

# **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

# CONTENIDO

- Introducción y Planteamiento del problema.
- Marco teórico.
- Propósito
- Objetivos.
- Metodología.
- Resultados.
- Discusión
- Anexos

# Introducción y Planteamiento del problema

- El glioblastoma representa aproximadamente el 12-15% de todas las neoplasias intracraneales y el 50-60% de todos los tumores astrocitarios.
- En Europa y América del Norte, la incidencia es de 2-3 nuevos casos al año por cada 100.000 habitantes(1)
- El 70% de los casos se presentan entre los 45 y los 70 años
- En Colombia según datos del INC en el 2008 se diagnosticaron 93 nuevos casos de tumores de SNC (2).
- 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.

- 1Brandes 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
- 2 Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico 2008. Volumen 6

# Introducción y Planteamiento del problema

- Baja tasa de respuesta a la gran mayoría de terapias disponibles, con un tiempo de supervivencia media de 12-18 meses.
- 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,

# MARCO TEORICO

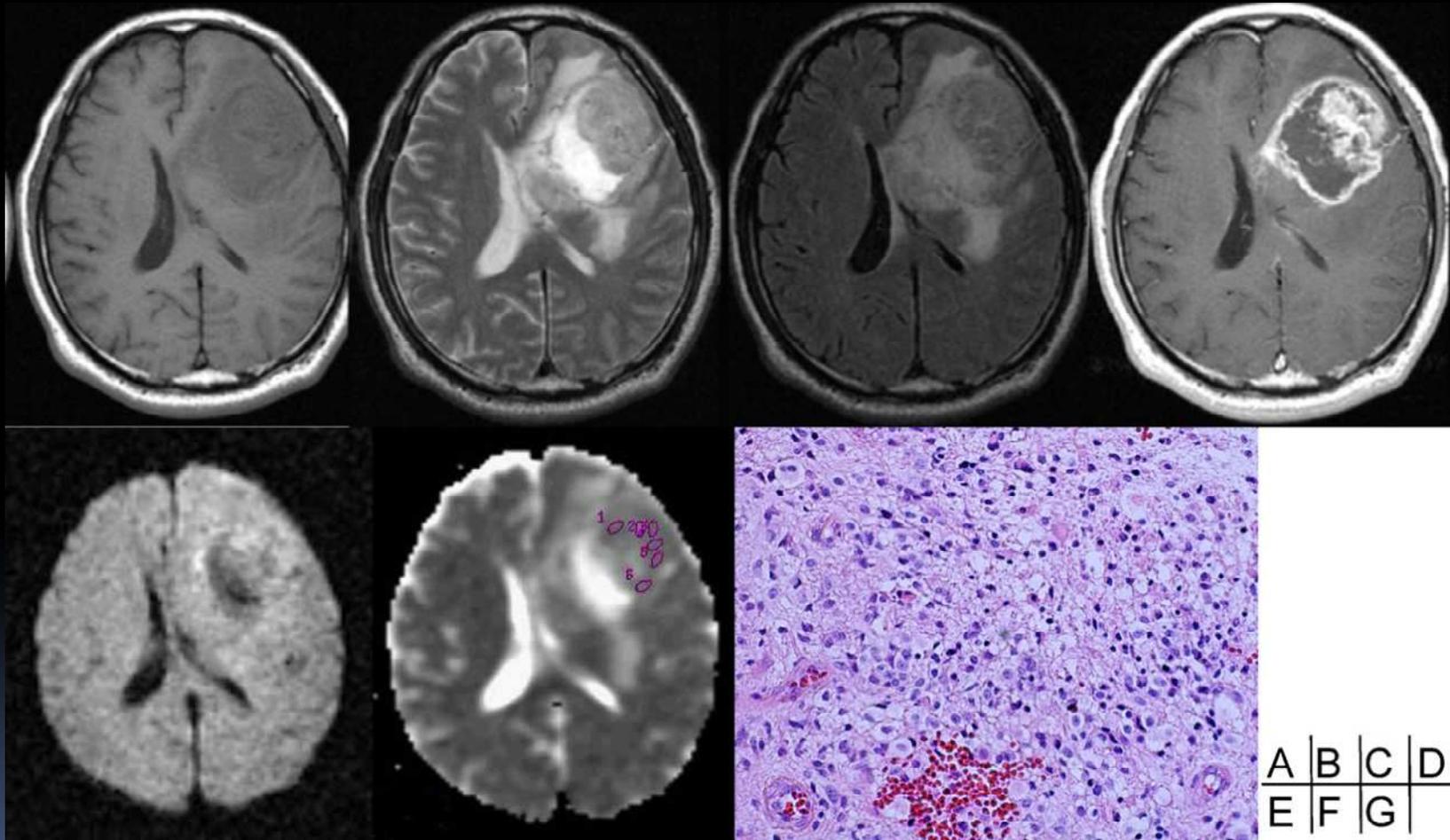
## GLIOBLASTOMA MULTIFORME



- Neoplasia de alto grado con marcada proliferación microvascular y presencia de necrosis. Morfología histológica extremadamente variable.
- Se desarrollan rápidamente con una historia clínica menor a 3 meses en los casos de novo (en más del 50% de los casos).
- Cefalea, náuseas, vómitos, dilatación de los vasos cerebrales con alteraciones de la retina hasta el papiledema, hemiparesia, hemianestesia, hemianopsia, diplopía, afasia y crisis convulsivas

[http://it.wikipedia.org/wiki/File:Glioblastoma\\_macro.jpg](http://it.wikipedia.org/wiki/File:Glioblastoma_macro.jpg)

# DIAGNOSTICO GLIOBLASTOMA MULTIFORME. RMN



(A) T<sub>1</sub> (B) T<sub>2</sub> (C) FLAIR-, (D) contrast-enhanced T<sub>1</sub>-weighted images show an enhancing tumor and peritumoral edema. (E) the enhancing area exhibits moderately high signal (F) ADC map, (G) histologic specimen

# RMN por Difusion

- Esta técnica permite la medición volumétrica (intravoxel → unidad cúbica que compone un objeto tridimensional) del tejido, basado en la detección de cambios en el movimiento aleatorio de los protones de agua a nivel celular o fisiológico.
- Permite el diagnóstico temprano de condiciones del SNC que restringen la difusión de moléculas de agua.

# TRATAMIENTO

1. Quimioterapia (antiangiogenicos Bevacizumab, temozolomida)
2. Cirugia
3. Radioterapia + Temozolamida (estandar) De un total 573 pacientes supervivencia a más de 2 años 26,5%

# Criterios de respuesta al tratamiento

1. Criterios **Macdonald**: Se basan en el cálculo del producto del diámetro máximo x el diámetro máximo perpendicular a él, de cada una de las lesiones captantes en RM o TC y la suma posterior de estos productos. Se considera:

Respuesta completa: desaparición total de todas las lesiones

Respuesta parcial: Reducción  $\geq 50\%$

Enfermedad estable: Clínicamente estable o mejorando

Progresion: Aumento  $\geq 25\%$

# Criterios de respuesta al tratamiento

. Criterio **RANO** (Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group) Este grupo de trabajo intenta incorporar todos los nuevos avances en neuroimagen como la RM perfusión y la RM espectroscópica, así como la evaluación neuropsicológica y de calidad de vida

Respuesta completa: desaparición total

Respuesta parcial: Reducción  $\geq 50\%$

Enfermedad estable: Estabilidad o reducción de las lesiones hiperintensas en T<sub>2</sub>/FLAIR que no captan contraste

Progresion: Aumento  $\geq 25\%$

# Criterios de respuesta al tratamiento

- Criterios **RECIST** (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) definir la respuesta de cualquier tumor sólido al tratamiento con quimioterapia, especialmente si los pacientes son tratados dentro de ensayos clínicos.

# 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 difusión; y así, poder proporcionar alternativas no invasivas fiables para el Diagnóstico y seguimiento del GBM.

# OBJETIVOS

- 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).

# OBJETIVOS ESPECIFICOS

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
- El tipo de estudio fue una Revisión sistemática. Por lo que se realizo 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

- TIPOS DE ESTUDIOS
- Ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados fase III en adelante, estudios de cohortes, casos y controles, cross-sectional.
- 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). Se excluirán estudios cuyos participantes presentaron otras patologías: VIH, Hepatitis B, ICC descompensada.

# CRITERIOS DE INCLUSION

- TIPOS DE INTERVENCIONES
- Todos los pacientes con diagnóstico de GBM en tratamiento con citoreduccion, RT y/o quimioterapia, imágenes por DRM como método diagnóstico de seguimiento al tratamiento de GBM.

# METODOLOGIA

- FUENTES DE INFORMACION
- Se realizaron búsquedas electrónicas en MEDLINE, EMBASE, CENTRAL; sin restricción de fecha, ni idioma. El límite de edad de los participantes fueron  $\geq 6$  años. Búsquedas manuales en revistas relevantes, y en la literatura gris.
- Se utilizaron los conectores AND para unir las palabras clave de los grupos prueba índice, condición objeto, descripción del paciente y las características de los estudios y OR intragrupo. (Ver tablas anexas)
- 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. Los desacuerdos de inclusión de los estudios se resolvieron por consenso

# EMBASE

<p>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</p>	<p>Index test(s) set</p>
<p>1. 'treatment outcome'/exp  2. treatment* AND outcome*  3. Neoplasm Recurrence, Local"/exp  4. NEOPLASM*[TW] AND RECURRENCE*  5. 'disease course'/exp  6. Pseudoprogession  7. STABLE AND DISEASE*  8. or/8-14  9. 'angiogenesis inhibitor'/exp/dd_dt  10. 'monoclonal antibody'/exp/dd_dt  11. 'glioblastoma'/exp/dm_dt  12. 'brain tumor'/exp/dm_th  13. or/16-19  14. 15 and 20</p>	<p>Target condition set</p>
<p>1. 'glioblastoma'/exp/dg  2. 'brain tumor'/exp/dg  3. BRAIN NEOPLASM*  4. or/22-24</p>	<p>Patient description set</p>
<p>1. "Cohort Studies"/exp  2. "Incidence"/exp  3. Follow-Up Studies/exp  4. "mortality" [Subheading]  5. prognos*  6. predict*  7. course  8. or/26-32</p>	<p>Characteristics of studies</p>

# COCHRANE

<p><a href="#">MeSH descriptor</a> Diffusion Magnetic Resonance Imaging <a href="#">explode all trees with qualifier: MT</a> #2 <a href="#">MeSH descriptor</a> Magnetic Resonance Imaging <a href="#">explode all trees with qualifier: MT</a> #3 <a href="#">MRI</a> #4 <a href="#">adc map*</a> #5 <a href="#">diffusion restrict*</a> #6 MeSH descriptor diffusion coefficient #7 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)</p>	Index test(s) set
<p>#8 <a href="#">MeSH descriptor</a> Treatment Outcome <a href="#">explode all trees</a> #9 <a href="#">treatment* outcome*</a> #10 <a href="#">MeSH descriptor</a> Disease Progression <a href="#">explode all trees</a> #11 <a href="#">stable* diseas*</a> #12 MeSH descriptor Neoplasm Recurrence, Local <a href="#">explode all trees with qualifier: DI</a> #13 <a href="#">pseudoprogression</a> #14 <a href="#">stable* diseas*</a> #15 <a href="#">neoplasm* recurrenc*</a></p> <p>#16 (#8 OR #9 OR#10 OR#11 OR#12 OR#13 OR #14 OR #15)</p> <p>#17 <a href="#">MeSH descriptor</a> Angiogenesis Inhibitors <a href="#">explode all trees with qualifier: TU</a>. #18 <a href="#">MeSH descriptor</a> Antibodies, Monoclonal, Humanized <a href="#">explode all trees with qualifier: TU</a> #19 <a href="#">MeSH descriptor</a> Glioblastoma <a href="#">explode all trees with qualifier: DT</a> #20 <a href="#">MeSH descriptor</a> Brain Neoplasms <a href="#">explode all trees with qualifier: TH</a></p> <p>#21 (#17 OR#18 OR#19 OR#20) #22 (#16 AND #21)</p>	Target condition set
<p>#23 <a href="#">MeSH descriptor</a> Glioblastoma <a href="#">explode all trees with qualifier: DI</a> #24 <a href="#">MeSH descriptor</a> Brain Neoplasms <a href="#">explode all trees with qualifier: DI</a> #25 BRAIN NEOPLASM* #26 (#23 OR#24 OR#25)</p>	Patient description set
<p>#27 MeSH descriptor Cohort Studies <a href="#">explode all trees</a> #28 MeSH descriptor Incidence <a href="#">explode all trees</a> #29 mortality" [Subheading] #30 <a href="#">MeSH descriptor</a> Follow-Up Studies <a href="#">explode all trees</a> #31 prognos* #32 predict* #33 course #34 (#27 or #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33)</p>	Characteristics of studies
<p>#35 7 and 22 and 26 and 31 (limits humans,6+ years)</p>	Combined sets

# 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

# OBTENCION 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.

# METODOLOGIA

## ■ CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

- En la actualidad no existe un acuerdo sobre los criterios para evaluar la calidad de los estudios pronósticos o predictores (3); sin embargo, se siguió la metodología COCHRANE para realizar esta Revisión Sistemática.
- La validación interna de los artículos (según guías **JAMA**)(4). Se considero bueno-regular calidad intra-estudio si presentaban el 50% o más de los ítems

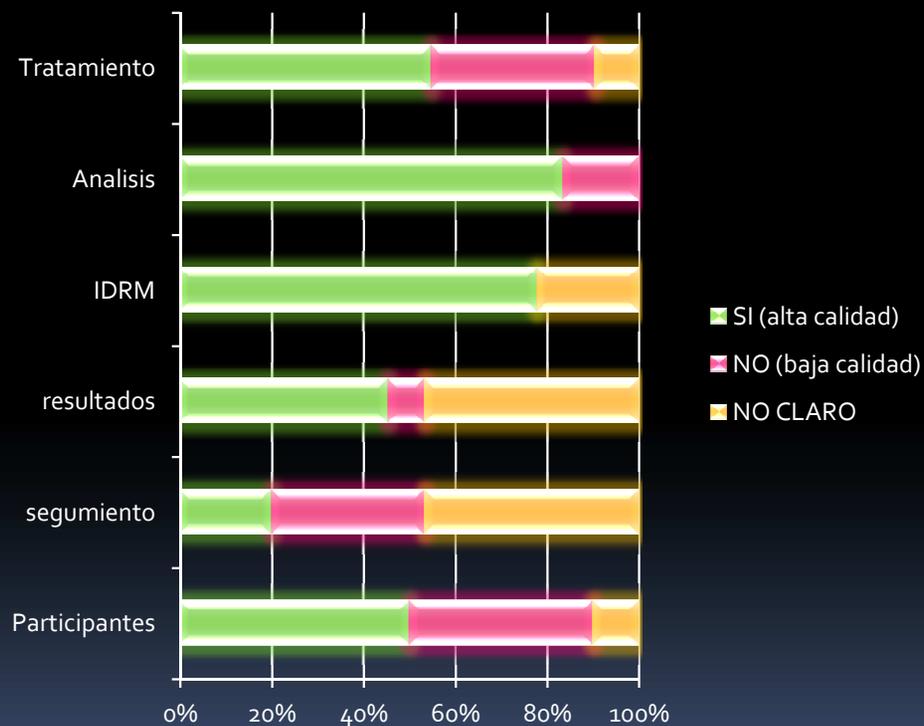
- (3) Egger M, Davey G, Altman D, Systematic Reviews in Health Care. 2da ed. London: BMJ Publishing Group; 2001. P 231-35.
- (4) Laupacis A, Wells G, Richardson S, Tugwell P. Users' Guides to the Medical Literature V. How to Use an Article About Prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group; JAMA, 1994, Vol 272, n°3

# TABLA RECOLECCION DE CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

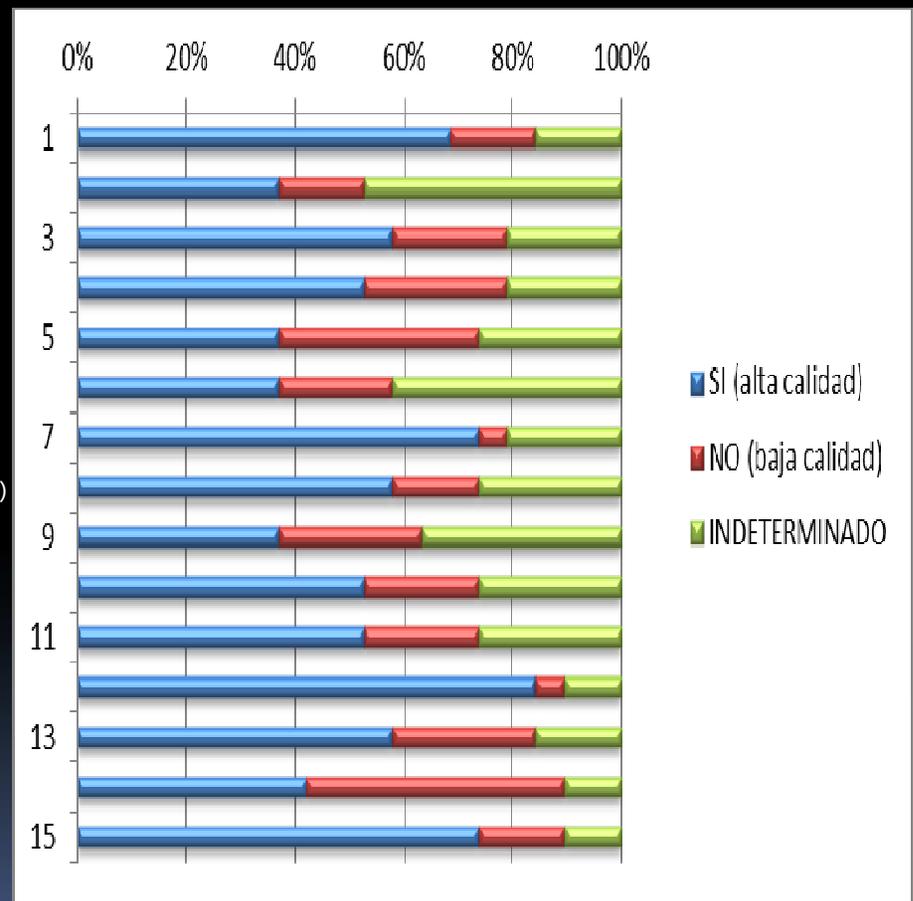
ITEM	SI	NO	NO CLARIDAD
1. Participantes.			
1. Criterios de inclusion definidos			
2. Selecccion de la muestra explicada			
3. Adecuada descripción de los criterios diagnósticos			
4. Características clínicas completamente descritas			
5. Representativa			
6. Evaluado en un punto común de la enfermedad			
2. Seguimiento de pacientes.			
2. Suficientemente larga y completa			
3. Resultados			
1. Objetivos			
2. No sesgado( cegamiento de la información pronostica)			
3. Completamente definidos			
4. Apropriados			
5. Conocidos por todos o una alta proporción de pacientes			
4. Variable pronostica			
1. Completamente definida, incluyendo detalles de métodos de medida			
2. Medición precisa			
3. Disponible para todos o una alta proporción de pacientes			
5. Análisis			
1. Variables continuas predictoras analizadas apropiadamente			
2. Stadístico ajustado por todos los importantes factores pronósticos			
6. Tratamiento			
1. totalmente descrito			
2. tratamiento estandarizado o randomizado			

# GRAFICAS CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

calidad metodologica con todos los estudios



Validez intra-estudio



Alta calidad: presente mayor del 50% de los items

Baja calidad: menor del 50%

Indeterminado: los items no son hallados o mencionados dentro de los estudios, por lo que no se pueden evaluar

# METODOLOGIA

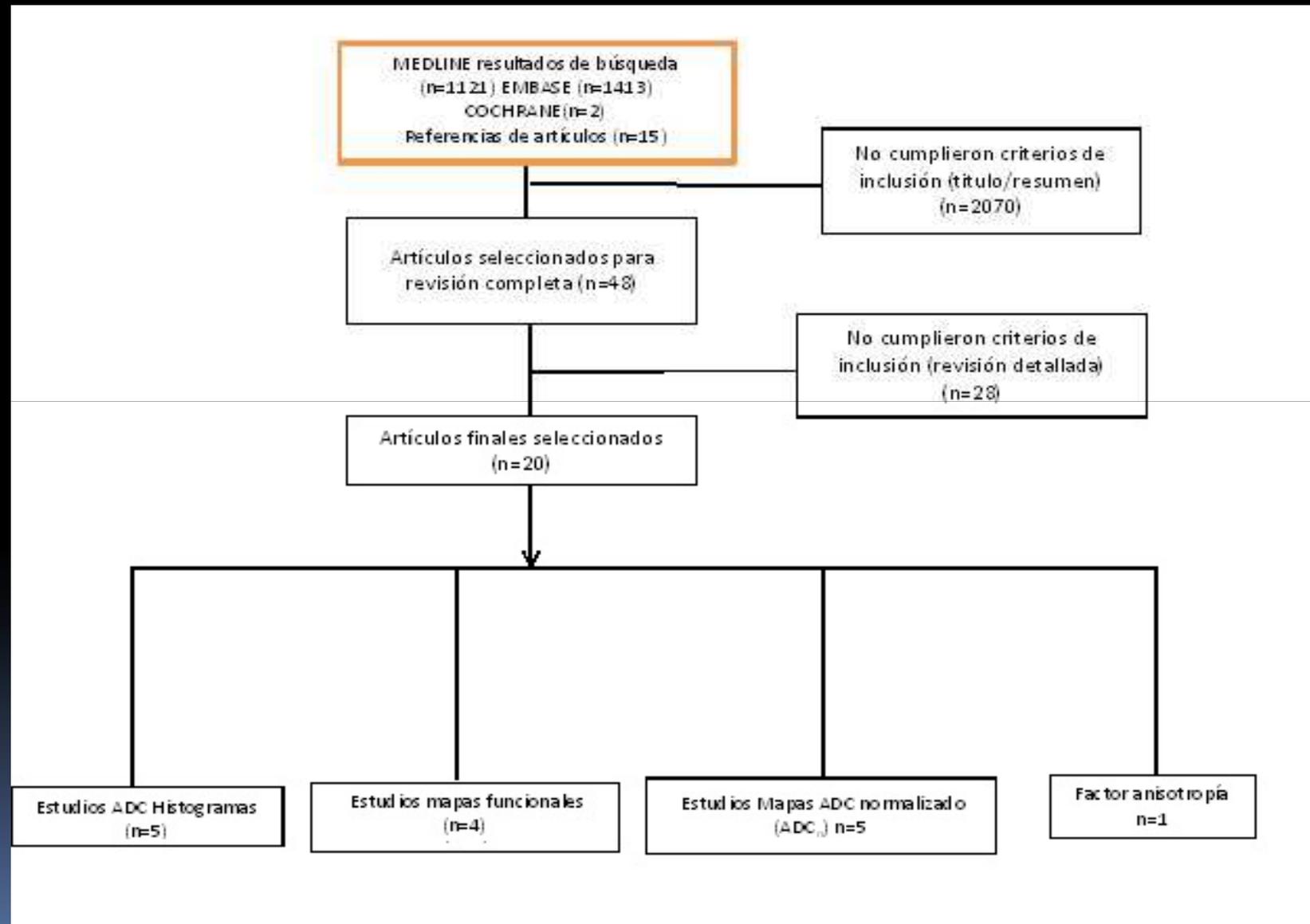
- PLAN DE ANALISIS

- 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



## Riesgo de sesgos de los estudios incluidos

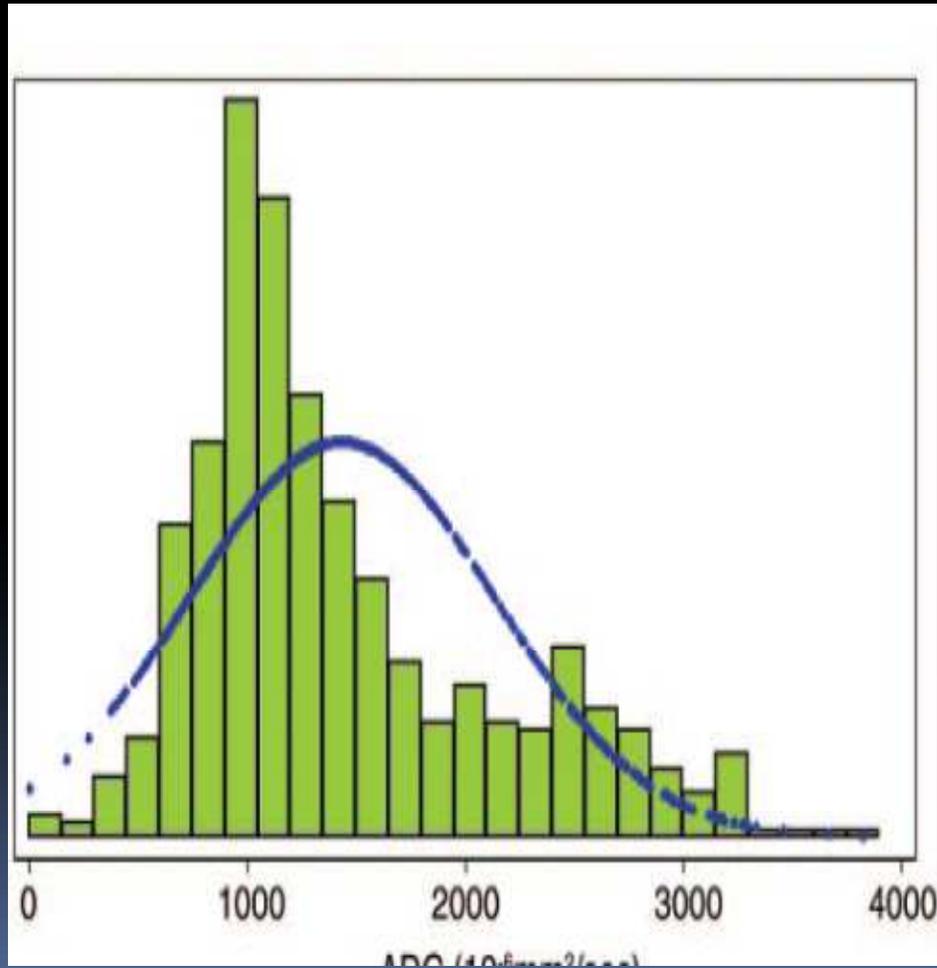
- Los sesgos de publicación inherentes a este tipo de estudios (pronostico), se controlaron realizando una búsqueda exhaustiva en tres bases de datos y búsqueda manual de revistas.

# RESULTADOS

- Para la interpretación de las imágenes se utilizaron análisis de histogramas de ADC, mapas funcionales de ADC y anisotropía fraccional (FA).
- El mecanismo de contraste esencial explotado en la DWI, es la movilidad de las moléculas de agua reflejando una medida del Coeficiente de Difusión Aparente (ADC). A mayor densidad de las estructuras que impida la movilidad de agua, menor será el ADC.

# RESULTADOS

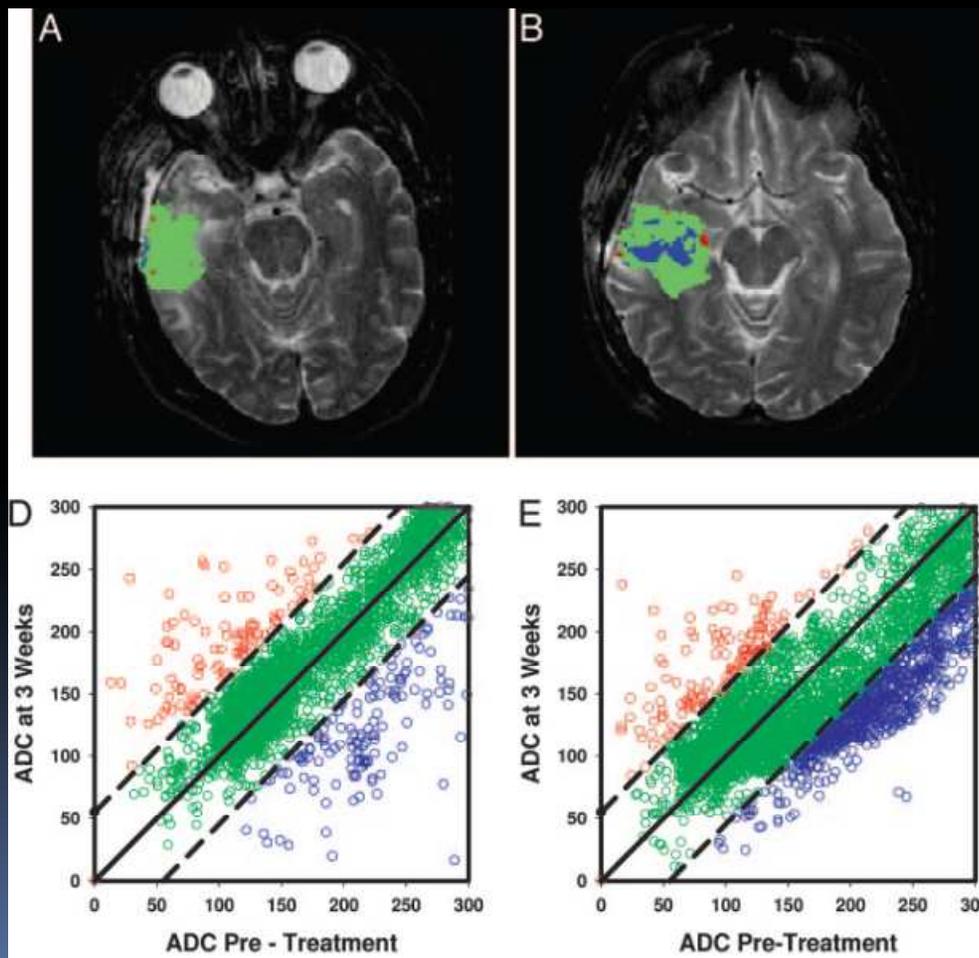
- Histogramas de ADC:



Pope et al (17, 31), Fumiuyuki (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 T<sub>2</sub>, lo que representa el edema y / o tumor infiltrante. Saraswathy (18), Murkami et al. (28) incluyeron las regiones de hiperintensidad en T<sub>2</sub> en su análisis.

Autor, año	Metodología	Muestra (N)	DRM (variable)	Tratamiento (tto)	Respuesta a tto	Desenlace ANALISIS COX	CONCLUSIONES
<b>ADC</b>							
<b>WB.Pope, 2010(17)</b>	Casos - controles, retrospectivo seguimiento Abr2005/Nov2008	Casos:59 controles:62 GBM 8	ADC<1200 ADC≥1200	Caso: BVZ, TMZ,RT. Control: no BVZ solo si recurrencia.	PD: 112/121(93%) M: 85/121. Mcasos: 38/59 Mcontroles: 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 values not stratify survival(p0..22) Controles +BVZ: HR, 2.4 (p0.02)	El análisis de histograma de ADC previo al tratamiento, puede estratificar supervivencia libre de progresión en los pacientes tratados con bevacizumab con diagnóstico reciente de GBM
<b>Saraswathy Suja 2009(18)</b>	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	TR sobrevida 22 meses. STR or Bx sobrevida 16 meses	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.
<b>Fumiyuki Yamasaky 2010(19)</b>	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< 1.0 ADC≥1.0	Proporcion de reseccion 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
<b>A.Gupta 2010(20)</b>	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	ADCmedi a(bajo) 0.44-0.97 ds0.13 Restriccion 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) Progresión 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.

# RESULTADOS. Cálculo de mapas funcionales de ADC.



Los voxeles **rojos** representan áreas en las que ADC (+) aumenta más allá de un umbral de  $0,4$  mm<sup>2</sup>/ms ("hypocellular" voxels), los **azules** representado áreas donde ADC(-) disminuyó más allá de un umbral de  $0,4$  mm<sup>2</sup>/ms ("hypercellular" voxels), voxeles **verdes** ADC( $\pm 0,40$  mm<sup>2</sup>/ms) que no muestran cambios.

Autor, año	Metodología	Muestra (N)	DRM (variable)	Tratamiento (tto)	Respuesta a tto	Desenlace ANALISIS COX	CONCLUSIONES
<b>Funcional diffusion maps(FDM)</b>							
Inas S Khayal 2010(21)	cohorte Prospectiva seguidos por 6 ms con criterios ModonaId	N= 37 (25-80 años) GBM	ADC FA(factor anisotropía)	Cirurgía (TR), 10 subtotal (resección (SR): 24 Biopsia (Bx): 3, todos Qy RT	Alos 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 intersección pre- mid-RT CEL volume fue 1.3 cc/min es 4cc) no se res libz	Se observó 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 observó diferencias significativas en la post-RT no normalizado ADC valores entre los grupos y dentro de cualquiera de las regiones.
Daniel A. Hamstra†2005(22)	cohorte retrospectiva, Feb 1999/ Sep 2004, seguimiento 11 ms	N= 34 gliomas WHO III/IV (58.4 +/-11 años) 27 GBMSOLO 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/RP: 17.8 +/-2.7%, (p<0.001) VT c: 6.57% mayor predictor [sensitivity, 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 FDM, la estratificación temprana del paciente se correlacionó con una Sobrevida Global más corta en el grupo progresión 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 em pos-tto o 4 fin; con criterios ModonaId	N= 143 GBM WHO IV (58.4 +/-11 años)	ADC(+/-) →ADC(+) +ADC(-)	clurgía, Qt(temozolamida) bevacizumab si recurrencia y Rt. Cirugía TR73 SR 26 Bx, 104	JuV11: 118/143 muertos	Predictor de supervida %ADC(-)Pre-Tx T1+C1=15% HR 3.15 (p 0.0001)	Los pacientes con disminución ADC en una fracción en volumen grande de FLAIR pretratamiento presentaron estadísticamente más probabilidad de progresar antes que en los pacientes con una fracción de volumen inferior.
Yan Li 2011(24)	cohorte prospectiva, seguidos por un año, por criterios ModonaId y deterioro clínico	N= 64 (27-77 años) GBM	ADC Normalizado a valor medio en NAWM	clurgía, Qt y R- temozolamida alone (23 TMZ+trabeva (29), poly ICLC (10) o R115777 (2 pacientes)	progresión: 47/64 (23/47 por IMX y 24/47 segunda cirugía). Al año de seguimiento: 20/47QT solo B, 24newQT+QX	Variable dependiente del tiempo. Pequeño nADC (mediana 10th perc) CEL (p0.008, 0.016); Grande nADC (mediana, 10thperc) 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 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	Cirurgía 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

# RESULTADOS

- Mapas **ADC normalizado** (ADCn): Son generados dividiendo los mapas de ADC por el valor de la mediana del ADC dentro de T<sub>2</sub>ALL (Cualquier imagen hiperintensa en T<sub>2</sub> 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 T<sub>2</sub>ALL; para delimitar esas zonas se utiliza la formula  $NEL = (T_2ALL - CEL)$ . Donde CEL son las lesiones que realzan con el contraste. 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
- Mapas de **anisotropía fraccional**: Describen el grado de anisotropía o movimiento restringido. El valor de 0 significa que la difusión es isotrópica, es decir, sin restricciones a moverse libremente en todas direcciones

Autor, año	Metodología	Muestra (N)	DRM (variable)	Tratamiento (tto)	Respuesta a tto	Desenlace ANALISIS COX	CONCLUSIONES
<b>ASTROCITOMAS Grado III(AA) y grado IV GBM</b>							
Daniel A. Hamstra, 2008(26)	cohorte prospectiva, Nov 2000/Nov 2006, se valoro respuesta radiológica	N= 60 (58.4+/-11 años)	ADC↑[fDM -V <sub>1</sub> ] ADC↓[fDM-V <sub>0</sub> ] ADCno↑/↓[fDM-V <sub>1</sub> ]	21 ciclos de radioterapia ( 60 Gy) + temozolomida	FDM-V <sub>1</sub> >4.7% en 3sm rta al tto (n=31) FDM-V <sub>1</sub> ≥ 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 radiologica proporcionan una predicción más precisa de la supervivencia del paciente que el sistema métrico solo.
Shuichi Higano 2006(27)	Cohorte retrospectiva, seguimiento 2 años, examen físico y neurologico. Abr 1999/Ene 2003	N= 37 pacientes (rango 7-75 años) 22 GBM, 15 ANA	ADCmin para GBM y ANA	Cirugia 30, biopsia 7 (1 GBM, 6 ANA), todos RT y QT	SD: 19 patients (13 AAs 6 GBMs) PD: 16 patients(2 AAs 14 GBMs) 2 GBMs censurados por morir otra patologia(neumonía)	SD: ADCmin(X10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> . Sec <sup>-1</sup> ) 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 clinico e imágenes	N= 79(16-76 )29 ANA, 50 GBM( ADCb: 39, ADCa: 11)	ADCmins≤1 ADC>1 ADCmed 0.897+/-0.217	Cirugia, RT y QT	AA ADC<=1(3/29) ADC>1(26/29) sobrevida gobal a los 2 años: ADCb 33% , ADCa 92% p<0.01 GBM ADC<=1(39/50) ADC>1(11/50) sobrevida gobal 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 sobrevida global RTOG-RPA estratificado pacientes con bajo y alto ADCmin fueron respectivamente	El mínimo ADC pretratamiento 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 clinica y Macdonald criteria	N= 50	fDM respondieron fDM no respondieron	bevacizumab n=20 (WHO III n = 4) WHO IV n=16) standar 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 fDM 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 fDM en FLAIR.
<b>ASTROCITOMAS RECURRENTES</b>							
Rajan Jain 2009 (30)	cohorte retrospectiva, seguimiento por 1 año con clinica y criterios Macdonald	N= 20 (32-67), GBM=16 c/u= A, AA, AO, AOA, 12 NPRO, 8 P, 9 NP, 7 P, bevacizuma b+QT	%CELADC m, %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 md±13. DP:-15.42 ± 30.12md -15.1 (po.064) NP: 6sm %NELadc 2.93 ± 12.94 mdo.9 DP:-13.82 ± 24.89 md-5.0 (po.047) NP3 ms 3.13 ± 9.88 md 2.5 DP -16.38 ± 25.21 -7.4 (po.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	casos y controles	GBM	ADC<1200	Caso: BVZ N=28	Casos: PD 37/41	Casos HR 4.1; 95% IC1.6, 10.4 controles HR	En el tratamiento previo el análisis de

# DISCUSION

- En la actualidad el seguimiento de los pacientes en tratamiento para Glioblastoma Multiforme se realiza basados en medidas **bidimensionales** de imágenes de RMN contrastada, donde se considera que hay progresión si hay un aumento mayor al 25 % en las zonas de realce y con los criterios de RECIST que consideran progresión con un aumento del 20% en el diámetro mayor o del 40% en el volumen del tumor.
- 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 mas eficaz de evaluar el volumen tumoral real distinguiéndolo de zonas de seudorespuesta o de seudoprogresion

# DISCUSION

- Zonas de tumor que restringen en difusión (bajos valores ADC) se relaciona con menor supervivencia y con menor tiempo libre de progresión así como predictor de mayor riesgo de progresión de la enfermedad
- Zonas que restringen la difusión precede a la aparición de zonas que realzan con el medio de contraste en las imágenes de seguimiento pos tratamiento lo cual podría servir como un marcador temprano de falla en el tratamiento.
- Estas zonas con valores ADC bajos preceden la aparición de zonas de nuevo realce en la misma localización hasta en tres meses (20,22).

# 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.
- 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.
- 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

MUCHAS GRACIAS!!!

