

# REVISIÓN SISTEMÁTICA: USO DE IMÁGENES POR DIFUSIÓN EN RM, PARA PREDECIR SUPERVIVENCIA EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE ASTROCITOMAS DE ALTO GRADO DE MALIGNIDAD



## Palabras clave (DeCS)

Imagen por resonancia magnética  
Imagen de difusión por resonancia magnética  
Glioblastoma

## Key words (MeSH)

Magnetic resonance imaging  
Diffusion magnetic resonance imaging  
Glioblastoma

## Systematic Review: Use of Diffusion-Weighted MR, in Order to Predict Survival in Adult Patients with a Diagnosis of Astrocytomas with a High Degree of Malignancy

Carlos Andrés Medina M.<sup>1</sup>  
Laura Paola Martínez R.<sup>2</sup>  
Alfonso Javier Lozano C.<sup>3</sup>  
Yamid Plata B.<sup>4</sup>

### Resumen

**Objetivos:** Evaluar si la difusión en resonancia magnética (DRM) es un biomarcador temprano de respuesta tumoral en tumores gliales de alto grado de malignidad. Demostrar su posible utilidad en la toma de decisiones tempranas de tratamiento. Conocer su valor pronóstico en la sobrevida del paciente. **Métodos:** La búsqueda se realizó en bases de datos Embase, Central y MedLine. Los artículos seleccionados fueron estudios observacionales (casos y controles, cohortes, corte transversal). No se encontró ningún ensayo clínico. Todos los participantes tenían diagnóstico histopatológico de astrocitomas de alto grado (AAG) sometidos a resección quirúrgica y/o radioquimioterapia y seguimiento de respuesta al tratamiento con DRM por al menos 6 meses. Los datos extraídos de forma independiente fueron: tipo de estudio, participantes, intervenciones, seguimiento, desenlaces (sobrevida, progresión/estabilización de la enfermedad, muerte). **Resultados:** Quince estudios cumplieron los criterios de inclusión. Se encontraron varias técnicas de DRM para evaluar la respuesta al tratamiento, entre otras, los histogramas del coeficiente aparente de difusión (ADC). **Conclusiones:** Un ADC bajo es un fuerte predictor de menor supervivencia y/o de progresión del tumor; los mapas funcionales de difusión (MFADC) mostraron similares resultados.

### Summary

**Objectives:** The purpose of this study was to evaluate whether diffusion-weighted MR imaging (DWI) is an early biomarker of tumor response in high-grade astrocytomas, useful for early decision of treatment improvement and helpful tool for prognostic survival information. **Methods:** The search was conducted in the databases EMBASE, CENTRAL, MEDLINE. The selected articles were observational studies (case-control, cohort, cross-sectional) found no clinical trial, all participants had histopathologic diagnosis of high-grade astrocytomas, underwent surgical resection and / or radio - chemotherapy and monitoring response to treatment with DWI for at least 6 months. Data were independently extracted study type, participants, interventions, monitoring, outcomes (survival, progression / stable disease, death). **Conclusions:** Fifteen studies met the inclusion criteria. Among the techniques used for DWI to assess response to treatment, were histograms of apparent diffusion coefficient (ADC), finding in general a low ADC is a strong predictor of reduced survival and / or tumor progression and functional diffusion maps (FDM) that showed to be similar.

<sup>1</sup>Médico residente de Radiología, de la Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup>Médica epidemióloga, residente de Radiología, de la Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup>Profesor asociado, de la División de Neurorradiología, del Departamento de Imágenes Diagnósticas, de la Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

<sup>4</sup>Médico cirujano, de la Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

## Introducción

Se estima que en el año 2009 se diagnosticaron 22000 nuevos casos de cáncer (incluyendo tumores primarios y secundarios) en el Sistema Nervioso Central (SNC), y que ocurrieron cerca de 13000 muertes por esta causa en Estados Unidos (1).

En Colombia, en el Instituto Nacional de Cancerología (INC), se diagnosticaron 93 nuevos casos primarios de tumores del SNC según datos del 2008 (2).

A pesar del surgimiento de nuevas estrategias terapéuticas, el manejo exitoso de esta patología en niños y adultos continúa siendo insatisfactorio; en particular, el glioblastoma representa un reto mayor por su moderada tasa de respuesta a prácticamente todas las terapias estándar disponibles, con un tiempo de supervivencia media entre 12 y 18 meses.

A la fecha, la edad del paciente, su estado funcional y la histología del tumor son considerados como los indicadores pronósticos más confiables de la supervivencia.

Es un hecho desafortunado que los grandes avances que han ocurrido en el último par de décadas en la neurorradiología, como la mejora de la resolución espacial, del contraste tisular, y la posibilidad de obtener información funcional, metabólica y microestructural no hayan representado un impacto significativo en el pronóstico de sobrevida de los pacientes con tumores cerebrales (1).

Estas nuevas técnicas de imagen no se han estandarizado o aplicado uniformemente en grandes ensayos clínicos. Muchas veces la imagen es usada como un simple indicador de cambio en el tamaño del tumor, luego de la terapia, mediante la valoración objetiva o subjetiva de sus dimensiones; pero un cambio temprano en el tamaño no es un indicador fiable de respuesta.

Cada vez hay una mayor conciencia de que el simple enfoque anatómico tiene limitaciones significativas; tumores que no se pueden medir, una pobre reproducibilidad de las medidas y la presencia o aparición de masas después de la terapia. El uso cada vez más extendido de terapias citostáticas y antiangiogénicas ha hecho reconocer que la evaluación anatómica es poco sensible a los cambios que pueden relacionarse con el éxito terapéutico global.

No se ha desarrollado un método completamente satisfactorio para determinar la respuesta tumoral mediante imágenes; actualmente, se utilizan métodos como los criterios RANO y los criterios de McDonald (3-5) (tablas 1 y 2). Las imágenes funcionales o la evaluación volumétrica con tomografía por emisión de positrones (PET) o resonancia magnética (RM), no se han estandarizado y no hay una evidencia suficiente para abandonar la evaluación anatómica de la carga tumoral.

Tabla 1. Criterios de respuesta RANO

Tipo de respuesta	Criterio
<b>Respuesta completa</b>	<p>Requiere cumplir todas las siguientes condiciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. La desaparición completa de todas las lesiones que realzan con el medio de contraste, sean medibles o no.</li> <li>2. Que no haya nuevas lesiones.</li> <li>3. La estabilidad o reducción de las lesiones de alta señal en T2<sup>1</sup>/FLAIR<sup>2</sup>, que no realzan con el medio de contraste.</li> <li>4. Que el paciente esté mejor o estable desde el punto de vista clínico.</li> <li>5. Que el paciente no requiera tomar corticoesteroides o tome dosis sustitutivas fisiológicas.</li> </ol>
<b>Respuesta parcial</b>	<p>Requiere cumplir todas las siguientes condiciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Que la reducción en el tamaño sea mayor o igual al cincuenta por ciento (<math>\geq 50\%</math>), comparada con la RM<sup>3</sup> basal o aquella RM en la que se haya objetivado un menor tamaño del tumor, de la suma de productos de los diámetros transversos de las lesiones medibles que realzan con el medio de contraste. La reducción debe mantenerse, al menos, cuatro semanas.</li> <li>2. Que no haya nuevas lesiones.</li> <li>3. La estabilidad o reducción de las lesiones de alta señal en T2<sup>1</sup>/FLAIR<sup>2</sup>, que no realzan con el medio de contraste.</li> <li>4. Que el paciente esté mejor o estable desde el punto de vista clínico.</li> <li>5. Que el paciente tome una dosis de corticoesteroides igual o inferior a la que tomaba en el momento de realizar la RM<sup>3</sup> basal.</li> <li>6. Que no haya alguna progresión de las lesiones no medibles.</li> </ol>
<b>Enfermedad estable</b>	<p>Requiere cumplir todas las siguientes condiciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Que no cumpla con los criterios de RC<sup>4</sup>, RP<sup>5</sup> o PE<sup>6</sup>.</li> <li>2. Que haya una estabilidad o reducción de las lesiones de alta señal en T2<sup>1</sup>/FLAIR<sup>2</sup> que no realzan con el medio de contraste.</li> <li>3. En el caso de que la dosis de corticoesteroides se haya aumentado respecto a la basal, debe realizarse un seguimiento estricto clínico radiológico. Si finalmente se confirma una progresión radiológica, la fecha de la progresión será la de la RM en la que se aumentó la dosis de corticoesteroides.</li> <li>4. Que la dosis de corticoesteroides sea igual o inferior a la del estudio basal.</li> </ol>

<b>Progresión</b>	<p>Requiere cumplir una de las siguientes condiciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Un aumento mayor o igual al veinticinco por ciento (<math>\geq 25\%</math>), comparado con la RM basal o aquella RM en la que se haya objetivado un menor tamaño del tumor, de la suma de productos de los diámetros perpendiculares de las lesiones que captan contraste. Que el paciente tome una dosis de corticoesteroides igual o superior a la que tomaba al realizar la RM basal.</li> <li>2. Un aumento significativo de las lesiones que no realzan visiblemente en secuencias con información T2<sup>1</sup>/FLAIR<sup>2</sup> que no sea atribuible a una comorbilidad (isquemia, RT<sup>7</sup>, infección, etc.) con dosis de corticoesteroides iguales o superiores a las de la RM basal.</li> <li>3. La aparición de alguna lesión nueva.</li> <li>4. Un deterioro clínico no atribuible a otras causas diferentes al tumor o a cambios en la dosis de los corticoesteroides.</li> <li>5. El aumento del número o tamaño de las lesiones no medibles.</li> <li>6. El fallecimiento o deterioro clínico grave.</li> </ol>
-------------------	--

<sup>1</sup>Secuencia potenciada en T2, <sup>2</sup>Recuperación de inversión atenuada de fluido (FLAIR), <sup>3</sup>Resonancia magnética, <sup>4</sup>Respuesta completa, <sup>5</sup>Respuesta parcial, <sup>6</sup>Progresión de la enfermedad, <sup>7</sup>Radioterapia.

**Tabla 2. Criterios de respuesta de McDonald**

Tipo de respuesta	Criterio
<b>Respuesta completa</b>	<p>Requiere cumplir todas las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La desaparición total de todas las lesiones que realzan con el medio de contraste, sean medibles o no, durante cuatro semanas o más.</li> <li>• Que no aparezcan nuevas lesiones.</li> <li>• Que el paciente no requiera tomar corticoesteroides.</li> <li>• Que esté clínicamente estable.</li> </ul>
<b>Respuesta parcial</b>	<p>Requiere cumplir todas las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Que haya una reducción mayor o igual al cincuenta por ciento (<math>\geq 50\%</math>) en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos de todas las lesiones captantes durante cuatro semanas o más.</li> <li>• Que no haya aparición de nuevas lesiones.</li> <li>• Que el paciente tome dosis menores o estables de corticoesteroides.</li> <li>• Que esté clínicamente estable o mejorando</li> </ul>
<b>Enfermedad estable</b>	<p>Requiere cumplir todas las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Que no cumpla los criterios de respuesta completa, respuesta parcial o progresión.</li> <li>• Que el paciente esté clínicamente estable o mejorando.</li> </ul>
<b>Progresión</b>	<p>Requiere cumplir al menos una de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Que haya un aumento mayor o igual al veinticinco por ciento (<math>\geq 25\%</math>) en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de las lesiones que realzan con el medio de contraste.</li> <li>• La aparición de alguna nueva lesión.</li> </ul>

Con el fin de superar las limitaciones de la evaluación anatómica, se ha propuesto el uso de técnicas de imagen avanzada para monitorizar la respuesta a tratamientos con nuevos mecanismos de acción y que puedan predecir el éxito de la terapia antes que las medidas convencionales de tamaño se vean alteradas. Dentro de este escenario, los métodos de imagen funcional también se han utilizado como biomarcadores de respuesta, en fases tempranas, del desarrollo de drogas o de compuestos con nuevos mecanismos de acción, para observar si la fisiología del tumor se ve alterada y así proseguir con las fases siguientes (6-8).

Recientes informes del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos generan grandes expectativas respecto a la Difusión en Resonancia Magnética (DRM) como una herramienta de gran importancia clínica (3).

La DRM fue introducida a mediados de los años sesenta por Stejskal y Tanner, y el primer uso clínico fue en los años ochenta por Le Bihan (9).

Las imágenes de DRM se obtienen generalmente a partir de secuencias ultrarrápidas *Echo Planar* (EP), cuyo contraste depende del movimiento molecular microscópico aleatorio del agua tisular.

Esta técnica se ha usado extensamente en la práctica clínica para el diagnóstico temprano de condiciones del SNC que restringen la difusión de moléculas de agua; por ejemplo, el edema citotóxico en el infarto agudo, la elevada celularidad de determinados tumores o la alta viscosidad de los abscesos (9,10).

En resumen, la DRM se ve afectada por estos factores: el intercambio de agua entre el espacio intracelular y el extracelular, la forma del espacio extracelular y la celularidad tisular. En este caso, el término Coeficiente de Difusión Aparente (ADC) representa las constantes de difusión medidas y se reporta en  $\text{cm}^2/\text{sg}$  o en  $\text{mm}^2/\text{sg}$ .

La sensibilidad de la secuencia de imagen de RM a la movilidad del agua está determinada por la intensidad, la duración y la dirección de los gradientes de pulso intercalados dentro de la secuencia de imagen (9,10).

## Metodología

### Diseño

✓Revisión sistemática. Se realizó una búsqueda exhaustiva de estudios publicados y de bases de datos electrónicas, sin restricción de fecha o idioma, y con algunas de las siguientes palabras clave:

“Magnetic Resonance Imaging/methods”[Mesh], “Diffusion Magnetic Resonance Imaging/methods”[Mesh], “Treatment Outcome”[Mesh], “Glioblastoma/therapy”[Mesh] “Glioblastoma/diagnosis”[Mesh]

### Criterios de inclusión y de exclusión

#### Tipos de estudios

Se incluyeron los ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados de fase III en adelante, los estudios de cohortes, los casos y controles y los de corte transversal, que tuvieran como método diagnóstico un evaluador de respuesta al tratamiento de astrocitomas de alto grado de malignidad (AAG), imágenes en DRM (figura 1) y análisis de supervivencia; con un seguimiento de al menos seis meses. Se excluyeron los estudios con menos de diez participantes.

#### Tipos de participantes

Se incluyeron los estudios que incluían participantes con un diagnóstico histopatológico de AAG (WHO III Astrocitomas, WHO IV Glioblastoma [GB]), sometidos a resección quirúrgica y posterior RT, con seguimiento de respuesta al tratamiento mediante imágenes por DRM (incluyendo RM de base). Se excluyeron los estudios cuyos participantes tuvieran otras patologías, como el virus de inmunodeficiencia adquirida, la hepatitis B, una insuficiencia cardíaca congestiva descompensada, una enfermedad cerebrovascular, un tumor primario diferente o concomitante con AAG, alguna infección del SNC.

#### Tipos de intervenciones

Todos los pacientes con diagnóstico de AAG en tratamiento con citorreducción, radioterapia (RT) y/o con quimioterapia (QT).

Estudios que incluyeran: imágenes por DRM como método diagnóstico del seguimiento al tratamiento de AAG, con descripción de las características del resonador, la resolución de las imágenes y métodos de análisis utilizados para la interpretación de los resultados.

### Medidas de resultados

- Coeficiente de difusión aparente (ADC) en  $\text{mm}^2/\text{sg}$ .
- Restricción aislada de la difusión (alta/baja intensidad).
- Progresión de la enfermedad *versus* pseudoprogresión.
- Recurrencia local del tumor primario.
- No progresión del tumor (enfermedad estable).
- Sobrevida global (mayor y menor).
- Eventos adversos al tratamiento.

### Fuentes de información

Se llevaron a cabo múltiples búsquedas electrónicas en MEDLINE (desde 1960 hasta la fecha), EMBASE (desde 1980 hasta la fecha), CENTRAL (The Cochrane Library, de 2008 en adelante); búsquedas

manuales en revistas relevantes, en las listas de referencias de los documentos resultantes. Se estableció contacto con algunos de los autores de los estudios para saber si tenían conocimiento de otros estudios no publicados. No hubo restricciones de idioma. La edad de los pacientes utilizada como base fue de 6 años en adelante (anexo 1).

### Técnicas de recolección

#### Selección de los estudios

Se seleccionaron todos los estudios relevantes basados en el título y/o en el resumen; posteriormente, cada uno de los investigadores revisó de forma detallada los que fueron seleccionados, verificando el cumplimiento de los criterios establecidos para esta revisión. Los desacuerdos se resolvieron por consenso.

### Obtención de los datos

Los siguientes datos fueron extraídos de los estudios por cada uno de los investigadores y confirmado por otro de ellos:

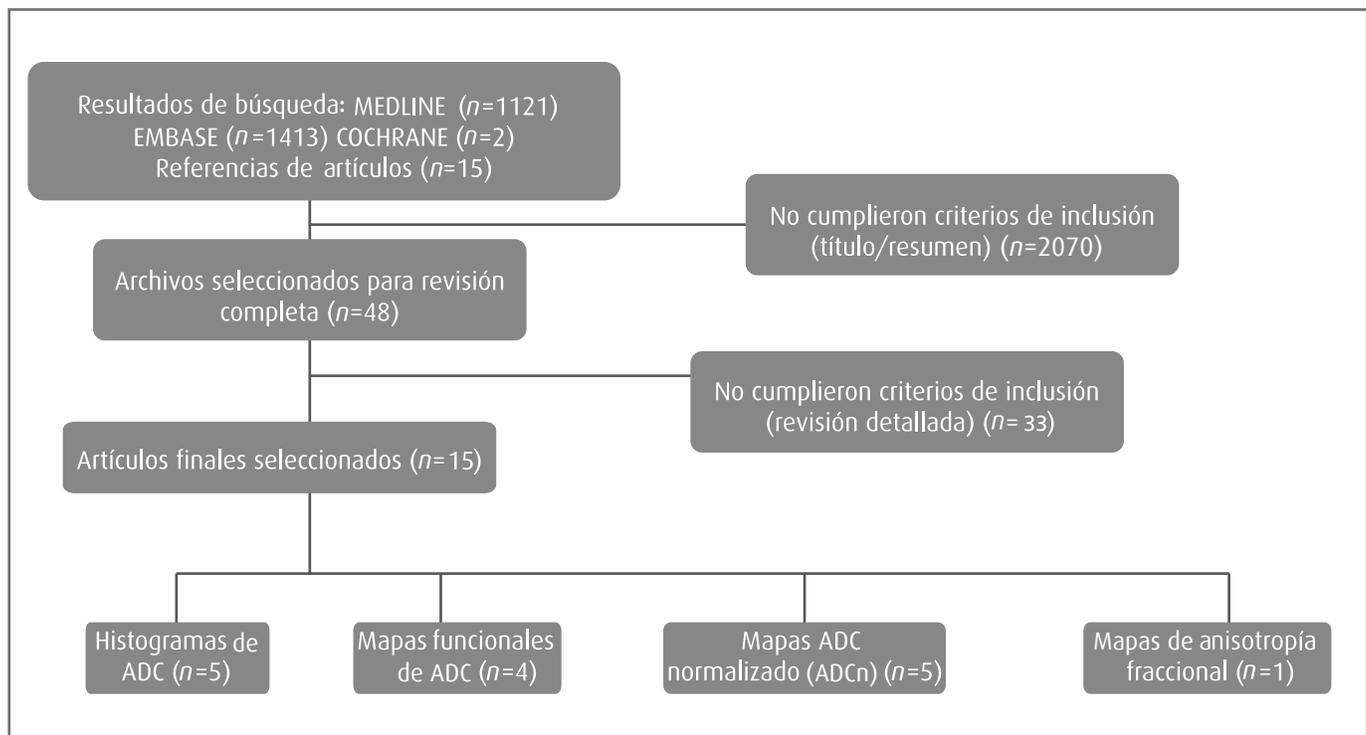
- Autores.
- Tipo de estudio.
- Metodología y métodos: aleatorizado, seguimiento (duración, completo), cegamiento de la medición de resultados.
- Participantes: tamaño de la muestra, edad, género, tipo AAG.
- Evaluación cuantitativa y cualitativa de la DRM (ADC, restricción de la difusión).
- Tratamiento empleado.
- Respuesta al tratamiento.
- Desenlace: definición.
- Medición del desenlace.
- Complicaciones del tratamiento: edema cerebral, necrosis perilesional, lesiones por radiación y demás eventos adversos cerebrales.

### Calidad de los estudios

En la actualidad, no existe un acuerdo sobre los criterios para evaluar la calidad de los estudios pronósticos o predictores (11); sin embargo, se tuvieron en cuenta las consideraciones teóricas y los puntos en común de varios aspectos metodológicos que probablemente son importantes para explorar la validación interna de los artículos (12). Se consideraron de buena o regular calidad intraestudio si presentaban el 50 % o más de los ítems; de baja calidad si era menor del 50 % e indeterminado si los investigadores no reportaban los ítems en el artículo o estos no eran claros (anexo 2).

## Resultados

Figura 1. Resultados de la búsqueda



### Características de los estudios

Los resúmenes de los estudios incluidos se muestran en las tablas 3 a 5.

No se encontraron ensayos clínicos controlados ni cuasiexperimentales en la búsqueda. El proceso proporcionó quince artículos elegibles: dos de casos y controles, doce estudios de cohortes y uno de corte transversal.

Todos los estudios revisados incluyeron participantes femeninos y masculinos con un diagnóstico histopatológico de AAG, cuyo método diagnóstico utilizado para predecir la respuesta al tratamiento fue basado en imágenes de DRM. El número de participantes incluidos tuvo un intervalo de 20 a 143 (media de 58 y mediana de 50). El seguimiento fue de 6 meses a un año, para los estudios realizados por Saraswathy, et al. (13), Khayal, et al. (14), Li, et al. (15), Jain, et al. (16). Los demás estudios tuvieron un seguimiento superior a los dos años. Las características de los participantes no fueron descritas de forma explícita en los estudios; los únicos que incluyeron la edad y otras condiciones clínicas, como posibles predictores de respuesta, fueron Hamstra, et al. (17,18), Yamasaki, et al. (19), Oh, et al. (20), Murakami, et al. (21) y Pope, et al. (22).

La gran mayoría de estudios evaluaron la respuesta imaginológica al tratamiento a partir de DRM, posterior a una resección quirúrgica y previa al inicio de RT. Con excepción del estudio de Gupta, et al. (23), quienes usaron como imágenes de base las obtenidas al mes de haber terminado la RT y de Jain, et al. (16), quienes no especificaron a partir de qué etapa del tratamiento se compararon las imágenes. Todas

las imágenes de RM se obtuvieron con equipos de 1,5 T, de 3 T o con los dos, de acuerdo con los protocolos estandarizados de cada uno de los sitios de investigación, e incluyeron DRM, mapas ADC y RM con medio de contraste. Las imágenes DRM fueron adquiridas usando secuencias (EPI), *spin echo*, con valores  $b = 0$  y  $b = 1000 \text{ mm}^2/\text{sg}$ . A partir de las imágenes de DRM se obtuvieron mapas de ADC y de anisotropía fraccionada (FA). Los mapas de ADC se analizaron mediante histogramas y con mapas funcionales.

### Histogramas de ADC

La técnica de cálculo del coeficiente aparente de difusión ADC para un volumen dado (vóxel por vóxel) que se utilizó para la construcción del histograma fue diferente entre los autores. Pope, et al. (22,24), Yamasaki, et al. (19), y Gupta, et al. (23), únicamente utilizaron los valores de ADC de las regiones de interés correspondientes a la porción de realce del tumor; excluyeron las regiones de no realce de alta intensidad en secuencias con información T2, lo que representa un edema y/o un tumor infiltrante. Saraswathy, et al. (13), Murakami, et al. (21) incluyeron las regiones de alta intensidad en secuencias con información T2 en su análisis.

### Cálculo de mapas funcionales de ADC

El mapa funcional de difusión (MFADC) es un método para evaluar los cambios en el ADC; Ellingson, et al. (25,26), estratificaron en tres categorías cada vóxel, basados en el cambio con relación a la línea

de base del ADC con respecto a la del postratamiento. Los vóxeles rojos representaron las áreas en las que el ADC (+) aumentó más allá de un umbral de  $0,4 \text{ mm}^2/\text{ms}$  (vóxeles hipocelulares) y los vóxeles azules representaron las áreas en donde el ADC (-) disminuyó más allá de un umbral de  $0,4 \text{ mm}^2/\text{ms}$  (vóxeles hipercelulares), vóxeles verdes ADC ( $\pm 0,40 \text{ mm}^2/\text{ms}$ ) que no mostraron cambios. Los cambios totales se expresaron como  $\text{ADC}_T = \text{ADC}_R + \text{ADC}_B$ . Este umbral ha demostrado tener la mayor sensibilidad y especificidad para una enfermedad progresiva, y se define como el intervalo de confianza del 95 % de una mezcla de apariencia normal de sustancia blanca y gris, evaluada desde los puntos de tiempo de referencia (que van desde una semana hasta un año). Hamstra, et al. (17,18) utilizaron puntos de corte de  $\pm 50 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

## Mapas ADC normalizado ( $\text{ADC}_n$ )

Se generan dividiendo los mapas del ADC por el valor de la mediana del ADC dentro de T2ALL (cualquier imagen de alta intensidad en T2 de la sustancia blanca, sin distinguir entre un edema, un tumor, etc.); la región NEL (*non enhancing lesions*) se refiere a las lesiones que no realzan con el medio de contraste, pero solo dentro de la zona de T2ALL. Para delimitar esas zonas se utilizó la fórmula:  $\text{NEL} = (\text{T2ALL} - \text{CEL})$ . Donde CEL son las lesiones que realzan con el medio de contraste; de esta manera, la zona NEL correspondió a la invasión tumoral de la materia blanca, pero no al edema. Algunos autores no usaron colores, si no una escala de grises; si la imagen restringía, se veía una escala de gris a negro; si no, de gris a blanco. Saraswathy, et al. (13), Li et al. (15), Oh et al. (20).

## Mapas de anisotropía fraccional

Describen el grado de anisotropía o movimiento restringido. Un valor más cercano a 0 es asignado si el vóxel es esférico; y uno cercano a 1, si es un elipsoide que tiende a ser lineal. En otras palabras, el valor de 0 significa que la difusión es isotrópica, es decir, sin restricciones de moverse libremente en todas direcciones. Un valor de 1 expresa que la difusión se produce a lo largo de un eje único, es decir, que no es libre para moverse en otras direcciones (27). El único estudio que utilizó esta medida fue Saraswathy, et al. (13).

Todos los participantes de los estudios fueron sometidos a una resección quirúrgica, total, parcial o biopsia; además quimioterapia y radioterapia. A su vez, los estudios de Pope, et al. (22,24), Gupta, et al. (23), Ellingson, et al. (25,26) y Jain, et al. (16) analizaron a los pacientes según el uso o no de una terapia antiangiogénica, como el bevacizumab (BVZ).

Dentro de la definición de desenlaces descritos por los estudios se encuentran, progresión de la enfermedad, mortalidad, sobrevida, respuesta completa, parcial, y no respuesta al tratamiento instaurado.

## Riesgo de sesgos de los estudios incluidos

La búsqueda de artículos que cumplieran los criterios de inclusión no arrojó estudios experimentales, solo observacionales; luego la heterogeneidad clínica fue muy acentuada.

Los sesgos de publicación inherentes a este tipo de estudios (pronóstico) ocasionaron una dificultad para identificar todos los estudios y los resultados negativos (no significantes) que pudieron no ser publicados. Esto se intentó controlar realizando una búsqueda exhaustiva en tres

bases de datos y una búsqueda manual de revistas. Se evidenció que la mayoría de los estudios fueron cohortes retrospectivas, con una gran variación en las diferentes técnicas de medición, y de métodos estadísticos ajustados por variables; así como, una inadecuada descripción de la información cuantitativa con una variación en la presentación de los desenlaces.

La validez interna de los estudios mostró que solamente uno era de buena calidad y que la de los demás era intermedia o baja. Por lo tanto, con la calidad global de estos estudios no se puede sugerir con precisión que la DRM sea un predictor temprano de respuesta al tratamiento en pacientes con AAG. Una gran variedad de otros factores clínicos, imaginológicos o terapéuticos pueden ser predictores de una pobre respuesta al tratamiento; sin embargo, la evidencia es insuficiente para sugerir que otros factores puedan alterar la precisión de la prueba.

## Desenlaces

Los estudios fueron clasificados según la técnica diagnóstica que fue calculada para evaluar la respuesta al tratamiento.

## Histogramas de ADC

Con esta técnica se encontraron dos estudios de casos y controles (22,24), y cuatro de cohortes retrospectivas (19,21,23,28).

Pope, et al. (22,24) establecieron en la media un punto de corte del ADC, y se encontró que existen diferencias significativas entre los valores del ADC altos ( $\text{ADC}_H \geq 1,200$ ) y bajos ADC tumorales ( $\text{ADC}_L < 1,200$ ) (mediana de 459 días *versus* 315 días de *log-Rank test* [ $p < 0,008$ ]). En los pacientes tratados inicialmente con BVZ (casos) se encontró que altos valores del ADC se asociaron con una mejor supervivencia global, en comparación con un alto ADC sin BVZ (Hazard Ratio [HR]: 2,1  $p = 0,02$ ). En los casos de GB recurrente, el riesgo de progresión a los 6 meses de un bajo  $\text{ADC}_L$  con respecto a un alto  $\text{ADC}_H$  fue de un HR de 4,1 (IC 95 %: 1,6, 10,4), y hubo una reducción de 2,75 veces en el tiempo medio de progresión.

Para el grupo control, esta estratificación de la sobrevida no fue significativa, solamente lo fue para los pacientes que iniciaron BVZ por recurrencia del tumor (HR: 2,4,  $p = 0,02$ ). Adicionalmente, en el estudio de Pope, et al. (22) el cambio en el volumen del tumor fue un predictor significativo a los seis meses de progresión ( $p = 0,004$ ) mientras que la media del ADC, el tamaño del tumor y la edad en la recurrencia no fueron significativas ( $p = 0,787, 0,203$  y  $0,155$ , respectivamente).

Los estudios de Murakami, et al. (21) y Yamasaky, et al. (19) también dicotomizaron la variable del ADC ( $\text{ADC} > 1$  y  $\text{ADC} \leq 1$ ) y observaron que los valores menores a la media del ADC presentaron mayor mortalidad, comparados con un alto ADC. En el análisis univariado con la prueba de Log-Rank se reveló que el único factor significativo de supervivencia global fue el  $\text{ADC}_L$  ( $p < 0,01$ ). Ni la edad del paciente ( $\geq 50$  años), ni el género, ni la duración de los síntomas ( $\leq 3,0$  meses), Karnofsky KPS ( $\geq 80$ ), ni la extirpación quirúrgica subtotal del tumor, fueron de valor pronóstico.

Los mayores predictores de supervivencia fueron el  $\text{ADC}_L$  y la resección quirúrgica parcial del tumor, y también fueron los predictores más fuertes para la supervivencia global (HR: 3,15,  $p = 0,05$ ; HR: 19,187,  $p = 0,01$ , respectivamente). Estos hallazgos fueron equiparables a los descritos por el estudio, donde el análisis multivariado demostró que los valores del ADC, mayores a la media, tuvieron un aumento de la supervivencia 10 veces mayor que (5,113, 21,396) ( $p < 0,001$ ) los valores bajos del ADC.

EL ADC mínimo fue significativamente menor en los pacientes con GB que en los Astrocitomas Anaplásicos (AA) ( $p = 0,001$ ). Otras variables predictoras evaluadas fueron la edad, las funciones neurológicas, Karnofsky, el diagnóstico histopatológico, el realce de los componentes del tumor; todas fueron significativas.

Gupta et al. (23) observaron que la restricción de la difusión junto con unos valores bajos del ADC preceden el realce del contraste en las imágenes tumorales, con una probabilidad de 0,48 (IC 95 %, 0,288 a 0,675), independientemente del tratamiento con BVZ. Veintitrés (85,2 %) pacientes presentaron un realce con el medio de contraste del tumor en el lugar de restricción de la difusión, posterior a una mediana

de 3,0 meses (IC 95 %, 2,6 a 4,1 meses). No se detectó alguna correlación estadísticamente significativa entre la magnitud de la disminución del ADC desde el inicio y la mejora de la supervivencia libre de tumor (HR: 0,542;  $p = 0,75$ ) o la supervivencia global (HR: 0,03;  $p = 0,19$ ). El grupo de Higano, et al. (28) clasificó en dos grupos a los participantes según la progresión o la estabilización de la enfermedad a los dos años de haber iniciado el tratamiento. La media mínima del ADC del grupo con enfermedad progresiva fue significativamente menor que la del grupo estable. El mínimo ADC de corte 0,9, presentó una sensibilidad del 79 % y una especificidad del 81 % ( $p = 0,002$ ).

Tabla 3. Histogramas del ADC

Autor, año	Metodología	Muestra (n)	DRM (variable)	Tratamiento	Respuesta al tratamiento	Desenlace análisis COX	Conclusiones
WB. Pope, 2011 (24)	Casos- controles, retrospectivo, seguimiento abr. 05/nov. 08	Casos: 59 Controles: 62	ADC < 1,2 ADC ≥ 1,2	Caso: BVZ, TMZ, RT. Control: no BVZ solo si hay recurrencia	PE: 112/121 (93%) Mortalidad total: 85/121. Mortalidad casos: 38/59 Mortalidad controles: 47/62 RR: control (55/62, Caso: 34/55)	ADCb: mediana 459 días ADCa: mediana 315 días ( $p < 0,008$ ) Casos: ADCh HR: 2,1 ( $p = 0,02$ )/ ADCb ( $p = 0,055$ ) Controles: ADC no estratificaron sobrevivida ( $p = 0,22$ ) Controles +BVZ: HR, 2,4 ( $p = 0,02$ )	El análisis del histograma de ADC previo al tratamiento puede estratificar una supervivencia libre de progresión en los pacientes tratados con BVZ.
Fumiyuki Yamasaki, 2010 (19)	Cohorte retrospectiva, feb. 1998/ ene. 2006, seguimiento (3,6-54,4 meses; media, 16,6 meses), examen físico y neurológico	n = 33 pacientes (rango 10 a 76 años) GB alto grado	ADC < 1 ADC ≥ 1,0	Proporción de resección de tumor. Biopsia ≤ 50 %; PR = 50-95 %; SR = 96-99 %; TR = > 99 %	ADC ≤ 1 (23/33) 30,4 % ADC > 1 (10/33) 60 % $p = 0,05$ (Tasa de supervivencia a 1,5 años)	RP HR = 19,187 $p = 0,01$  ADCMIN HR = 3,15 $p = 0,05$	ADCMEDIO, ADCMIN, y ADCMAX factores pronósticos estadísticamente significativos ADCMIN factor predictivo más sensible supervivencia global.
A. Gupta, 2011 (23)	Retrospectiva, ene. 2005/ mar 2010, seguimiento 8,7 ms (0,9- 188) con examen clínico e imágenes	n = 27 (34-74 años) todos ADC ↓. Pacientes con GB	ADCMEDIO ↓ (0,44-0,97) DS0,13 RD (sí o no)	BVZ 15 no BVZ 12	RD precede al realce del tumor. Mediana de 3,0 meses (IC del 95 %, 2,6 a 4,1 meses). ADCMEDIO: disminuyó el 22,9 % respecto al valor basal ( $p = 0,001$ ).	La probabilidad de supervivencia a los 3 meses fue de 0,481 (IC 95 , 0,288-0,675). A los 12 meses fue de 0,521 (IC 95 %, 0,345- 0,788).	Desarrollo de nuevo foco de restricción de la difusión durante tratamiento puede preceder al desarrollo de un nuevo realce del tumor.

Shuichi Higano, 2006 (29)	Cohorte retrospectiva, seguimiento a los 2 años, examen físico y neurológico. Abr. 1999 / ene. 2003	n = 37 pacientes (rango entre los 7 y los 75 años) 22 GB, 15 AA	ADCMIN para GB y AA	Cirugía 30, biopsia 7 (1 GB, 6 AA), todos RT y QT	GE: 19 pacientes (13 AAs, 6 GBs) PE: 16 pacientes (2 AAs, 14 GBs) 2 GBs censurados por morir de neumonía.	ADCMIN media (0,834 × 10-3mm2. Sec-1) del GB fue más bajo que (1,06 × 10-3mm2. Sec-1) de AA (p = 0,001) PE: ADCMIN (0,80 × 10-3mm2. Sec-1) fue menor que (1,037 × 10-3mm2. Sec-1) del GE (p = 0,001). ADCMIN corte 0,9, S = 79 %, E = 81 % (p = 0,002)	El mínimo ADC de AAG proporciona información adicional sobre pronóstico de malignidad después del tratamiento.
Ryugi Murakami, 2007 (21)	Cohorte retrospectiva, jun. 1996/ nov. 2003, seguimiento con examen clínico e imágenes	n = 79 (16 a 76 años) AA: 29, GB: 50 (ADCb: 39, ADCa: 11)	ADCMIN ≤ 1 ADC > 1 ADCMED 0,897+/- 0,217	Cirugía, RT y QT	AA ADC ≤ 1 (3/29) ADC > 1 (26/29) sobrevida global a los 2 años: ADCb 33 %, ADCa 92 %, p < 0,01 GB ADC ≤ 1 (39/50) ADC > 1 (11/50) sobrevida global a los 2 años: ADCb = 13 %, ADCa = 64 % p < 0,01	ADCMIN ≤ 1 HR = 10,459 (5,113, 21,396) (p < 0,001)	El mínimo ADC pre-tratamiento en la RM es un biomarcador pronóstico clínico para la supervivencia en pacientes con AAG.
Whitney B. Pope 2009 (22)	Casos y controles ago. 2006 / ene. 2008	Casos n = 41 (53 ± 15) controles n = 41 (53 ± 12)	ADC = < 1,2 ADC = ≥ 1,2	Caso: BVZ n = 28 (primera), RE n = 7 (segunda), n = 6 (tercera)	Casos: PE = 37/41	Casos HR = 4,1; IC 95 % 1,6, 10,4 controles HR = 1,8; IC 95% 0,9, 3,7	Análisis del histograma de ADC puede estratificar progresión y supervivencia libre en GB RE.

ADC: coeficiente aparente de difusión. BVZ: bevacizumab. TMZ: temozolamida. RT: radioterapia. HR: hazard ratio. n: muestra. GB: glioblastoma. RP: respuesta parcial. ADCMIN: coeficiente aparente de difusión mínimo. ADCMAX: coeficiente aparente de difusión máximo. ADCMEDIO: coeficiente aparente de difusión medio. S: sensibilidad. E: especificidad. AAG: astrocitoma de alto grado. ADC: coeficiente aparente de difusión bajo. DS: desviación estándar. AA: astrocitomas anaplásicos. RD: restricción de la difusión. GE: grupo estable. PE: progresión de la enfermedad. RE: recurrencia de la enfermedad. ADCb: coeficiente aparente de difusión en el punto b. PR: resección parcial. TR: resección total.

## Mapas funcionales de ADC (MFADC)

De los estudios que usaron esta técnica como método de cuantificación de la DRM se encontraron dos cohortes retrospectivas (17,25), una prospectiva (18) y un estudio de corte transversal (26).

Hamstra, et al. (17,18) evaluaron a dos grupos de participantes con diagnóstico de AAG, en espacios de tiempo diferentes; con muestras obtenidas de forma independiente (n = 34, n = 60, respectivamente). Demostraron que a las tres semanas del seguimiento, los porcentajes de cambio en el volumen de las zonas evaluadas fueron diferentes entre los grupos de respuesta favorable al tratamiento y los de no respuesta. Sin embargo, para el estudio de Hamstra, et al. (17) solo el porcentaje de cambio total en los valores de difusión del tumor (V<sub>r</sub>) con un umbral de 6,57 % fue el mayor predictor de progresión.

Mediante la validación cruzada, se obtuvo en este punto una sensibilidad del 75 % (IC 95 %, 45-92), y especificidad del 93 % (IC 95 %, 66-99); con un análisis de la curva ROC que sugiere un umbral de menos del 4,7 %, como no respuesta, y más del 4,7 %, como respuesta. Al realizar el análisis multivariado (Cox) para predecir la supervivencia a un año, entre

la edad, el grado del tumor, la resección del tumor y el MFADC, solo este último siguió siendo un predictor significativo (p = 0,001; AUC=0,723; sensibilidad del 69,7 % [IC 95 %, 51,3 a 84,4]; especificidad del 75,0 % [IC 95%, 50,9 a 91,2]; valor predictivo positivo [VPP] del 82,1 %, valor predictivo negativo [VPN] = 60,0 %).

Los cambios en el MFADC a las tres semanas se asociaron estrechamente con la respuesta radiológica a las diez semanas; pero esta premisa solo fue significativa para el estudio de Hamstra, et al. (17), (p = 0,04). El estudio de Ellingson, et al. (25) sugiere que los pacientes que a las cuatro semanas de finalizar el tratamiento presentan una disminución (respecto al inicio), en el valor del ADC (del 20 % en las regiones de alta señal en la secuencia T2 FLAIR o del 15 %, en las zonas de realce con medio de contraste [T1-CEL]), tienen un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y una menor supervivencia [T1 + C1 > 15 % HR = 3,15 (p = 0,0001)]. El mayor predictor de supervivencia en los pacientes en tratamiento con BVZ, fueron los MFADC; donde los MFADC “respondedores” tuvieron una supervivencia más larga comparada con los “no respondedores” (Log-Rank, p = 0,0008).

Tabla 4. Mapas Funcionales ADC

Autor, año	Metodología	Muestra (n)	DRM (variable)	Tratamiento	Respuesta al tratamiento	Desenlace Análisis COX	Conclusiones
Daniel A. Hamstra, 2005 (17)	Cohorte retrospectiva, feb. 1999/ sep. 2004, seguimiento 11 m	n = 34 gliomas III/IV (58,4 ± 11 años) GB 27. AA: 7 dos grupos PE, GE, RE	MFADC, VOLUMEN %	Cirugía, RT 70G, QT,	PE en 15/27 (52 %), GE 12/27 (41 %), RE 2/27 (7 %)	Cambios en difusión total (VT) 3 sem PE: 5,7 ± 1,4 % GE/RE : 17,8 ± 2,7 %; (p = 0,001) VT: 6,57 % mayor predictor [S: 75 % (IC 95 %, 45 a 92). E: 93 % (p < 0,001)	Mediante el uso de MFADC, la estratificación temprana se correlacionó con una supervivencia global más corta en un grupo de progresión de la enfermedad en comparación con el estable.
Benjamin M. Ellingson, 2012 (25)	Cohorte retrospectiva, ene/2007/ sep/2010, IM previa a tratamiento 1 sem, 10 sem postratamiento 4 fin; con criterios McDonald	n = 143 GB (58,4 ± 11 años)	ADC(↑/↓)=ADC(↑) +ADC(↓) MFADC Secuencias: FLAIR y T1 + C1	Cirugía, QT (TMZ), BVZ si recurrencia y RT.	Mortalidad: 118/143	Predictor de supervivencia %ADC(↓)Pre-Tx T1 + C1 > 15 %; HR: 3,15; (p = 0,0001)	Pacientes con disminución del ADC en una fracción del volumen > FLAIR pretratamiento presentaron estadísticamente una mayor probabilidad de progresión que los pacientes con una fracción de volumen inferior.
Daniel A. Hamstra, 2008 (18)	Cohorte prospectiva nov. 2000/nov. 2006, respuesta radiológica	n = 60 (58,4 ± 11 años)	ADC↑ [MFADC-V] ADC↓ [MFADC-V] ADC no↑/↓ [mMFADC-VT]	21 ciclos de RT (60 Gy) + TMZ	MFADC-VI > 4,7% en 3 sem (n = 31) respuesta a tratamiento MFADC-VI ≥ 4,7 % no (n = 29)	VI a 3 sem (p.0002) fDM-VI (≥4,7 % vs < 4,7 %) HR: 2,7 (1,5-5,9); p = 0,003	En comparación con una neuroimagen convencional, la combinación con el MFADC predice tempranamente la supervivencia y la respuesta radiológica al tratamiento.
Benjamin M. Ellingson, Mark Malkin, 2010 (26)	Corte transversal. Seguimiento, clínica y Criterios McDonald	n = 50	MFADC Respuesta MFADC no Respuesta	BVZ (n = 20) TMZ (n = 30)	Enfermedad estable vs. progresiva	MFADC respondedores tuvieron una supervivencia más larga comparados con los MFADC no respondieron (p = 0,0008)	Los resultados sugieren que el MFADC aplica a las regiones de anomalía FLAIR como biomarcador temprano de progresión, supervivencia sin progresión y supervivencia global.

ADC: coeficiente aparente de difusión. MFADC: mapa funcional de ADC. DRM: difusión en resonancia magnética. BVZ: bevacizumab. TMZ: temozolamida. RT: radioterapia. GB: glioblastoma. AAG: astrocitoma de alto grado. RP: respuesta parcial. ADC↓: coeficiente aparente de difusión bajo. AA: astrocitomas anaplásicos. VT: porcentaje de cambio total en los valores de difusión del tumor. VI aumento ADC. VD disminución ADC. ADC(↑/↓): cambio/ recuperación de la inversión a los fluidos atenuada (FLAIR) y de mejora del contraste (T1 + C). ADC↓: coeficiente aparente de difusión bajo. RD: restricción de la difusión. GE: grupo estable, PE: progresión de la enfermedad. RE: recurrencia de la enfermedad. RT: radioterapia. G: Grays. QT: quimioterapia. S: sensibilidad, E: especificidad. IM: imágenes. Pre-Tx: pretratamiento.

### Mapas ADC normalizado (ADCn)

Diferentes estudios han utilizado esta técnica (13-16,20), que analiza el porcentaje de cambio de las diferentes regiones en CEL, NEL, T2ALL y el nADC, para predecir una respuesta al tratamiento.

Khayal, et al. (14) evaluaron los cambios en los volúmenes y los parámetros de difusión dentro de las regiones que realzan con medio de

contraste (CEL) y las que no lo hacen (NEL) al inicio de la radioterapia (RT), a la mitad del tratamiento y después del mismo. Los resultados indicaron que los cambios de intermedia posradioterapia fueron significativamente diferentes entre los pacientes que progresaron en un plazo de seis meses, frente a los que estaban libres de progresión. Este estudio también utilizó la FA; el porcentaje de cambio en la anisotropía

fraccional normalizada (nFA), desde el intermedio de la RT a la posradioterapia en la CEL y NEL, fue significativo ( $p = 0,0396$  y  $0,0421$ , respectivamente), con una leve disminución mayor en los progresivos frente a los no progresivos (un 25 % y un 22 %, respectivamente).

Li, et al. (15), observaron que los pacientes que vivieron más de dos años tuvieron cambios estables en la mediana de nADC dentro de las regiones T2ALL y NEL, entre pre-RT y pos-RT, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa al utilizar el modelo de regresión Cox. No obstante, sí mostró que los valores de nADC menores (mediana y percentil 10) dentro de la región de realce con el medio de contraste (CEL), los valores más grandes de nADC (mediana, percentil 10) dentro de la región de alta intensidad en T2 (T2ALL) y los que no realzan con el medio de contraste (NEL), fueron asociados con pobre supervivida.

Joonmi Oh, et al. (20) evaluaron los parámetros de RM evidenciando que los pacientes con altos volúmenes de anomalías metabólicas y anatómicas [volumen CNI2], y bajo nADC, presentaron supervivida más corta comparada con niveles bajos de ADC, en las regiones de alta señal en secuencias con información T2 (11,2 y 21,7 meses, respectivamente;  $p = 0,004$ ).

Por último, Rajan Jain, et al. (16) estratificaron los pacientes según la progresión o no de la masa tumoral. Ellos encontraron que en el grupo de pacientes que tenían una enfermedad progresiva presentaban

un cambio negativo progresivo entre las mediciones de la región con realce y restricción de la difusión (CEL /ADC) y la región sin realce con restricción a la difusión (NEL/ADC); lo cual sugiere un aumento en la restricción de la difusión en ambas regiones que es posiblemente atribuible a la hiper celularidad y al fracaso terapéutico.

Estos cambios fueron estadísticamente significativos para las mediciones a los tres meses en NEL ( $p = 0,023$ ), a las seis semanas ( $p = 0,054$ ) y pasado un año ( $p = 0,078$ ), en comparación con los valores basales, a pesar de que durante el mismo período de tiempo el volumen de zona de realce CELvol mostró una reducción significativa, incluso para progresores. Estos cambios también se observaron al comparar, entre los dos grupos, el porcentaje de cambio en las mediciones NEL/ADC a las seis semanas, a los tres meses y al año ( $p = 0,047$ ,  $p = 0,025$  y  $p = 0,064$ , respectivamente). Esta diferencia en las mediciones indica que el uso de solo la medición de CELvol podría sobreestimar la respuesta en estos pacientes; especialmente, en progresiones tumorales tempranas, donde el NEL/ADC podría ser utilizado como un biomarcador inicial de imagen.

Tabla 5. Mapas ADC normalizado

Autor, año	Metodología	Muestra (n)	DRM (variable)	Tratamiento	Respuesta tratamiento	Desenlace análisis COX	Conclusiones
Suja Saraswathy, 2009 (13)	Cohorte retrospectiva, seguimiento 1 año (3 a 5 sem posQx, 1 sem. antes QT), criterios McDonald	n = 68 (27 a 78 años) AAG	ADCn	Cirugía total: 25; resección parcial: 34, biopsia: 9. Todos QT y RT	Resección total supervivencia 22 meses. Resección subtotal o Biopsia supervivida 16 meses	WM (1,0), CEL (1,4 ± 0,4), NEL: (1,3 ± 0,3), T2ALL (1,4 ± 0,3) ADCn <1,5 (n = 65) vol cc/vóxels 15,4 ± 15,8 (p = 0,006)	Mapas de ADC son valiosos para evaluar la extensión espacial del tumor, definir el objetivo de la terapia focal y la personalización de la planificación del tratamiento.
Inas S. Khayal, 2010 (14)	Cohorte prospectiva seguidos por 6 meses Criterios McDonald	n = 37 (25 a 80 años) AAG	ADCn	Cirugía total: 10, resección parcial: 24, biopsia: 3. Todos QT y RT	A los 6 meses PE: 19; GE: 18	% cambio ADCmed-post-RT PE/GE CEL (p = 0,0221), NEL (p: 0,0192), T2ALL (p=0,0069). CEL (p=0,0396) NEL (p=0,0421)	Se observó una mayor normalización de los valores del ADC de pre y post-RT (p = 0,001) en no progresores de la enfermedad.
Yan Li, 2011 (15)	Cohorte prospectiva, seguidos por un año; criterios McDonald y deterioro clínico.	n = 64 (27 a 77 años)	ADCn	Cirugía, QT y RT-TZ	Progresión: 47/64 (23/47 por imágenes y 24/47 segunda cirugía). Al año de seguimiento 20/47QT sola, 24 QT+QX	Variable dependiente del tiempo. Pequeño ADCn y CEL (p = 0,008 y 0,016); Grande ADCn T2ALL (p = 0,018 y 0,011) NEL (p = 0,027 a 0,011)	El estudio sugiere que las variables cuantitativas derivadas de una resonancia magnética anatómica y fisiológica proporcionan información útil para la predicción de resultados en pacientes con GB.

Joonmi Oh, 2004 (20)	Cohorte retrospectiva, AAG seguimiento a 2 años, con examen clínico e imágenes.	n = 28 (14,6 a 79,5)	ADCn T1 CEL <1,6 ≥1,6 ADCn T2 <1,5 ≥1,5	Cirugía todos RT y QT	Supervivencia	ADCnT1CE<1,6 (11,2 → 4,1 mes) ADCnT1CE≥1,6 (17,1± 4,3) p = 0,400 T2 <1,5 (11,2±1,6) T2 ≥ 1,5 (21,7 ± 1,8) p = 0,004	El volumen pre-RT de la alteración metabólica y el valor ADCn dentro de la región T2 puede ser valioso en la predicción de resultados en los pacientes con GB.
Rajan Jain, 2010 (16)	Cohorte retrospectiva. Seguimiento por 1 año con clínica y criterios McDonald	n = 20 (32 a 67), GB = 16 c/u = A, AA, AO, AOA. 12 NPRO, 8 P, 9 NP, 7 P, bevacizumab+QT	%ADCmed/CEL, % cambio ADC/NEL	BBVZ solo (n = 5) BVZ+ Irinotecan (n = 14) BVZ+ Irinotecan+ Temodar (n = 1)	PE GB 7/12, AA 1/12 GE GB 9/12 AA3/12	GE: % ADCmed/CEL 1 año/previo 20,52 ± 42,90 media 13, PE: -15,42 ± 30,12 md -15,1 (p = 0,064) GE: 6 sem % ADCmed/NEL 2,93 ± 12,94 media 0,9 PE: -13,82 ± 24,89 media -5,0 (p = 0,047)	ADC/CEL y ADC/NEL aumentan ligeramente cuando hay PE y disminuyen progresivamente en GE. Estos hallazgos sugieren que puede ser utilizado como un biomarcador de respuesta temprana.

ADC: NEC: áreas de necrosis demarcadas poscontraste. T2ALL: lesión de alta señal en T2 en secuencias FLAIR para excluir la cavidad de resección. NEL (lesión que no realza) = T2ALL-(CEL+NEL). AA: astrocitoma anaplásico. BVZ: bevacizumab. TMZ: temozolamida. RT: radioterapia. GB: glioblastoma. RP: respuesta parcial. ADCmed: coeficiente aparente de difusión medio. AAG: astrocitoma de alto grado. ADCl: coeficiente aparente de difusión bajo. DS: desviación estándar. AA: astrocitomas anaplásicos. GE: grupo estable. PE: progresión de la enfermedad. RE: recurrencia de la enfermedad. PosQx: posquirúrgico. QT: quimioterapia. RT: radioterapia. ADCn: coeficiente aparente de difusión normalizado. TMZ: temozolamida.

## Discusión

En la actualidad, el seguimiento de los pacientes en tratamiento de AAG se lleva a cabo utilizando los criterios de McDonald y RANO (4,5) que están basados en medidas bidimensionales en imágenes de RM contrastadas, donde se considera que hay progresión si hay un aumento mayor al 25 % en las zonas de realce (29). Estos criterios disminuyen su eficacia ante el uso de nuevas terapias, como la QT con temozolamida y los fármacos antiangiogénicos (BVZ), que modifican la fisiología del realce del medio de contraste al alterar la barrera hemoencefálica (30).

Se están estudiando nuevos métodos basados en técnicas de difusión en imágenes de RM con la hipótesis de que las zonas tumorales que restringen la difusión (ADC bajo) preceden en su aparición a las zonas que realzan con el medio de contraste, en las que se basan los actuales métodos de evaluación, y que parecen ser un método más eficaz de evaluar el volumen tumoral real, distinguiéndolo de las zonas de pseudorespuesta o de pseudoprogresión (23,29,30).

Se encuentra que los resultados de los artículos revisados en este trabajo coinciden en demostrar que las imágenes de DRM pueden desempeñar un papel muy importante en la evaluación de los pacientes que están en tratamiento de AAG.

Se evidencia que el hallazgo de zonas de tumor que restringen en difusión (bajos valores ADC) se relaciona con una menor sobrevida y con menores tiempos libres de progresión; y que es un predictor de un mayor riesgo de progresión de la enfermedad (21,22,24,25,28).

También, se observa que la presencia de zonas que restringen la difusión precede a la aparición de zonas que realzan con el medio de contraste en las imágenes de seguimiento postratamiento, lo cual podría servir como un marcador temprano de fallo en el tratamiento (17,23).

La mayoría de las técnicas desarrolladas realizan mediciones antes y después de este, con valores cuantitativos, como los histogramas de ADC, los mapas de nADC o los MFADC (14,17,18,26). Igualmente, se puede afirmar que la evaluación subjetiva de la restricción a la difusión es un método también útil, sin ser necesario obtener valores cuantitativos de la magnitud de estas medidas (8).

La presencia de zonas que no restringen la difusión (ADC altos) se correlaciona con una mayor supervivencia total, una mejor respuesta a tratamiento (BVZ) y con mayores tiempos de supervivencia libres de progresión (17,22,23).

Las zonas con valores ADC bajos preceden la aparición de zonas de nuevo realce en la misma localización hasta en tres meses (17,23). Esto lleva a realizar un esfuerzo en desarrollar y proponer nuevos criterios de respuesta al tratamiento del AAG, y a identificar otros hallazgos en la RM, diferentes a las zonas de realce con el medio de contraste, en especial en los casos donde se utilizan antiangiogénicos (15,22,23).

Las imágenes por difusión son sensibles a las alteraciones en el movimiento *Browniano* de las partículas de agua; los valores bajos del ADC se han correlacionado con una alta celularidad, un alto grado y un alto índice de proliferación de Ki-67 en los gliomas cerebrales (23).

Así mismo, dichas imágenes se llevan a cabo rutinariamente como parte de cada estudio de RM cerebral; por lo tanto, el reconocimiento de estas zonas de bajos valores de ADC tiene un amplio y potencial impacto en la rutina clínica del cuidado de los pacientes con AAG. Del mismo modo, se correlacionan con los hallazgos descritos en otras técnicas nuevas de evaluación en RM, como la presencia de zonas de altos volúmenes de anomalía metabólica (VNCI2, NCI), en estudios de espectroscopia, y con altos valores de volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV), en estudios de perfusión, y muestran valores de supervivencia más cortos que los grupos de pacientes que no presentan estas características (20).

A menudo, si el lugar de la biopsia elegido no es óptimo, la clasificación de los AAG puede ser incorrecta, debido a que estos tumores son histológicamente heterogéneos. Por consiguiente, el ADC ayuda a identificar las áreas de mayor celularidad dentro de un tumor, lo cual es útil para la selección del sitio de la biopsia (28).

Este estudio tiene algunas limitaciones en la interpretación de los resultados, ocasionadas por la variabilidad de los valores del ADC que fueron calculados en los estudios. Dicha variabilidad refleja las diferencias en los sistemas de bobinas y en los generadores de imágenes que

se utilizaron, en las marcas de los instrumentos y en las intensidades de campo aplicadas (31). Los valores de corte del ADC mínimo también podrían verse afectados, por ende, se sugiere que el óptimo ADC absoluto sea establecido por medio de estudios más amplios; el uso semicuantitativo del ADC y su relación con el lado contralateral puede ayudar a eliminar variabilidades. Es necesario hacer nuevos estudios para estandarizar el ADC o los métodos de valoración.

Aunque esta revisión sistemática demuestra que el ADC bajo es uno de los factores pronóstico más importante, debido a la naturaleza heterogénea de los AAG; otras variables, como las características de los pacientes, el tipo de tumor y las estrategias de tratamiento se deben tener en cuenta para la realización de los estudios.

## Conclusiones y recomendaciones

Los datos preliminares soportan la importancia que tienen las imágenes por difusión, al señalar las lesiones con bajos ADC como potenciales precursoras de una progresión tumoral, y que deben ser incluidas en el proceso de toma de decisiones clínicas en este grupo de pacientes.

La presencia de lesiones aisladas de bajo ADC, en un subconjunto de pacientes con AAG, preceden al desarrollo de realce de las lesiones concordantes en el mismo sitio; es decir, a una progresión. Se requieren amplios ensayos prospectivos para confirmar estos hallazgos, pero esta revisión sistemática apoya el importante papel de las imágenes potenciadas en difusión.

Es necesario realizar un mayor número de estudios los cuales, idealmente, deberían tener una correlación histopatológica de las zonas que presentan bajos valores de ADC en RM.

## Referencias

- Bethesda, National Cancer Institute. Cancer statistics review [internet]. 1975-2006 [citado 2011 jul. 15]. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/about/>
- Rada C. Anuario Estadístico 2008. Instituto Nacional de Cancerología [internet]. Bogotá 2009 [citado 2011 jul. 20]. Disponible en: <http://www.cancer.gov.co/documentos/Anuario%20Estadístico/2008/Anuario2008.pdf>.
- Padhani AR, Koh DM. Diffusion MR imaging for monitoring of treatment response. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2011;19:181-209.
- McDonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, et al. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol*. 1990;8:1277-80.
- Sorensen AG, Patel S, Harmath C, et al. Comparison of diameter and perimeter methods for tumor volume calculation. *J Clin Oncol*. 2001;19:551-7.
- Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, et al. Glioblastoma in adults. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;67:139-52.
- Burger PC, Kleihues P. Cytologic composition of the untreated Glioblastoma with implications for evaluation of needle biopsies. *Cancer*. 1989;63:2014-23.
- Grupo de Neuro-Oncología, Sociedad Española de Neuroradiología. Criterios de Respuesta de los Tumores Cerebrales [internet]. 2011 [citado 2011 ago. 23]. Disponible en: [http://www.senr.org/pdf/section\\_4/Criterios\\_respuesta\\_Neuroon2011.pdf](http://www.senr.org/pdf/section_4/Criterios_respuesta_Neuroon2011.pdf). Consultada el 23 de Agosto de 2011.
- Figueiredo EH, Boronovi AF, Doring TM. Basic Concepts of MR Imaging, diffusion MR Imaging, and Diffusion Tensor Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2011;19:1-22.
- Chenevert TL, Ross BD. Diffusion imaging for therapy response assessment of brain tumor. *Neuroimaging Clin N Am*. 2009;19:559-71.
- Egger M, Davey G, Altman D. Systematic reviews in health care. 2<sup>da</sup> ed. London: BMJ Publishing Group; 2001. p 231-35.
- Laupacis A, Wells G, Richardson S, et al. Users' Guides to the Medical Literature V. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994;272.
- Saraswathy S, Crawford FW, Lamborn KR, et al. Evaluation of MR markers that predict survival in patients with newly diagnosed GBM prior to adjuvant therapy. *J Neurooncol*. 2009;91:69-81.
- Khayal IS, Polley MY, Jalbert L, et al. Evaluation of diffusion parameters as early biomarkers of disease progression in glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol*. 2010;12:908-16.
- Li Y, Lupo JM, Polley MY, et al. Serial analysis of imaging parameters in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol*. 2011;13:546-57.
- Jain R, Scarpace LM, Ellika S, et al. Imaging response criteria for recurrent gliomas treated with bevacizumab: role of diffusion weighted imaging as an imaging biomarker. *J Neurooncol*. 2010b;96:423-31.
- Hamstra DA, Chenevert TL, Moffat BA, et al. Evaluation of the functional diffusion map as an early biomarker of time-to-progression and overall survival in high-grade glioma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:16759-64.
- Hamstra DA, Galbán CJ, Meyer CR, et al. Functional diffusion map as an early imaging biomarker for high-grade glioma: correlation with conventional radiologic response and overall survival. *J Clin Oncol*. 2008;26:3387-94.
- Yamasaki F, Sugiyama K, Ohtaki M, et al. Glioblastoma treated with postoperative radiochemotherapy: prognostic value of apparent diffusion coefficient at MR imaging. *Eur J Radiol*. 2010;73:532-7.
- Oh J, Henry RG, Pirzkall A, et al. Survival analysis in patients with glioblastoma multiforme: predictive value of choline to N acetylaspartate index, apparent diffusion coefficient, and relative cerebral blood volume. *J Magn Reson Imaging*. 2004;19:546-54.
- Murakami R, Sugahara T, Nakamura H, et al. Malignant supratentorial astrocytoma treated with postoperative radiation therapy radiation: prognostic value of pretreatment quantitative diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 2007;243:493-9.
- Pope WB, Kim HJ, Huo J, et al. Recurrent glioblastoma multiforme: ADC histogram analysis predicts response to bevacizumab treatment. *Radiology*. 2009;252:182-9.
- Gupta A, Young RJ, Karimi S, et al. Isolated diffusion restriction precedes the development of enhancing tumor in a subset of patients with glioblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32:1301-6.
- Pope WB, Lai A, Mehta R, et al. Apparent diffusion coefficient histogram analysis stratifies progression-free survival in newly diagnosed bevacizumab-treated glioblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32:882-9.
- Ellingson BM, Cloughesy TF, Zaw T, et al. Functional diffusion maps (fDMs) evaluated before and after radio chemotherapy predict progression-free and overall survival in newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2012;14:333-43.
- Ellingson BM, Malkin MG, Rand SD, et al. Volumetric analysis of functional diffusion maps is a predictive imaging biomarker for cytotoxic and antioangiogenic treatments in malignant gliomas. *J Neurooncol*. 2011;102:95-103.
- Debnam JM, Schellingerhout D. Diffusion MR imaging of the brain in patients with cancer. *J Int Mol Imaging*. 2011;7:14-21.
- Higano S, Yun X, Kumabe T, et al. Malignant astrocytic tumors: clinical importance of apparent diffusion coefficient in prediction of grade and prognosis. *Radiology*. 2006;241:839-46.
- Hygino da Cruz Jr, Rodríguez I, Domínguez RC. Pseudoprogression and pseudoreponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32:1978-85.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45:228-47.
- Sasaki M, Yamada K, Watanabe Y, et al. Variability in absolute apparent diffusion coefficient values across different platforms may be substantial: a multivendor, multi-institutional comparison study. *Radiology*. 2008;249:624-30.

## Correspondencia

Carlos Andrés Medina M.  
Calle 151A # 45-60  
Bogotá, Colombia  
camedinamo@gmail.com

Recibido para evaluación: 3 de marzo de 2014  
Aceptado para publicación: 1 de julio de 2014

**Anexo 1**

((("Magnetic Resonance Imaging/methods"[Mesh]) OR "Diffusion Magnetic Resonance Imaging/methods"[Mesh] OR (ADC\*[TW] AND MAPP\*[TW]) OR (diffusion[TW] AND restrictio\*[TW]) OR MRI[TW] OR (apparent\*[TW] AND diffusion[TW] AND coefficient\*[tw]) OR (apparent\*[TW] AND diffusion[TW] AND coefficient\*[tw] AND HISTOGRAM\*[TW])) AND ((("Treatment Outcome"[Mesh] OR (treatment\*[TW] AND outcome\*[tw]) OR "Neoplasm Recurrence, Local"[Mesh] OR ([TW]) OR "Disease Progression"[Mesh] OR PSEUDOPROGRESSION\*[TW] OR (DISEASE[TW] AND PROGRESSION\*[TW]) OR (STABLE[TW] AND DISEASE[TW])) AND ("Glioblastoma/drug therapy"[Mesh] OR "Glioblastoma/radiotherapy"[Mesh] OR "Glioblastoma/surgery"[Mesh] OR "Glioblastoma/therapy"[Mesh] OR "Brain Neoplasms/drug therapy"[Mesh]) OR "Brain Neoplasms/therapy"[Mesh] OR "Angiogenesis Inhibitors/therapeutic use"[Mesh] OR "Antibodies, Monoclonal, Humanized/therapeutic use"[Mesh]) AND ("Follow-Up Studies"[Mesh] OR "Cohort Studies"[Mesh] OR "Incidence"[Mesh] OR "mortality" [Subheading] OR prognos\*[tw] or predict\*[tw] or course[tw]) AND ("Glioblastoma/diagnosis"[Mesh] OR "Brain Neoplasms/diagnosis"[Mesh] OR BRAIN NEOPLASM\*[TW])) Filters: Humans; Aged: 6+ years

**Anexo 2**

*Estrategia de búsqueda MedLine formato PubMed*

*Estrategia de Búsqueda COCHRANE*

Index test set (Prueba Diagnóstica)
#1 MeSH descriptor <b>Diffusion Magnetic Resonance Imaging</b> explode all trees with qualifier: <b>MT</b> #2 MeSH descriptor <b>Magnetic Resonance Imaging</b> explode all trees with qualifier: <b>MT</b> #3 MRI #4 adc map* #5 diffusion restrict* #6 MeSH descriptor diffusion coefficient #7 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)
Target condition set (Predicción de respuesta)
#8 MeSH descriptor <b>Treatment Outcome</b> explode all trees #9 treatment* outcome* #10 MeSH descriptor <b>Disease Progression</b> explode all trees #11 stable* diseases* #12 MeSH descriptor Neoplasm Recurrence, Local explode all trees with qualifier: DI #13 pseudoprogression #14 stable* diseases* #15 neoplasm* recurrenc* #16 (#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15) #17 MeSH descriptor <b>Angiogenesis Inhibitors</b> explode all trees with qualifier: TU. #18 MeSH descriptor <b>Antibodies, Monoclonal, Humanized</b> explode all trees with qualifier: TU #19 MeSH descriptor <b>Glioblastoma</b> explode all trees with qualifier: DT <b>Target condition set (Predicción de respuesta)</b> #20 MeSH descriptor <b>Brain Neoplasms</b> explode all trees with qualifier: TH #21 (#17 OR #18 OR #19 OR #20) #22 (#16 AND #21)
Patient description set (Enfermedad del paciente)
#23 MeSH descriptor <b>Glioblastoma</b> explode all trees with qualifier: DI #24 MeSH descriptor <b>Brain Neoplasms</b> explode all trees with qualifier: DI #25 BRAIN NEOPLASM* #26 (#23 OR #24 OR #25)

Characteristics of studies (Tipos de estudio)
#27 MeSH descriptor Cohort Studies explode all trees #28 MeSH descriptor Incidence explode all trees #29 mortality" [Subheading] #30 MeSH descriptor <b>Follow-Up Studies</b> explode all trees #31 prognos* #32 predict* #33 course #34 (#27 or #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33)
Combined sets
#35 7 and 22 and 26 and 31 (limits humans,6+ years)

*Estrategia de búsqueda EMBASE*

Index test set (Prueba diagnóstica)
1 'nuclear magnetic resonance imaging'/exp 2 'diffusion weighted imaging'/exp 3 'mri'/exp 4 adc NEAR/5 map* 5 'diffusion'/exp AND coefficient* 6 diffusion NEAR/5 restrict* 7 or/1-6
Target condition set (Predicción de respuesta)
8 'treatment outcome'/exp 9 treatment* AND outcome* 10 Neoplasm Recurrence, Local"/exp 11 NEOPLASM*[TW] AND RECURRENCE* 12 'disease course'/exp 13 pseudoprogression 14 STABLE AND DISEASE* 15 or/8-14 16 'angiogenesis inhibitor'/exp/dd_dt 17 'monoclonal antibody'/exp/dd_dt 18 'glioblastoma'/exp/dm_dt 19 'brain tumor'/exp/dm_th
Target condition set (Predicción de respuesta)
20 or/16-19 21 15 and 20
Patient description set (Enfermedad del paciente)
22 'glioblastoma'/exp/dg 23 'brain tumor'/exp/dg 24 BRAIN NEOPLASM* 25 or/22-24
Characteristics of studies (Tipos de estudio)
26 "Cohort Studies"/exp 27 "Incidence"/exp 28 Follow-Up Studies/exp 29 "mortality" [Subheading] 30 prognos* 31 predict* 32 course 33 or/26-32
Combined sets
34 7 and 21 and 25 and 33 (limits humans, 6+ years)

SOMOS ESPECIALISTAS

en medios y agentes  
de contraste



SM

Sistemas Médicos



LIFE FROM INSIDE



No hay solución  
más segura

**multihance**<sup>®</sup>  
gadobenato de dimeglumina

**DOBLE**  
relajividad

¿Necesitas soporte con tu programa de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia? Llámanos

Calle 58 # 35 a - 61 . Bogotá, Colombia - Tels: 221 9837 - 222 5310 - Email: info@sistemasmedicos.com.co

[www.sistemasmedicos.com.co](http://www.sistemasmedicos.com.co)