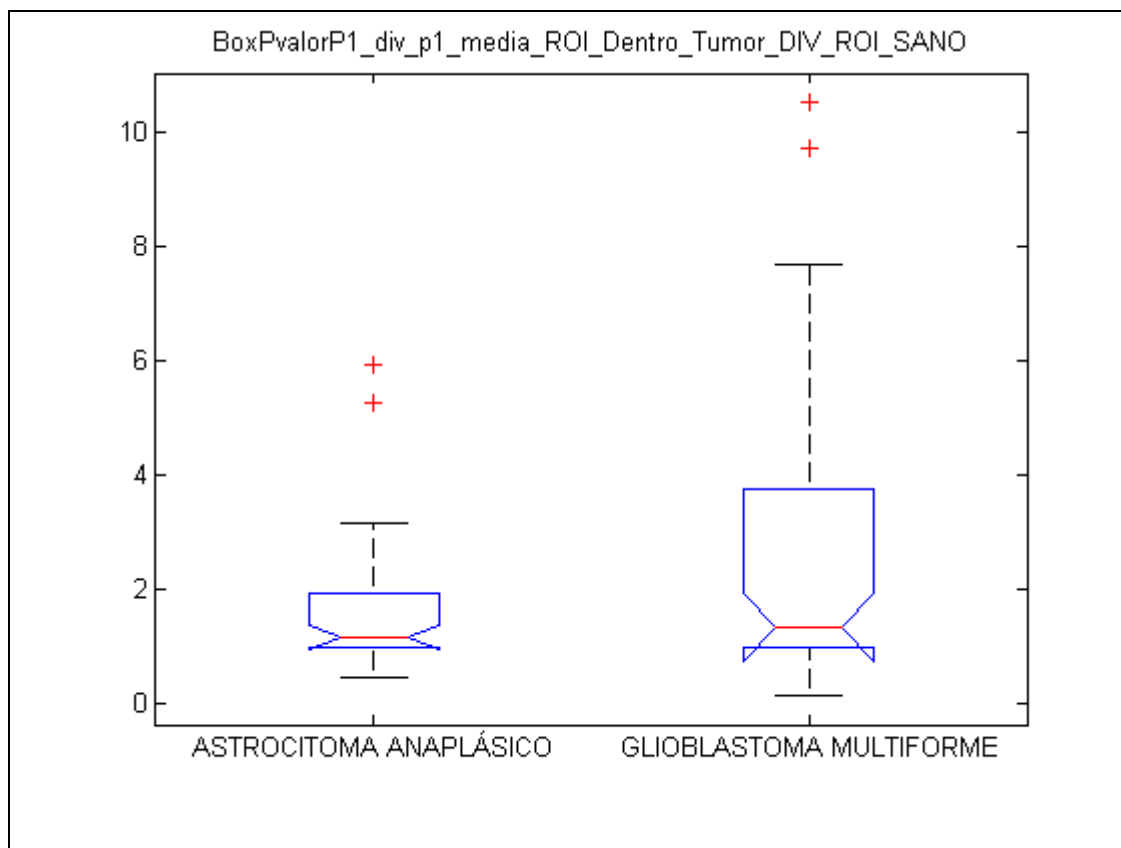


Figura 43. Diagrama Box-Plot valorP1_div_p1_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

Tab_valorP1_div_p1_media_ROI_Dentro_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	16.449	1	16.4486	3.63	0.0605
Error	349.066	77	4.5333		
Total	365.515	78			

Tabla 35. Tabla ANOVA valorP1_div_p1_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

7 ValorP2_div_p2

7.1 valorP2_div_p2_media_ROI_Borde_Tumor

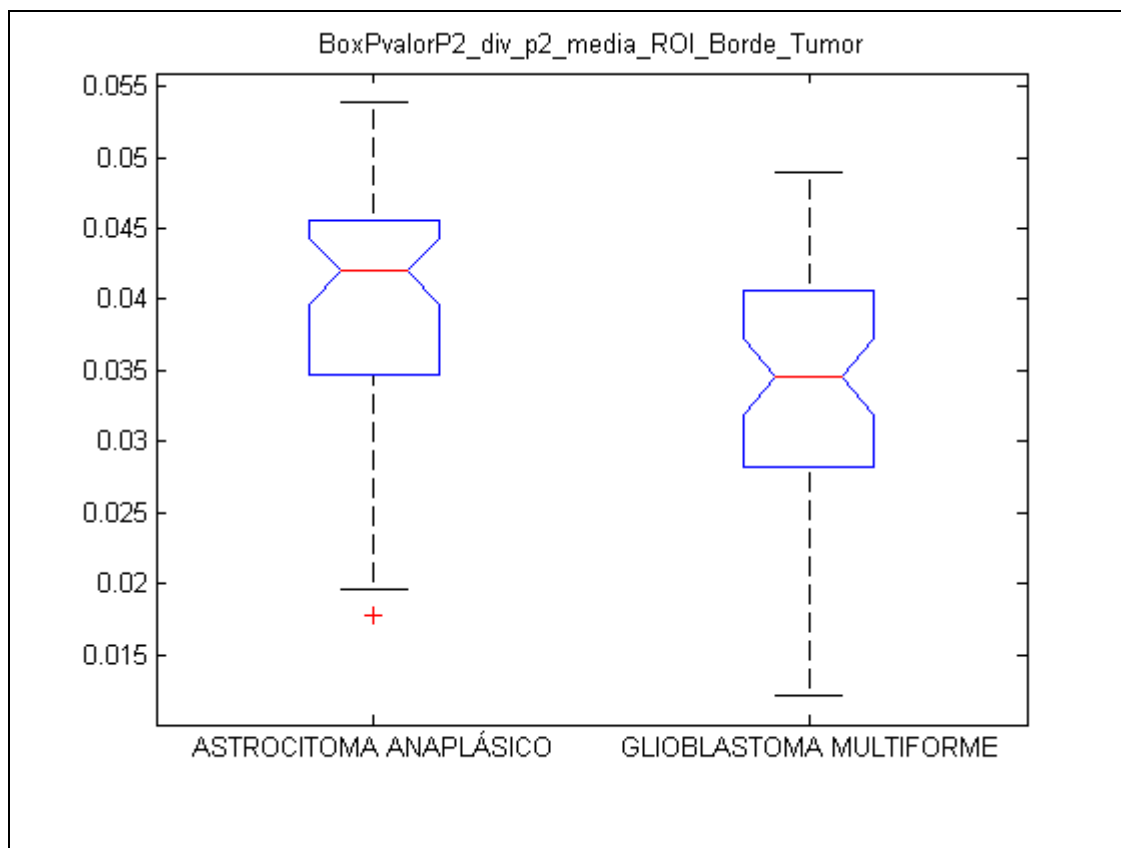


Figura 44. Diagrama Box-Plot valorP2_div_p2_media_ROI_Borde_Tumor

Tab_valorP2_div_p2_media_ROI_Borde_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.00065	1	0.00065	7.06	0.0096
Error	0.0071	77	0.00009		
Total	0.00775	78			

Tabla 36. Tabla ANOVA valorP2_div_p2_media_ROI_Borde_Tumor

7.2 valorP2_div_p2_media_ROI_Tejido_Sano

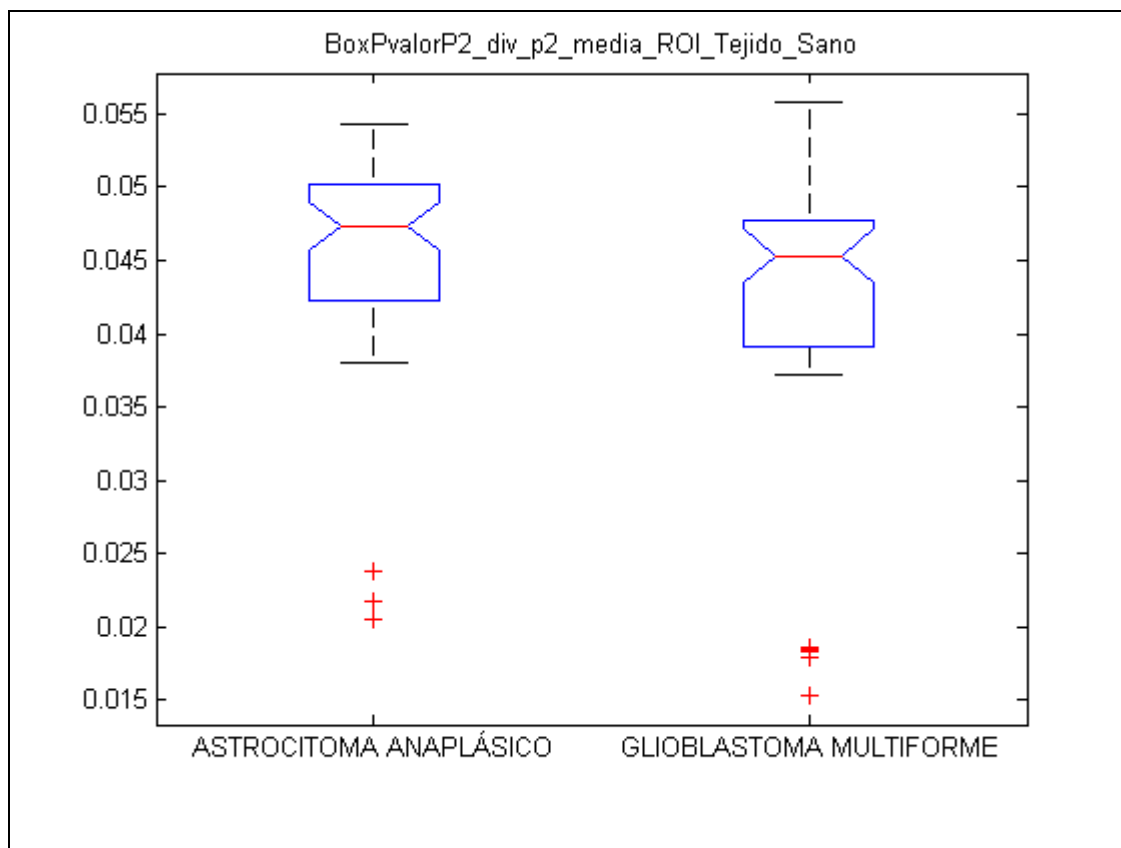


Figura 45. Diagrama Box-Plot valorP2_div_p2_media_ROI_Tejido_Sano

Tab_valorP2_div_p2_media_ROI_Tejido_Sano					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.00007	1	7.34232e-005	0.77	0.3816
Error	0.0073	77	9.48011e-005		
Total	0.00737	78			

Tabla 37. Tabla ANOVA valorP2_div_p2_media_ROI_Tejido_Sano

7.3 valorP2_div_p2_media_ROI_Dentro_Tumor

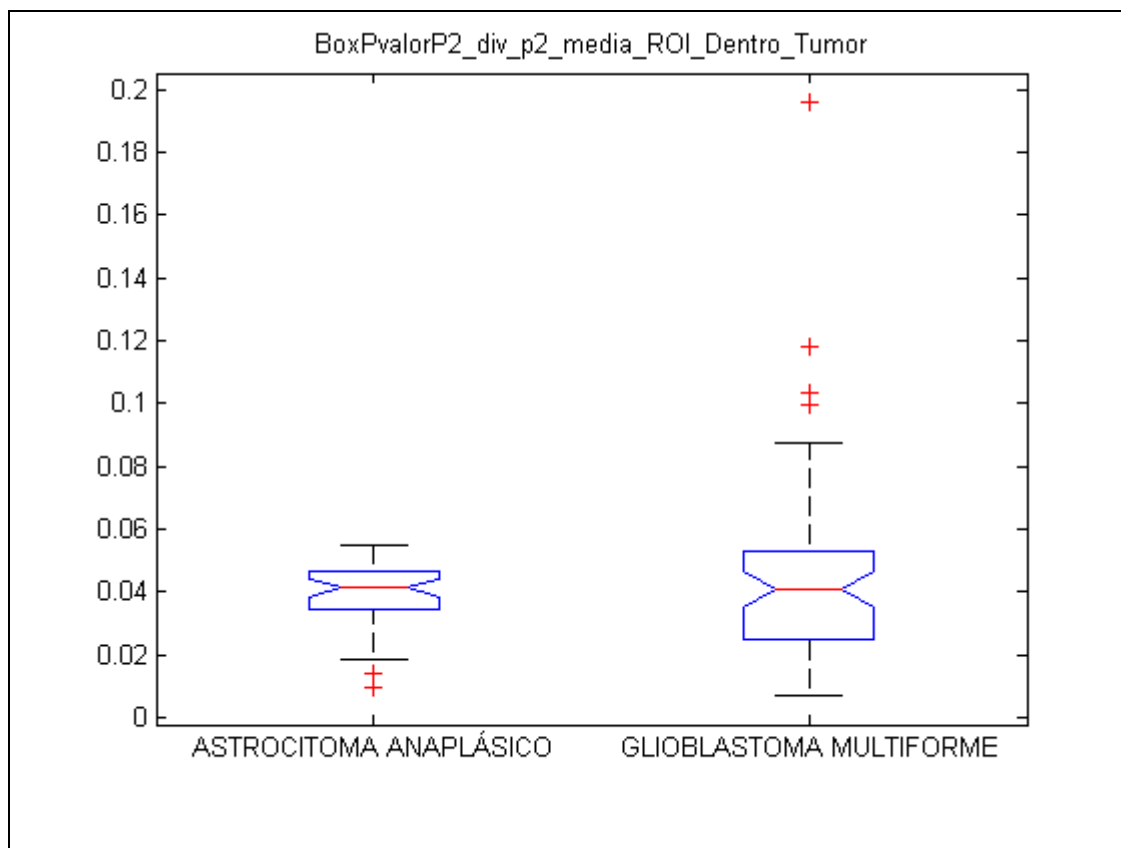


Figura 46. Diagrama Box-Plot valorP2_div_p2_media_ROI_Dentro_Tumor

Tab_valorP2_div_p2_media_ROI_Dentro_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.00073	1	0.00073	1.01	0.3191
Error	0.05617	77	0.00073		
Total	0.0569	78			

Tabla 38. Tabla ANOVA valorP2_div_p2_media_ROI_Dentro_Tumor

7.4 valorP2_div_p2_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

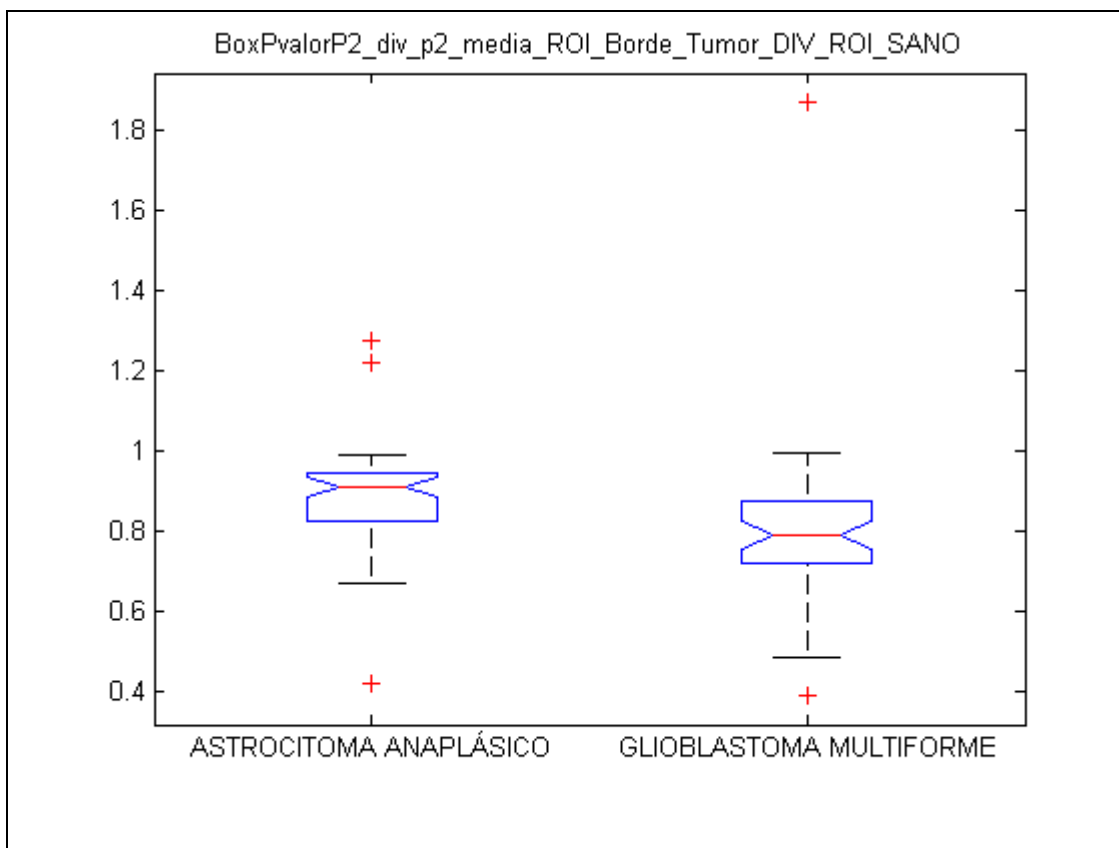


Figura 47. Diagrama Box-Plot valorP2_div_p2_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

Tab_valorP2_div_p2_media_ROI_Borde_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.16332	1	0.16332	4.67	0.0338
Error	2.69299	77	0.03497		
Total	2.85632	78			

Tabla 39. Tabla ANOVA valorP2_div_p2_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

7.5 valorP2_div_p2_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

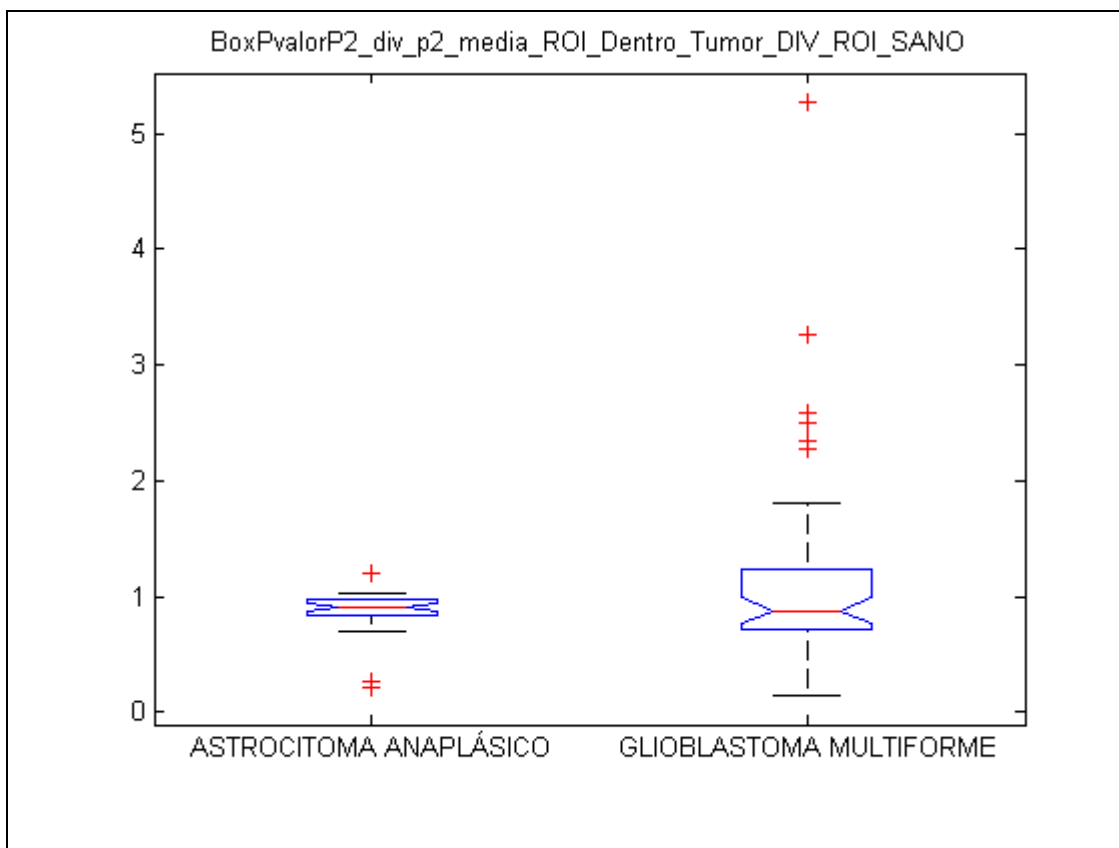


Figura 48. Diagrama Box-Plot valorP2_div_p2_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

Tab_valorP2_div_p2_media_ROI_Dentro_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	1.0489	1	1.04894	2.09	0.1526
Error	38.6959	77	0.50254		
Total	39.7448	78			

Tabla 40. Tabla ANOVA valorP2_div_p2_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

8 difMaxMin

8.1 difMaxMin_media_ROI_Borde_Tumor

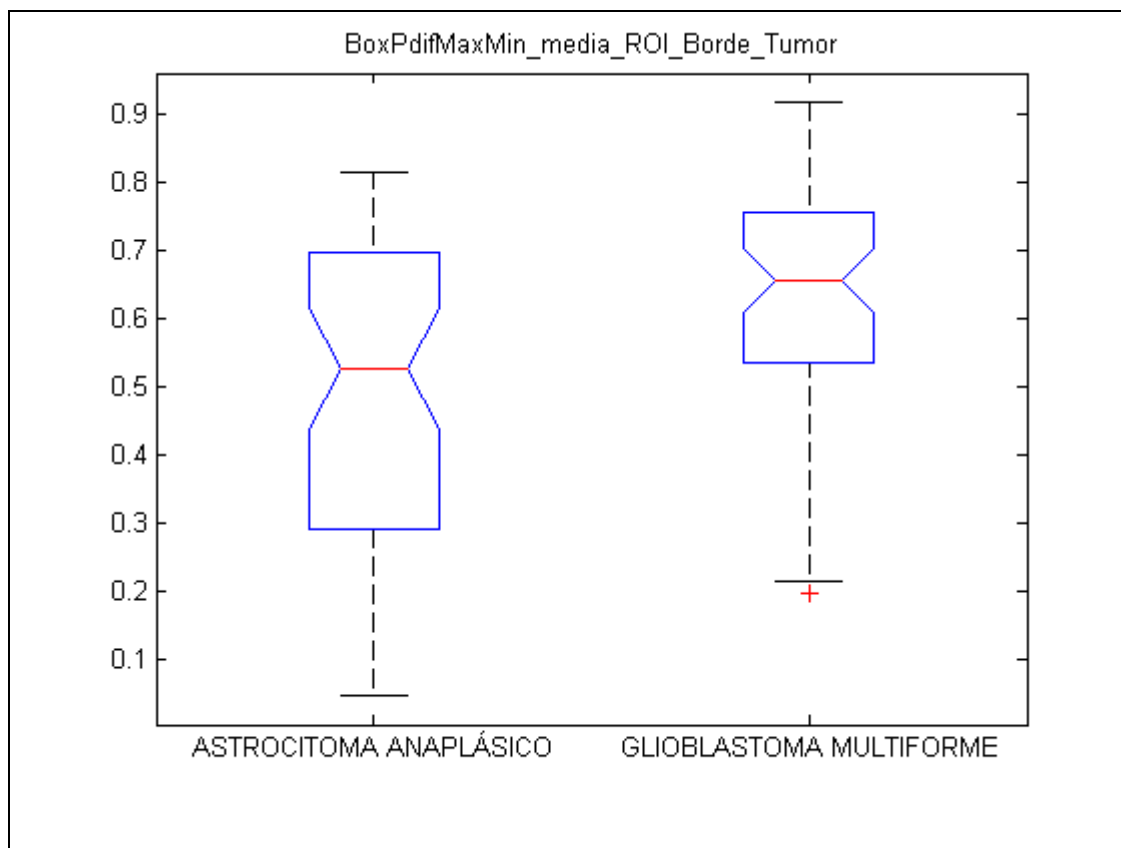


Figura 49. Diagrama Box-Plot difMaxMin_media_ROI_Borde_Tumor

Tab_difMaxMin_media_ROI_Borde_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.34489	1	0.34489	8.26	0.0052
Error	3.2155	77	0.04176		
Total	3.56039	78			

Tabla 41. Tabla ANOVA difMaxMin_media_ROI_Borde_Tumor

8.2 difMaxMin_media_ROI_Tejido_Sano

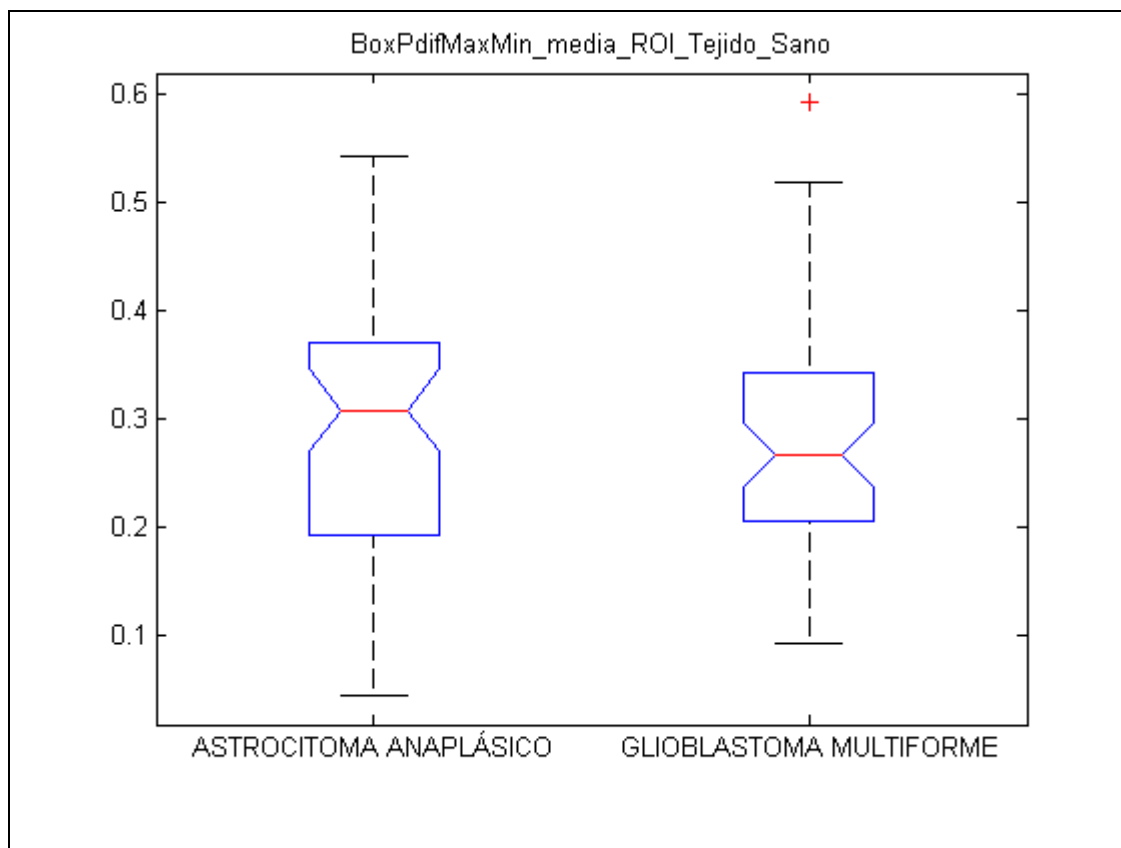


Figura 50. Diagrama Box-Plot difMaxMin_media_ROI_Tejido_Sano

Tab_difMaxMin_media_ROI_Tejido_Sano					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.00016	1	0.00016	0.01	0.9154
Error	1.07667	77	0.01398		
Total	1.07683	78			

Tabla 42. Tabla ANOVA difMaxMin_media_ROI_Tejido_Sano

8.3 difMaxMin_media_ROI_Dentro_Tumor

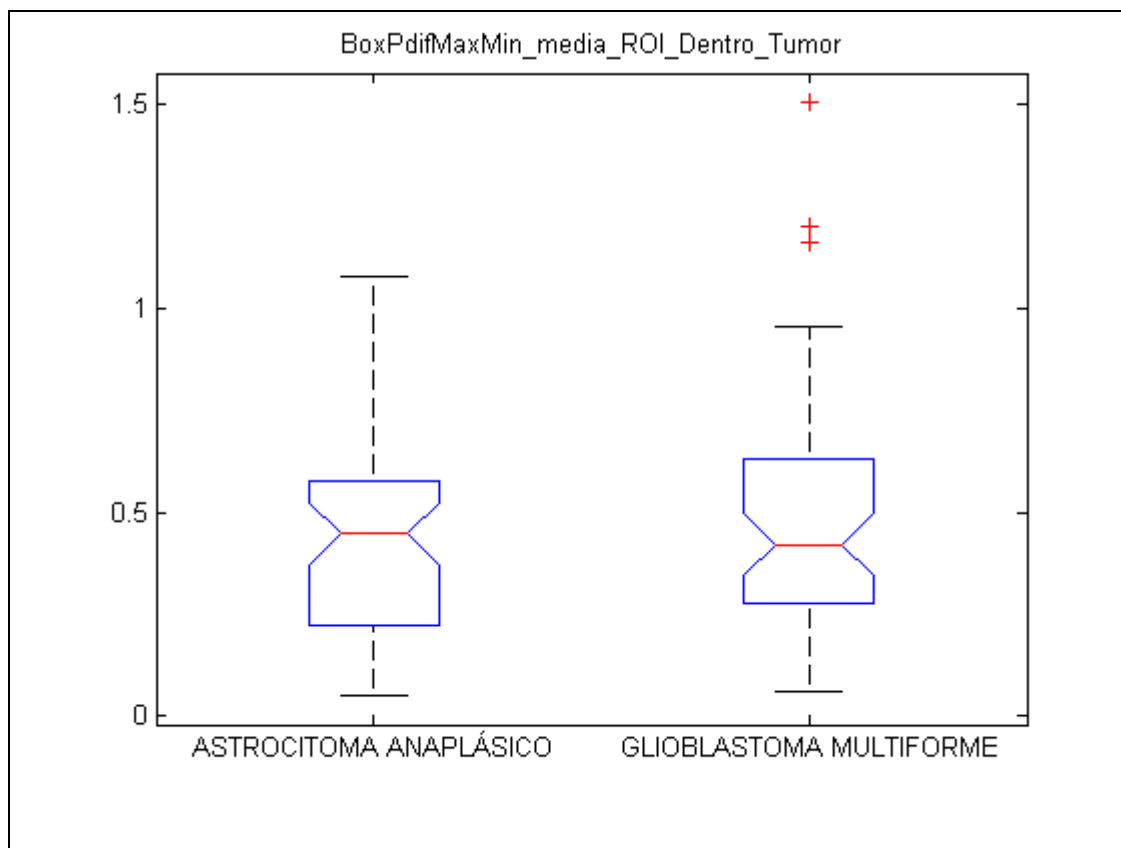


Figura 51. Diagrama Box-Plot difMaxMin_media_ROI_Dentro_Tumor

Tab_difMaxMin_media_ROI_Dentro_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.02439	1	0.02439	0.29	0.5928
Error	6.51258	77	0.08458		
Total	6.53698	78			

Tabla 43. Tabla ANOVA difMaxMin_media_ROI_Dentro_Tumor

8.4 difMaxMin_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

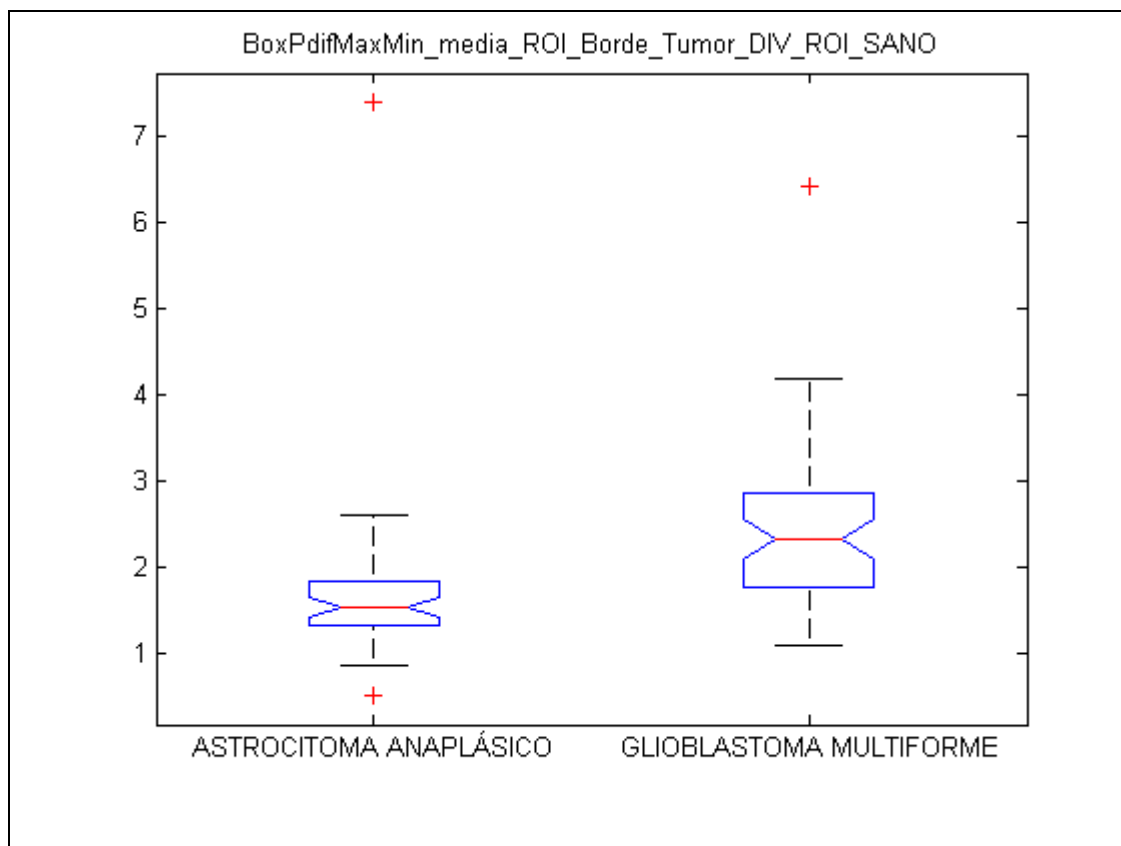


Figura 52. Diagrama Box-Plot difMaxMin_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

Tab_difMaxMin_media_ROI_Borde_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	6.6477	1	6.64775	6.26	0.0145
Error	81.8162	77	1.06255		
Total	88.4639	78			

Tabla 44. Tabla ANOVA difMaxMin_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

8.5 difMaxMin_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

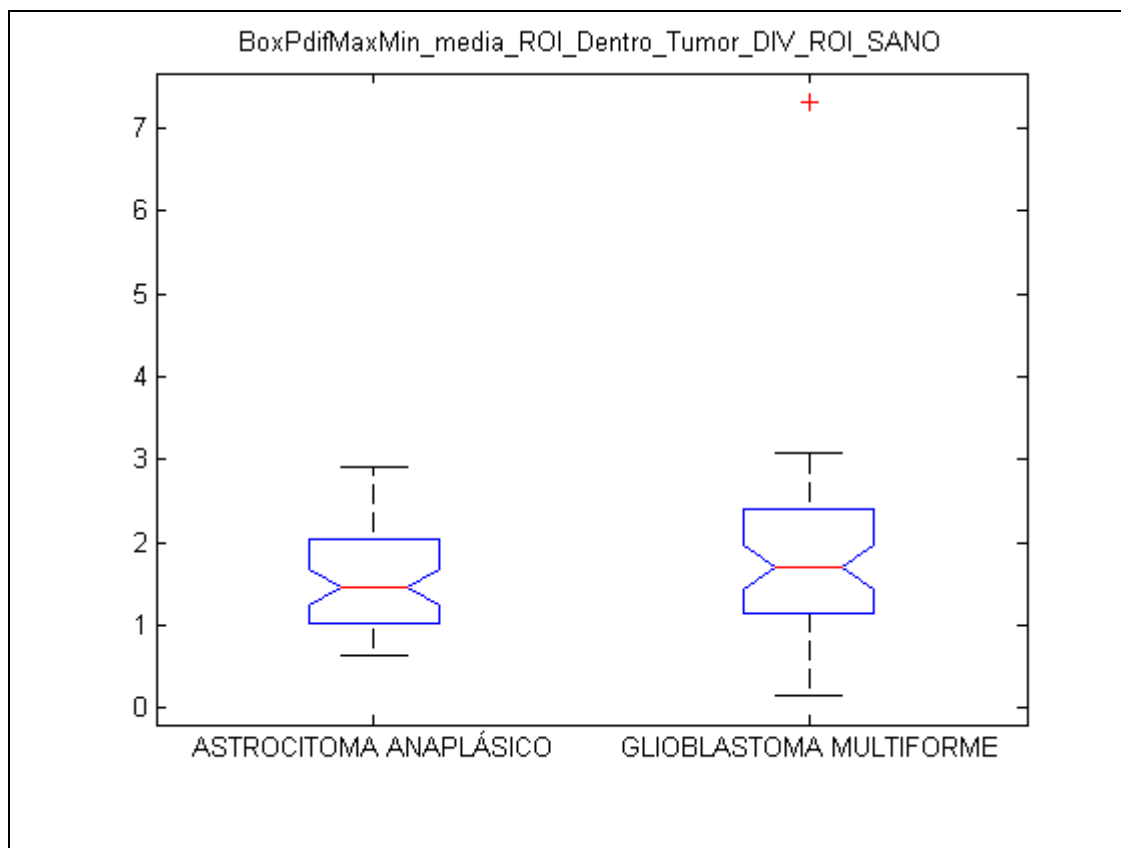


Figura 53. Diagrama Box-Plot difMaxMin_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

Tab_difMaxMin_media_ROI_Dentro_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.9471	1	0.94712	1.03	0.3143
Error	71.0923	77	0.92328		
Total	72.0395	78			

Tabla 45. Tabla ANOVA difMaxMin_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

9 TimeToPeak

9.1 timeToPeak_media_ROI_Borde_Tumor

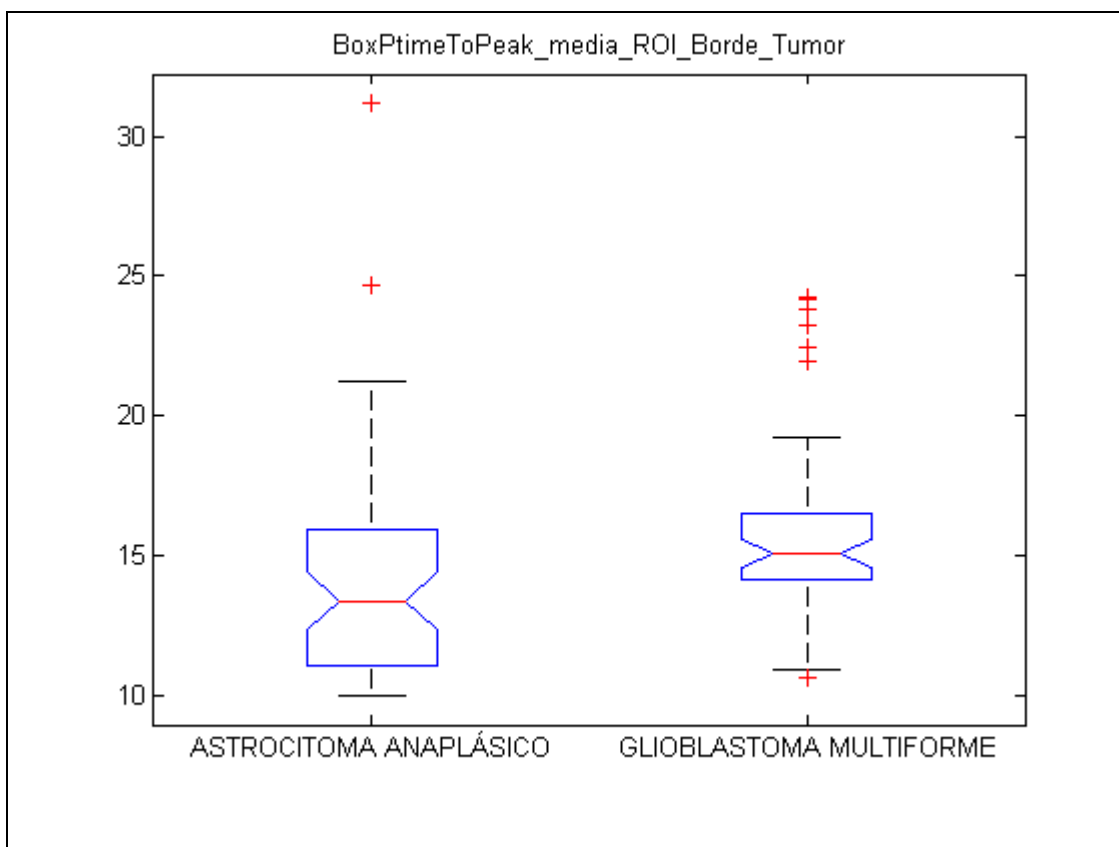


Figura 54. Diagrama Box-Plot timeToPeak_media_ROI_Borde_Tumor

Tab_timeToPeak_media_ROI_Borde_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	34.24	1	34.2386	2.33	0.1308
Error	1130.37	77	14.6801		
Total	1164.61	78			

Tabla 46. Tabla ANOVA timeToPeak_media_ROI_Borde_Tumor

9.2 timeToPeak_media_ROI_Tejido_Sano

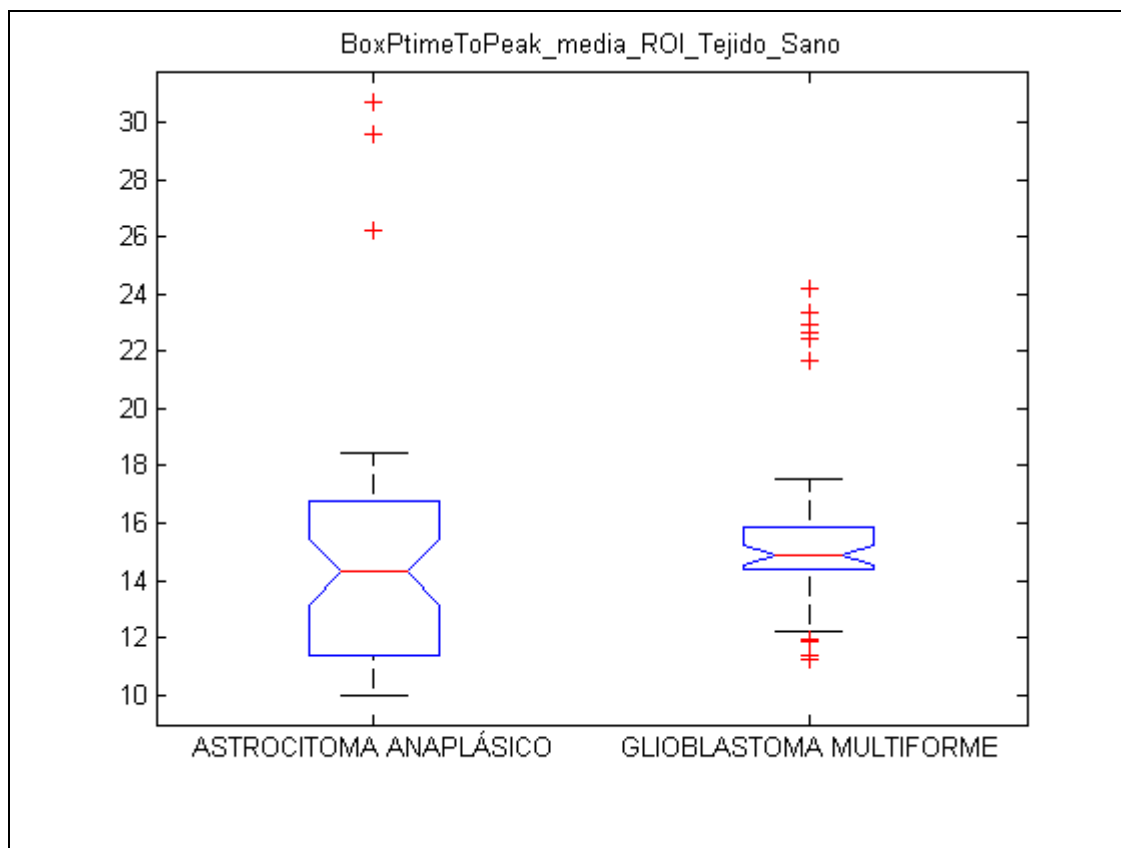


Figura 55. Diagrama Box-Plot timeToPeak_media_ROI_Tejido_Sano

Tab_timeToPeak_media_ROI_Tejido_Sano					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	1.91	1	1.9112	0.12	0.7305
Error	1231.04	77	15.9876		
Total	1232.95	78			

Tabla 47. Tabla ANOVA timeToPeak_media_ROI_Tejido_Sano

9.3 timeToPeak_media_ROI_Dentro_Tumor

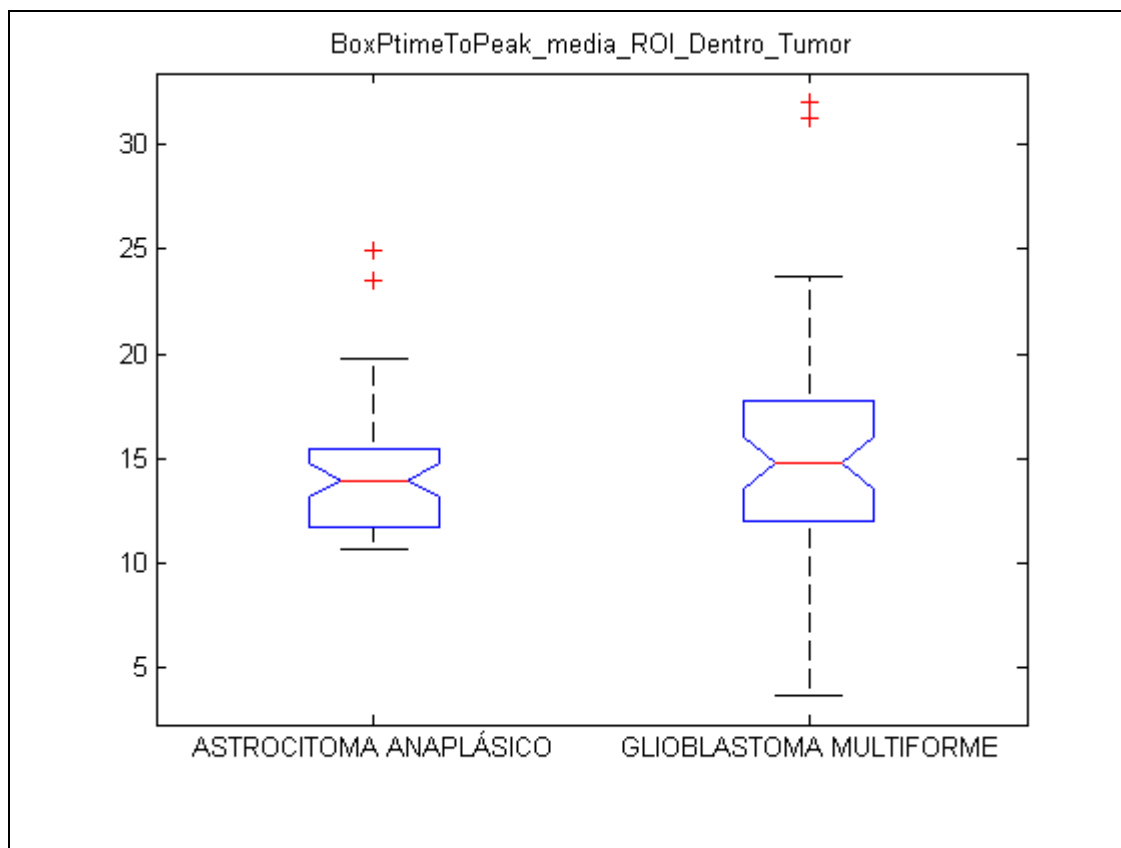


Figura 56. Diagrama Box-Plot timeToPeak_media_ROI_Dentro_Tumor

Tab_timeToPeak_media_ROI_Dentro_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F

Groups	6.98	1	6.9763	0.27	0.6019
Error	1958.11	77	25.4299		
Total	1965.08	78			

Tabla 48. Tabla ANOVA timeToPeak_media_ROI_Dentro_Tumor

9.4 timeToPeak_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

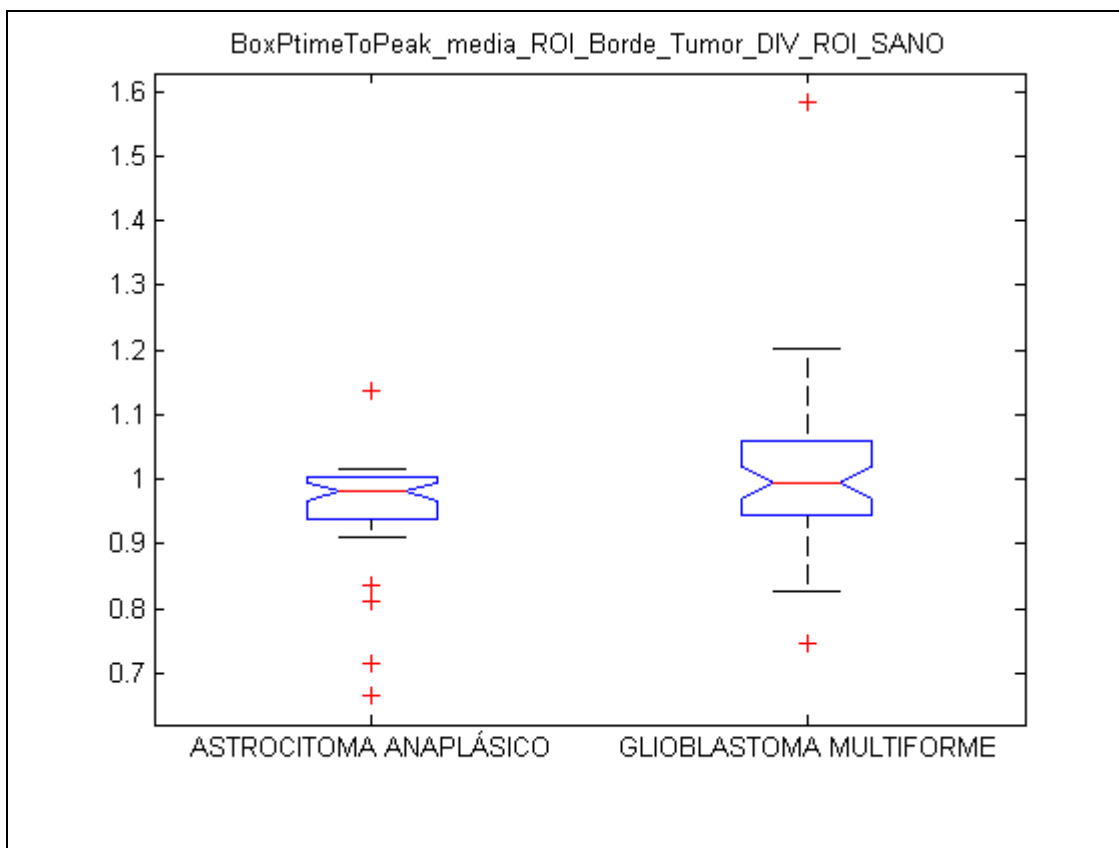


Figura 57. Diagrama Box-Plot timeToPeak_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

Tab_timeToPeak_media_ROI_Borde_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.05746	1	0.05746	4.66	0.034
Error	0.94934	77	0.01233		
Total	1.0068	78			

Tabla 49. Tabla ANOVA timeToPeak_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

9.5 timeToPeak_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

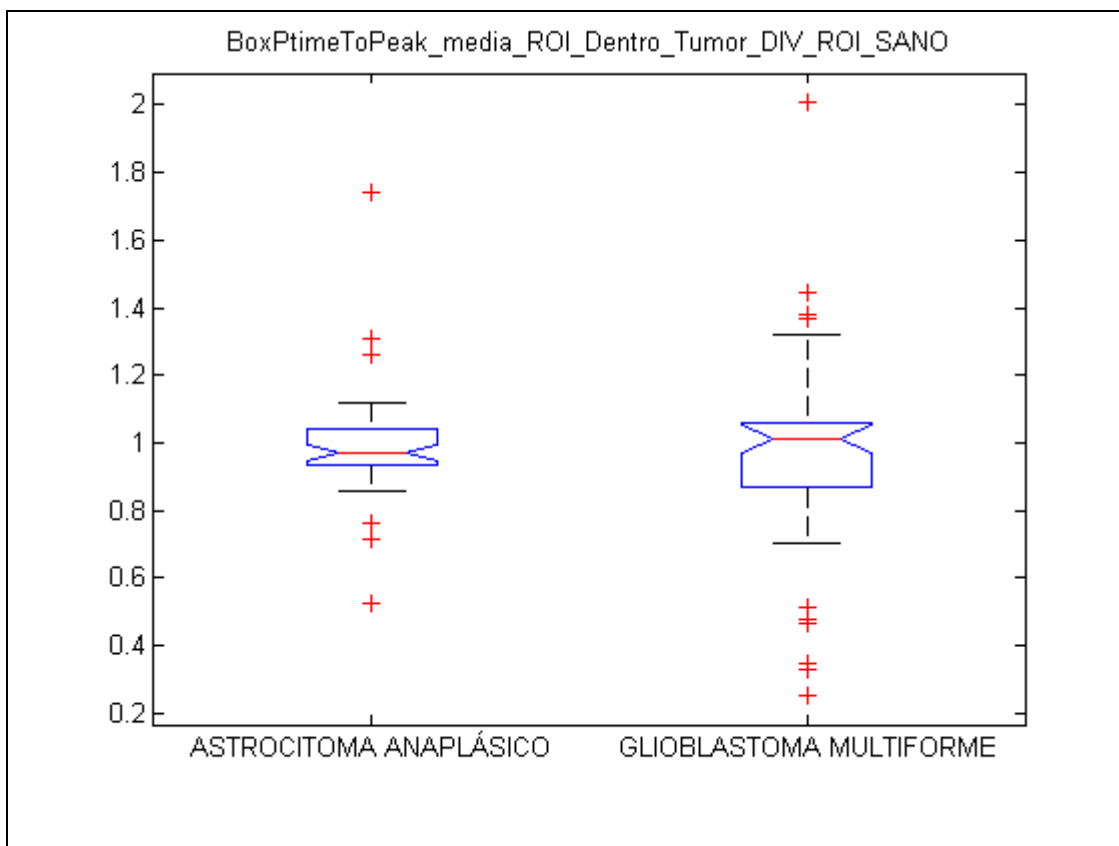


Figura 58. Diagrama Box-Plot timeToPeak_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

Tab_timeToPeak_media_ROI_Dentro_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.01351	1	0.01351	0.19	0.6655
Error	5.52185	77	0.07171		
Total	5.53536	78			

Tabla 50. Tabla ANOVA timeToPeak_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

10 areaUnderCurve

10.1 areaUnderCurve_media_ROI_Borde_Tumor

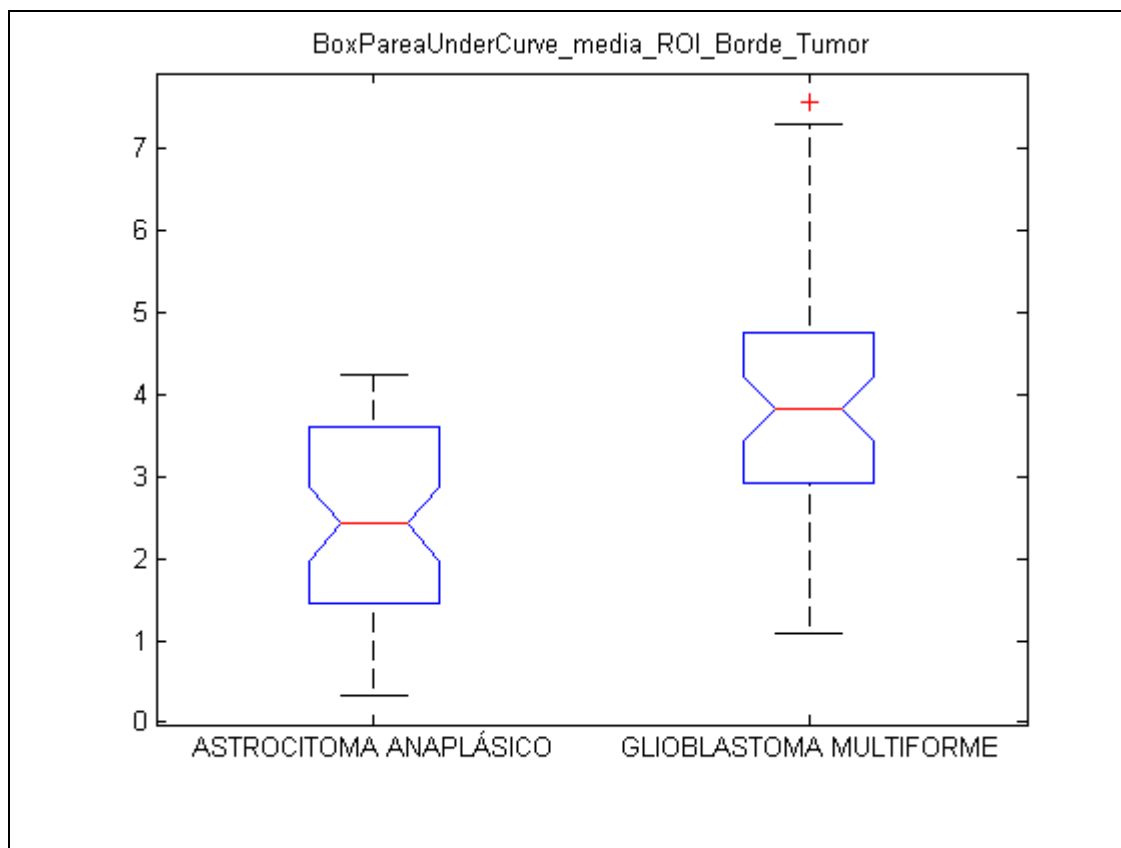


Figura 59. Diagrama Box-Plot areaUnderCurve_media_ROI_Borde_Tumor

Tab_areaUnderCurve_media_ROI_Borde_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F

Groups	33.166	1	33.1657	17	9.36439e-005
Error	150.245	77	1.9512		
Total	183.411	78			

Tabla 51. Tabla ANOVA areaUnderCurve_media_ROI_Borde_Tumor

10.2 areaUnderCurve_media_ROI_Tejido_Sano

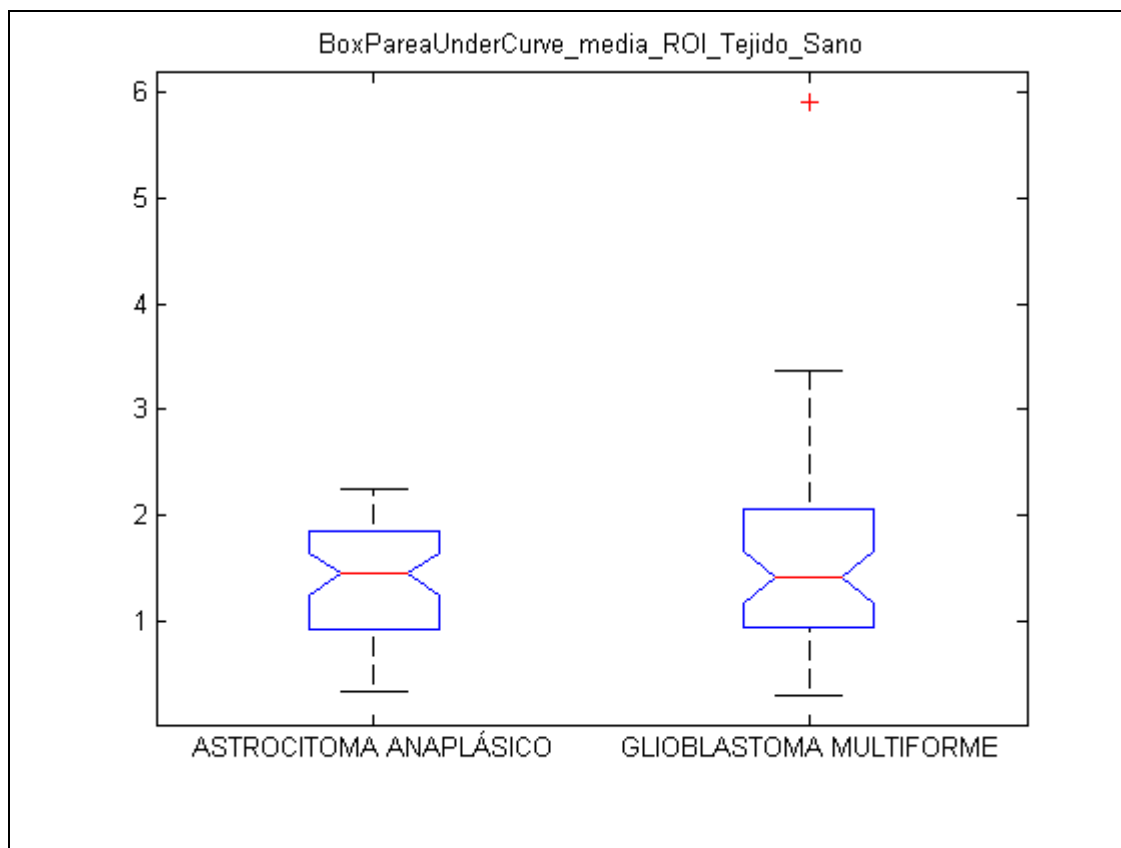


Figura 60. Diagrama Box-Plot areaUnderCurve_media_ROI_Tejido_Sano

Tab_areaUnderCurve_media_ROI_Tejido_Sano					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.949	1	0.94901	1.34	0.2501
Error	54.406	77	0.70657		
Total	55.355	78			

Tabla 52. Tabla ANOVA areaUnderCurve_media_ROI_Tejido_Sano

10.3 areaUnderCurve_media_ROI_Dentro_Tumor

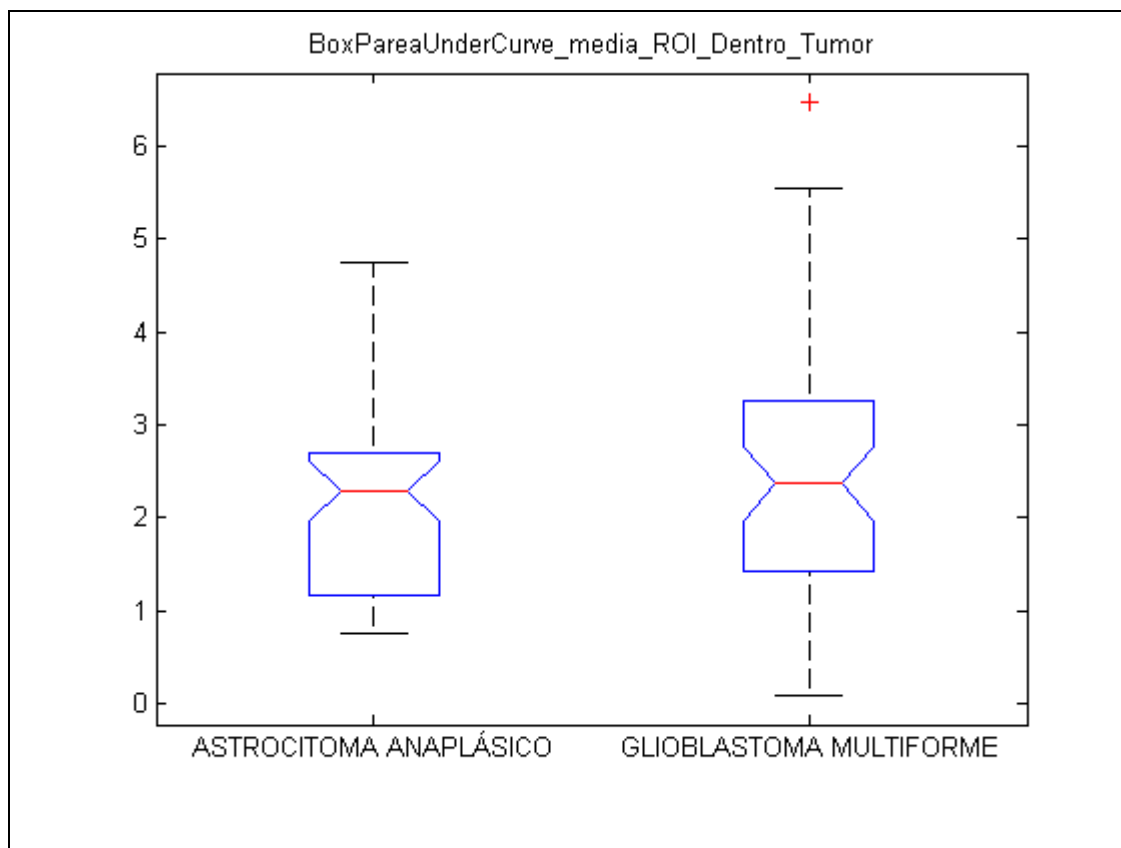


Figura 61. Diagrama Box-Plot areaUnderCurve_media_ROI_Dentro_Tumor

Tab_areaUnderCurve_media_ROI_Dentro_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F

Groups	0.787	1	0.78684	0.44	0.51
Error	138.27	77	1.79571		
Total	139.057	78			

Tabla 53. Tabla ANOVA areaUnderCurve_media_ROI_Dentro_Tumor

10.4 areaUnderCurve_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

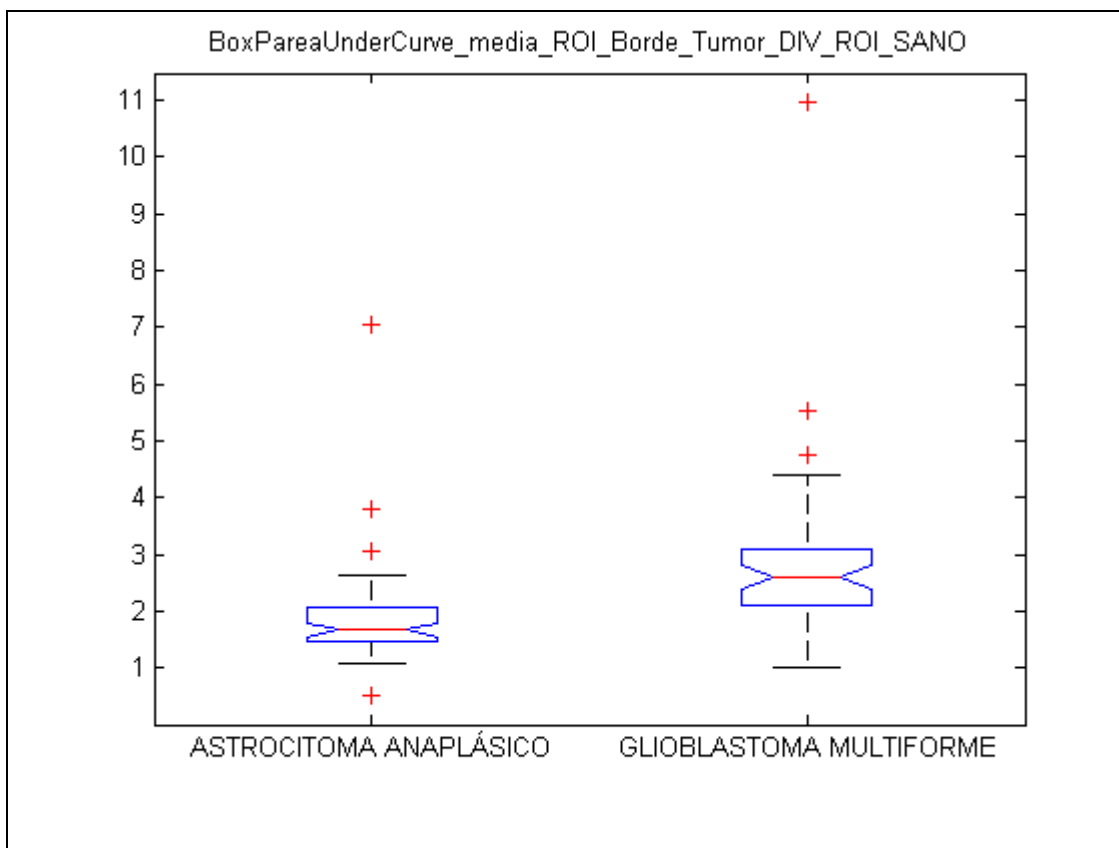


Figura 62. Diagrama Box-Plot areaUnderCurve_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

Tab_areaUnderCurve_media_ROI_Borde_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	11.671	1	11.6708	6.14	0.0154
Error	146.384	77	1.9011		
Total	158.055	78			

Tabla 54. Tabla ANOVA areaUnderCurve_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

10.5 areaUnderCurve_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

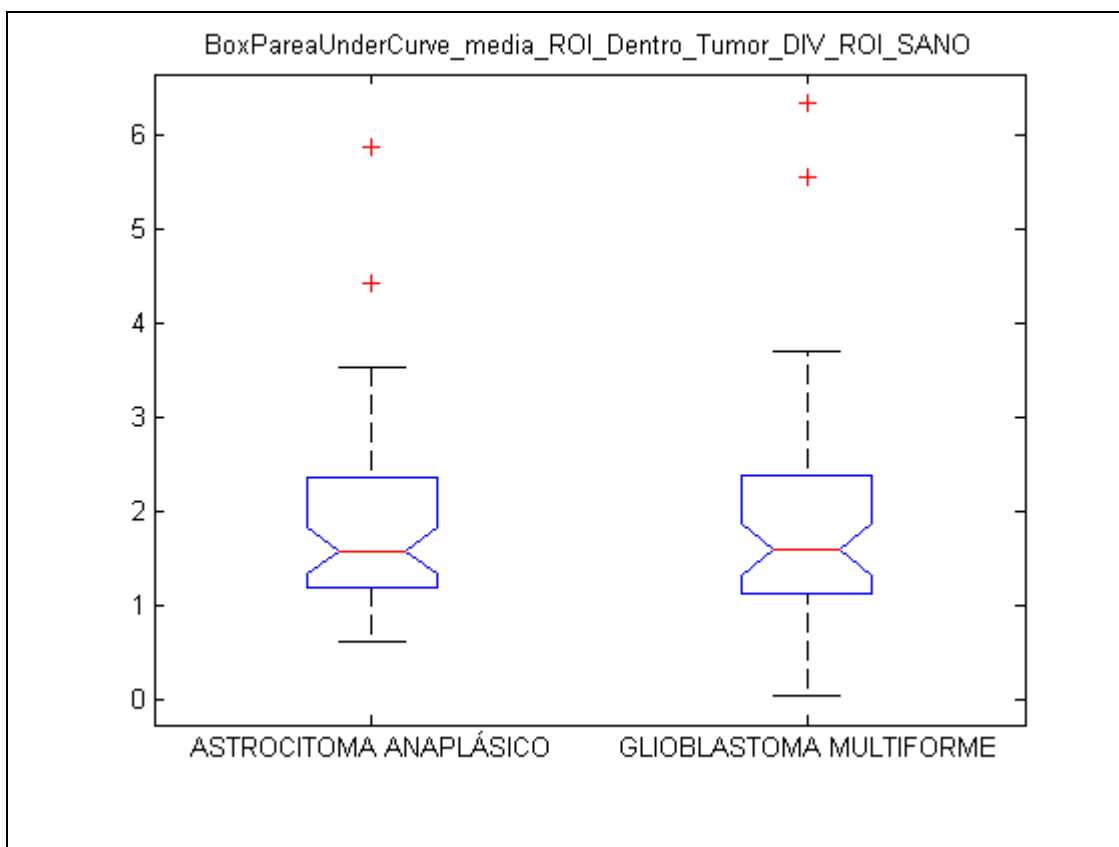


Figura 63. Diagrama Box-Plot areaUnderCurve_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

Tab_areaUnderCurve_media_ROI_Dentro_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.159	1	0.15895	0.11	0.7404
Error	110.688	77	1.43751		
Total	110.847	78			

Tabla 55. Tabla ANOVA areaUnderCurve_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

11 Pendiente

11.1 pendiente_media_ROI_Borde_Tumor

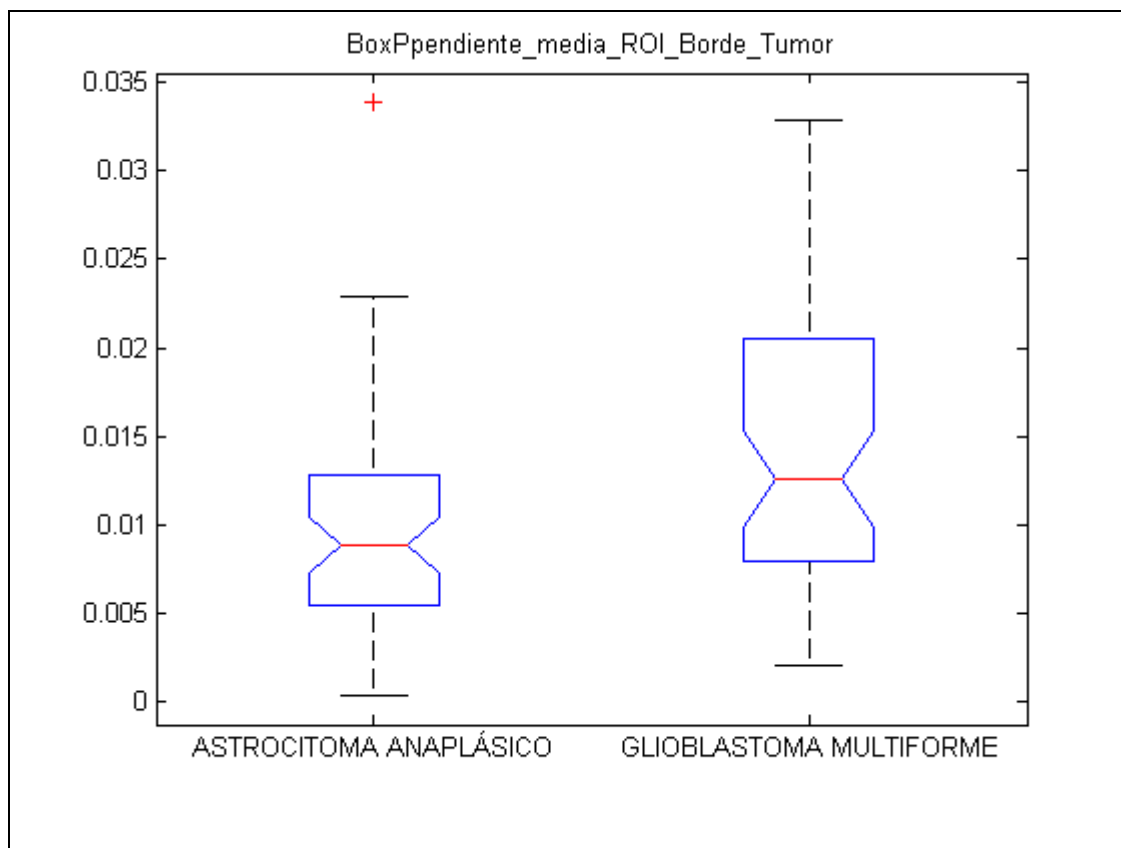


Figura 64. Diagrama Box-Plot pendiente_media_ROI_Borde_Tumor

Tab_pendiente_media_ROI_Borde_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.00027	1	0.00027	4.51	0.0369
Error	0.00467	77	0.00006		
Total	0.00495	78			

Tabla 56. Tabla ANOVA pendiente_media_ROI_Borde_Tumor

11.2 pendiente_media_ROI_Tejido_Sano

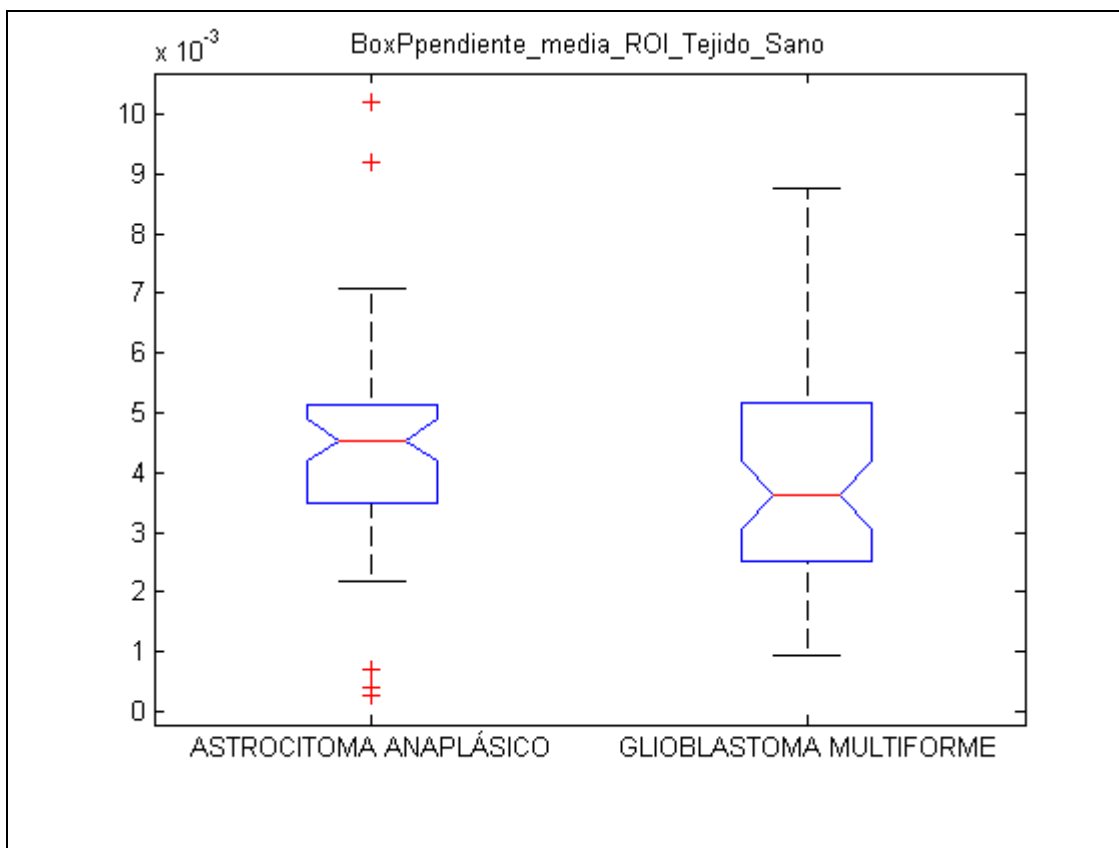


Figura 65. Diagrama Box-Plot pendiente_media_ROI_Tejido_Sano

Tab_pendiente_media_ROI_Tejido_Sano					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.00001	1	5.22622e-006	1.3	0.2582
Error	0.00031	77	4.02796e-006		
Total	0.00032	78			

Tabla 57. Tabla ANOVA pendiente_media_ROI_Tejido_Sano

11.3 pendiente_media_ROI_Dentro_Tumor

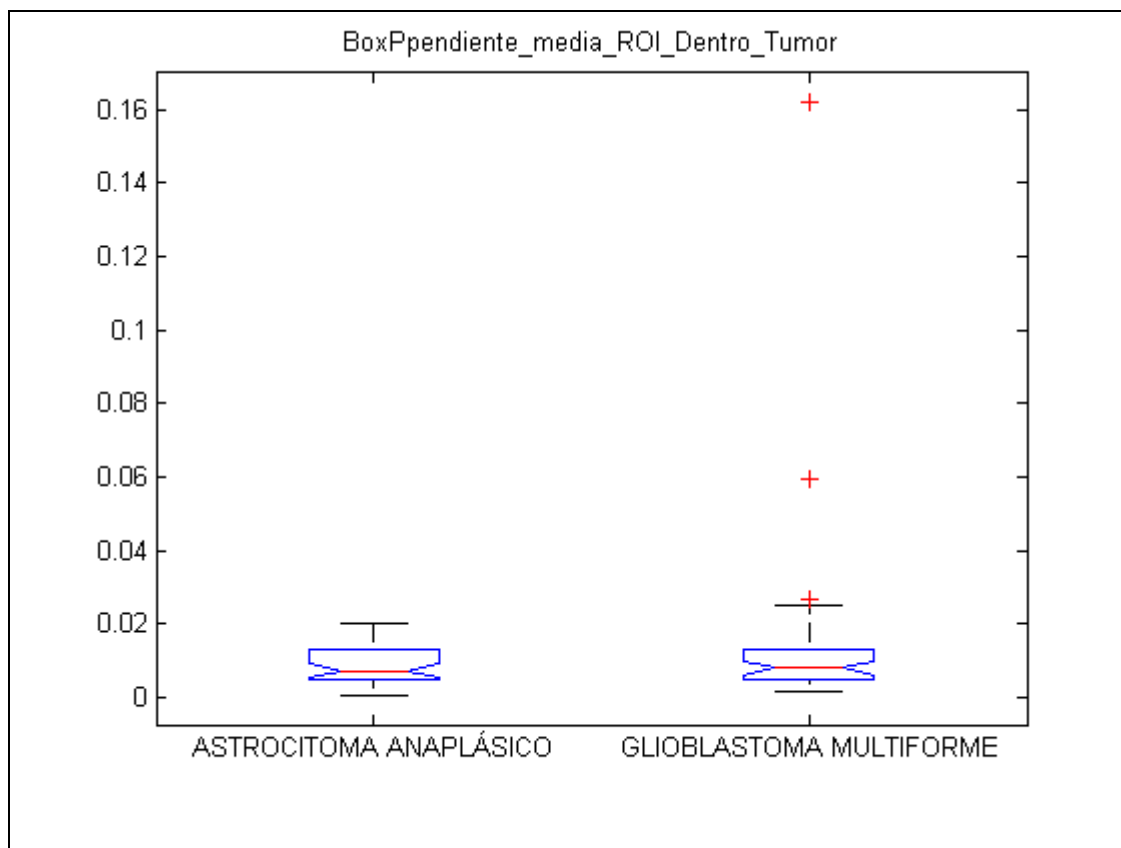


Figura 66. Diagrama Box-Plot pendiente_media_ROI_Dentro_Tumor

Tab_pendiente_media_ROI_Dentro_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.00044	1	0.00044	1.23	0.2718
Error	0.02782	77	0.00036		
Total	0.02826	78			

Tabla 58. Tabla ANOVA pendiente_media_ROI_Dentro_Tumor

11.4 pendiente_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

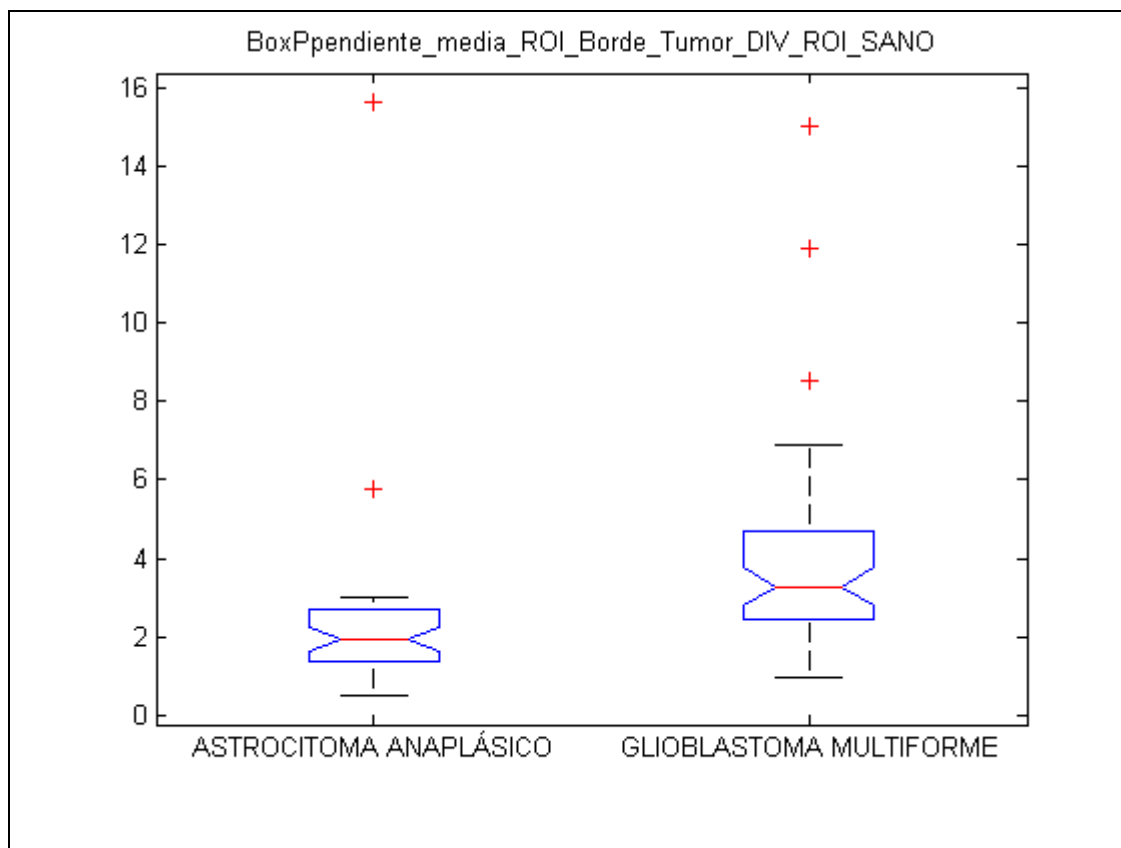


Figura 67. Diagrama Box-Plot pendiente_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

Tab_pendiente_media_ROI_Borde_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F

Groups	29.838	1	29.8379	4.35	0.0403
Error	528.067	77	6.858		
Total	557.905	78			

Tabla 59. Tabla ANOVA pendiente_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

11.5 pendiente_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

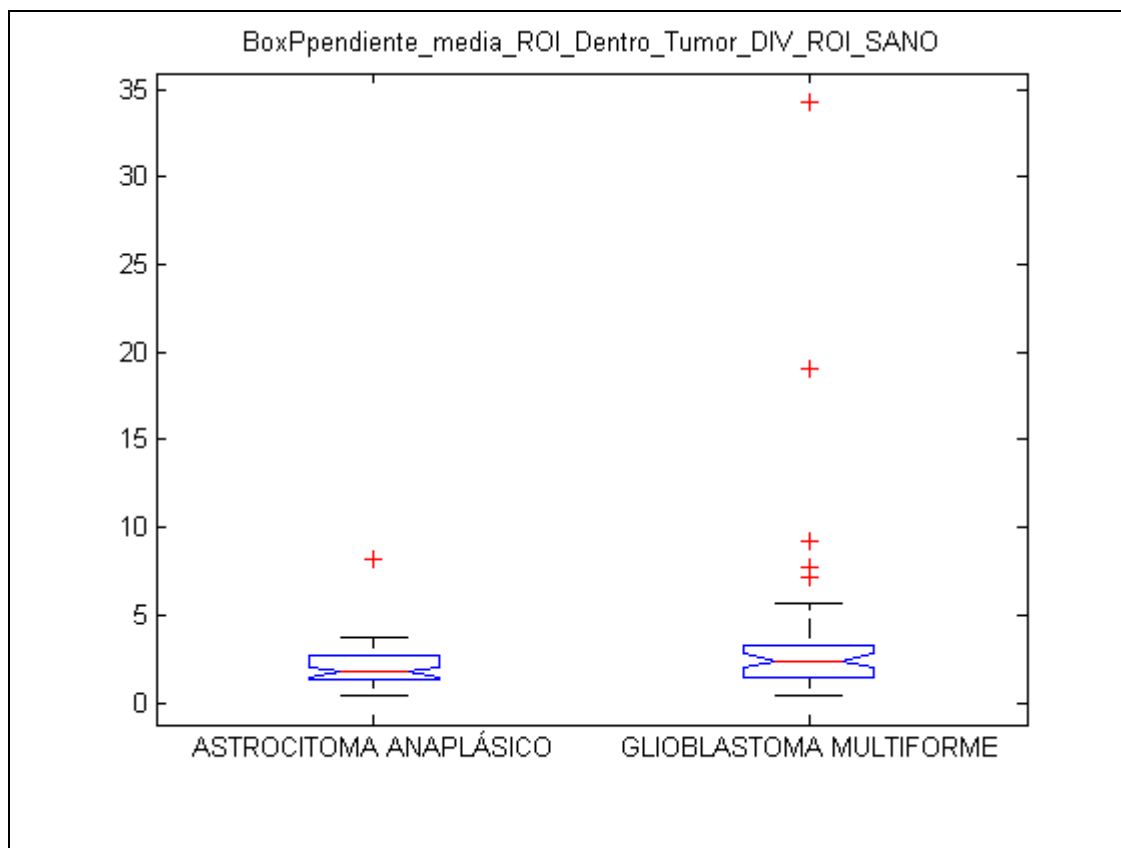


Figura 68. Diagrama Box-Plot pendiente_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

Tab_pendiente_media_ROI_Dentro_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	34.47	1	34.4651	1.84	0.1795
Error	1445.94	77	18.7785		
Total	1480.41	78			

Tabla 60. Tabla ANOVA pendiente_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

12 duracionBolo

12.1 duracionBolo_media_ROI_Borde_Tumor

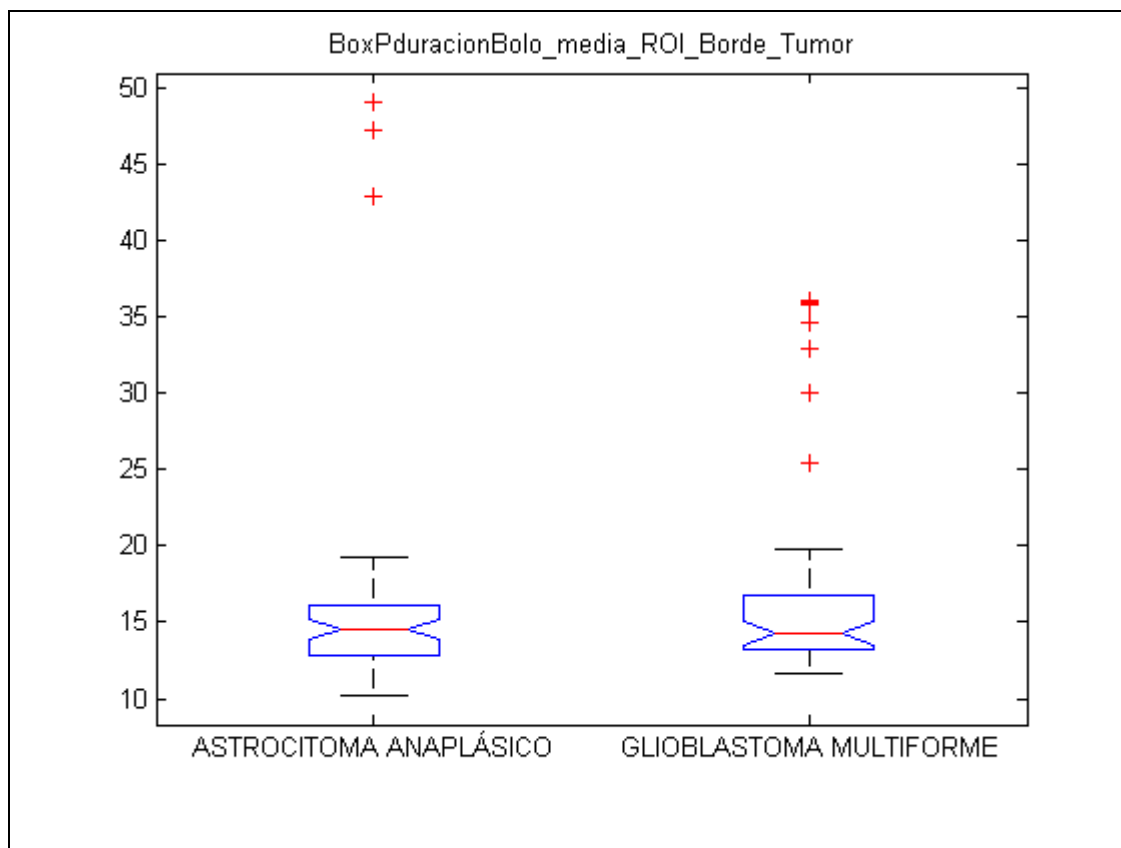


Figura 69. Diagrama Box-Plot duracionBolo_media_ROI_Borde_Tumor

Tab_duracionBolo_media_ROI_Borde_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F

Groups	15.36	1	15.362	0.21	0.6458
Error	5555.45	77	72.1487		
Total	5570.81	78			

Tabla 61. Tabla ANOVA duracionBolo_media_ROI_Borde_Tumor

12.2 duracionBolo_media_ROI_Tejido_Sano

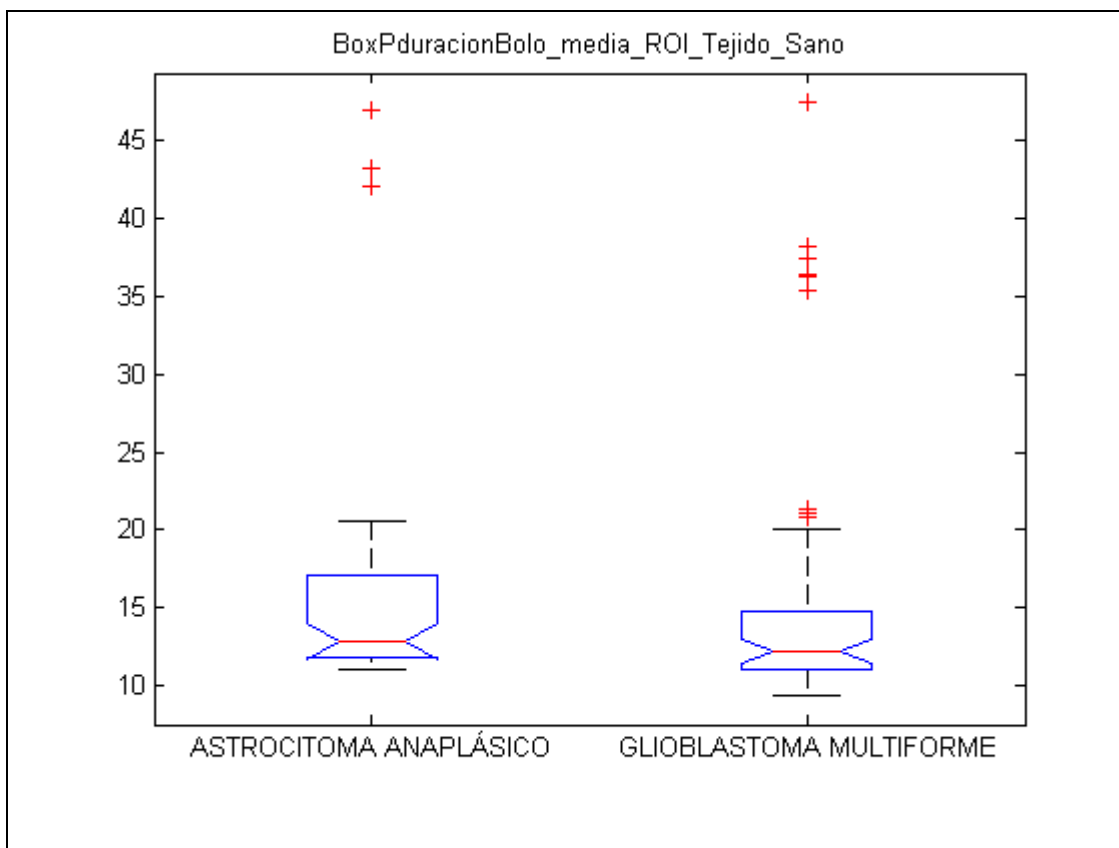


Figura 70. Diagrama Box-Plot duracionBolo_media_ROI_Tejido_Sano

Tab_duracionBolo_media_ROI_Tejido_Sano					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	46.61	1	46.6062	0.54	0.4645
Error	6640.6	77	86.2416		
Total	6687.21	78			

Tabla 62. Tabla ANOVA duracionBolo_media_ROI_Tejido_Sano

12.3 duracionBolo_media_ROI_Dentro_Tumor

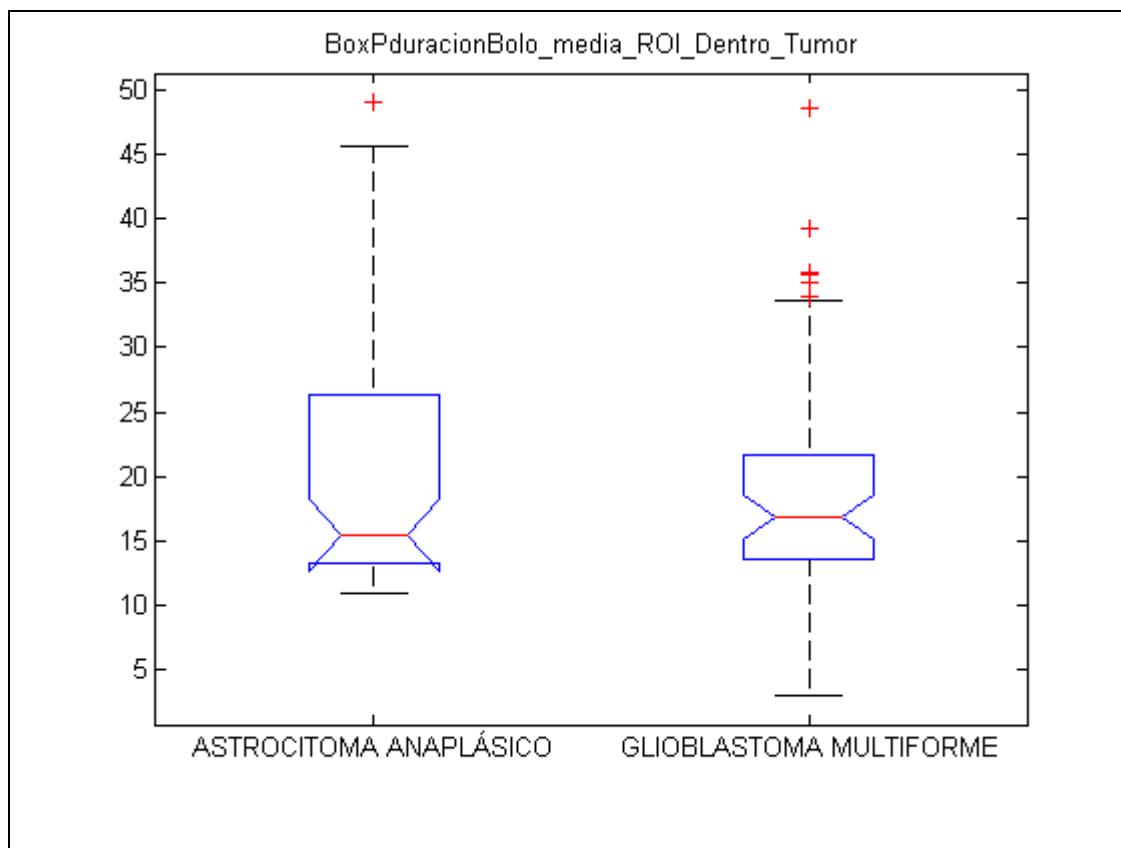


Figura 71. Diagrama Box-Plot duracionBolo_media_ROI_Dentro_Tumor

Tab_duracionBolo_media_ROI_Dentro_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	51.51	1	51.505	0.51	0.4756
Error	7715.81	77	100.205		
Total	7767.32	78			

Tabla 63. Tabla ANOVA duracionBolo_media_ROI_Dentro_Tumor

12.4 duracionBolo_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

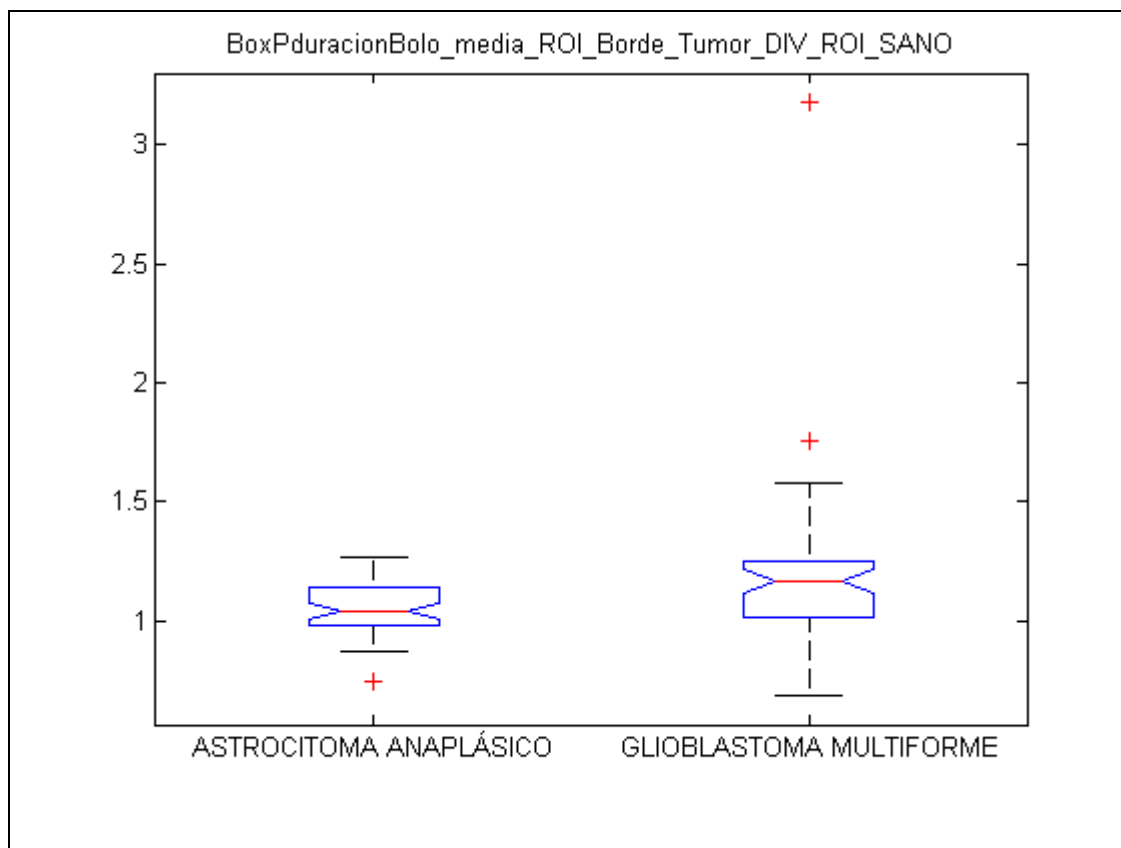


Figura 72. Diagrama Box-Plot duracionBolo_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

Tab_duracionBolo_media_ROI_Borde_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.23086	1	0.23086	2.65	0.1076
Error	6.70544	77	0.08708		
Total	6.9363	78			

Tabla 64. Tabla ANOVA duracionBolo_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

12.5 duracionBolo_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

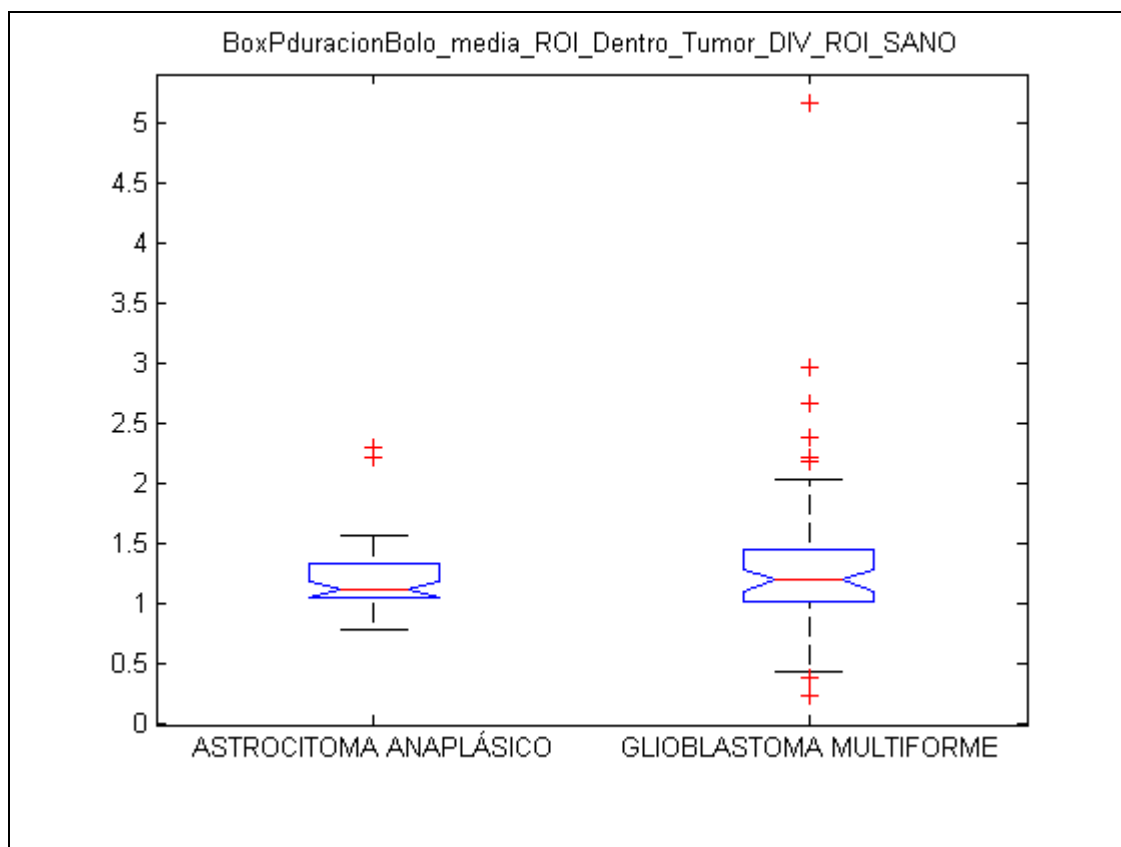


Figura 73. Diagrama Box-Plot duracionBolo_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

Tab_duracionBolo_media_ROI_Dentro_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.3588	1	0.35883	0.86	0.3568
Error	32.1445	77	0.41746		
Total	32.5033	78			

Tabla 65. Tabla ANOVA duracionBolo_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

13 diferenciaP1Max

13.1 diferenciaP1Max_media_ROI_Borde_Tumor

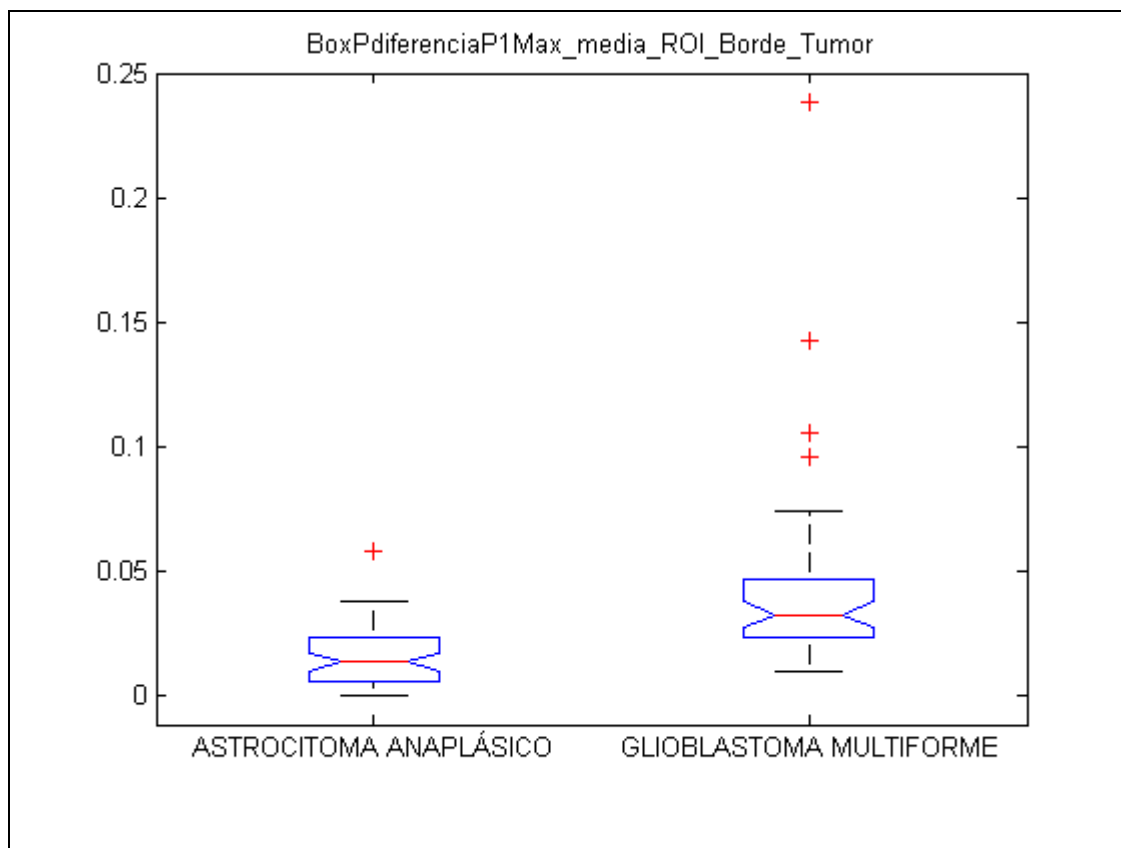


Figura 74. Diagrama Box-Plot diferenciaP1Max_media_ROI_Borde_Tumor

Tab_diferenciaP1Max_media_ROI_Borde_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.01131	1	0.01131	11.15	0.0013
Error	0.07816	77	0.00102		
Total	0.08948	78			

Tabla 66. Tabla ANOVA diferenciaP1Max_media_ROI_Borde_Tumor

13.2 diferenciaP1Max_media_ROI_Tejido_Sano

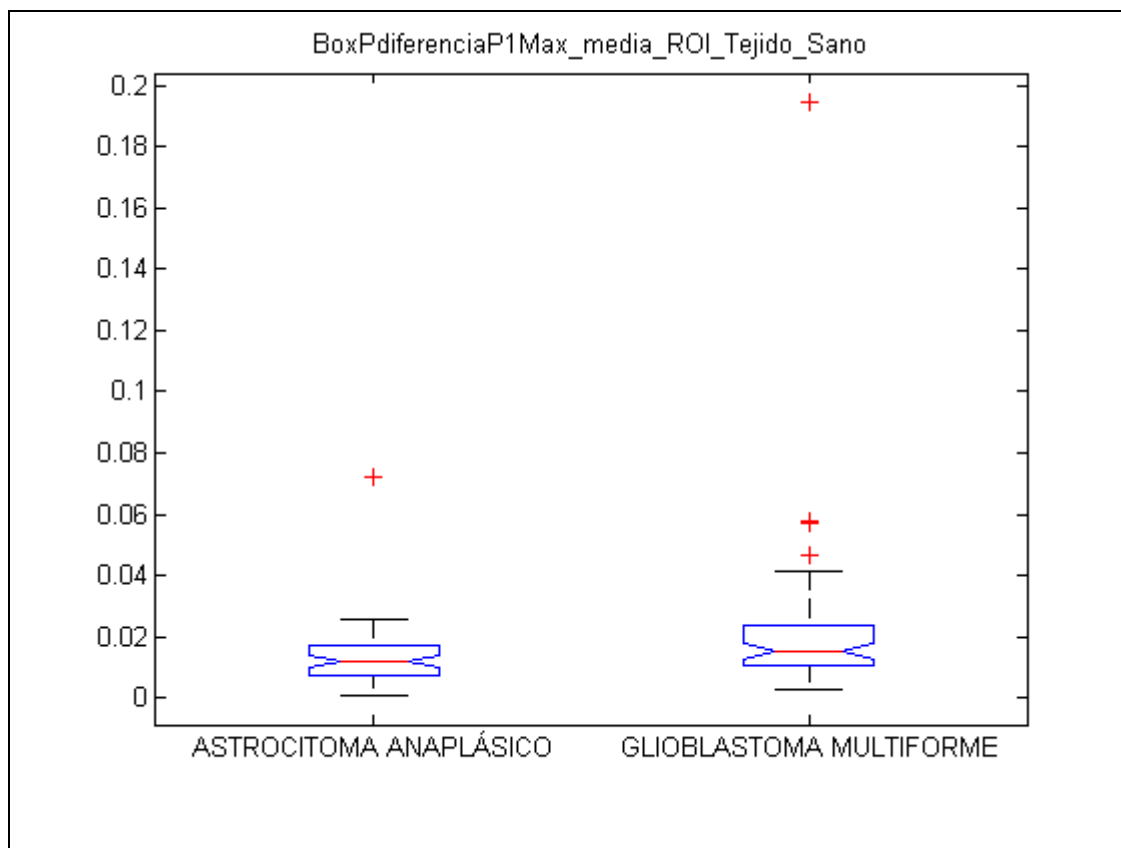


Figura 75. Diagrama Box-Plot diferenciaP1Max_media_ROI_Tejido_Sano

Tab_diferenciaP1Max_media_ROI_Tejido_Sano					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.00096	1	0.00096	1.76	0.189
Error	0.04215	77	0.00055		
Total	0.04312	78			

Tabla 67. Tabla ANOVA diferenciaP1Max_media_ROI_Tejido_Sano

13.3 diferenciaP1Max_media_ROI_Dentro_Tumor

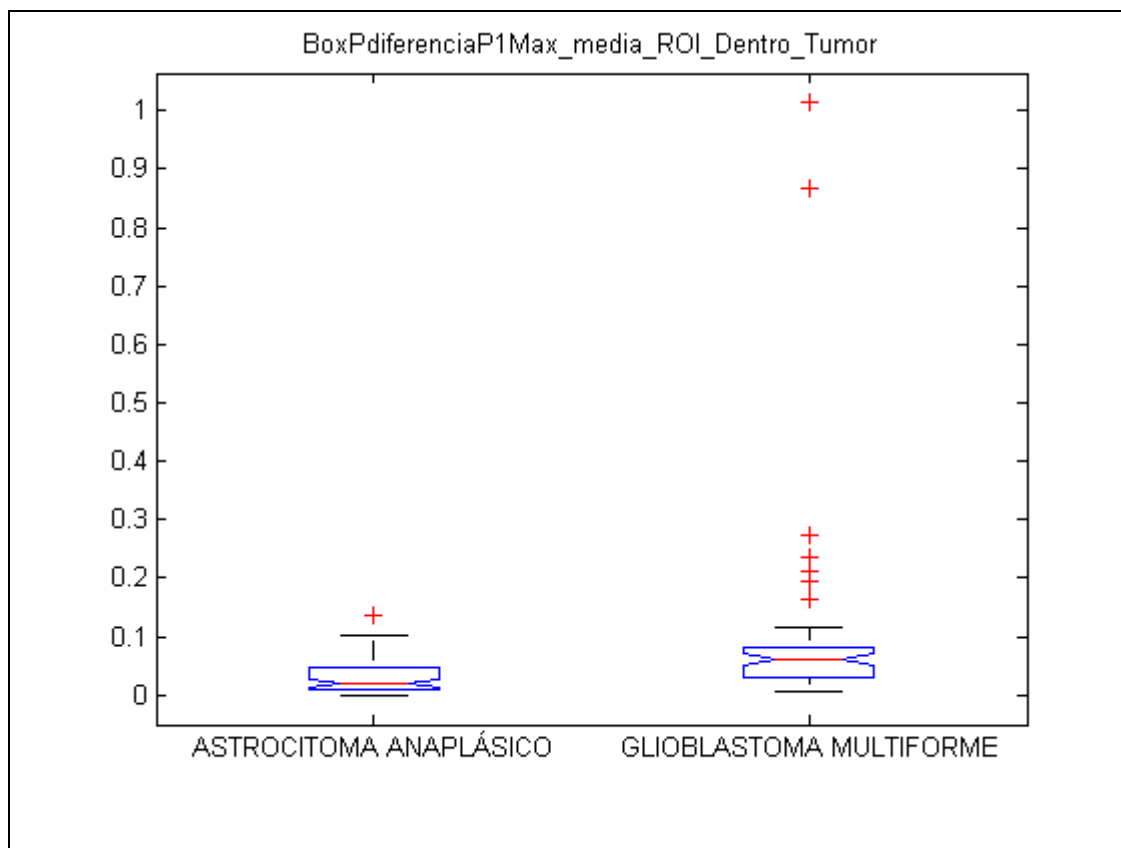


Figura 76. Diagrama Box-Plot diferenciaP1Max_media_ROI_Dentro_Tumor

Tab_diferenciaP1Max_media_ROI_Dentro_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.08079	1	0.08079	3.72	0.0574
Error	1.67095	77	0.0217		
Total	1.75175	78			

Tabla 68. Tabla ANOVA diferenciaP1Max_media_ROI_Dentro_Tumor

13.4 diferenciaP1Max_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

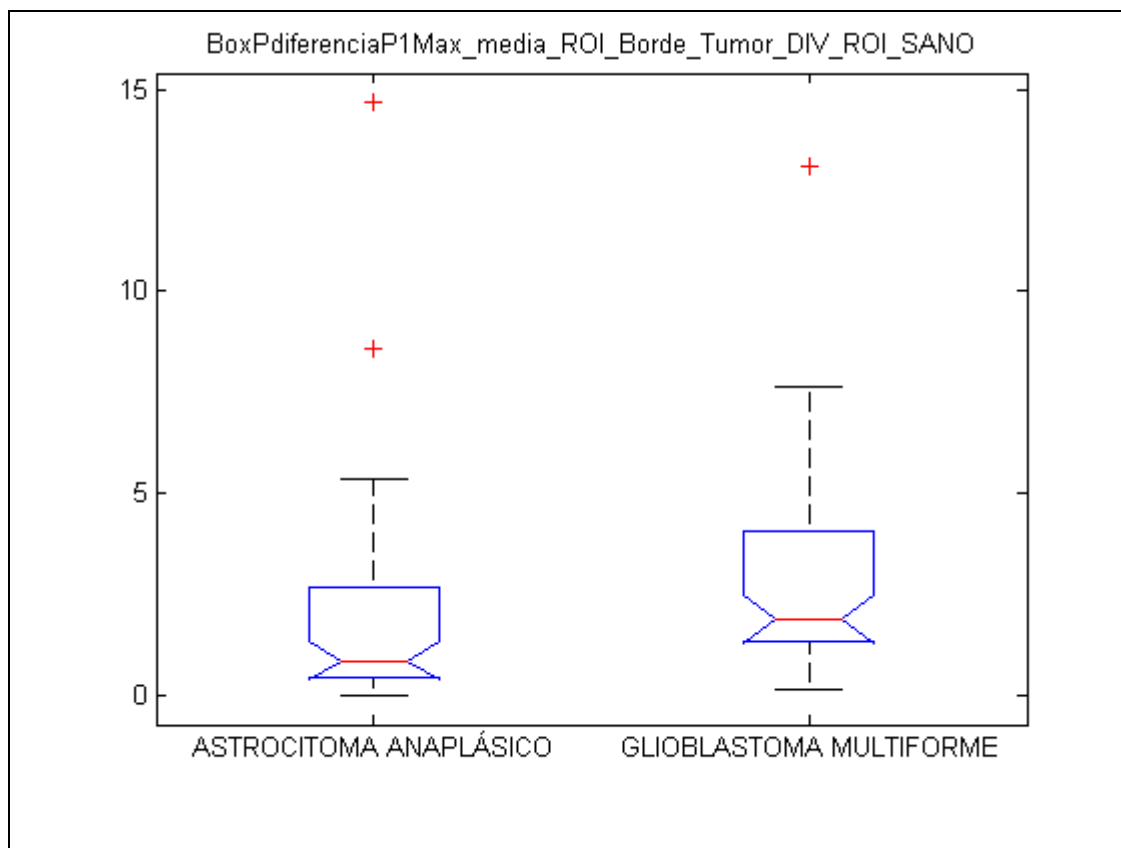


Figura 77. Diagrama Box-Plot diferenciaP1Max_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

Tab_diferenciaP1Max_media_ROI_Borde_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F

Groups	8.457	1	8.457	1.16	0.2857
Error	563.415	77	7.31708		
Total	571.872	78			

Tabla 69. Tabla ANOVA diferenciaP1Max_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

13.5 diferenciaP1Max_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

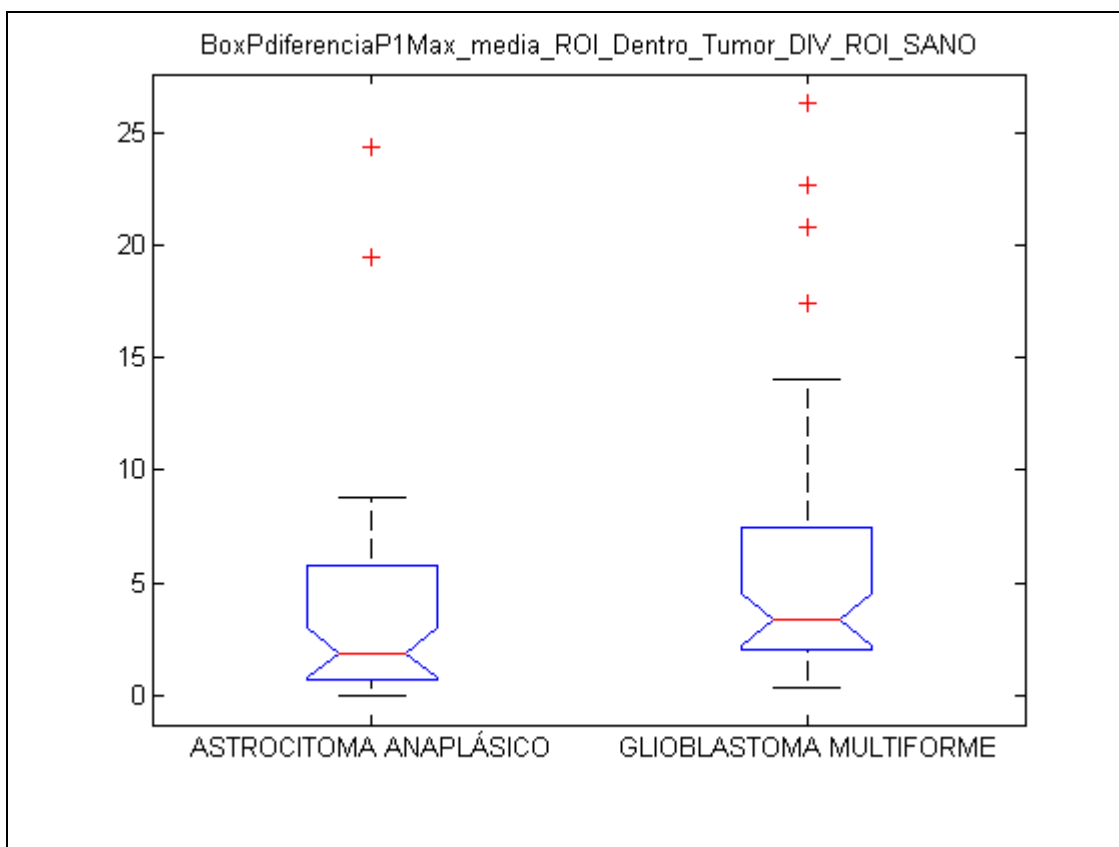


Figura 78. Diagrama Box-Plot diferenciaP1Max_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

Tab_diferenciaP1Max_media_ROI_Dentro_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	46.19	1	46.1946	1.32	0.2539
Error	2691.46	77	34.954		
Total	2737.65	78			

Tabla 70. Tabla ANOVA diferenciaP1Max_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

14 DiferenciaP1min

14.1 diferenciaP1min_media_ROI_Borde_Tumor

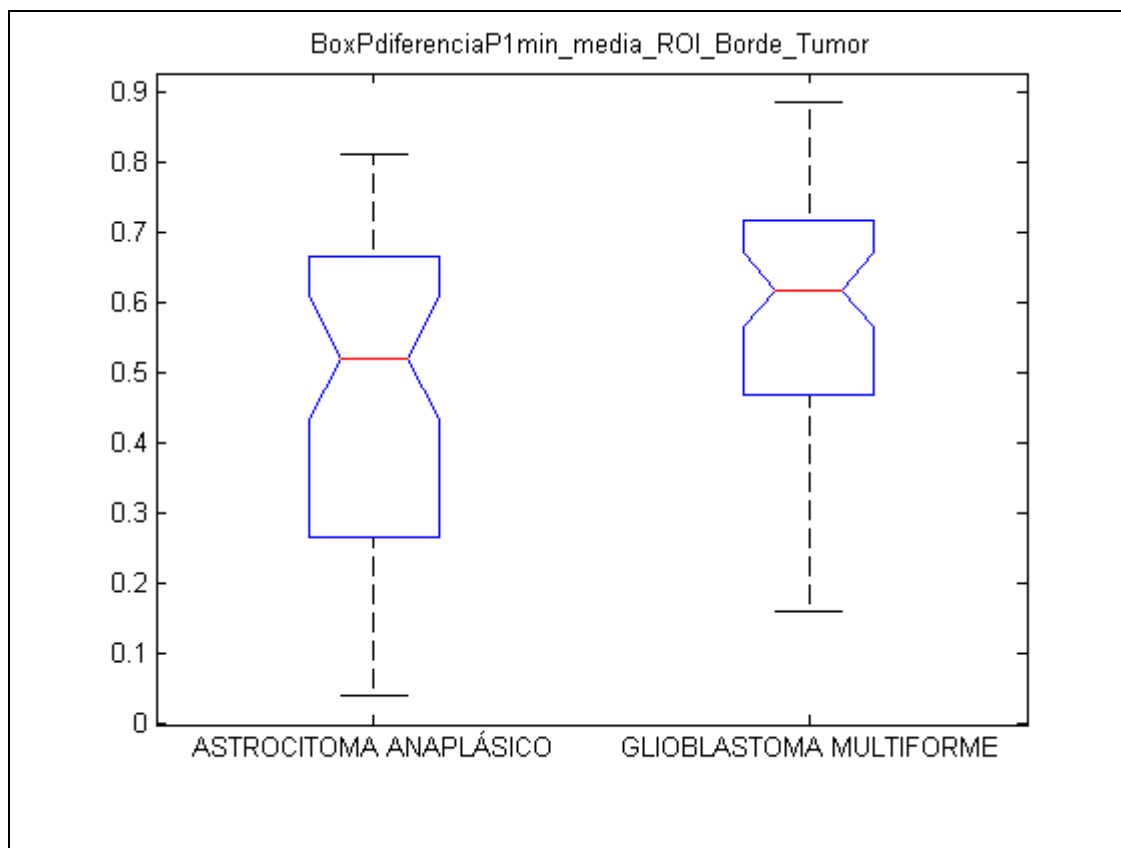


Figura 79. Diagrama Box-Plot diferenciaP1min_media_ROI_Borde_Tumor

Tab_diferenciaP1min_media_ROI_Borde_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.23127	1	0.23127	5.51	0.0215
Error	3.23336	77	0.04199		
Total	3.46464	78			

Tabla 71. Tabla ANOVA diferenciaP1min_media_ROI_Borde_Tumor

14.2 diferenciaP1min_media_ROI_Tejido_Sano

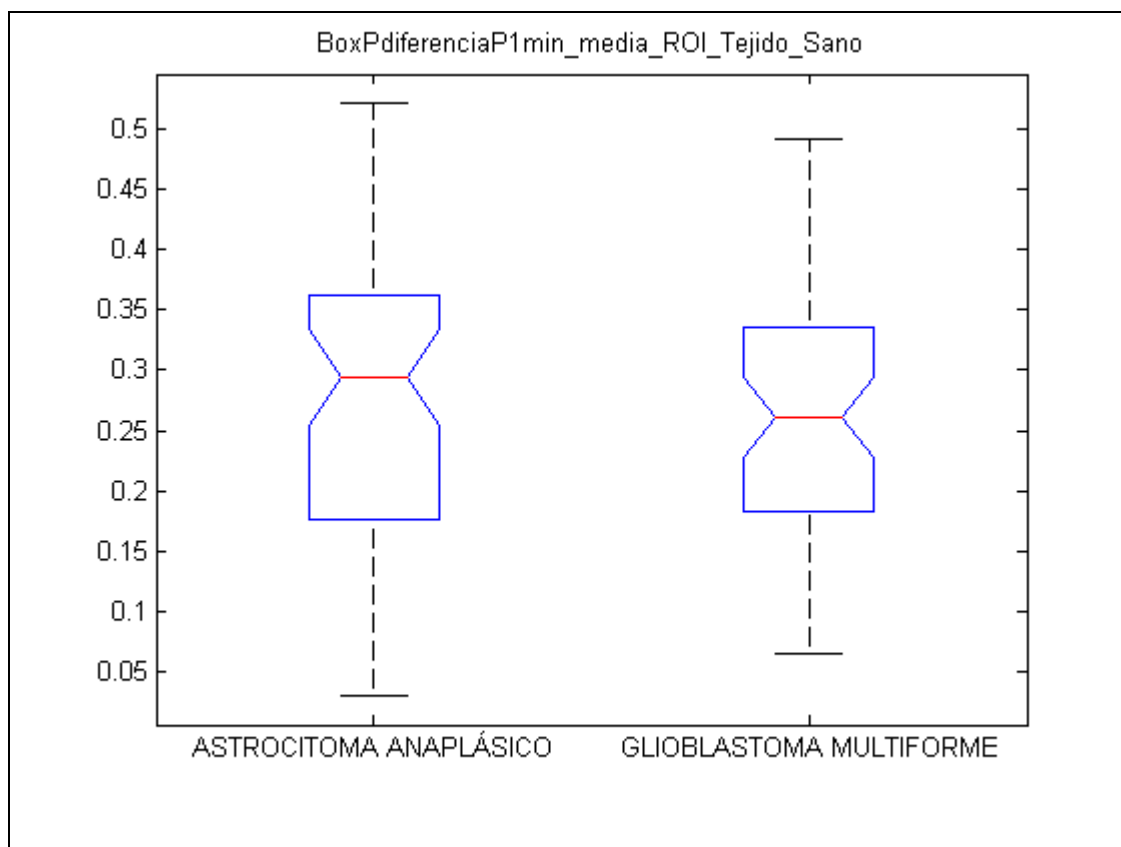


Figura 80. Diagrama Box-Plot diferenciaP1min_media_ROI_Tejido_Sano

Tab_diferenciaP1min_media_ROI_Tejido_Sano					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.0019	1	0.0019	0.14	0.709
Error	1.04367	77	0.01355		
Total	1.04558	78			

Tabla 72. Tabla ANOVA diferenciaP1min_media_ROI_Tejido_Sano

14.3 diferenciaP1min_media_ROI_Dentro_Tumor

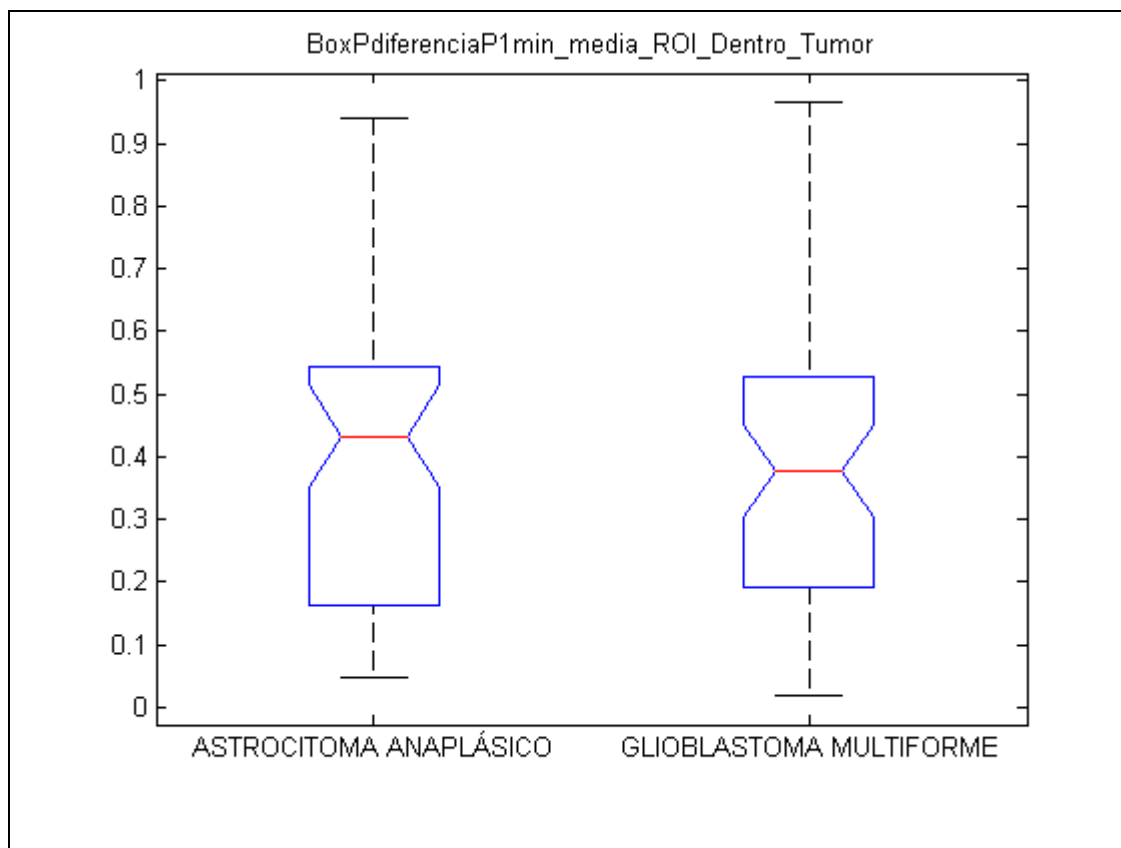


Figura 81. Diagrama Box-Plot diferenciaP1min_media_ROI_Dentro_Tumor

Tab_diferenciaP1min_media_ROI_Dentro_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.0164	1	0.0164	0.27	0.6019
Error	4.60233	77	0.05977		
Total	4.61873	78			

Tabla 73. Tabla ANOVA diferenciaP1min_media_ROI_Dentro_Tumor

14.4 diferenciaP1min_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

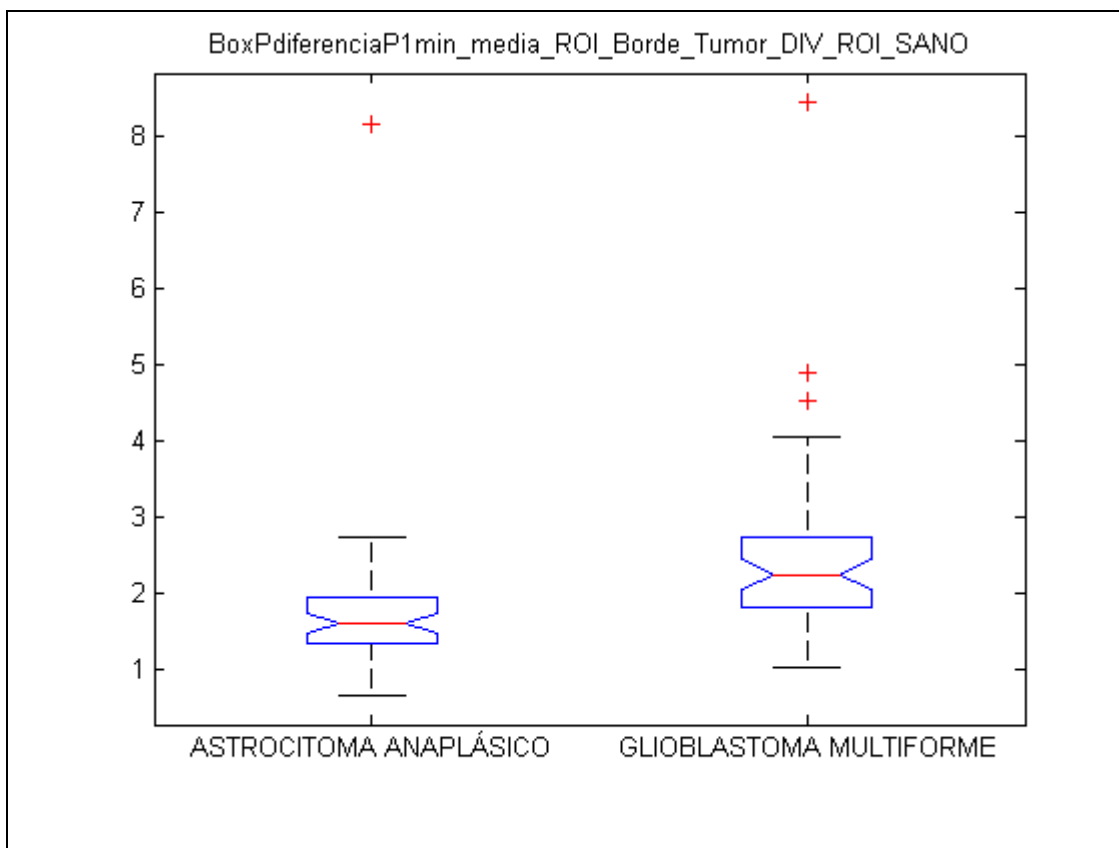


Figura 82. Diagrama Box-Plot diferenciaP1min_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

Tab_diferenciaP1min_media_ROI_Borde_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	6.243	1	6.24255	4.13	0.0456
Error	116.46	77	1.51247		
Total	122.702	78			

Tabla 74. Tabla ANOVA diferenciaP1min_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

14.5 diferenciaP1min_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

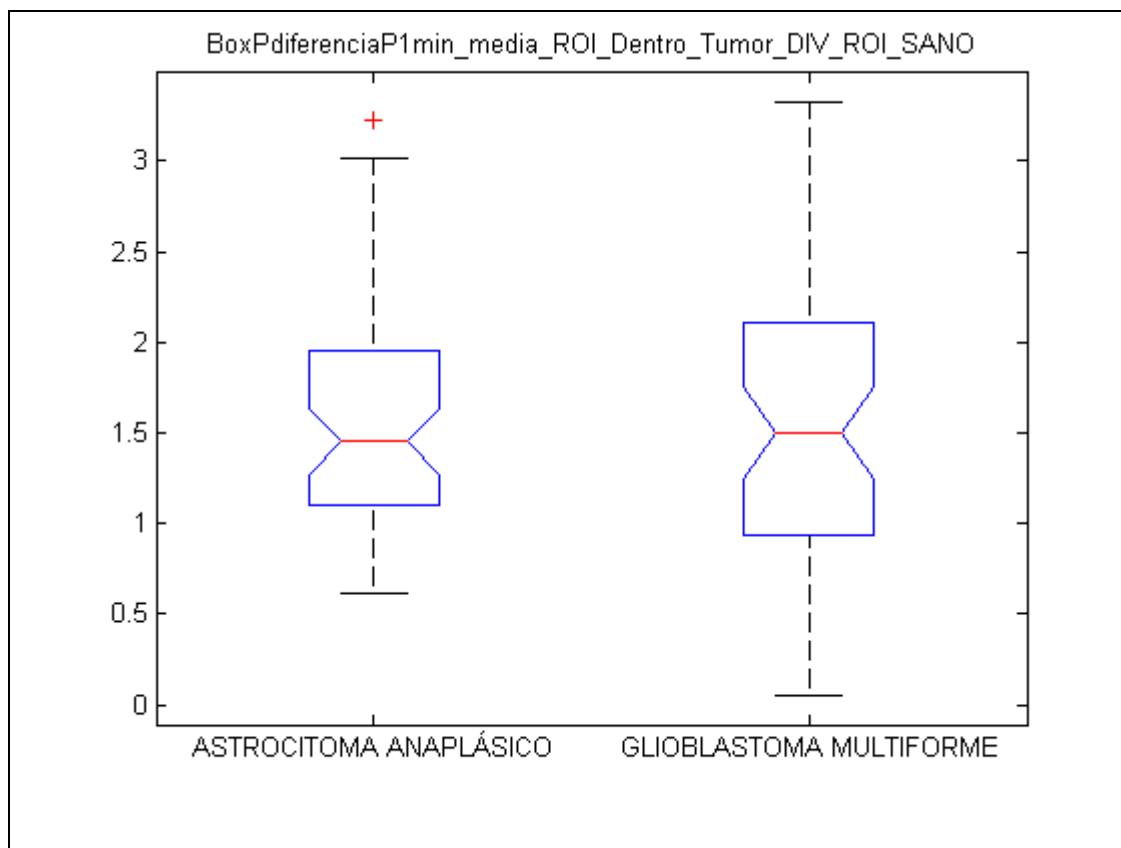


Figura 83. Diagrama Box-Plot diferenciaP1min_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

Tab_diferenciaP1min_media_ROI_Dentro_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.0333	1	0.03329	0.06	0.8119
Error	44.9361	77	0.58359		
Total	44.9694	78			

Tabla 75. Tabla ANOVA diferenciaP1min_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

15 DiferenciaP2Max

15.1 diferenciaP2Max_media_ROI_Borde_Tumor

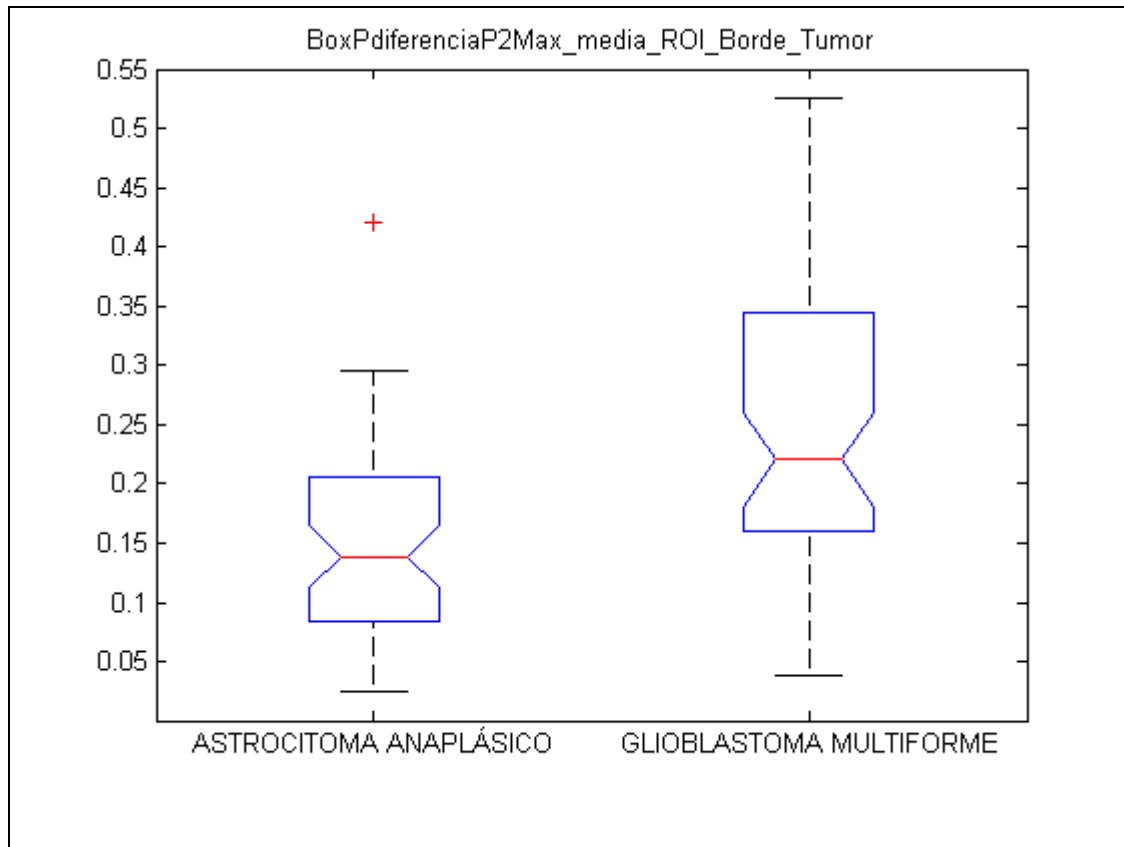


Figura 84. Diagrama Box-Plot diferenciaP2Max_media_ROI_Borde_Tumor

Tab_diferenciaP2Max_media_ROI_Borde_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F

Groups	0.16095	1	0.16095	11.96	0.0009
Error	1.03617	77	0.01346		
Total	1.19712	78			

Tabla 76. Tabla ANOVA diferenciaP2Max_media_ROI_Borde_Tumor

15.2 diferenciaP2Max_media_ROI_Tejido_Sano

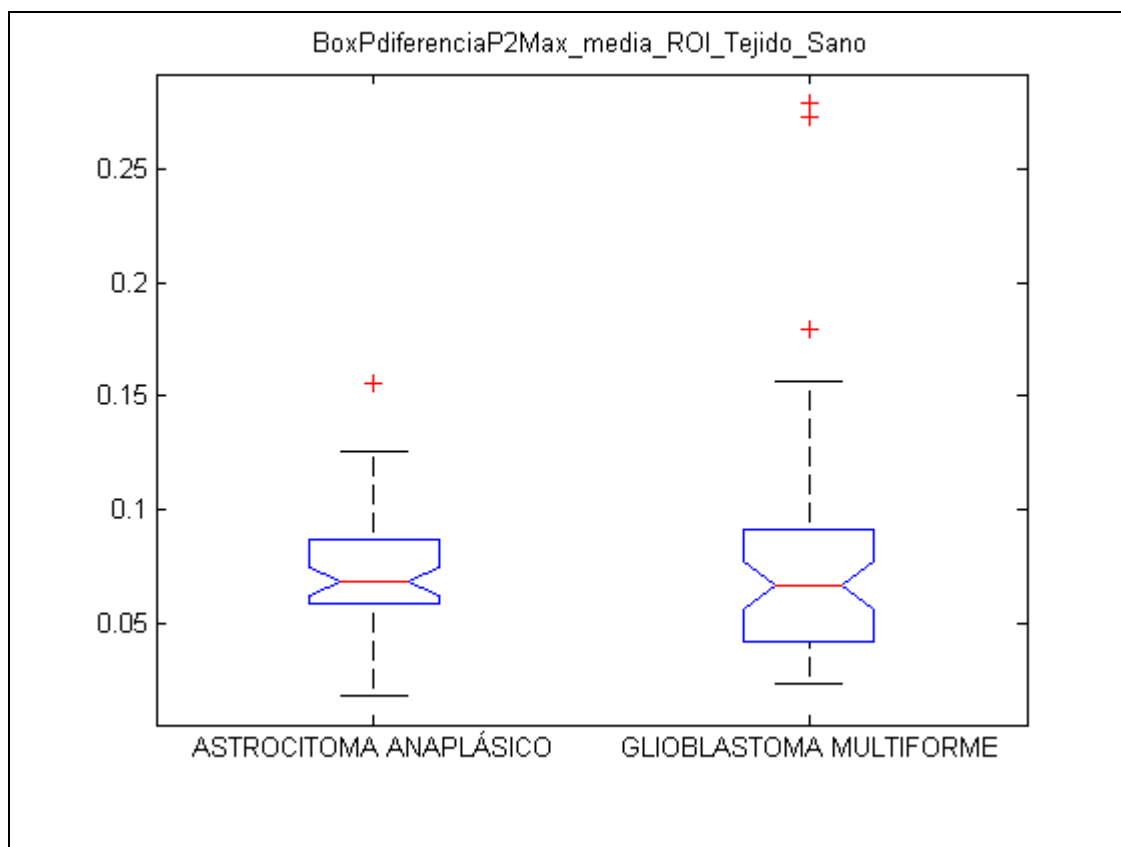


Figura 85. Diagrama Box-Plot diferenciaP2Max_media_ROI_Tejido_Sano

Tab_diferenciaP2Max_media_ROI_Tejido_Sano					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.00046	1	0.00046	0.22	0.644
Error	0.1629	77	0.00212		
Total	0.16336	78			

Tabla 77. Tabla ANOVA diferenciaP2Max_media_ROI_Tejido_Sano

15.3 diferenciaP2Max_media_ROI_Dentro_Tumor

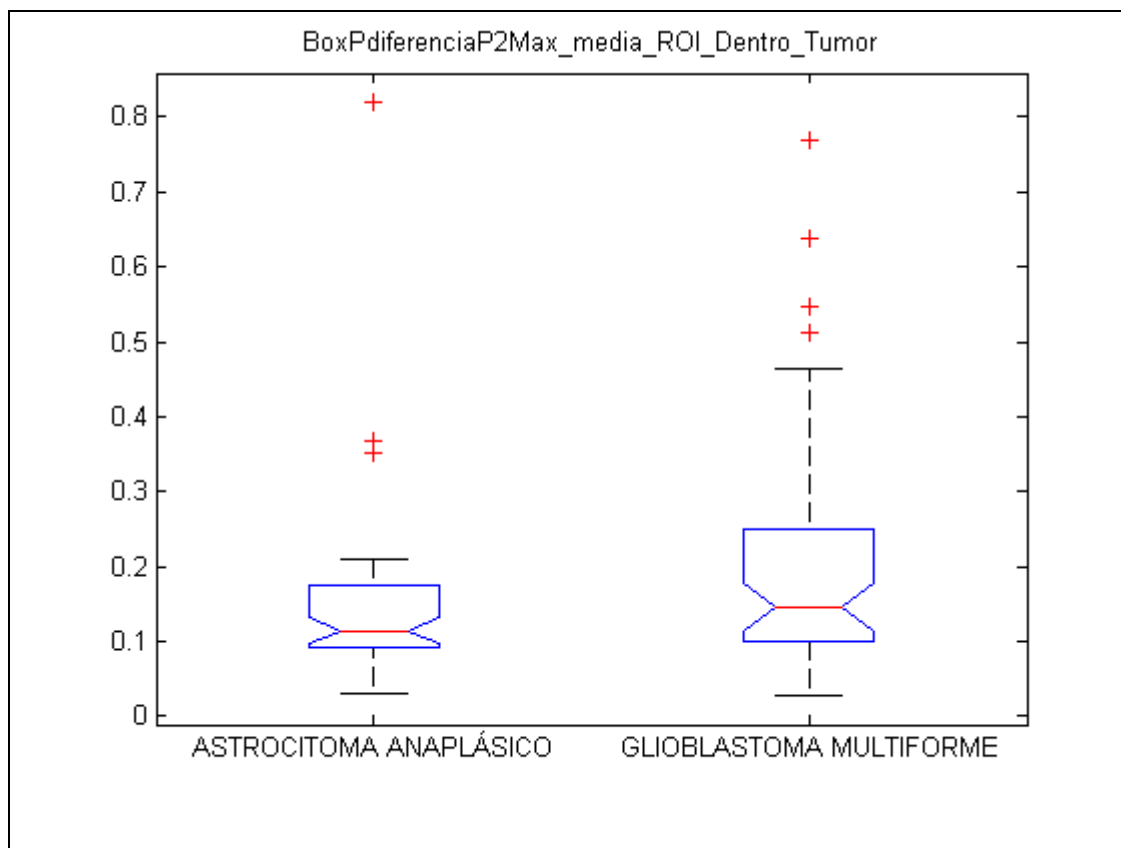


Figura 86. Diagrama Box-Plot diferenciaP2Max_media_ROI_Dentro_Tumor

Tab_diferenciaP2Max_media_ROI_Dentro_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.02377	1	0.02377	0.95	0.3335
Error	1.93274	77	0.0251		
Total	1.95651	78			

Tabla 78. Tabla ANOVA diferenciaP2Max_media_ROI_Dentro_Tumor

15.4 diferenciaP2Max_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

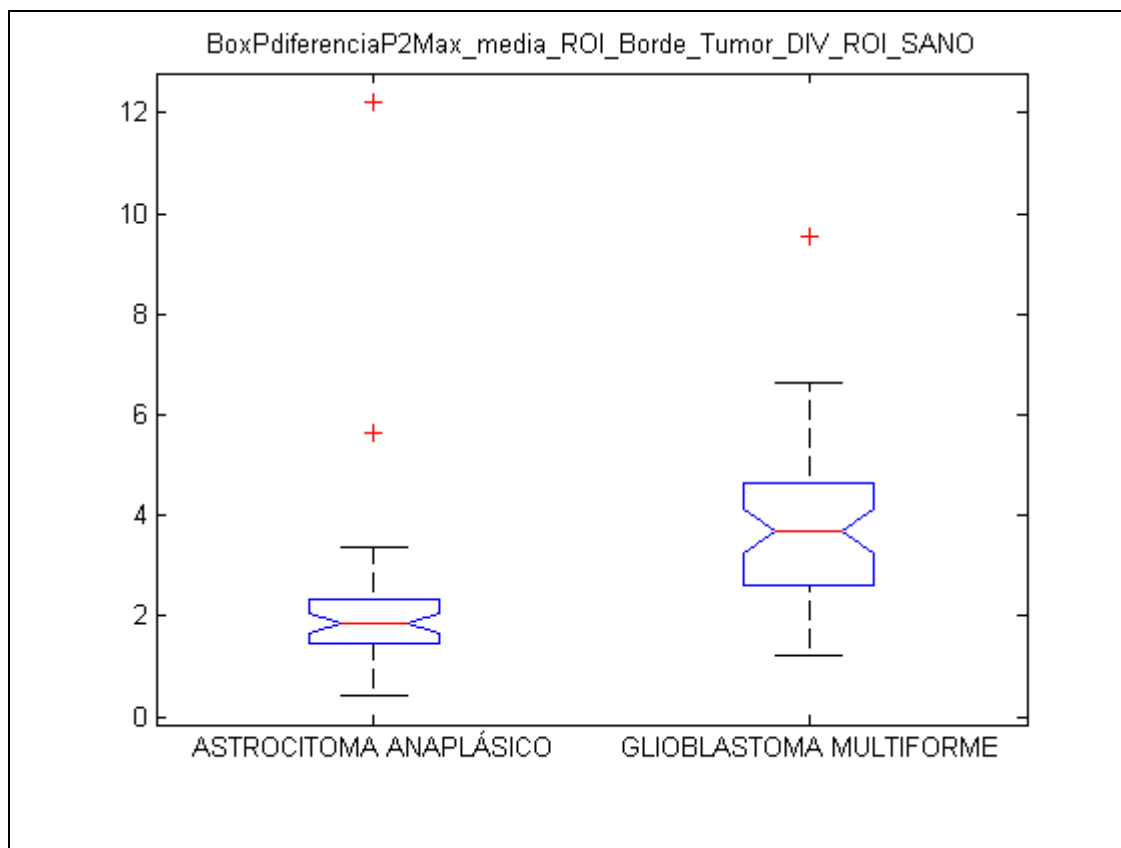


Figura 87. Diagrama Box-Plot diferenciaP2Max_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

Tab_diferenciaP2Max_media_ROI_Borde_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	29.53	1	29.53	8.74	0.0041
Error	260.037	77	3.3771		
Total	289.567	78			

Tabla 79. Tabla ANOVA diferenciaP2Max_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

15.5 diferenciaP2Max_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

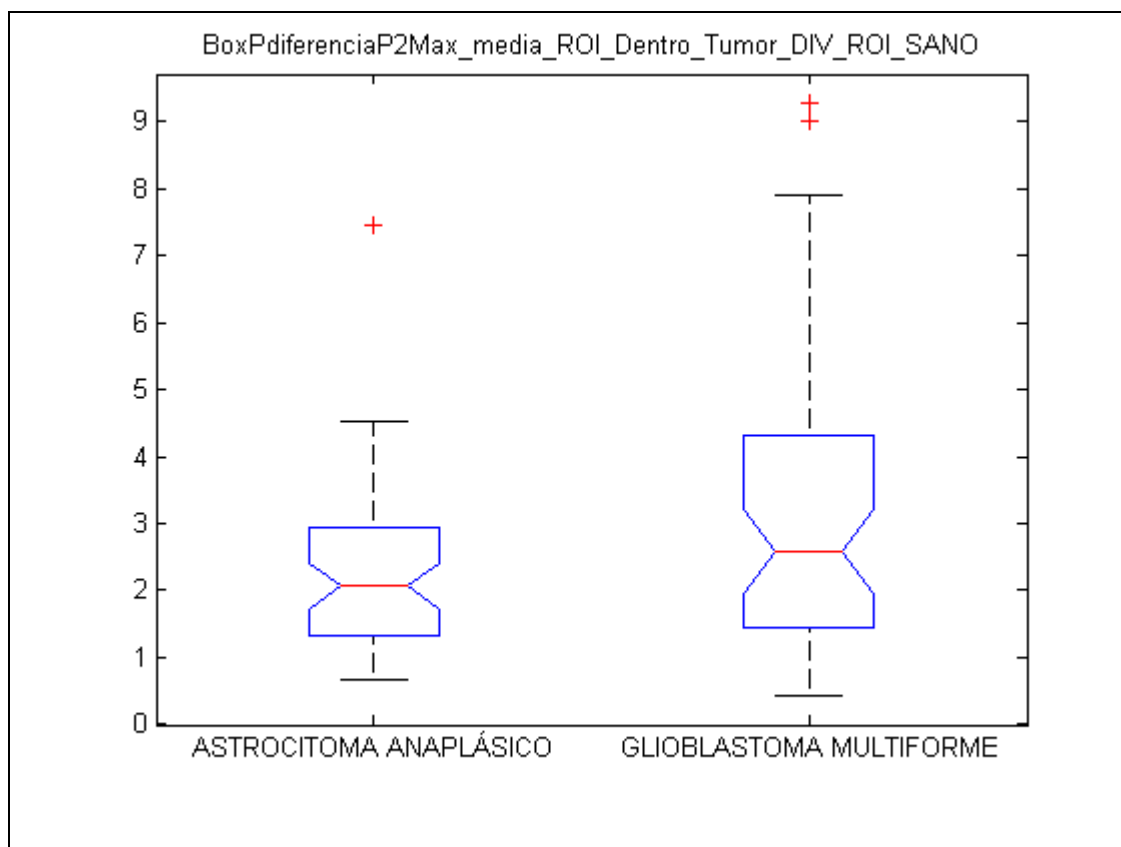


Figura 88. Diagrama Box-Plot diferenciaP2Max_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

Tab_diferenciaP2Max_media_ROI_Dentro_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	10.928	1	10.9277	2.68	0.106
Error	314.524	77	4.0847		
Total	325.452	78			

Tabla 80. Tabla ANOVA diferenciaP2Max_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

16 DiferenciaP2min

16.1 diferenciaP2min_media_ROI_Borde_Tumor

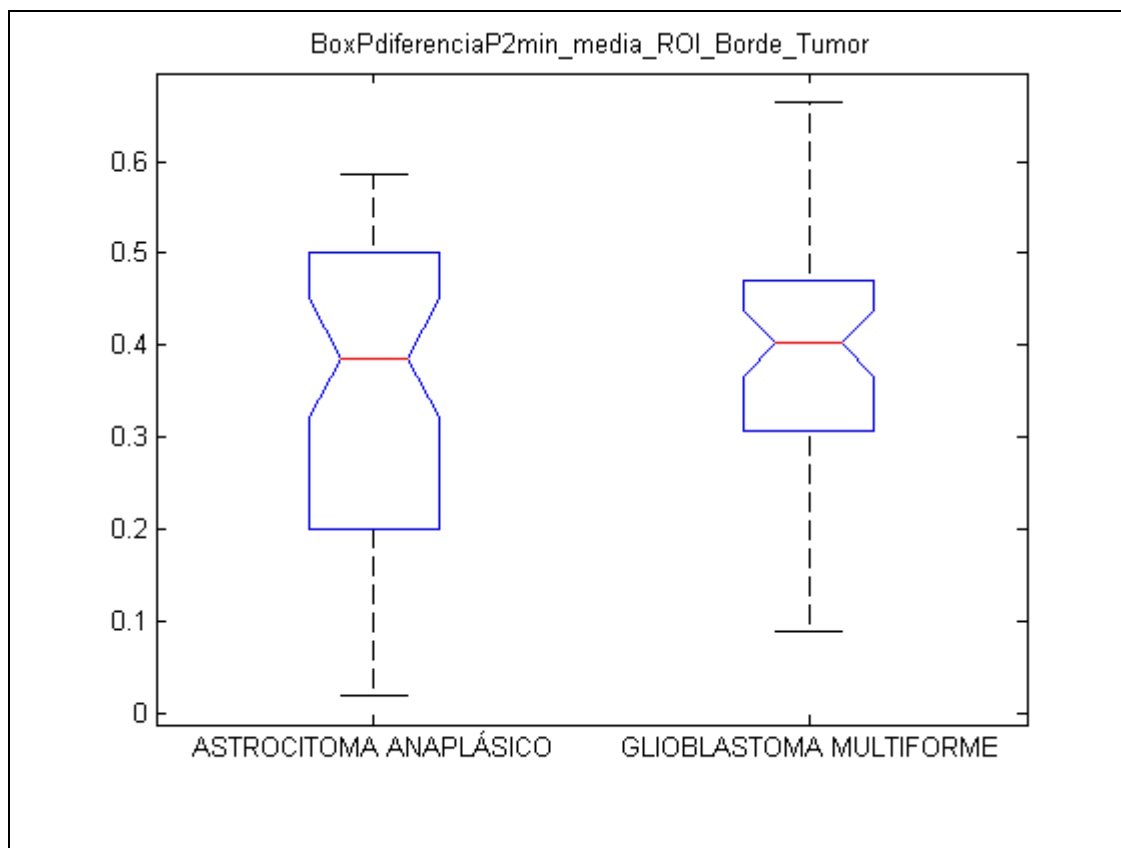


Figura 89. Diagrama Box-Plot diferenciaP2min_media_ROI_Borde_Tumor

Tab_diferenciaP2min_media_ROI_Borde_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.03463	1	0.03463	1.64	0.2044
Error	1.62769	77	0.02114		
Total	1.66232	78			

Tabla 81. Tabla ANOVA diferenciaP2min_media_ROI_Borde_Tumor

16.2 diferenciaP2min_media_ROI_Tejido_Sano

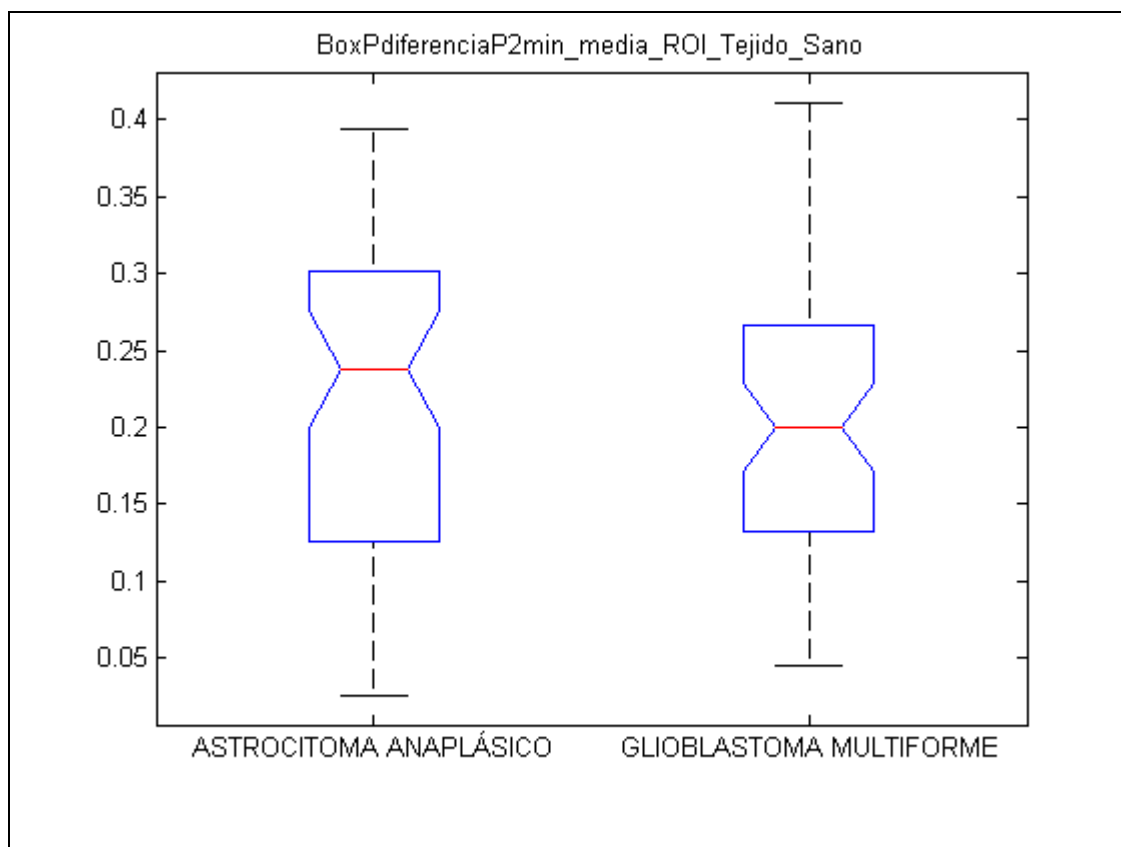


Figura 90. Diagrama Box-Plot diferenciaP2min_media_ROI_Tejido_Sano

Tab_diferenciaP2min_media_ROI_Tejido_Sano					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0.00115	1	0.00115	0.12	0.7268
Error	0.72152	77	0.00937		
Total	0.72267	78			

Tabla 82. Tabla ANOVA diferenciaP2min_media_ROI_Tejido_Sano

16.3 diferenciaP2min_media_ROI_Dentro_Tumor

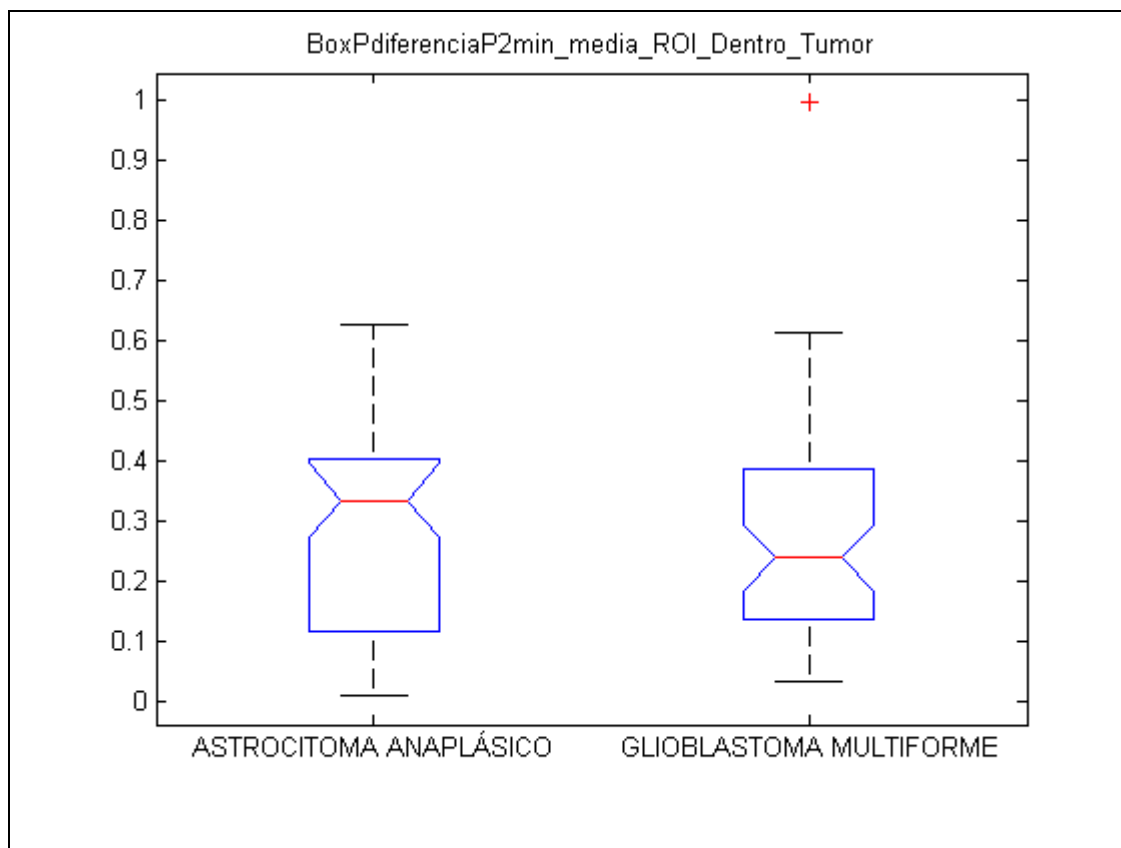


Figura 91. Diagrama Box-Plot diferenciaP2min_media_ROI_Dentro_Tumor

Tab_diferenciaP2min_media_ROI_Dentro_Tumor					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	0	1	0	0	0.9913
Error	2.61439	77	0.03395		
Total	2.6144	78			

Tabla 83. Tabla ANOVA diferenciaP2min_media_ROI_Dentro_Tumor

16.4 diferenciaP2min_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

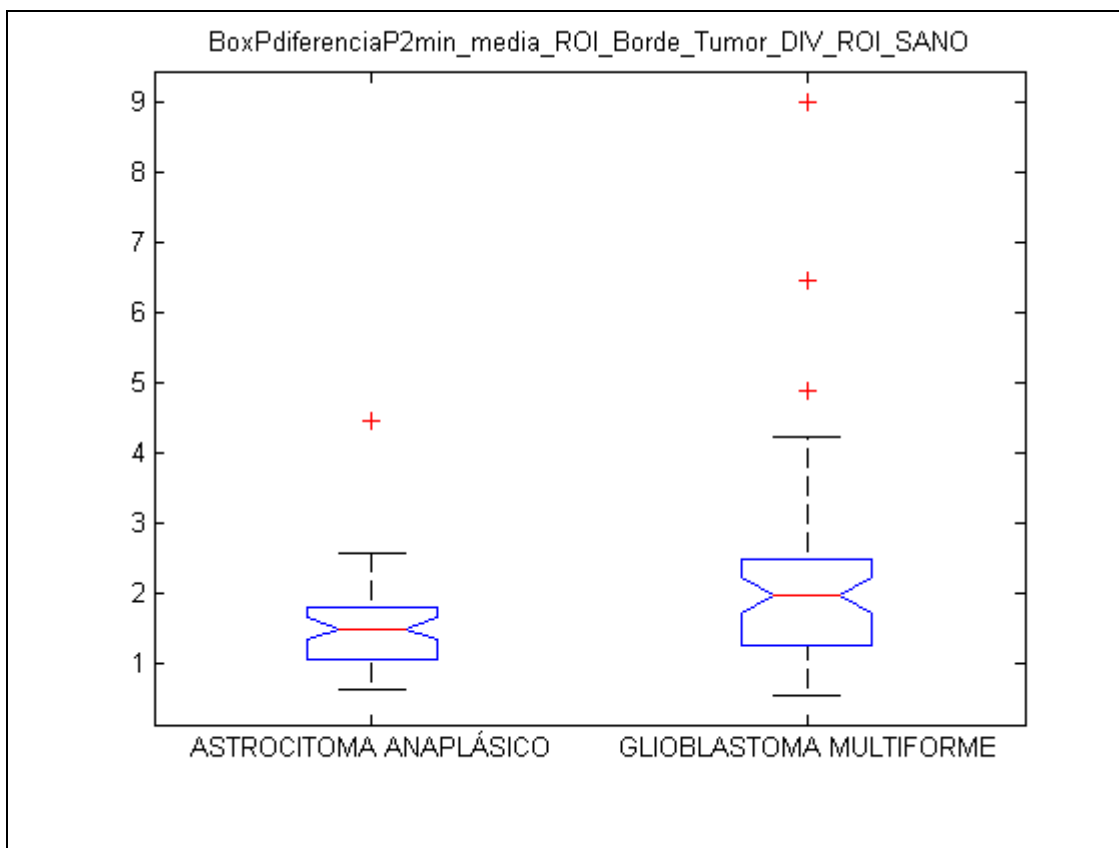


Figura 92. Diagrama Box-Plot diferenciaP2min_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

Tab_diferenciaP2min_media_ROI_Borde_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	7.618	1	7.61846	4.71	0.0331
Error	124.594	77	1.6181		
Total	132.213	78			

Tabla 84. Tabla ANOVA diferenciaP2min_media_ROI_Borde_Tumor/ROI_SANO

16.5 diferenciaP2min_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

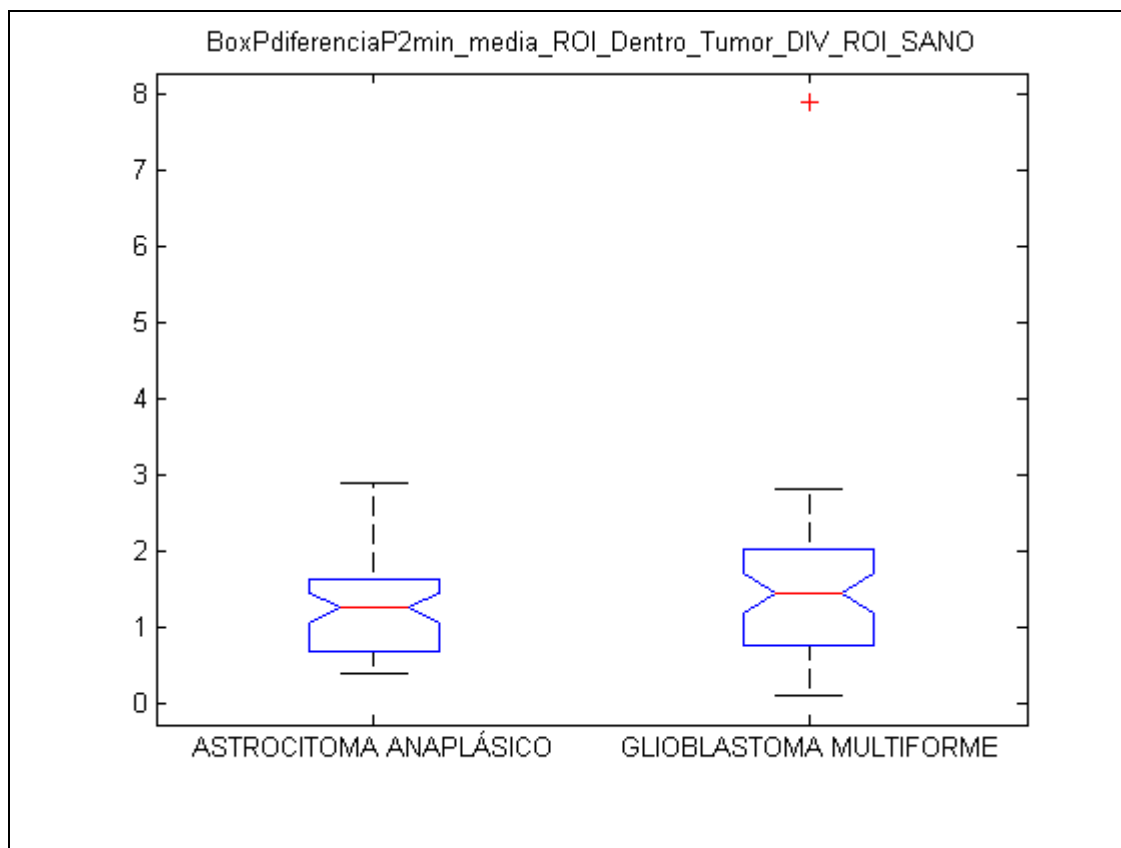


Figura 93. Diagrama Box-Plot diferenciaP2min_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO

Tab_diferenciaP2min_media_ROI_Dentro_Tumor_DIV_ROI_SANO					
Source	SS	df	MS	F	Prob>F
Groups	1.0717	1	1.07168	1.04	0.3116
Error	79.5443	77	1.03304		
Total	80.616	78			

Tabla 85. Tabla ANOVA diferenciaP2min_media_ROI_Dentro_Tumor/ROI_SANO