

REVISION SISTEMATICA: USO DE IMÁGENES POR DIFUSION EN RMN, PARA
PREDECIR SOBREVIDA EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNOSTICO DE
GLIOBLASTOMA MULTIFORME

LAURA PAOLA MARTINEZ RODRIGUEZ

CARLOS ANDRES MEDINA MORENO

YAMID PLATA BAUTISTA

ESPECIALIZACION EN EPIDEMIOLOGIA

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO-CES

BOGOTA D.C. JULIO 13, 2012

RESUMEN CURRICULUM

LAURA PAOLA MARTINEZ RODRIGUEZ

Información personal

Documento de Identidad: Cédula de Ciudadanía No. 63.530.570 de Bucaramanga.

Teléfono: 3212012682

e-mail: lapamaro@hotmail.com

Estudios realizados:

Posgrados: Universidad del Rosario-CES.

Estudiante Especialidad en Epidemiología. 2012. Bogotá.

Pregrado: Universidad Industrial de Santander.

Fecha de grado Junio 13 del 2008

Título obtenido: Médico Cirujano. Bucaramanga.

CARLOS ANDRES MEDINA MORENO

Información personal

Documento de Identidad: Cédula de Ciudadanía No. 7173613 de Tunja

Teléfono: 3118102330

e-mail: camm077@hotmail.com

Estudios realizados:

Posgrados: Universidad **Nacional de Colombia.**

Residente de tercer año Especialidad en Radiología e
Imágenes Diagnósticas. 2012. Bogotá

Pregrado: **Universidad Nacional de Colombia**

Fecha de grado Julio 8 del 2005

Título obtenido: Médico Cirujano. Bogotá D.C.

Formación complementaria:

- Certificación en seguimiento tumoral RECIST. Bogotá 26 enero 2012.
- VIII Simposio ARIDB Imagen corporal e Imágenes en Oncología. Bogotá Septiembre 2012.
- Curso Principios físicos en la generación de Imágenes diagnosticas y protección radiológica. Bogotá 1-26 Febrero de 2010.

YAMID PLATA BAUTISTA

Información personal

Documento de Identidad: Cédula de Ciudadanía No. 91.534.689 de Bucaramanga.

Teléfono: 3203901961

e-mail: yamidplata@hotmail.com

Estudios realizados:

Pregrado: Universidad Industrial de Santander.

Fecha de grado Diciembre 18 de 2007

Titulo obtenido: Médico Cirujano. Bucaramanga.

ENTIDADES PARTICIPANTES Y AGRADECIMIENTOS

Departamento de Radiología e Imágenes Diagnosticas
Universidad Nacional de Colombia

Departamento de Epidemiología. Universidad del Rosario-CES

Los autores expresan sus agradecimientos a:

Milciades Ibáñez Pinilla, MSc Estadístico, Universidad Nacional de Colombia. Especialista en Docencia Universitaria, Universidad el Bosque. Magíster en Epidemiología, Universidad del Valle.

Alfonso Javier Lozano Castillo, MD, Radiólogo, Coordinador División de Neurorradiología, Dpto. de Imágenes Diagnósticas. Profesor Asociado, Universidad Nacional de Colombia

Carlos Enrique Trillos Peña, MD, MSc Médico Universidad Javeriana. Especialista Gerencia de Servicios de Salud, Universidad Jorge Tadeo Lozano. Especialista en Epidemiología. Universidad del Rosario – Universidad CES. Especialista Gerencia en Salud Ocupacional, Universidad del Rosario – Universidad CES. Magíster en Epidemiología, Universidad CES.

Por brindar sus asesorías académicas durante la realización de esta revisión sistemática.

CONTRIBUCION DE AUTORES

Dra. Laura Paola Martínez realizo el proceso de búsqueda, selecciono los estudios incluidos, evaluó la calidad de los mismos, extrajo los datos y escribió parte del documento original.

Dr. Carlos Medina selecciono los artículos, evaluó la calidad, extrajo los datos, y escribió parte del documento original

Dr. Yamid Plata se encargo del planteamiento del problema y marco teórico

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	7
INTRODUCCION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
MARCO TEORICO.....	9
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	22
PROPOSITO.....	22
OBJETIVOS.....	22
Objetivo General.....	22
Objetivos Específicos.....	23
METODOLOGÍA.....	23
DISEÑO.....	23
CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION.....	23
FUENTES DE INFORMACION.....	24
TECNICAS DE RECOLECCION.....	24
CALIDAD DE LOS ESTUDIOS.....	25
PLAN DE ANALISIS.....	26
ASPECTOS ÉTICOS.....	26
RESULTADOS.....	27
Tabla 1. Resumen de los Estudios.....	28
Características de los Estudios.....	33
Riesgo de sesgos de los Estudios incluidos.....	35
Desenlaces.....	36

DISCUSION.....	40
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	42
BIBLIOGRAFIA.....	43
GRÁFICAS CALIDAD.....	49
TABLA 2. CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS.....	50
TABLA 3. Estrategia de Búsqueda EMBASE.....	51
Estrategia de Búsqueda MEDLINE.....	53
TABLA 4. Estrategia de Búsqueda COCHRANE.....	54

RESUMEN

Introducción

El Glioblastoma Multiforme (GBM), es el tumor cerebral más frecuente, con pronóstico grave y baja sensibilidad al tratamiento inicial. El propósito de este estudio fue evaluar si la Difusión en RM (IDRM), es un biomarcador temprano de respuesta tumoral, útil para tomar decisiones tempranas de tratamiento y para obtener información pronóstica.

Metodología

La búsqueda se realizó en las bases de datos EMBASE, CENTRAL, MEDLINE; las bibliografías también fueron revisadas. 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 GBM, sometidos a resección quirúrgica y/o radio-quimioterapia y seguimiento de respuesta al tratamiento con IDRM 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. Entre las técnicas empleadas de IDRM para evaluar respuesta radiológica al tratamiento, fueron histogramas del coeficiente aparente de difusión ADC (compararon valores inferiores a la media y el percentil 10 de ADC, con los valores superiores); encontrando en términos generales que un ADC bajo es un fuerte predictor de supervivencia y/o progresión del tumor. (Esto fue significativo en 5 estudios); mapas funcionales de difusión (FDM) (midieron el porcentaje de cambio de ADC basal vs pos tratamiento) que mostraron ser un fuerte predictor de supervivencia en pacientes con progresión tumoral.

DISCUSION

Desafortunadamente la calidad de los estudios fue intermedia-baja lo que hace que la aplicabilidad de los estudios sea limitada.

Palabras claves: Diffusion Magnetic Resonance Imaging/ Treatment Outcome

/ Glioblastoma

INTRODUCCION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

GENERALIDADES, PROBLEMA Y JUSTIFICACION

Se estima que en el 2009 se diagnosticaron 22000 nuevos casos de cáncer de SNC y ocurrieron cerca de 13000 muertes por esta causa en USA. (1)

En Colombia según datos del INC en el 2008 se diagnosticaron 93 nuevos casos de tumores de SNC en este instituto. (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 multiforme representa un reto mayor por su moderada tasa de respuesta a prácticamente todas las terapias estándar disponibles con un tiempo de supervivencia media de 12-18 meses.

A la fecha la edad del paciente, la histología del tumor, el estado funcional del paciente y la combinación de estos parámetros son considerados los indicadores pronósticos más confiables de supervivencia total.

Es un hecho desafortunado considerando los grandes avances que han ocurrido en el último par de décadas en el área de Neuroimagenes como una mejor resolución espacial, mejor contraste de características anatómicas junto con información funcional y representaciones fisiológicas de tejidos; que estos innegables logros no han representado un impacto significativo en el pronóstico de sobrevida de los pacientes con tumores cerebrales aunque se tiene claro que la terapia y no la imagen es la que trata al tumor. (1)

Estas técnicas de imagen han evolucionado rápidamente; sin embargo 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 mayor conciencia que el simple enfoque anatómico tiene limitaciones significativas; tumores que no se pueden medir, 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 ha hecho reconocer que la evaluación anatómica es poco sensible a los cambios que pueden relacionarse con el éxito terapéutico global.

Esto es importante en particular en pacientes que reciben tratamiento con Radioterapia más Temozolomida (metilación DNA) quienes presentan el fenómeno de "seudoprogresión" (15-30%) que se caracteriza por el aumento temprano de número o tamaño de lesiones que realzan con contraste las cuales pueden eventualmente resolver sin tratamiento adicional pero generalmente no existe claridad si se debe mantener la terapia inicial o recurrir a manejo de segunda línea. (1)

No se ha desarrollado un método completamente satisfactorio para determinar la respuesta tumoral por imágenes, actualmente se utiliza un método llamado "criterio de evaluación de respuesta en tumores sólidos" (RECIST Guidelines) que consiste en la suma de medidas lineales de tamaño de la lesión. (3) Las imágenes funcionales o la evaluación volumétrica con PET o RM no se han estandarizado y no hay evidencia suficiente para abandonar la evaluación anatómica de la carga tumoral.

Con el fin de superar las limitaciones de la evaluación anatómica se ha propuesto el uso de técnicas de imagen funcional 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 compuestos con nuevos mecanismos de acción para observar si la fisiología del tumor se ve alterada y así proseguir con fases siguientes de desarrollo.

Recientes reportes del Instituto Nacional de Cáncer de USA brindan grandes expectativas a las IRM-D como una herramienta de gran importancia clínica. (3).

MARCO TEORICO.

3.1 DEFINICIÓN GLIOBLASTOMA MULTIFORME

El glioblastoma Multiforme es una neoplasia de alto grado compuesta por células tumorales astrocíticas pobremente diferenciadas, polimórficas, con atipias nucleares y una intensa actividad mitótica. Otras características importantes a fines diagnósticos son también la marcada proliferación microvascular y la presencia de necrosis. Como sugiere el adjetivo "multiforme", la morfología histológica del glioblastoma es extremadamente variable, con células redondeadas, en forma de huso, de dimensiones más bien pequeñas o muy grandes. Mientras que algunos glioblastomas muestran un alto grado de polimorfismo celular y nuclear, con numerosas células gigantes plurinucleadas,

otros presentan una conformación caracterizada por una celularidad intensa, pero más bien repetitiva. (4)

La naturaleza astrocítica de la neoplasia puede resultar bastante fácil de identificar, al menos localmente, en algunos tumores, pero difícil de reconocer en otros, debido al alto grado de anaplasia.

En el contexto de la neoplasia se observan grandes áreas de necrosis, rodeadas de núcleos dispuestos paralelos entre sí, formando "empalizadas" típicas. Se encuentra una marcada proliferación de células endoteliales con formación de numerosos vasos, a veces con apariencia de montón o madeja. Algunos tienen pared hialina y otros están trombosados (4, 5)

3.2 EPIDEMIOLOGIA.

El glioblastoma es el tumor cerebral más frecuente, representando aproximadamente el 12-15% de todas las neoplasias intracraneales y el 50-60% de todos los tumores astrocitarios. En la mayoría de países de Europa y de América del Norte, la incidencia es de 2-3 nuevos casos al año por cada 100.000 habitantes. (4)

Según los registros del Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Colombia, la tasa de incidencia de tumores del SNC es de 4,2 por 100 000 personas-año en hombres y de 3,3 por 100 000 en mujeres (2)

El glioblastoma puede manifestarse a cualquier edad, pero se presenta preferentemente en adultos, con un pico entre los 45 y los 70 años. Cerca de dos tercios de los pacientes (70%) tiene una edad comprendida en el intervalo anterior. El promedio de edad es de 53 años, con una relación varón/mujer de 1,5:1. Se han demostrado que el 8,8% de los glioblastomas son pediátricos. Los casos de glioblastomas congénitos son raros, aunque los diagnósticos de gliomas malignos mediante ecografías muestran que el glioblastoma prenatal puede manifestarse también a las 29 semanas de gestación.

Los glioblastomas se presentan más a menudo en la materia blanca subcortical de los hemisferios cerebrales. Los sitios que más frecuentemente se ven afectados son el lóbulo temporal (31%), el lóbulo parietal (24%), el lóbulo frontal (23%) y el occipital (16%). Es típica la combinación frontotemporal. La neoplasia se extiende a menudo por infiltración en la corteza adyacente, a ganglios basales y al hemisferio contralateral. Los glioblastomas intraventriculares son excepcionales. Los glioblastomas del tronco encefálico son poco frecuentes, si bien en niños su incidencia es significativa. El cerebelo y la columna vertebral raramente resultan afectados por esta neoplasia.(4)

3.3 MANIFESTACIONES CLINICAS.

Se desarrollan rápidamente con una historia clínica menor a 3 meses en los casos de novo (en más del 50% de los casos) a menos que el tumor no se desarrolle por la progresión de un astrocitoma de bajo grado (*glioblastoma secundario*).

Los síntomas del glioblastoma son los de una masa expansiva en el interior del cráneo, que aumenta la presión intracraneal. Es común por tanto encontrar cefalea, náuseas, vómitos, dilatación de los vasos cerebrales con alteraciones de la retina hasta el papiledema, hemiparesia, hemianestesia, hemianopsia, diplopía, afasia y crisis convulsivas. El porcentaje de los pacientes que experimentan ataques epilépticos asciende al 30%.

Destacan también síntomas neurológicos no específicos tales como el obnubilamiento de la conciencia y los cambios de personalidad

3.4 DIAGNOSTICO POR IMÁGENES DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME

La **TC** muestra una lesión de morfología irregular, predominantemente hipodensa y fuertemente dishomogénea, debido a la presencia de grandes áreas necróticas de más clara hipodensidad y de áreas sólidas hiperdensas. Éstas últimas son la expresión de un rápido crecimiento y por lo tanto de una elevada malignidad. Son frecuentes las zonas hemorrágicas, que van desde pequeños focos a grandes áreas hemáticas que pueden cubrir toda la lesión. Es característica la morfología en "mariposa" si el tumor se asienta en ambos hemisferios a través del cuerpo calloso.

Tras la aplicación de contraste aparecen gruesos anillos alrededor de las áreas necróticas. En la **RM**, la parte sólida aparece hipointensa en T1 e hiperintensa y T2 con zonas de señal más elevada en las partes de mayor celularidad. Las áreas necróticas, hiperintensas en T2, pueden presentarse hipo-, iso- o hiperintensas en T1 en función del contenido proteico o de productos de la degradación de la hemoglobina. El realce tras el contraste suele ser intenso e irregular en la periferia del tumor e identifica sobre todo la componente celular "proliferativa" de la neoplasia. Son comunes las áreas puntiformes y serpiginosas de ausencia de señal de flujo, asociadas a la presencia de una neovascularización rica. Estos vasos de neoformación patológica carecen de barrera hematoencefálica, lo que explica tanto la abundante impregnación como el edema vasogénico perilesional debido al paso de líquido al medio extracelular.

Papel de las técnicas avanzadas de RM y de las mediciones volumétricas

Las mediciones tridimensionales volumétricas de los tumores cerebrales pueden suponer un gran avance en la evaluación de estas neoplasias. Esta técnica reduciría los sesgos debidos a la irregularidad en las formas del tumor y también disminuiría la variabilidad inter-observador. Los estudios de espectroscopia, difusión y perfusión también son útiles a la hora de evaluar tumores,

especialmente el componente infiltrante que no capta contraste. Aun cuando no están suficientemente validadas y su papel en la evaluación de la respuesta está aún en estudio, se están realizando cada vez mas trabajos que estudian su contribución en el seguimiento post-tratamiento precoz (TMZ-RT) de los gliomas malignos, al diagnóstico precoz de la recidiva (y su diagnóstico diferencial con la pseudoprogresión aportando información pronóstica a un año) y en el seguimiento de pacientes en terapia antiangiogénica. (6)

3.4.1 RMN por Difusión /Métodos

La difusión es un movimiento aleatorio que depende de la energía térmica de un sistema de partículas y de la diferencia de concentración entre dos regiones, de modo que el flujo neto de partículas de una región de mayor concentración a otra de menor concentración (Ley de Fick) se puede entender como difusión simple o transporte pasivo de partículas.

Cuando este fenómeno se presenta, se evidencia un gradiente de concentración que indica la dirección del flujo, en el cual se desplazan las partículas. (7)

El hecho que el diámetro de la célula de mamífero varia de pocas micras a decenas de micras y que otras estructuras subcelulares tienen también pequeñas dimensiones, las probabilidades que una molécula de agua dada encuentre un componente celular no acuoso es muy alta, es muy probable que la molécula de agua tenga muchas interacciones con grandes obstrucciones durante el intervalo de medida de la difusión.

La reducción de la movilidad del agua en el tejido es un fuerte reflejo de la presencia y densidad de componentes celulares no acuosos, como membranas celulares, organelos y macromoléculas.

Dado que el agua se mueve dentro y a través de los dominios intracelular y extracelular también encuentra obstáculos por la forma del intersticio extracelular. (8)

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

El elemento esencial de las imágenes basadas en difusión es el movimiento aleatorio conducido térmicamente de las moléculas de agua, las cuales son la única fuente deseada de señal; todos los componentes no acuosos proveen el contraste.

En el agua pura el único modificador relevante de la movilidad del agua es la temperatura, el agua pura mantenida a temperatura corporal no tiene contraste.

La teoría clásica de la difusión provee una estimación estadística para el desplazamiento aleatorio promedio de las moléculas de agua en un intervalo de tiempo determinado.

Asumiendo una temperatura corporal de 37° C las moléculas de agua migran aproximadamente 30 μm en intervalo de 50 msg pero únicamente si está libre de barreras.

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

La imagen de difusión fue introducida a mediados de los 60 por Stejskal y Tanner y el primer uso clínico fue en los 80 por Le Bihan y colegas.

Son secuencias rápidas tipo Spin-Echo (SE) que se caracterizan por proveer imágenes cuyo contraste depende del movimiento molecular microscópico aleatorio del agua.

En las imágenes potenciadas en Difusión (DWI) cada voxel (unidad cúbica que compone un objeto tridimensional) tiene una intensidad que refleja la mejor medida única de la tasa de difusión de agua en esta localización.

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 infarto, información sobre la celularidad de un tumor o sobre abscesos que contienen fluido viscoso.

Las imágenes con tensor de difusión (DTI) cuantifican el grado de anisotropía de los protones de agua en los tejidos.

La anisotropía es una propiedad del tejido cerebral normal que depende de la direccionalidad de las moléculas del agua y de la integridad de las fibras de sustancia blanca.

La tractografía es la representación tridimensional de DTI y se puede graficar por medio de un mapa de color obtenido a partir de la direccionalidad del desplazamiento de las moléculas del agua a lo largo de los tractos de sustancia blanca en los tres ejes del espacio: "X" derecha-izquierda, "Y" antero-posterior y "Z" rostro- caudal.

Por convención los tractos del eje "X" o comisurales aparecen en color rojo, como por ejemplo las fibras callosas, los tractos del eje "Y" que representan fibras de conexión interlobares tienen tonalidad verde y finalmente los tractos del eje "Z" son los azules; por ejemplo el haz piramidal.

Esta modalidad se ha usado principalmente para el planeamiento quirúrgico en tumores y para valorar la integridad de la materia blanca (7,8)

La aplicación de imágenes morfológicas en la evaluación de la respuesta al tratamiento en Oncología ha llevado a la aparición de criterios de respuesta como los propuestos en RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Committee) aunque estos no son ampliamente utilizados en Neurooncología, los más utilizados son los criterios de MC Donald y los RANO.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se hace con: Metástasis, hemorragia cerebral espontánea, abscesos, formas atípicas de esclerosis múltiple, linfoma entre otras. (4)

3.5 TRATAMIENTO

3.5.1. CIRUGIA: Una resección superior al 98% del volumen del tumor (resección "total") aumenta la supervivencia en comparación con una resección parcial o subtotal. La resección subtotal "extensa" no parece proporcionar ninguna ventaja de supervivencia en comparación con la biopsia o la resección parcial aunque la biopsia nos da un diagnóstico histológico preciso guiando un tratamiento más eficaz.

En caso de recurrencia de la enfermedad (que ocurre en casi todos los glioblastomas), progresión o radionecrosis (causan efecto de masa y edema y, como se ha mencionado anteriormente, no son distinguibles en la resonancia convencional) se recurre a una segunda intervención para reducir el efecto de la masa neoformada en el parénquima cerebral. Durante la intervención quirúrgica, en ensayos clínicos se ha probado la administración intratecal de quimioterapéuticos, inmunoterapia o líquidos radiactivos; estos estudios están en primera fase de experimentación. La ubicación intraoperatoria de "wafers" impregnados con carmustina es el único caso de quimioterapia intracavitaria aprobado en la actualidad por la FDA (Food and Drug Administration) para glioblastomas. (4, 9,10)

3.5.2 RADIOTERAPIA

La radioterapia, se realiza generalmente después de la intervención quirúrgica, se aplica a la parte del encéfalo afectada por la intervención, así como a un cierto margen externo.

Se ha elegido como dosis estándar el tratamiento radioterápico de 60 Gy, administrado en un total de 30-33 fracciones, una al día. Pacientes con glioblastoma de más de 60 años con una terapia acortada de 40 Gy en 15 fracciones mostraron una supervivencia idéntica a la obtenida con el tratamiento estándar. Por tanto, para estos pacientes es razonable el uso de este tratamiento reducido. Esta cantidad de radiación corresponde a una dosis apenas superior a la necesaria para la formación de radionecrosis.

Radionecrosis

Esta complicación se produce principalmente por la braquiterapia y la radiocirugía, y determina la sintomatología por efecto masa, en cerca del 50% de los pacientes con un glioma maligno. Con el tratamiento con esteroides es posible controlar el edema circundante al área radionecrótica. En los casos más graves es necesario recurrir a la cirugía para extirpar la masa necrótica (11)

3.5.3 QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia ofrece beneficios limitados para los pacientes de glioblastoma.

En un gran estudio de fase III, los pacientes (diagnosticados de glioblastoma y sin tratamiento radio-quimioterápico precedente) fueron "aleatorizados" para recibir radioterapia sola (grupo A) o radioterapia con administración concomitante diaria de temozolomida, seguida de administración adyuvante mensual de temozolomida (grupo B). De un total de 573 pacientes, la supervivencia media aumentó de 12,1 meses (grupo A) a 14,6 meses (grupo B). Pero lo más significativo fue que la supervivencia a más de 2 años pasó a ser más del doble, pasando del 10,4% del grupo A al 26,5% del grupo B. (12)

El tratamiento combinado de radioterapia y temozolomida resultó medianamente bien tolerado y con una toxicidad adicional mínima, por lo que este protocolo se ha convertido en el tratamiento estándar de elección para todos los nuevos pacientes de glioblastoma.

Actualmente se realizan estudios de tratamiento con nuevos fármacos como los antiangiogénicos (Bevacizumab) y se espera a los resultados para concluir su utilidad.

3.5.4. CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

Criterios de Macdonald

Tipo de Respuesta	Criterio Macdonald
RESPUESTA COMPLETA	Requiere cumplir todas las condiciones siguientes: -Desaparición total de todas las lesiones que captan contraste, sean medibles o no, durante 4 semanas o más. -No hay aparición de nuevas lesiones. -El paciente no requiere tomar esteroides. -Clínicamente estable
RESPUESTA PARCIAL	Requiere cumplir todas las condiciones siguientes: -Reducción $\geq 50\%$ en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos de todas las lesiones captantes durante 4 semanas o más. -No hay aparición de nuevas lesiones. -Dosis menores o estables de esteroides. -Clínicamente estable o mejorando
ENFERMEDAD ESTABLE	Requiere cumplir todas las condiciones siguientes: -No cumple los criterios de respuesta completa, respuesta parcial o progresión. -Clínicamente estable o mejorando.
PROGRESION	Requiere cumplir al menos una de los siguientes condiciones: -Aumento $\geq 25\%$ en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de las lesiones que captan contraste. -Aparición de alguna nueva lesión.

Se basan en el cálculo del producto del diámetro máximo x el diámetro máximo perpendicular a él, de cada una de las lesiones captantes y la suma posterior de estos productos. Sin embargo, presentan importantes limitaciones y no tienen en cuenta las nuevas técnicas de RM como la perfusión, espectroscopia y difusión, por lo que están siendo actualmente revisados y, previsiblemente, sustituidos por los nuevos criterios RANO. (13, 14)

Limitaciones: El primer problema de los criterios de McDonald es la dificultad en realizar mediciones bidimensionales cuando el tumor presenta formas irregulares, abigarradas y mal delimitadas. En este sentido, se ha descrito una importante variabilidad interobservador a la hora de utilizarlos. que la captación de contraste puede ser modificada por mecanismos ajenos al crecimiento tumoral como la dosis de esteroides, la dosis de gadolinio administrado, la técnica de neuroimagen empleada, los cambios post-quimiorradioterapia, la actividad comicial, la existencia de inflamación postquirúrgica, o el uso de antiangiogénicos. Otra limitación importante es que no valoran el componente infiltrante que no capta contraste. Por tanto, estos criterios no son útiles para evaluar la mayoría de los gliomas de bajo grado ni tumores de alto grado que no se manifiestan captando contraste, especialmente si están siendo tratados con antiangiogénicos. (13)

Entre las 48-72 horas posteriores a la resección quirúrgica es frecuente detectar una captación de contraste alrededor de la cavidad quirúrgica. Para optimizar el estudio postquirúrgico y mejorar la determinación del grado de resección, se recomienda realizar una RM basal entre las 24 y las 48 horas después de la cirugía. En este momento, es muy útil realizar un *estudio de difusión* para determinar si existen áreas isquémicas relacionadas con la cirugía que en estudios posteriores podrían captar contraste y que, de otra manera, se confundirían con recidivas tumorales. *La RM de perfusión* puede ser útil puesto que las recidivas tumorales suelen estar altamente vascularizadas mientras que las alteraciones asociadas a tratamientos locales suelen tener una menor vascularización.

Criterios clínico-radiológicos de respuesta RANO

Tipo de respuesta	Criterios RANO
Respuesta completa	Requiere cumplir todas las siguientes condiciones: 1.-Desaparición completa de todas las lesiones que captan contraste, sean medibles o no. La desaparición de las lesiones debe mantenerse, al menos, 4 semanas. 2.-No hay nuevas lesiones. 3.-Estabilidad o reducción de las lesiones hiperintensas en T2/FLAIR. que no captan contraste 4.-El paciente está mejor o estable desde el punto de vista clínico. 5.-El paciente no requiere tomar corticoides o toma dosis sustitutivas fisiológicas.
Respuesta Parcial	Requiere cumplir todas las siguientes condiciones: 1.-Reducción $\geq 50\%$, comparando 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 transversos de las lesiones medibles que captan contraste. La reducción en el tamaño debe mantenerse al menos 4 semanas. 2.-No hay nuevas lesiones. 3.-Estabilidad o reducción de las lesiones hiperintensas en T2/FLAIR que no captan contraste 4.-El paciente está mejor o estable desde el punto de vista clínico. 5.-El paciente toma una dosis de esteroides igual o inferior a la que tomaba en el momento de realizar la RM basal. 6.- No hay progresión de lesiones no medibles.
Enfermedad estable	Requiere cumplir todas las siguientes condiciones: 1.-No cumple los criterios de RC, RP o PE. 2.- Estabilidad o reducción de las lesiones hiperintensas en T2/FLAIR que no captan contraste. 3.-En el caso de que la dosis de esteroides se haya aumentado respecto a la basal, debe realizarse un seguimiento estrecho 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 esteroides. 4. Dosis de esteroides igual o inferior a la del estudio basal.

.Tipo de respuesta	Criterios RANO
Progresion	Requiere cumplir una de las siguientes condiciones: 1.-Aumento $\geq 25\%$, comparando 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. El paciente toma una dosis de esteroides igual o superior a la que tomaba al realizar la RM basal. 2.-Aumento significativo de las lesiones no captantes en T2/FLAIR no atribuible a comorbilidad (isquemia, RT, infección...) con dosis de esteroides iguales o superiores a las de la RM basal. 3.-Aparición de alguna lesión nueva. 4.-Deterioro clínico no atribuible a otras causas que no sea directamente al tumor o a cambios en la dosis de esteroides. 5.-Aumento del número o tamaño de las lesiones no medibles. 6.-Fallecimiento o deterioro clínico severo.

CRITERIOS RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

Los criterios RECIST (1 o 1.1) no son utilizados en neurooncología. Los criterios RECIST consisten en un conjunto de reglas útiles para definir la respuesta de cualquier tumor sólido al tratamiento con quimioterapia, especialmente si los pacientes son tratados dentro de ensayos clínicos. La primera versión fue publicada en Febrero de 2000. Fueron redactados por un comité formado por miembros de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), el National Cancer Institute of the United States (NCI) y el National Cancer Institute of Canada. Su objetivo fundamental fue unificar y simplificar las evaluaciones de la respuesta en los ensayos clínicos más que guiar la práctica clínica habitual. En el año 2009 se publicó una nueva versión de los criterios (RECIST 1.1) que han simplificado el procedimiento de evaluación para tumores sólidos pero que no incorporan modificaciones determinantes a la hora de evaluar la respuesta en gliomas. Los criterios RECIST no se han validado con estudios prospectivos en neurooncología y aunque en la última década, la gran mayoría de los ensayos clínicos en tumores sólidos utilizan los criterios RECIST, en neurooncología no desplazaron a los criterios de McDonald. (4)

3.6 PRONOSTICO

La mediana de supervivencia desde el momento del diagnóstico, sin tratamiento, es de 3 meses, con tratamiento es común alcanzar una supervivencia de 1 o 2 años. En la literatura, se habla de "supervivencia a largo plazo" a partir de los 2 años; un estudio muy citado sobre 279 pacientes que habían recibido un tratamiento completo agresivo, informó que 5 de ellos (el 1,8%) habían sobrevivido más de 3 años. La edad avanzada (>60 años) constituye un factor de peor pronóstico. La muerte generalmente se debe a un edema cerebral o a la progresión de la hipertensión intracraneal.

Una buena puntuación inicial en la escala de Karnofsky (KPS, por sus siglas en inglés), y la metilación de la metil guanina metil transferasa (MGMT) están asociadas con una supervivencia más larga. En glioblastomas, puede llevarse a cabo una prueba de ADN que determine si el promotor del gen MGMT está metilado o no. A los pacientes con un promotor MGMT metilado se les ha asociado un pronóstico a largo plazo significativamente más favorable respecto de los pacientes con un promotor MGMT no metilado, pues los primeros, por ejemplo, pueden beneficiarse de una mejor respuesta al tratamiento con temozolomida. Esta característica es intrínseca al ADN del paciente y en la actualidad no puede alterarse externamente.

También se han asociado mejores pronósticos a largo plazo a los pacientes sometidos a cirugía, radioterapia y quimioterapia con temozolomida. A una mayor supervivencia con el glioblastoma multiforme están ligadas una edad de menos de 50 años, una resección de más del 98%, el empleo de quimioterapia con temozolomida y una buena puntuación en la escala de Karnofsky.

Un estudio de 2003 dividió el pronóstico con ayuda del análisis de particiones recursivas (*Recursive Partitioning Analysis*, RPA) en tres subgrupos según la edad del paciente, el tipo de tratamiento y el índice de Karnofsky. (15)

PREGUNTA DE INVESTIGACION

P: Pacientes con diagnostico de GBM.

I: Radio-Quimioterapia, Resección quirúrgica.

C: Comparar diferentes formas de medición de la difusion en RMN en el SNC (coeficiente aparente de difusion, histogramas, entre otros)

O: Evaluación de respuesta al tratamiento a través de la sobrevida.

PROPOSITO

Realizar una revisión profunda de la literatura disponible en la actualidad, para evaluar si la sobrevida de pacientes con GBM, se puede predecir usando imágenes de RMN con restricción de la difusion; y así, poder proporcionar alternativas no invasivas fiables para el Diagnóstico y seguimiento del GBM.

OBJETIVOS.

5.1 Objetivo General

Evaluar en los estudios epidemiológicos si las imágenes por Difusión en RM (IDRM) pueden predecir de forma temprana sobrevida, de los pacientes con Glioblastoma Multiforme (GBM), sometidos a tratamiento (quimio-radioterapia, Cirugía).

5.2 Objetivos Específicos

1. Evaluar la supervivencia del paciente, después de la aparición de imágenes con restricción de la difusión de moléculas de agua, durante el curso del tratamiento de GBM.
2. Determinar la utilidad de las imágenes por DMR para predecir sobrevida como indicador de respuesta al tratamiento de GBM.
3. Identificar otros hallazgos en la RM diferentes a las zonas de realce con el medio de contraste.

METODOLOGIA

DISEÑO

Tipo de Estudio Revisión sistemática. Por lo que se realizó una búsqueda exhaustiva de estudios publicados y bases de datos electrónicas sin restricción de fecha, 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 INCLUSION, EXCLUSION.

TIPOS DE ESTUDIOS

Ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados fase III en adelante, estudios de cohortes, casos y controles, cross-sectional, que contengan como método diagnóstico evaluador de respuesta al tratamiento de GBM imágenes en difusión en RMN y análisis de supervivencia; y que tengan seguimiento de al menos 6 meses. Se excluirán los estudios con menos de 10 participantes.

TIPOS DE PARTICIPANTES

Estudios que incluyan a participantes con diagnóstico histopatológico de GBM y/o Astrocitomas de alto grado (WHO III AA, WHO IV GBM, sometidos a resección quirúrgica y posterior radioterapia (RT), con seguimiento de respuesta al tratamiento mediante imágenes por difusión en RM (debe incluir estudio

imagenológico previo a tratamiento). Se excluirán estudios cuyos participantes presentaron otras patologías: VIH, Hepatitis B, ICC descompensada, enfermedad cerebrovascular, tumor primario diferente o concomitante a GBM, infecciones del sistema nervioso central. Edad de participantes desde 6 años en adelante.

TIPOS DE INTERVENCIONES

Todos los pacientes con diagnóstico de GBM en tratamiento con citoreducción, RT y/o quimioterapia.

Estudios que incluyan: imágenes por DRM como método diagnóstico de seguimiento al tratamiento de GBM, con descripción de las características del Resonador, resolución de las imágenes, y software utilizado para la interpretación de los resultados.

MEDIDAS DE RESULTADOS

- Coeficiente de Difusión Aparente (ADC) en mm^2/sg .
- Restricción aislada de la difusión de moléculas de agua (Alta/baja intensidad).
- Progresión de la enfermedad vs pseudoprogresión.
- Recurrencia local del tumor primario.
- No progresión del GBM (enfermedad estable).
- Sobrevida global (mayor y menor)
- Eventos adversos al tratamiento

FUENTES DE INFORMACION

(METODOS DE BUSQUEDA PARA IDENTIFICAR LOS ARTICULOS)

Se realizaron búsquedas electrónicas en MEDLINE (1960 hasta la fecha), EMBASE (1980 hasta la fecha), CENTRAL (The Cochrane Library 2008 en adelante); búsquedas manuales en revistas relevantes, en las listas de referencias de los documentos resultantes de las búsquedas. 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. El límite de edad de los participantes fueron ≥ 6 años. Ver estrategia de búsqueda en el apéndice 1.

TECNICAS DE RECOLECCION

Selección de los estudios

Se seleccionaron todos los estudios relevantes basados en el título y/o resumen, posteriormente cada uno de los investigadores revisó de forma detallada los

estudios 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 el otro:

1. Autores
2. Tipo de estudio
3. Metodología y métodos: aleatorizado, seguimiento (duración, completo), cegamiento de la medición de resultados
4. Participantes: tamaño de la muestra, edad, género, grado de malignidad del GBM
5. Evaluación cuantitativa y cualitativa de la DRM (ADC, restricción de la difusión)
6. Tratamiento empleado
7. Respuesta al tratamiento
8. Desenlace: definición.
9. Medición del desenlace
10. Complicaciones del tratamiento: edema cerebral, necrosis perilesional, lesiones por radiación y demás eventos adversos cerebrales.

Los desacuerdos entre los investigadores se resolvieron por consenso.

CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

En la actualidad no existe un acuerdo sobre los criterios para evaluar la calidad de los estudios pronósticos o predictores (34); sin embargo, se tuvieron en cuenta consideraciones teóricas y puntos en común de varios aspectos metodológicos que probablemente son importantes para explorar la validación interna de los artículos (según guías JAMA) (35). Se consideró buena-regular calidad intraestudio si presentaban el 50% o más de los ítems y 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. (Ver tablas de estrategia de búsqueda al final).

PLAN DE ANALISIS

Dada la marcada heterogeneidad clínica de los estudios evaluados, se considero que no cumple los criterios necesarios para realizar un meta-análisis, si no una Revisión Sistemática.

ASPECTOS ETICOS

Según el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993; este estudio se clasifica según la categoría “Investigación sin riesgo” (se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención. Los datos se obtuvieron de fuentes secundarias. Los investigadores declararon la no existencia de conflicto de interés para la realización de este estudio; el cual fue autofinanciado sin subordinación ni relación económica con ninguna Empresa proveedora de equipos médicos o Entidades publicas-privadas.

RESULTADOS

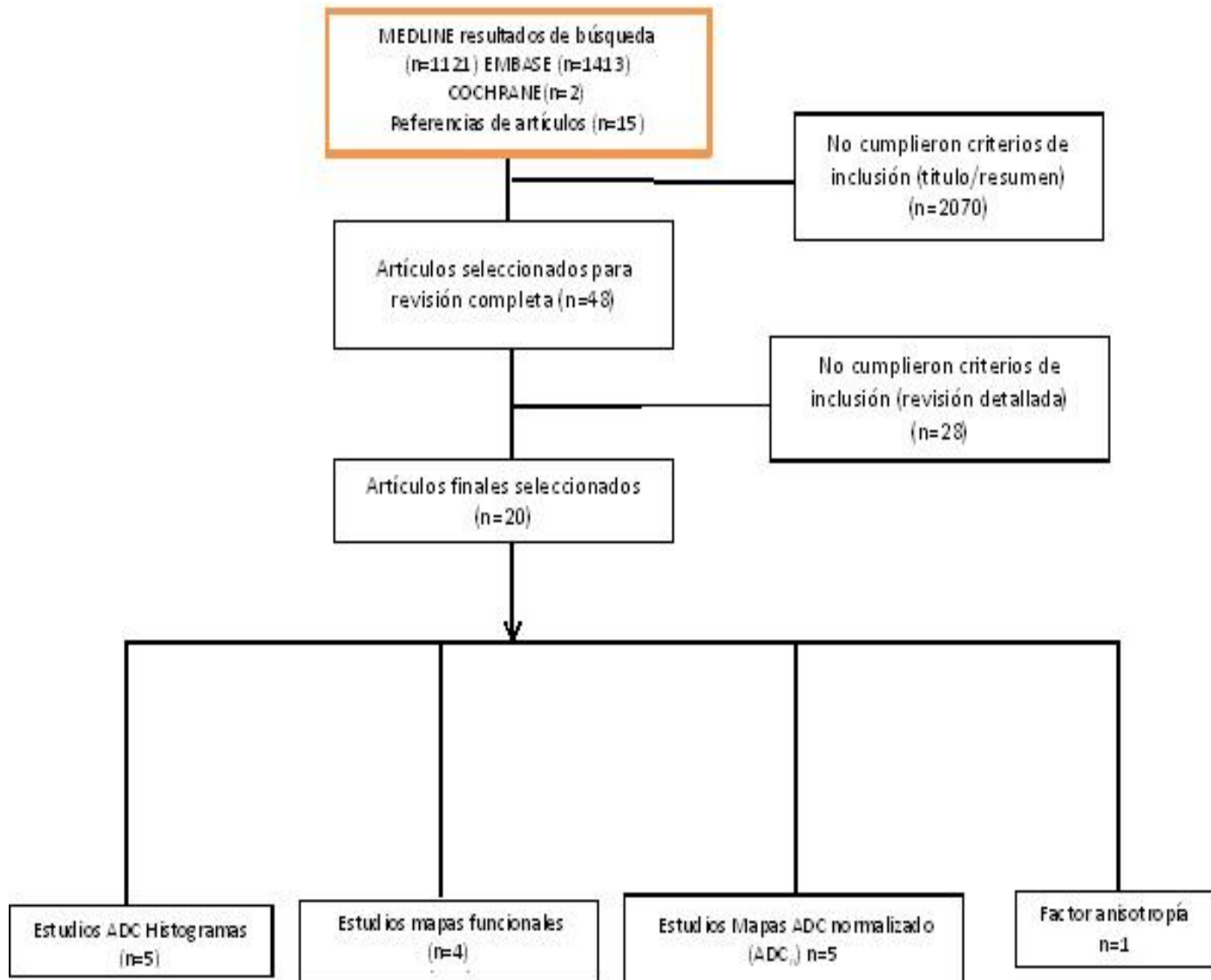


Tabla1. Resumen de los estudios

Autor, año	Metodología	Muestra (N)	DRM (variable)	Tratamiento (tto)	Respuesta a tto	Desenlace ANALISIS COX	CONCLUSIONES
ADC							
WB.Pope, 2010(17)	Casos controles, retrospectivo seguimiento Abr2005/Nov2008	Casos:59 cont roles:62 GBM 8	ADC<1200 ADC≥1200	Caso: BVZ, TMZ,RT. Control: no BVZ solo si recurrencia.	PD: 112/121(93%) M: 85/121. Mortalidad casos: 38/59 Mortalidad controles: 47/62 RR: control(55/62, BVZ : 34/55)	ADCb: mediana 459 días ADCAa: mediana 315 días log-ranktest(p<0.008) Casos: ADCh HR: 2.1(p 0.02)/ ADCb (p0.055) Controles: ADC no estratificaron sobrevida (p0..22) Controles +BVZ: HR, 2.4 (p0.02)	El análisis de histograma de ADC previo al tratamiento, puede estratificar supervivencia libre de progresion en los pacientes tratados con bevacizumab con diagnóstico reciente de GBM
Saraswathy Suja 2009(18)	cohorte retrospectiva, seguimiento 1 año(3-5 sem postQX, 1 sm antes QT), criterios Mcdonald	N= 68 (27-78 años) GBM IV	ADC Map Histogramas	Cirugía (TR). 25 subtotal resección (SR): 34 Biopsia(Bx): 9, todos Qt y RT	Resección total sobrevida 22 meses. Resección subtotal or Biopsia sobrevida 16meses	nADC median: WM(1.0), CEL(1.4 ± 0.4), NEL(1.3 ± 0.3),T2ALL(1.4 ± 0.3) nADC 10thpercen WM(0.9 ± 0.1), CEL(1.1 ± 0.3), NEL(1.0 ± 0.3), T2ALL(1.0 ± 0.3) nADC <1.5 (N = 65) volcc/voxels 15.4 ± 15.8 p 0.006*	Los mapas de ADC pueden ser valiosos para evaluar la extensión espacial de la región del tumor, lo que es importante para definir el objetivo de la terapia focal y la personalización de la planificación del tratamiento.
Fumiyuki Yamasaky 2010(19)	Cohortes retrospectiva, feb 1998 /Ene 2006 segumiento (3.6–54.4 ms; median, 16.6 ms) , examen físico y neurológico	N= 33 pacientes (rango 10-76 años) GBM 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% p0.05(Tasa supervivencia a 1.5 años)	RP HR 19.187 P0.01 ADCmin HR 3.15 p0.05	Aunque ADCmedio, ADCMIN, y ADCMAX fueron factores pronósticos estadísticamente significativos en los pacientes, Se confirmó que ADCMIN fue el factor predictivo más sensible para la supervivencia global de estos pacientes.
A.Gupta 2010(20)	cohorte retrospectiva, Ene/2005, Mar2010, seguimiento 8.7 ms (0.9 –188) con ex clínico e imágenes	N= 27 (34-74 años) todos ADCbajos. 19 Dx nuevo GBM, 8	ADCmedia(bajo) 0.44-0.97 ds0.13 Restricción de la diffusion (si o no)	bevacizumab 15 no bevacizumab 12	Restricción de la diffusion precede al realce del tumor	Probabilidad de RD precede realce (p0.48) Progresion de la enfermedad a los 3 ms 0.481 IC95% (0.288–0.675). ADC ↓ + HR, 0.03; (p0.19).	En un subgrupo de pacientes con GBM, el desarrollo de un nuevo foco de restricción de la difusión durante el tratamiento puede preceder al desarrollo de un nuevo realce por tumor.

Autor, año	Metodología	Muestra (N)	DRM (variable)	Tratamiento (tto)	Respuesta a tto	Desenlace ANALISIS COX	CONCLUSIONES
Fuctional diffusion maps(FDM)							
Inas S Khayal 2010(21)	cohorte Prospectiva seguidos por 6 ms con criterios Mcdonald	N= 37 (25-80 años) GBM	ADC FA(factor anisotropia),	Cirugía (TR). 10 subtotal resección (SR): 24 Biopsia(Bx): 3, todos Qt y RT	A los 6 ms DP: 19, NP: 18	% cambio nADCmid- post-RT DP/NP CEL (P .0221), NEL(P.0192)T2ALL.0069. nFA mid- to post-RT CEL (p=0.0396) NEL (P=0.0421 FDM interseccion pre- mid-RT CELvolume fue 1.3 cc(min es 4cc) no se realizo.	Se observo significativamente mayor normalización de los valores de ADC de pre y post-RT (P, 0001) en progresores y no progresores de la enfermedad. No se observo diferencias significativas en la post-RT normalizado ADC valores entre los grupos y dentro de cualquiera de las regiones.
Daniel A. Hamstra†2 005(22)	cohorte retrospectiva, Feb 1999/ Sep 2004, seguimiento 11 ms	N= 34 gliomas WHO III/IV (58.4+/-11 años) 27 GBM SOLO 7 ANA dos grupos PD, SD/RP	FDMS VOLUM %	RT 70G, QT,QX	PD in 15/27 (52%), SD 12/27 (41%), RP 2/27 (7%) tto disponible para n=27	Cambios en difusión total(Vt) 3 sem PD: 5.7+/-1.4% SD/PR : 17.8+/- 2.7%;(p=0.001) VT c: 6.57% mayor predictor [Sensibilidad, 75% (95% C.I., 45–92) specificity, 93% (95% C.I., 66–99)]. change in the diffusion of water (VT) PD≠SD (P < 0.001)	Mediante el uso de FDMS, la estratificación temprana del paciente se correlacionó con una Sobrevida Global más corta en el grupo progresion enfermedad en comparación con los pacientes estables.
Benjamin M. Ellingson 2012(23)	cohorte retrospectiva, ene/07-sep/10, IM previa a tto 1 sem, 10 sem pos-tto o 4 fin; con criterios Mcdonald	N= 143 GBM WHO IV (58.4+/-11 años)	ADC(+/-) =ADC(+) + ADC(-),	cirugía, Qt(temozolami de),bevacicum ab si recurrencia y Rt. Cirugía TR73 SR 26 Bx. 104	Jul/11:118/143 muertos	Predictor de sobrevida %ADC(-)Pre-Tx T1+C1>15% HR 3.15 (p 0.0001)	Los pacientes con disminución ADC en una fracción de volumen grande de FLAIR pre-tratamiento presentaron estadísticamente mas probabilidad de progresar antes que en los pacientes con una fracción de volumen inferior.



Autor, año	Metodología	Muestra (N)	DRM (variable)	Tratamiento (tto)	Respuesta a tto	Desenlace ANALISIS COX	CONCLUSIONES
Yan Li 2011(24)	cohorte prospectiva, seguidos por un año, por criterios Mcdonald y deterioro clínico	N= 64 (27-77 años) GBM	ADC Normalizado a valor medio en NAWM.	cirugía, Qt y Rt-temozolomide alone (23 TMZ+tarceva (29), poly ICLC (10),o R115777 (2 pacientes)	progresion: 47/64 (23/47 por IMX y 24/47 segunda cirugía). Al año de seguimiento. 20/47QTsola, 24newQT+QX	Variable dependiente del tiempo. Pequeño nADC(media10th perc) CEL (p0.008, 0.016); Grande nADC (median,10thperce) T2ALL (p 0.018, 0.011) and NEL (p 0.027 0.011)	El estudio sugiere que las variables cuantitativas derivadas de resonancia magnética anatómica y fisiológica de la RM proporcionan información útil para la predicción de resultados en pacientes con GBM.
Joonmi Oh 2004(25)	cohorte retrospectiva, GBM IV seguimiento o 2 años, con ex clínico e imágenes.	N= 28 (14.6-79.5) N= 6 < 1.6 N=7(2c)≥1.6 N=10(1)<1.5 N=11(5)≥1.5	nADC T1CE <1.6 ≥1.6 nADC T2 <1.5 ≥1.5	Cirugía todos RT y QT	Sobrevida	nADCT1CE<1.6 (11.2 -+ 4.1mes) nADCT1CE≥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 nADC dentro de la región T2 puede ser valiosa en la predicción de resultados en los pacientes con GBM
ASTROCITOMAS Grado III(AA) y grado IV GBM							
Daniel A. Hamstra, 2008(26)	cohorte prospectiva Nov 2000/Nov 2006, se valoro respuesta radiológica	N= 60 (58.4+/-11 años)	ADC↑[fDM-V _i] ADC↓[fDM-V _o] ADCno↑/↓[fDM-V _i]	21 ciclos de radioterapia (60 Gy) + temozolomida	FDM-V _i >4.7% en 3sm rta al tto (n=31) FDM-V _i ≥ 4.7% no rta a tto(n=29)	VI at 3 weeks (P_.0002) fDM-VI (≥4.7% vs< 4.7%) HR 2.7 (1.5 to 5.9) p= 0.003	En comparación con Neuroimagen convencional, FDM proporciona una evaluación de igual valor predictivo, y la combinación de la FDM y la evaluación de respuesta radiológica proporcionan una predicción más precisa de la supervivencia del paciente que el sistema métrico solo.



Autor, año	Metodología	Muestra (N)	DRM (variable)	Tratamiento (tto)	Respuesta a tto	Desenlace ANÁLISIS COX	CONCLUSIONES
Shuichi Higano 2006(27)	Cohorte retrospectiva, seguimiento 2 años, examen físico y neurológico. Abr 1999/Ene 2003	N= 37 pacientes (rango 7-75 años) 22 GBM, 15 ANA	ADCmin para GBM y ANA	Cirugía 30, biopsia 7 (1 GBM, 6 ANA), todos RT y QT	SD: 19 pacientes (13 AAs 6 GBMs) PD: 16 pacientes (2 AAs 14 GBMs) 2 GBMs censurados por morir por otra patología (neumonía)	SD: ADCmin(X10 ³ mm ² . Sec ⁻¹) 1.037/-0.196 PD: 0.800+/-0.131 (P<0.001) ADCmin corte 0.9, sensibilidad 79%, especificidad 81% (p=0.002) ADCmin (≥0.9 vs<0.9) logrank-tes p=0.002	El mínimo ADC de astrocitomas malignos pueden proporcionar información adicional sobre su malignidad clínica relacionada con el pronóstico después del tratamiento
Ryugi Murakami 2007(28)	cohorte retrospectiva, Jun 1996/ Nov 2003, seguimiento con ex clínico e imágenes	N= 79(16-76) 29 ANA, 50 GBM(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 GBM ADC≤1(39/50) ADC>1(11/50) sobrevida global a los 2 años: ADCb13% , ADCa 64% p<0.01	ADCmin ≤1 HR 10.459 (5.113, 21.396) (p<0.001) Rata 2 años supervivencia global RTOG-RPA estratificado pacientes con bajo y alto ADCmin fueron respectivamente	El mínimo ADC pre-tratamiento en la RM es un biomarcador pronóstico clínico para la supervivencia en pacientes con astrocitoma supratentorial maligno.
Benjamin M. Ellingson, Mark Malkin 2010(29)	cross-sectional seguimiento con clínica y Criterios Macdonald	N= 50	fDM respondieron fDM no respondieron	bevacizumab n=20 (WHO III n = 4) WHO IV n=16) estándar temozolomida n=30 (III=21, IV=9)	enfermedad estable vs progresiva	fDM (Respondieron vs no-respondieron) Log- Rank, P = 0.0002 Log-Rank, p=0.0008 BVZ Log-Rank, P = 0.685 temozolamide	Los resultados indican que la tasa de cambio en fDMs es un indicador temprano de la progresión del tumor, el tiempo hasta la supervivencia sin progresión y global para ambos tratamientos, lo que sugiere la aplicación de fDMs en FLAIR.

Autor, año	Metodología	Muestra (N)	DRM (variable)	Tratamiento (tto)	Respuesta a tto	Desenlace ANALISIS COX	CONCLUSIONES
ASTROCITOMAS RECURRENTES							
Rajan Jain 2009 (30)	cohorte retrospectiva, seguimiento por 1 año con clínica y criterios Macdonald	N= 20 (32-67), GBM=16 c/u= A, AA, AO, AOA. 12 NPRO, 8 P, 9 NP, 7 P, bevacizumab+QT	%CELAD Cm , %cambio NELadc	BVZ solo (n=5) BVZ+ irinotecan (n = 14) BVZ+ irinotecan+ temodar (n = 1)	DP GBM 7/12, AOA 1/12 NP GBM 9/12 A 1/12, AA1/12 AO1/12,	NP:%CELadc 1 year/last 20.52 ± 42.90 md13. DP:-15.42 ± 30.12md -15.1 (p0.064) NP: 6sm %NELadc 2.93 ± 12.94 md0.9 DP:-13.82 ± 24.89 md-5.0 (p0.047) NP3 ms 3.13 ± 9.88 md 2.5 DP -16.38 ± 25.21 - 7.4 (p0.025)	CEL y NELADC parecen seguir las diferentes tendencias en el tiempo para no progresores y progresores con un estable a ligeramente progresivo aumento en no progresores y una disminución progresiva en progresores, Estos hallazgos sugieren que DWI puede ser utilizado como un biomarcador de imagen adicional para el tratamiento temprano respuesta.
Whitney B. Pope 2009 (31)	casos y controles retrospectiva, Ago 2006,/Ene 2008	GBM Casos n=41 (53+-15) controles n=41 (53+-12)	ADC<120 0 ADC≥120 0	Caso: BVZ N=28 primera RR N=7segunda N=6 tercera Controles no BVZ Todos RT, QX	Casos: PD 37/41	Casos HR 4.1; 95% IC1.6, 10.4 controles HR 1.8; 95% IC 0.9, 3.7	En el tratamiento previo el análisis de histograma ADC puede estratificar progresion, y la supervivencia libre de bevacizumab en pacientes tratados con GBM recurrente.

Características de los estudios

Los resúmenes de los estudios incluidos se muestran en la tabla 1 Resumen de los estudios.

Ensayos clínicos controlados no fueron encontrados en la búsqueda, tampoco cuasi-experimentales. El proceso de búsqueda generó 15 artículos elegibles; de los cuales 2 fueron casos y controles, 12 estudios de cohortes, 1 cross-sectional.

Todos los estudios revisados incluyeron participantes del género femenino y masculino con diagnóstico histopatológico de GBM cuyo método diagnóstico utilizado para predecir respuesta al tratamiento fueron imágenes por DRM. El número de participantes incluidos tuvo un intervalo de 20 a 143. El seguimiento fue de 6 meses a un año para los estudios realizados por Saraswathy Suja 2009, Inas S Khayal 2010, Yan Li 2011, Rajan Jain 2009. Los demás estudios tuvieron un seguimiento mayor a dos años. Las características de los participantes no fueron reportadas de forma explícita en los estudios; los únicos estudios que incluyeron la edad y otras condiciones clínicas; como posibles predictores de respuesta fueron. Daniel A. Hamstra et al Daniel A. Hamstra et al (22, 26), Fumiyuki (19), Joonmi Oh (25), Ryugi Murakami (28), Whitney B. Pope (31)

La gran mayoría de estudios evaluaron la respuesta imagenológica al tratamiento a partir de las IDRM posteriores a la resección quirúrgica y previa al inicio de radioterapia. Con excepción del estudio de A.Gupta 2010, quienes usaron como imágenes de base las obtenidas al mes de haber terminado radioterapia y Rajan Jain 2009 quienes no especificaron a partir de que tratamiento se compararon las imágenes. Todas las imágenes obtenidas a partir de RMN provenían de un scanner de 1.5, 3 T o los dos, de acuerdo a protocolos estandarizados de cada uno de los sitios de investigación, e incluyeron DMR, mapas ADC, y contrastado. Las Imágenes DRM fueron adquiridos usando imágenes con secuencias echo planar (EPI), spin echo, con $b=0$ y $b=1.000 \text{ s/mm}^2$, utilizando todos los gradientes aplicados por igual (isotrópico). Después de recoger las imágenes de coeficiente aparente de difusión (ADC) se calcularon los mapas de $b=0$ y $b=1.000 \text{ s/mm}^2$. Para la interpretación de las imágenes se utilizaron análisis de histogramas de ADC, mapas funcionales de ADC y anisotropía fraccional (FA).

Histogramas de ADC: La técnica de cálculo del coeficiente aparente de difusión ADC para un volumen dado (voxel por voxel) utilizada para la construcción del histograma fue diferente entre los autores. Pope et al (17, 31), Fumiyuki (19), A.Gupta (20), 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 (brillo) de la señal hiperintensa en T2, lo que representa el edema y / o tumor infiltrante. Saraswathy (18), Murkami et al. (28) incluyeron las regiones de hiperintensidad en T2 en su análisis.

Calculo de mapas funcionales de ADC: El mapa de difusión funcional (FDM) es un método para evaluar los cambios en el ADC; para Benjamin M. Ellingson, et al (23, 29) , cada voxel individual fue estratificado en 3 categorías basados en el cambio en relación a la línea de base de ADC con respecto a la del pos tratamiento. Los voxels rojos representan áreas en las que ADC (+) aumenta mas allá de un umbral de 0,4 mm²/ms (“hypocellular” voxels), y los voxels azules representado áreas donde ADC(-) disminuyó más allá de un umbral de 0,4 mm²/ms (“hypercellular” voxels), voxels verdes ADC(±0,40 mm²/ms) que no muestran cambios. Los cambios totales se expresan como $ADC_T = ADC_R + ADC_B$. Este umbral ha demostrado tener la mayor sensibilidad y especificidad para enfermedad progresiva y se define como el intervalo de confianza del 95% de una mezcla de apariencia normal de materia blanca y gris evaluado desde los puntos de tiempo de referencia que van desde 1 semana hasta 1 año. Daniel A. Hamstra et al (22, 26) los puntos de corte que utilizaron fue $\pm 50 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$; cada uno de los autores utilizaron validaciones diferentes para determinar estos puntos de corte (32)

Mapas ADC normalizado (ADC_n): Son generados dividiendo los mapas de ADC por el valor de la mediana del ADC dentro de T2ALL (Cualquier imagen hiperintensa en T2 de la sustancia blanca sin distinguir entre edema, tumor, etc), la región NEL son lesiones que no captan el contraste pero solo dentro de la zona T2ALL; para delimitar esas zonas se utiliza la formula $NEL = (T2ALL - CEL)$. Donde CEL son las lesiones que realzan con el contraste; de esta manera, la zona NEL correspondería a la invasión tumoral de la materia blanca pero no a edema. El porcentaje del tumor dentro de estas tres categorías son calculadas como VR, VB, VG; y el porcentaje total del tumor con $VT = (VR + VB)$ En los estudios fueron calculadas como VT la apariencia normal. Algunos autores no usaron colores, si no escala de grises; si la imagen restringe se ve una escala de gris a negro, a cada color se le daría un valor y si no restringe va de gris a blanco. Saraswathy et al. (18), Yan Li et al. (24), Joonmi Oh et al.(25).

Mapas de anisotropía fraccional: Describen el grado de anisotropía o movimiento restringido. Un valor más cercano a 0 es asignado si el voxel es esférico, y un valor cercano a 1 si el voxel 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 a moverse libremente en todas direcciones. Un valor de 1 significa que la difusión se produce a lo largo de un eje único, es decir, no es libre para moverse en otras direcciones (33). El único estudio que utilizo esta medida fue Saraswathy et al (18).

Todos los participantes de los estudios fueron sometidos a resección quirúrgica ya sea total, parcial o biopsia; además de quimioterapia y radioterapia. A su vez, los estudios de Pope et al. (17, 31), A.Gupta (20), Benjamin M. Ellingson (29, 23), Rajan Jain et al (30); analizaron a los paciente según uso o no de Bevacizumab(BVZ).

Los autores Rajan Jain (30) Fumiyuki Yamasaky (19) Saraswathy Suja (18), Daniel A. Hamstra† (26), Benjamin M. Ellingson (23), Joonmi Oh (25) y los estudios de astrocitomas de alto grado (ver tabla características de los estudios). Incluyeron dentro sus estudios a GBM de alto grado según la clasificación de WHO; los demás autores no lo reportaron.

Dentro de la definición de desenlaces reportados por los estudios se encuentran, progresion de la enfermedad, mortalidad, sobrevida, respuesta completa, parcial, no respuesta al tratamiento instaurado. Ver tabla de características de los estudios.

Riesgo de sesgos de los estudios incluidos

La búsqueda de artículos que cumplieran los criterios de inclusión no arrojo estudios experimentales solo observacionales; luego la heterogeneidad clínica fue muy acentuada. Por lo que no se cumplieron los criterios necesarios para la realización de un Meta-análisis.

Los sesgos de publicación inherentes a este tipo de estudios (pronostico) fueron la dificultad en identificar todos los estudios y los resultados negativos (no-significantes) que pudieron no ser publicados. Esto se trato de controlar realizando una búsqueda exhaustiva en tres bases de datos y búsqueda manual de revistas. Se evidencio que la gran mayoría de los estudios fueron cohortes retrospectivas, con gran variación en las diferentes técnicas de medición, y de métodos estadísticos ajustados por variables, así como, inadecuado reporte de información cuantitativa variación en la presentación de los desenlaces.

La validez interna de los estudios mostro que solamente un estudio era de buena calidad, y los demás de intermedia o baja calidad. Con la calidad global de estos estudios no se puede sugerir con precisión que las IDRM es un predictor temprano de respuesta al tratamiento en pacientes con GBM. Una gran variedad de otros factores clínicos, imageneologicos o terapéuticos pueden ser predictores de pobre

respuesta al tratamiento; sin embargo, la evidencia es insuficiente para sugerir que otros factores pueden alterar la precisión de la prueba.

Desenlaces

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

Histogramas de ADC:

Con esta técnica se encontraron dos estudios de casos y controles (17, 31), cuatro de cohortes retrospectiva (19, 20, 27 28). Pope et al. (17, 31) Establecieron en la media un punto de corte de ADC, y se encontró que existen diferencias significativas entre altos valores de ADC ($ADC_H \geq 1.200$) y bajos ADC tumorales ($ADC_L < 1.200$) (mediana 459 días vs 315 días log-Rank test ($p < 0.008$)). En los pacientes tratados inicialmente con BVZ (casos) se encontró que altos valores de ADC se asociaron con mejor sobrevida global en comparación con alto ADC sin BVZ (HR: 2.1 p 0.02); en los casos de GBM recurrente el riesgo de progresión a los 6 meses de ADC_L con respecto a ADC_H fue 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, solo se encontró significancia en los pacientes que iniciaron BVZ por recurrencia del tumor; HR, 2.4 (p0.02)r. Adicionalmente en el estudio Pope et al. 31 el cambio en el volumen del tumor fue predictor significativo a los seis meses de progresión (($P=0.004$) mientras que la media de ADC, el tamaño del tumor y la edad en la recurrencia no fueron significativas ($p=0.787$, 0.203, y 0.155, respectivamente). Ver respuesta al tratamiento en tabla de características)

Los estudios Ryugi Murakami 2007(28) y Fumiyuki Yamasaky 2010(19) también dicotomizaron la variable ADC ($ADC > 1$ y $ADC \leq 1$) y observaron que los valores menores a la media de ADC presentaron mayor mortalidad comparado con alto ADC. (años rata 1.5 y 2 respectivamente) (ver tabla). El estudio 32 en el análisis univariado con la prueba de log-Rank reveló que el único factor significativo de supervivencia global fue el ADC_L ($P < 0,01$; ni la edad del paciente (≥ 50 años), ni el género, ni la duración de los síntomas ($\leq 3,0$ meses), KPS (≥ 80), ni la extirpación quirúrgica subtotal del tumor fueron de valor pronóstico; los mayores predictores de sobrevida fueron el ADC_L y la resección quirúrgica parcial del tumor fueron los predictores mas fuertes para la supervivencia global (HR 3.15, p0.05; HR 19.187, p0.01 respectivamente). Estos hallazgos fueron equiparables a los reportados por el estudio 42, donde el análisis multivariado demostró que ADC

mayores a la media tuvieron un aumento de la supervivencia 10.459 veces mayor que (5.113, 21.396) ($p < 0.001$) los valores bajos de ADC. EL ADC mínimo fue significativamente mayor en los pacientes con GBM que en los AA ($p = 0.001$). Otras variables predictoras evaluadas fueron la edad, funciones neurológicas, Karnofsky, diagnostico histopatologicco, realce de los componentes del tumor; todas estas variables fueron significativas.

A.Gupta et al. (20), valoro que la restricción de la difusión junto a valores bajos de ADC preceden el realce del contraste en las imágenes tumorales con una probabilidad de 0.48 (95% CI, 0.288–0.675) independientemente del tratamiento con BVZ. Veintitrés (85,2%) pacientes desarrollaron realce del medio de contraste del tumor en el lugar de restricción de la difusión posterior a una mediana de 3,0 meses (95% IC, 2.6-4.1 meses). No se detecto correlación estadísticamente significativa entre la magnitud de la disminución de ADC desde el inicio y la mejora de la supervivencia libre de de tumor (HR, 0,542; $p 0.75$) o la supervivencia global (HR, 0,03; $P 0.19$). El grupo de Shuichi Higano (27) clasifica en dos grupos a los participantes según la progresion o estabilización de la enfermedad a los dos años de haber iniciado el tratamiento. La media mínima ADC del grupo con enfermedad progresiva fue significativamente menor que el grupo estable. Ver tabla. El mínimo ADC de corte 0.9, presento una sensibilidad 79%, y especificidad 81% ($p = 0.002$). Este estudio incluyo participantes con diagnostico de astrocitomas anaplasticos.

Mapas funcionales de ADC.

De los estudios que usaron esta técnica como método de cuantificación de la IDRM se encontraron dos cohortes retrospectivas (22, 23), uno prospectivo Daniel A. Hamstra et al (26) y un estudio de corte transversal (29).

Daniel A. Hamstra et al (22, 26) evaluaron a dos grupos de participantes con diagnostico de Astrocitomas de alto grado, en espacios de tiempo diferentes; con muestras poblaciones obtenidas de forma independiente ($n = 34$, $n = 60$ respectivamente). Demostraron que a las 3 semanas de seguimiento los porcentajes de cambio en V_B , V_R , V_T ; fueron diferentes entre los grupos de respuesta favorable al tratamiento y no respuesta. Sin embargo para el estudio Hamstra D. (22), solo el valor de V_T con un umbral de 6.57% de cambio fue el mayor predictor de progresion y mediante la validación cruzada se obtuvo en este punto una sensibilidad 75% (IC del 95%, 45-92) y especificidad, 93% (95% C.I., 66-99); mientras que para el estudio 40, solo fue significativo el valor de $R(VI)$ ($P 0.02$); con un análisis de la curva ROC que sugiere un umbral de menos de 4,7% como no respuesta y mas de 4,7% como respuesta. Al realizar el análisis

multivariado incluyendo la edad, grado del tumor, resección del tumor y FDM; solo este ultimo (VI) siguió siendo un predictor significativo al realizar el análisis multivariado (Cox) para predecir supervivencia a 1 año ($P = 0,001$; AUC ≈ 0.723 , la sensibilidad 69,7% [95% IC, 51,3 a 84,4]; Especificidad 75.0% [IC 95%, 50,9 a 91,2]; valor predictivo positivo [VPP] 82.1%, valor predictivo negativo [VPN] $\approx 60,0\%$). Los cambios en el FDM a las 3 semanas se asociaron estrechamente con la respuesta radiológica a las 10 semanas; pero esta premisa solo fue significativa para el estudio Hamstra D. (22), ($p=0.04$). Benjamin M. Ellingson, et al (23), el estudio sugiere que los pacientes a las 4 semanas de finalizar el tratamiento, que presentan una disminución (respecto al inicio) en ADC del 20% en las regiones FLAIR o 15% en las de intensificación del contraste (T1-CE); tienen mayor riesgo de progresión de la enfermedad y una menor supervivencia ($T1+C1 > 15\%$ HR 3.15 ($p = 0.0001$)). En el estudio 43 el mayor predictor de supervivencia en los pacientes con bevacizumab, fueron los FDM, donde los "FDM respondedores" tuvieron una supervivencia mas larga comparada con los "no respondedores" (Log-Rank, $p = 0,0008$).

Mapas ADC normalizado (ADC_n):

Los estudios que utilizaron esta técnica fueron 18, 21, 24, 25, 30. Todos utilizaron el porcentaje de cambio de las diferentes regiones en CEL, NEL, T2ALL, y el nADC para predecir respuesta al tratamiento.

Saraswathy et al (18). los valores de nADC en cada una de las regiones fueron similares entre ellas (ver tabla). El percentil 10 mostro similares tendencias a los valores mediana. Al parecer no existió un claro corte de ADC que se distinguiera del tumor en comparación con NAWM (materia blanca de apariencia normal) y edema, el estudio no reporto estos datos. El umbral utilizado para definir peor supervivencia dentro de T2ALL fue el de $ADC < 1.5$, hallando un volumen de 12,9 cc y el P-valor 0,002 (ver Tabla 1).

Inas S Khayal (21) este estudio se evaluaron los cambios en el volúmenes y los parámetros de difusión dentro de las regiones CEL y NEL iniciales, intermedia, y después de la RT Los resultados indicaron que los cambios de media post-RT fueron significativamente diferentes entre los pacientes que progresaron un plazo de 6 meses frente a los que estaban libres de progresión; también mostró que los cambios en los parámetros de la difusión a partir de mediados a posradioterapia, pueden ser mayores predictores que los cambios de pre-a mediados de RT o de pre y post-RT. Ver tabla. en este estudio se evaluaron los cambios en volúmenes y parámetros de difusión dentro de las regiones CEL y NEL iniciales, intermedia, y después de la RT Los resultados indicaron que los cambios de media post-RT fueron significativamente diferentes entre los pacientes que progresaron en un

plazo de 6 meses frente a los que estaban libres de progresión; también mostró que los cambios en los parámetros de la difusión a partir de la etapa de radioterapia intermedia a posradioterapia, pueden ser mayores predictores que los cambios de pre- radioterapia a mediados de RT o de pre RT y pos RT. Ver tabla. Este estudio también utilizó el **FA** el porcentaje de cambio en la nFA, desde mediados a la post-RT en la CEL y NEL fue significativa ($P= 0,0396$ y $0,0421$, respectivamente) con una leve disminución por ciento más grande en progresivos frente a los no progresivos (un 25% y 22%), respectivamente.

Yan Li et al.(24), observaron que al parecer los pacientes que vivieron por más de dos años tenían cambios estables en la mediana de nADC dentro de las regiones T2ALL y NEL entre pre-RT y pos-RT. La diferencia entre pos-RT y pre-RT no fue estadísticamente significativa utilizando el modelo de regresión cox. Pero si mostró que valores de nADC menores (mediana y percentil 10) dentro del CEL y valores más grandes de nADC (mediana, percentil 10) dentro de la región T2ALL y NEL, fueron asociados con pobre supervivencia (ver tabla).

Joonmi Oh et al (25), evaluaron los parámetros de RMN en dos grupos 1 y 2. (grupo 1 altos volúmenes de anomalías metabólicas y anatómicas (volumen of CN12), alto índice colina-NAA (CNI), bajo nADC o valores altos de volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV). Estos parámetros fueron evaluados dentro de las regiones T1CEL- T2. Las diferencias entre los grupos al valorar nADC en las regiones T1-CEL (mediana 1.6) vs T2 (mediana 1.5) no fueron significativas ($p=0.58$); un tiempo de supervivencia más corto fue observado en pacientes con niveles bajos de ADC comparados con los altos entre las regiones T2. (11.2 y 21.7 meses, respectivamente, $p=0.004$).

Por último el autor Rajan Jain (30) estratificó los pacientes según la progresión o no de la masa tumoral. Ellos encontraron que en el grupo de pacientes con enfermedad progresiva presentaban un cambio negativo progresivo de las mediciones del CELADC y el NEL sugiriendo restricción de la difusión en ambas regiones posiblemente atribuible a la hiper celularidad y el fracaso terapéutico. Estos cambios fueron estadísticamente significativos para las mediciones a los 3 meses en NEL ($P = 0,023$) y tendencias fuertes a las 6 semanas ($P = 0,054$) y pasado 1 año ($p = 0,078$); en comparación con los valores basales a pesar de que durante el mismo período de tiempo 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 6 semanas, 3 meses y 1 año ($p = 0,047$, $P = 0,025$ y $P = 0,064$, respectivamente). Esta diferencia en las mediciones y CELvol en NEL indica que el uso de sólo las mediciones de CELvol podría sobreestimar la respuesta en estos pacientes, especialmente en progresiones tumorales tempranas, donde NELADC podría ser utilizado como un biomarcador inicial de imagen.

DISCUSION

En la actualidad el seguimiento de los pacientes en tratamiento para Glioblastoma Multiforme se realiza utilizando los criterios de Mc Donald y RANO(13, 14) basados en medidas bidimensionales en imágenes de resonancia magnética contrastada donde se considera que hay progresión si hay un aumento mayor al 25 % en las zonas de realce (36) y con los criterios de RECIST (16) que consideran progresión con un aumento del 20% en el diámetro mayor o del 40% en el volumen del tumor, estos criterios disminuyen su eficacia ante el uso de nuevas terapias como la quimioterapia con Temozolamida y como los fármacos antiangiogénicos (Bevacizumab) que alteran la fisiología de la captación del medio de contraste al alterar la barrera hematoencefálica. (36).

Se están estudiando nuevos métodos basados en técnicas de difusión en imágenes de resonancia magnética con la hipótesis que las zonas tumorales que restringen en difusión (ADC Bajo) preceden en su aparición a las zonas que captan el contraste en las que se basan los actuales métodos de evaluación y parecen ser un método más eficaz de evaluar el volumen tumoral real distinguiéndolo de zonas de pseudorespuesta o de pseudoprogresión. (36,16, 20)

Encontramos que los resultados de los artículos revisados en este trabajo coinciden en demostrar que las imágenes de Resonancia Magnética en Difusión pueden desempeñar un papel muy importante en la evaluación de los pacientes que se encuentran en tratamiento de Glioblastoma Multiforme.

Se encontró que el hallazgo de zonas de tumor que restringen en difusión (bajos valores ADC) se relaciona con menor supervivencia y con menores tiempos libres de progresión así como predictor de mayor riesgo de progresión de la enfermedad. (17, 23, 27, 28, 31).

También se observó 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 post tratamiento lo cual podría servir como un marcador temprano de falla en el tratamiento. (20, 22).

La mayoría de las técnicas desarrolladas utilizan equipos de RM de 1.5 T (algunos 3 T), realizan mediciones antes y después del tratamiento, algunos con valores cuantitativos como los histogramas de ADC, los mapas de ADC normalizado (nADC) o los mapas funcionales (21, 22, 26, 29). , aunque 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. (6).

La presencia de zonas que no restringen la difusión (ADC altos) se correlaciona con mayor sobrevida total, mejor respuesta a tratamiento (bevacizumab) y mayores tiempos de sobrevida libres de progresión. (20, 22,31).

Estas zonas con valores ADC bajos preceden la aparición de zonas de nuevo realce en la misma localización hasta en tres meses (20,22). Esto nos dirige a realizar un esfuerzo en desarrollar y proponer nuevos criterios de respuesta al tratamiento del Glioblastoma Multiforme identificando 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. (20, 24, 31).

Las imágenes por difusión son sensibles a las alteraciones en el movimiento Browniano de las partículas de agua, los valores bajos de ADC se han correlacionado con alta celularidad, alto grado y alto índice de proliferación Ki-67 en los Gliomas cerebrales. (20)

Las imágenes por difusión son realizadas 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 Glioblastoma Multiforme, también se correlacionan con 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 sobrevida más cortos que los grupos de pacientes que no presentan estas características. (25).

Amenudo, si el lugar de la biopsia elegido es subóptimo, la clasificación del GBM puede ser incorrecta debido a que estos tumores son histológicamente heterogéneos. Por lo tanto, el ADC ayuda a identificar áreas de mayor celularidad dentro de un tumor, siendo útil para la selección de la biopsia objetivo (27).

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones en la interpretación de los resultados debido a la variabilidad de los ADC calculados por los estudios. Variabilidad significativa en los valores de ADC, refleja los sistemas de bobinas y generadores de imágenes utilizados, las marcas de los instrumentos y las intensidades de campo aplicadas por MR de reconstrucción de imagen (37). Los valores de corte de ADCMIN también podrían verse afectados, por lo tanto, sugerimos que el óptimo ADC absoluto sea establecido por estudios más amplios. El uso

semicuantitativa de la ADC tales como su relación con el lado contralateral, puede ayudar a eliminar estas variabilidades. Sin embargo, como la ADC es inhomogénea en el cerebro de varios lesiones y se ve afectada por el envejecimiento (38), estos cambios ADC deben ser considerados cuando la relación a la apariencia normal del lado contralateral se va a establecer. Futuros estudios son necesarios para estandarizar ADC o métodos de valoración.

Aunque nuestra Revisión Sistemática mostró que ADCMIN es uno de los factores pronóstico más importante, debido a la naturaleza heterogénea de los GBM, otras variables como las características de los pacientes, los tumores, y las estrategias de tratamiento deben ser tenidos en cuenta para la realización de los estudios.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los datos preliminares soportan la importancia que las imágenes por difusión tienen, al mostrarnos las lesiones con bajos ADC como potenciales precursores de progresión tumoral y que debe ser incluida en el proceso de toma de decisiones clínicas en este grupo de pacientes.

Lesiones aisladas de ADC en un subconjunto de pacientes con GBM precede al desarrollo de realce de las lesiones concordantes en el mismo sitio. Grandes ensayos prospectivos son necesarios para confirmar estos hallazgos, pero nuestra Revisión Sistemática apoya el papel de las lesiones reducidas de ADC como precursoras potenciales de progresión del tumor que deben incluirse en el proceso clínico de toma de decisiones, independientemente del tratamiento con bevacizumab.

Es necesario realizar mayor número de estudios aunque existe la limitación de la imposibilidad de realizar comparación histopatológica con las zonas descritas de bajos valores de ADC.

BIBLIOGRAFIA

- 1 SEER [internet]. Bethesda: National Cancer Institute; 1975-2006 [fecha de acceso 15 de Julio de 2011]. Cancer statistics review; [aproximadamente dos pantallas]. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/about/>.
- 2 Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico 2008. Volumen 6
- 3 Padhani AR, Koh DM. Diffusion MR Imaging for Monitoring of Treatment Response. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2011 Feb;19(1):181-209.
- 4 Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Reni M, Gatta G, Vecht C. Glioblastoma in adults. Crit Rev Oncol Hematol. 2008 Aug;67(2):139-52. Epub 2008 Apr
- 5 Burger PC, Kleihues P. Cytologic composition of the untreated glioblastoma with implications for evaluation of needle biopsies. Cancer. 1989 May 15;63(10):2014-23.
- 6 Grupo de Neurooncología, Sociedad Española de Neuroradiología, Criterios de Respuesta de los Tumores Cerebrales. Diciembre del 2011.
- 7 Figueiredo EH, Borgonovi AF, Doring TM. Basic Concepts of MR Imaging, diffusion MR Imaging, and Diffusion Tensor Imaging. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2011 Feb;19(1):1-22.
- 8 Chenevert TL, Ross BD. Diffusion imaging for therapy response assessment of brain tumor. Neuroimaging Clin N Am. 2009 Nov;19(4):559-71
- 9 DeAngelis LM, Loeffler JS, Adam N. Mamelak AN, Adam N. Mamelak AN. Primary and Metastatic Brain Tumors. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, 2007; 10th Ed.
- 10 Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. J Neurosurg. 2003 Sep;99(3):467-73.

- 11 Cook B, Dvorak T. Radiation Oncology/CNS/High grade glioma/Overview Wikibooks. 2008
- 12 Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma . N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):987-96.
- 13 Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. J Clin Oncol. 1990 Jul;8(7):1277-80.
- 14 Sorensen AG, Patel S, Harmath C, Bridges S, Synnott J, Sievers A. et al. Comparison of diameter and perimeter methods for tumor volume calculation. J Clin Oncol. 2001 Jan 15;19(2):551-7.
- 15 Scott JN, Rewcastle NB, Brasher PM, Fulton D, Hagen NA, MacKinnon JA, Long-term glioblastoma multiforme survivors: a population-based study. Can J Neurol Sci. 1998 Aug;25(3):197-201.
- 16 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228-47.
- 17 Pope WB, Lai A, Mehta R, Kim HJ, Qiao J, Young JR, et al. Apparent diffusion coefficient histogram analysis stratifies progression-free survival in newlydiagnosed bevacizumab-treated glioblastoma. AJNR Am J Neuroradiol. 2011 May;32(5):882-9. Epub 2011 Feb 17
- 18 Saraswathy S, Crawford FW, Lamborn KR, Pirzkall A, Chang S, Cha S, et al. Evaluation of MR markers that predict survival in patients with newly diagnosed GBM prior to adjuvant therapy. J Neurooncol. 2009 Jan;91(1):69-81. Epub 2008 Sep 23.
- 19 Yamasaki F, Sugiyama K, Ohtaki M, Takeshima Y, Abe N, Akiyama Y, et al. Glioblastoma treated with postoperative radio-chemotherapy: prognostic value of apparent diffusion coefficient at MR imaging. Eur J Radiol. 2010 Mar;73(3):532-7. Epub 2009 Feb 27.

- 20 Gupta A, Young RJ, Karimi S, Sood S, Zhang Z, Mo Q, et al. Isolated diffusion restriction precedes the development of enhancing tumor in a subset of patients with glioblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Aug;32(7):1301-6. Epub 2011 May 19.
- 21 Khayal IS, Polley MY, Jalbert L, Elkhaled A, Chang SM, Cha S, et al, Evaluation of diffusion parameters as early biomarkers of disease progression in glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol*. 2010 Sep;12(9):908-16. Epub 2010 May 25.
- 22 Hamstra DA, Chenevert TL, Moffat BA, Johnson TD, Meyer CR, Mukherji SK, 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 Nov 15;102(46):16759-64. Epub 2005 Nov 2.
- 23 Ellingson BM, Cloughesy TF, Zaw T, Lai A, Nghiemphu PL, Harris R, et al. Functional diffusion maps (fDMs) evaluated before and after radiochemotherapy predict progression-free and overall survival in newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2012 Mar;14(3):333-43. Epub 2012 Jan 22.
- 24 Li Y, Lupo JM, Polley MY, Crane JC, Bian W, Cha S, et al. Serial analysis of imaging parameters in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol*. 2011 May;13(5):546-57. Epub 2011 Feb 4.
- 25 Oh J, Henry RG, Pirzkall A, Lu Y, Li X, Catala I, 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 May;19(5):546-54.
- 26 Hamstra DA, Galbán CJ, Meyer CR, Johnson TD, Sundgren PC, Tsien C, 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 Jul 10;26(20):3387-94. Epub 2008 Jun 9.

- 27 Higano S, Yun X, Kumabe T, Watanabe M, Mugikura S, Umetsu A, et al. Malignant astrocytic tumors: clinical importance of apparent diffusion coefficient in prediction of grade and prognosis. *Radiology*. 2006 Dec;241(3):839-46. Epub 2006 Oct 10.
- 28 Murakami R, Sugahara T, Nakamura H, Hirai T, Kitajima M, Hayashida Y, et al. Malignant supratentorial astrocytoma treated with postoperative radiation therapy: prognostic value of pretreatment quantitative diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 2007 May;243(2):493-9. Epub 2007 Mar 13.
- 29 Ellingson BM, Malkin MG, Rand SD, LaViolette PS, Connelly JM, Mueller WM, et al. Volumetric analysis of functional diffusion maps is a predictive imaging biomarker for cytotoxic and antiangiogenic treatments in malignant gliomas. *J Neurooncol*. 2011 Mar;102(1):95-103. Epub 2010 Aug 27.
- 30 Jain R, Scarpace LM, Ellika S, Torcuator R, Schultz LR, Hearshen D, et al. Imaging response criteria for recurrent gliomas treated with bevacizumab: role of diffusion-weighted imaging as an imaging biomarker. *J Neurooncol*. 2010 Feb;96(3):423-31. Epub 2009 Oct 27.
- 31 Pope WB, Kim HJ, Huo J, Alger J, Brown MS, Gjertson D, et al. Recurrent glioblastoma multiforme: ADC histogram analysis predicts response to bevacizumab treatment. *Radiology*. 2009 Jul;252(1):182-9.
- 32 Karnofsky DA, Burchenal JH (1949) The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM (ed) *Evaluation of chemotherapeutic agents*. Columbia University Press, New York, pp 191–205
- 33 Debnam JM, Schellingerhout D. Diffusion MR Imaging of the Brain in Patients with Cancer. *Int J Mol Imaging*. ;2011:714021. Epub 2011 Oct 25.
- 34 Egger M, Davey G, Altman D, *Systematic Reviews in Health Care*. 2da ed. London: BMJ Publishing Group; 2001. P 231-35.

- 35 Laupacis A, Wells G, Richardson S, Tugwell P. Users' Guides to the Medical Literature V. How to Use an Article About Prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group; JAMA, 1994, Vol 272, n°3
- 36 Hygino da Cruz Jr, I. Rodriguez, R.C. Domingues. Pseudoprogression and Pseudoresponse: Imaging Challenges in the Assessment of Posttreatment Glioma. AJNR Am J Neuroradiol 32:1978–85 Dec 2011.
- 37 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(2):624–30.
- 38 Engelter ST, Provenzale JM, Petrella JR, DeLong DM, MacFall JR. The effect of aging on the apparent diffusion coefficient of normal-appearing white matter. AJR Am J Roentgenol 2000;175(2):425–30.

GRAFICA CALIDAD DE TODOS LOS ESTUDIOS, POR ITEM.ver tabla de recoleccion calidad.

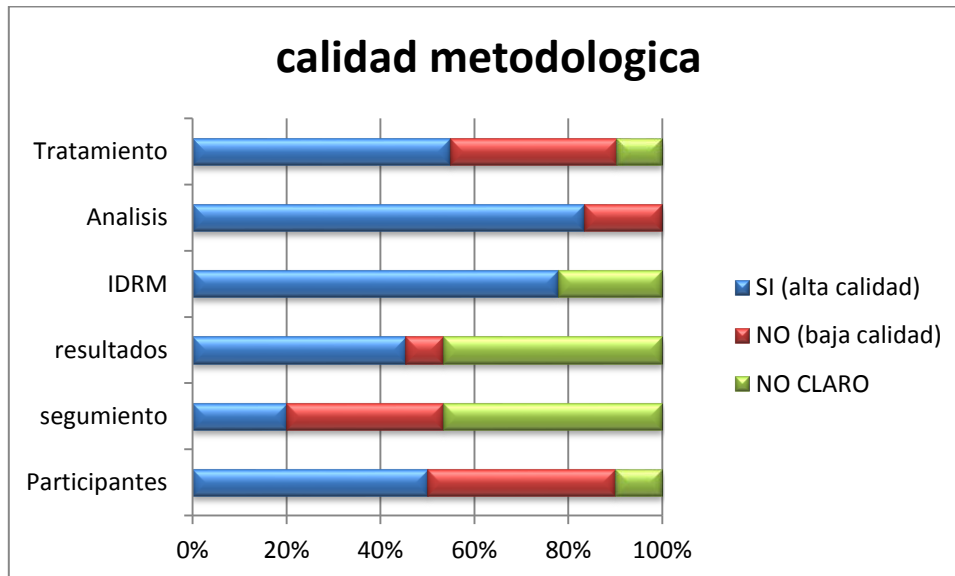
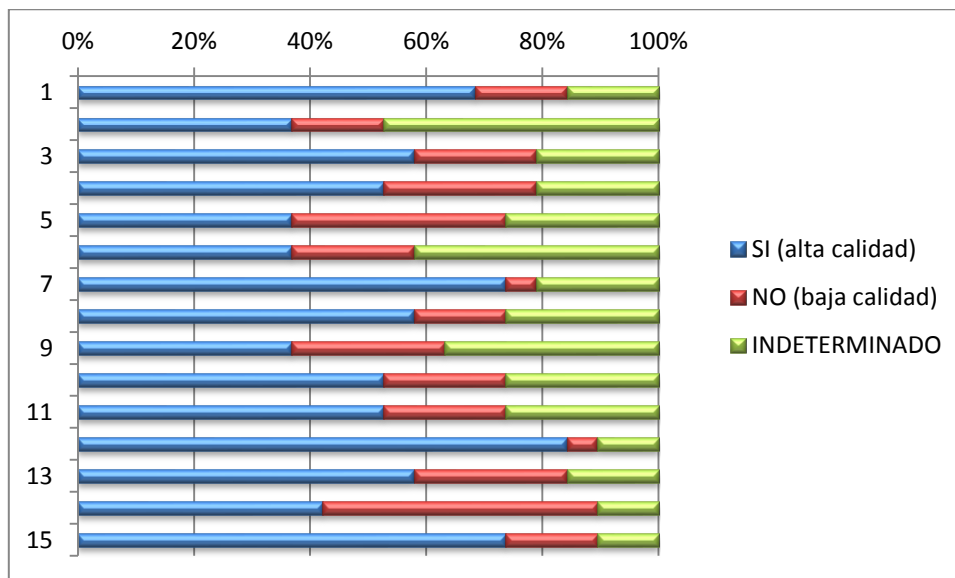


Grafico Validez intra-estudio.



(1)WB.Pope, 2010(30), (2) Saraswathy Suja 2009, (3) Fumiyuki Yamasaky 2010, (4) A.Gupta 2010, (5) Inas S Khayal 2010(6) Daniel A. Hamstra†2005, (7) Benjamin M. Ellingson 2012, (8) Yan Li 2011, (9) Joonmi Oh 2004, (10) Daniel A. Hamstra, 2008, (11) Shuichi Higano 2006, (12) Ryugi Murakami 2007, (13) Benjamin M. Ellingson, Mark Malkin 2010, (14) Rajan Jain 2009, (15) Whitney B. Pope 2009. **Alta calidad:** presente mayor del 50% de los ítems, **Baja calidad:** menor del 50%, **Indetrminado:** los ítems no son hallados o mencionados dentro de los estudios, por lo que no se pueden evaluar

TABLA 2. CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS

ITEM	SI	NO	NO CLARIDAD
1. Participantes. 1.1 Criterios de inclusion definidos 1.2 Selecccion de la muestra explicada 1.3 Adecuada descripción de los criterios diagnósticos 1.4 Características clínicas completamente descritas 1.5 Representativa 1.6 Evaluado en un punto común de la enfermedad 2. Seguimiento de pacientes. 2.2 Suficientemente larga y completa 3. Resultados 3.1 Objetivos 3.2 No sesgado(cegamiento de la información pronostica) 3.3 Completamente definidos 3.4 Apropriados 3.5 Conocidos por todos o una alta proporción de pacientes 4. Variable pronostica 4.1 Completamente definida, incluyendo detalles de métodos de medida 4.2 Medición precisa 4.3 Disponible para todos o una alta proporción de pacientes 5. Análisis 5.1 Variables continuas predictoras analizadas apropiadamente 5.2 Stadistico ajustado por todos los importantes factores pronósticos 6. Tratmiento 6.1 totalmente descrito 6.2 tratamiento estandarizado o randomizado			

Tabla 3. 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	pseudoproggression
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)

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA MEDLINE FORMATO PUBMED

((("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

Tabla 4. Estrategia de Búsqueda COCHRANE

Index test set (Prueba Diagnóstica)	
#1	MeSH descriptor Diffusion Magnetic Resonance Imaging explode all trees with qualifier: MT
#2	MeSH descriptor Magnetic Resonance Imaging explode all trees with qualifier: MT
#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 Treatment Outcome explode all trees
#9	treatment* outcome*
#10	MeSH descriptor Disease Progression 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 Angiogenesis Inhibitors explode all trees with qualifier: TU.
#18	MeSH descriptor Antibodies, Monoclonal, Humanized explode all trees with qualifier: TU
#19	MeSH descriptor Glioblastoma explode all trees with qualifier: DT

Target condition set (Predicción de respuesta) #20 MeSH descriptor Brain Neoplasms 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 Glioblastoma explode all trees with qualifier: DI #24 MeSH descriptor Brain Neoplasms 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 Follow-Up Studies 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)