

BIOMARCADORS PRONÒSTICS DE RESSONÀNCIA MAGNÈTICA EN PACIENTS AMB GLIOBLASTOMA DE DIAGNÒSTIC RECENT

Alfredo Eduardo Gimeno Cajal

Per citar o enllaçar aquest document:

Para citar o enlazar este documento:

Use this url to cite or link to this publication:

<http://hdl.handle.net/10803/675035>

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat de Girona

TESI DOCTORAL

Biomarcadors pronòstics

de ressonància magnètica en pacients amb

glioblastoma de diagnòstic recent

Alfredo Gimeno Cajal

2021



Universitat de Girona

Tesi Doctoral

Biomarcadors pronòstics de ressonància magnètica en
pacients amb glioblastoma de diagnòstic recent

Alfredo Eduardo Gimeno Cajal

– 2021 –

Programa de doctorat en Biologia Molecular, Biomedicina i Salut

Dirigida per:

Dr. Josep Puig Alcàntara

Dr. Gerard Blasco Solà

Dra. Sonia del Barco Berrón

Tutoritzada per:

Dr. Jose Manuel Fernández Real-Lemos

– Memoria presentada per a optar al títol de doctor per la Universitat de Girona –



El **Dr. Josep Puig Alcàntara**,

DECLARO:

Que el treball titulat **“Biomarcadors pronòstics de ressonància magnètica en pacients amb glioblastoma de diagnòstic recent”**, que presenta Alfredo Gimeno Cajal per a l’obtenció del títol de doctor, s’ha realitzat sota la meva direcció.

I perquè així consti i tingui els efectes oportuns, signo el present document.

Dr. Josep Puig Alcàntara

Girona, 7 d’octubre del 2021



El **Dr. Gerard Blasco Solà**,

DECLARO:

Que el treball titulat **“Biomarcadors pronòstics de ressonància magnètica en pacients amb glioblastoma de diagnòstic recent”**, que presenta Alfredo Gimeno Cajal per a l’obtenció del títol de doctor, s’ha realitzat sota la meva direcció.

I perquè així consti i tingui els efectes oportuns, signo el present document.

Dr. Gerard Blasco Solà

Girona, 7 d’octubre del 2021



El **Dra. Sonia del Barco Berrón**,

DECLARO:

Que el treball titulat **“Biomarcadors pronòstics de ressonància magnètica en pacients amb glioblastoma de diagnòstic recent”**, que presenta Alfredo Gimeno Cajal per a l’obtenció del títol de doctor, s’ha realitzat sota la meva direcció.

I perquè així consti i tingui els efectes oportuns, signo el present document.

Dr. Sonia Del Barco Berrón

Girona, 7 d’octubre del 2021

“La inteligencia es un atributo de las buenas personas”

Alfredo Gimeno Domínguez, metge, polític, físic i sobretot, un gran pare.

A la meva mare, pare, la Patri i la Clara.

Agraïments

En primer lloc, a en Josep Puig, per incentivar-me a començar la tesi com a resident. La seva dilatada carrera d'investigador em serveixen a mi i moltes persones com a model per a perseguir l'excel·lència. A més, també m'ha orientat molt encertadament a la meua vida professional i personal. El considero el meu mentor i gran amic.

A la Sonia Del Barco, que sempre ha mostrat la seva predisposició i disponibilitat per realitzar les seves tasques com directora de forma eficient, ha estat clau alhora de corregir aspectes clínics en una tesi purament radiològica.

A en Gerard Blasco, el seu paper també ha estat fonamental. Vam passar moltes hores a la sala de postprocés on m'animaves a seguir analitzant casos i em vas aportar eines per poder finalitzar la recollida de dades més ràpidament.

A en Salvador Pedraza, per incitar-me a realitzar de forma precoç la tesi i recordar-me la necessitat de concentrar els meus esforços en finalitzar-la. Ha estat un referent assistencial i com a investigador.

A la Rosa Domínguez Oronoz, per donar-me l'oportunitat de realitzar el treball que més m'agrada i fer-me sentir un afortunat per això. A en Manel Escobar, per materialitzar-ho i confiar en mí tots aquests anys.

A la Lourdes Casas, en Matías de Albert, la Maria Teresa Veintemillas i la Carme Torrents, per la seva predisposició a transmetre'm els seus coneixements, ambició professional que em contagien a diari i sobretot per fer-ho sota una atmosfera tant agradable. Gràcies per ajudar-me a madurar com a persona i radiòleg. Treballar així es un gust.

Al personal de l'hospital Dr. Josep Trueta, en especial als adjunts. L'exigència durant el període de formació com resident i les vostres ensenyances van facilitar que disfrutés de la meua professió, fonamental per dur a terme una activitat tant vocacional i fer recerca. A més, el Pedro Ortuño, ha estat un exemple de professionalitat, alegria i empena, així de com d'afrontar una malaltia greu. Amb tú vaig aprendre a passar-ho molt bé a la feina.

A tota la meua família i amics propers que m'han recolzat durant aquest llarg camí.

A la Clara, la meva companya de vida, gràcies per aguantar-me durant els dies de treball fins a la matinada, per suportar els dies de mal humor, per ajudar-me a sobrepassar-los i per fer-me sentir un afortunat cada moment que estic amb tú.

Però sobretot, els agraïments són per la meva mare, sempre m'ha recolzat i ha estat disponible per compartir els meus negits. Gràcies a la seva dedicació en el benestar familiar ha facilitat que treballi sense preocupacions i és la responsable de la meva autoestima i vitalitat. Amb el seu esforç incombustible, en especial als moments difícils, ha sustentat a la meva família i es tot un referent per mi. Mil gràcies mare!

A la meva germana i al meu pare, ambdós m'han transmès valors importants que han impactat molt positivament en la meva persona i m'han fet ser conscient de la importància del present. Sense ells no seria la persona que sóc avui. En especial, el papa sempre ha estat una font d'inspiració, un model a seguir i un mestre en tots els aspectes de la vida. És un regal de valor incalculable ser el teu fill. Metge de professió, físic com a afició, polític per motius ètics i estudiant incansable fins als seus últims dies. Ni amb mil tesis podria agrair-te les teves ensenyances. Per ara, et dedico aquesta.

Moltíssimes gràcies a tots!

Taula d'abreviacions

AI: Astrocitoma difús (grau II de malignitat)

AIII: Astrocitoma anaplàsic (grau III de malignitat)

ADC: Coeficient aparent de difusió

ADN: Àcid desoxiribonucleic

ASL: *Arterial spin labeling*

ATRX: Gen d'alfa talassèmia amb retard mental lligat al cromosoma X

AUC: Àrea sota la corba

BI: Biomarcadors d'imatge

BI-RM: BI basats en ressonància magnètica

CBV: Volum sanguini cerebral

CBF: Flux sanguini cerebral

Cho/Cr: Quocient colina/creatina

DCS-RM: Perfusió per RM mitjançant tècnica dinàmica de contrast de susceptibilitat magnètica

DMT: Temps mig de retard

DWI: Seqüència de difusió

DTI: Tensor de difusió

EANO: Associació Europea de Neurooncologia

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR: Receptor del factor de creixement epidèrmic

FLAIR: Inversió-recuperació amb atenuació del fluid

GRADE: Grading of recommendations, assessment, development and evaluations

GI: Gliomes infiltrants

GB: Glioblastoma

GB-IDHwt: GB tipus IDH *wildtype*

GB-IDHm: GB tipus IDH *mutant*

GB-NOS: GB tipus Not otherwise specified

GLIOCAT: Glioma-Catalunya

Gy: Unitat Gray

IDH: Isocitrat deshidrogenasa

IMPACT-NOW: The consortium to inform molecular and practical approaches to central nervous system tumor taxonomy

IA: Intel·ligència artificial

IVIM: Intravoxel incoherent motion

K₂: Constant de permeabilitat

KPS: Índex de Karnofsky

LCC: Lesió captant de contrast

LNCC: Lesió no captant de contrast

MGMT: O-6-metilguanina-ADN metiltransferasa

MTT: Temps de trànsit mig

MMSE: Mini Mental State Examination

OII: Oligodendroglioma (grau II de malignitat)

OIII: Oligodendroglioma anaplàsic (grau III de malignitat)

OAI: Oligoastrocitoma (grau II de malignitat)

OAIII: Oligoastrocitoma anaplàsic (grau III de malignitat)

OMS: Organització Mundial de la Salut

pTERT: Promotor del gen telomerasa transcriptasa inversa

PTEN: Fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfat 3-fosfatasa

PWI: Seqüència de perfusió

RM: Ressonància magnètica

ROC: Corba característica operativa del receptor

ROI: Regió d'interès

SAP: Sistemes, aplicacions i producte pel procés de dades

SD: Desviació estàndar

SG: Supervivència global

SLLP: Supervivència lliure de progressió

SNC: Sistema nerviós central

TC: Tomografia computeritzada

TCGA: Atlas del genoma del càncer

Tmax: Temps a l'arribada al màxim

TMZ: Temozolomida

TP53: Proteïna tumoral 53

TTP: Temps a l'arribada al pic

T1-Gd postcontrast: Seqüència potenciada en T1 després de l'administració de gadolini intravenós

T1-SE: Seqüència *spin-echo* potenciada en T1

T2-GE: Seqüència *gradient-echo* potenciada en T2

RANO: Avaluació de resposta en neurooncologia

rCBV: Volum sanguini cerebral relatiu

rCBF: Flux sanguini cerebral relatiu

REMBRANDT: The Repository of Molecular Brain Neoplasia Data

VASARI: Visually Accessible REMBRANDT Images

VEGF: Factor de Creixement Endotelial Vascular

VOI: Volum d'interès

VPN: Valor predictiu negatiu

VPP: Valor predictiu positiu

Índex de figures

Figura 1. Algoritme de classificació dels GI amb la integració de dades histològiques i moleculars.....	25
Figura 2. Algoritme diagnòstic dels GI segons la EANO.	26
Figura 3. Model de protocol d'imatge RM per a l'estudi d'un tumor cerebral.....	37
Figura 4. Estudi de PWI amb tècnica DSC-RM.....	42
Figura 5. Mapes paramètrics i variables de PWI cerebral.....	43
Figura 6. Troballes típiques d'un GB en un estudi de RM.	48
Figura 7. Captació de contrast i realçament mural del GB.....	49
Figura 8. Multifocalitat i multicentralitat en el GB.....	50
Figura 9. Infiltració de la substància blanca associada al GB.	51
Figura 10. Patrons de realçament en T1-Gd, comportament en DWI i PWI en un cas de GB	52
Figura 11. Espectroscòpia multivòxel per RM i GB.	53
Figura 13. Diagnòstic diferencial entre restes tumorals i canvis postquirúrgics.....	57
Figura 14. Pseudoprogressió tumoral.	58
Figura 15. Resposta terapèutica completa.	63
Figura 16. Exemple de pseudoprogressió.	66
Figura 17. Pseudoresposta.	68
Figura 18. Determinació dels diàmetres tumorals (llarg i curt)	79
Figura 19. Determinació de l'àrea tumoral a la seqüència FLAIR en dos pacients diferents mitjançant regions d'interès.....	80
Figura 20. Proporció de LCC i LNCC.	81
Figura 21. Component quístic lesional.....	82
Figura 22. Relació FLAIR/T1 per a definir el patró de creixement lesional.	83
Figura 23. Gruix de realçament marginal.....	84
Figura 24. Contingut hemorràgic intratumoral.....	85
Figura 25. Exemples d'invasió pial.	86
Figura 26. Exemples d'invasió endimària.....	86
Figura 27. Càlcul de les VOIs lesionals.....	88
Figura 28. Segmentació, registre i VOIs a les seqüències PWI.....	89
Figura 29. Variables pronòstiques de SLLP. Rendiment estadístic a través de valors d'àrees sota la corba, aplicable al model univariant.	108
Figura 30. Estimació de la SLLP. Comparativa gràfica de l'estimador de Kaplan-Meier.	109
Figura 31. Variables pronòstiques de SG. Rendiment estadístic a través de valors d'àrees sota la corba, aplicable al model univariant.	113

Figura 32. Estimació de la SG. Comparativa gràfica de l'estimador de Kaplan-Meier 115

Índex de taules

Taula 1. Biomarcador d'imatge: procés de validació tècnica i clínica.....	35
Taula 2. Seqüències de RM, interpretació i rellevància clínica per a GB.	46
Taula 2 (bis). Seqüències de RM, interpretació i rellevància clínica per a GB.	47
Taula 3. Criteris de McDonald per a resposta de gliomes malignes.	60
Taula 4. Classificació de RANO: estandarització de la terminologia neuroradiològica.....	61
Taula 5. Classificació de RANO: criteris de resposta	62
Taula 6. Classificació de RANO: resum dels criteris de resposta.....	63
Taula 7. Criteris RANO: progressió tumoral segons la finalització de la quimioradioteràpia.....	65
Taula 8. Protocol d'adquisició de RM de l'Hospital Dr. Josep Trueta per a l'estudi diagnòstic i de seguiment de tumors cerebrals.	77
Taula 9. Característiques generals de la mostra.	92
Taula 10. Descripció de les variables qualitatives de RM.	94
Taula 11. Descripció de les variables quantitatives de RM.....	96
Taula 12. Anàlisi univariant de les variables clíniques i de tractament en la predicció de SLLP i SG.....	97
Taula 13. Anàlisi univariant de les variables qualitatives en la predicció de SLLP i SG.	98
Taula 14. Anàlisi univariant de les variables quantitatives per SLLP i SG.....	103
Taula 15. Model univariant per a la predicció de SLLP.	105
Taula 16. Mètode Kaplan-Meier: comparativa entre corbes de SLLP.....	106
Taula 17. Anàlisi multivariant per a la predicció de SLLP.....	109
Taula 18. Model univariant per a la predicció de SG.	111
Taula 19. Mètode Kaplan-Meier: comparativa entre corbes de SG.....	113
Taula 20. Anàlisi bivariant per a la predicció de SG.	116
Taula 20 (bis). Anàlisi trivariant per a la predicció de SG.....	117

Taula de contingut

Agraïments	i
Taula d'abreviacions.....	iii
Índex de figures	vi
Índex de taules	viii
Resum	13
Resumen.....	16
Abstract	19
Capítol 1:.....	21
Introducció	21
1.1 Generalitats	22
1.2 Classificació Internacional de Tumors al SNC per la OMS	22
1.2.1 Algoritme de diagnòstic histològic dels GI	26
1.2.2 Integració de les característiques clíniques i moleculars del GB.....	27
1.2.3 Actualitzacions de la futura Classificació de Tumors del SNC per la OMS	28
1.3 Epidemiologia	29
1.4 Etiologia i factors de risc.....	30
1.5 Factors pronòstics	30
1.6 Biomarcador d'imatge: definició i característiques.....	33
1.7 BI-RM i GB.....	36
1.8 Principals factors pronòstics de BI-RM en GB	38
1.8.1 Necrosi tumoral	38
1.8.2 LCC i LNCC.....	39
1.8.3 Extensió de la resecció tumoral.....	40
1.8.4 Paràmetres de PWI.....	40
1.8.5 Paràmetres de DWI	43
1.8.6 BI-RM i teràpia antiangiogènica	44
1.8.7 BI-RM i marcadors moleculars	45
1.9 Diagnòstic, tractament i seguiment del GB.....	48
1.9.1 Diagnòstic mitjançant RM	48
1.9.2 Tractament	53
1.9.3 Seguiment.....	55
1.10 Criteris de resposta al tractament.....	59

1.10.1 Criteris de McDonald	59
1.10.2 Criteris RANO	60
1.10.3 Lesions associades al tractament amb radioteràpia i teràpia antioangiogènica	64
1.11 Escala VASARI	68
Capítol 2:.....	70
Justificació, hipòtesi i objectius	70
2.1 Justificació	71
2.2 Hipòtesi general.....	73
2.3 Objectiu principal	73
2.4 Objectius secundaris.....	73
Capítol 3:.....	74
Metodologia	74
3.1. Disseny de l'estudi.....	75
3.2 Pacients	75
3.2.1 Criteris de inclusió	75
3.2.2 Criteris d'exclusió	75
3.3 Protocol de RM.....	76
3.4 Variables de l'estudi	77
3.4.1 Variables dependents.....	77
3.4.2 Variables explicatives	78
3.5 Anàlisi estadística	89
Capítol 4:.....	91
Resultats	91
4.1 Anàlisi descriptiva.....	92
4.1.1 Característiques generals de la mostra	92
4.1.2 Descripció de les variables qualitatives de RM	93
4.1.3 Descripció de les variables quantitatives de RM	96
4.2 Anàlisi de supervivència	97
4.2.1 Anàlisi univariant de supervivència per a variables clíniques i terapèutiques.....	97
4.2.2 Anàlisi univariant de supervivència per a variables qualitatives de RM	98
4.2.3 Anàlisi univariant de supervivència per a variables quantitatives de RM.....	101
4.2.4 Models predictius i anàlisi de corbes de SLLP	104
4.2.5 Models predictius i anàlisi de les corbes de SG.....	110
4.3 Anàlisi de la cohort amb tractament estàndar	118

4.3.1 Característiques generals	118
4.3.2 Descripció de les variables de RM	118
4.3.3 Anàlisi de SLLP	118
4.3.4 Anàlisi de SG	119
Capítol 5:.....	120
Discussió	120
5.1 Factors pronòstics clínics i terapèutics.....	121
5.2 BI-RM qualitatiu pronòstics de SLLP i SG	122
5.3 BI-RM quantitatiu per SLLP i SG	124
5.4 Futur	126
5.5 Limitacions.....	127
Capítol 6:.....	130
Conclusions.....	130
Capítol 7:.....	132
Bibliografia.....	132
Capítol 8:.....	152
Apèndix i annexes.....	152
Apèndix. Informe d'aprovació del Comitè d'Ètica de l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta.....	153
Annex 8.1 Cohort amb tractament estàndar: característiques generals.	154
Annex 8.2 Cohort amb tractament estàndar: variables qualitatives.	154
Annex 8.3 Cohort amb tractament estàndar: variables quantitatives.....	156
Annex 8.4 Cohort amb tractament estàndar: anàlisi univariant per a la predicció de supervivència mitjançant edat, gènere, KPS i variables qualitatives.	157
Annex 8.5 Cohort amb tractament estàndar: anàlisi univariant per a la predicció de SLLP i SG mitjançant variables quantitatives.	162
Annex 8.6 Cohort amb tractament estàndar: model univariant per a la predicció de SLLP.	163
Annex 8.7 Cohort amb tractament estàndar: model multivariant per a la predicció de SLLP.....	164
Annex 8.8 Cohort amb tractament estàndar: model univariant per a la predicció de SG.	165
Annex 8.9 Cohort amb tractament estàndar: model multivariant per a la predicció de SG.....	166
Annex 8.10 Escala KPS.	167
Annex 8.11 Escala ECOG.....	168
Annex 8.12 Escala MMSE.....	169
Annex 8.13 Escala VASARI.	170
Annex 8.14 BI-RM quantitatiu de volumetria tumoral com a factors pronòstics de supervivència en pacients amb GB: revisió bibliogràfica.	171

Annex 8.15 BI-RM qualitatiu de volumetria tumoral com a factors pronòstics de supervivència en pacients amb GB: revisió bibliogràfica.	172
Annex 8.16 BI-RM de perfusió com a factors pronòstics de supervivència en pacients amb GB: revisió bibliogràfica.	173
Annex 8.17 BI-RM de difusió com a factors pronòstics de supervivència en pacients amb GB: revisió bibliogràfica.	175
Annex 8.18 BI-RM qualitatiu com a factors pronòstics de supervivència en pacients amb GB: revisió bibliogràfica.	176

Resum

Introducció: La resonància magnètica (RM) és una modalitat d'imatge essencial en la pràctica assistencial de pacients amb glioblastoma (GB), donat que aporta gran quantitat d'informació, tant qualitativa com quantitativa, útil per a l'orientació diagnòstica, pronòstica i planificació terapèutica. Tot i que alguns estudis han proposat alguns biomarcadors d'imatge basats amb RM (BI-RM) amb valor pronòstic en període prequirúrgic o postquirúrgic, actualment hi ha poca evidència científica que justifiqui la utilitat dels BI-RM com a elements pronòstics de supervivència lliure de progressió (SLLP) i/o supervivència global (SG) en pacients amb GB de diagnòstic recent. Malgrat els darrers i continus avenços terapèutics i la millor caracterització del tumor, tant en la vessant diagnòstica com molecular, el GB segueix essent un tumor de pronòstic infaust. Aquest escenari ofereix la possibilitat de desenvolupar models d'estratificació de pacients que, entre altres aspectes, permeti la investigació de teràpies més eficients i personalitzades.

Objectius: L'objectiu principal d'aquesta tesi és identificar un panell de BI-RM prequirúrgic amb valor pronòstic per a SLLP i SG en pacients amb GB de diagnòstic recent. Els objectius secundaris consisteixen en: i) avaluar si les variables qualitatives, valorades a través de l'escala Visually Accessible Rembrandt Images (VASARI), aporten més informació pronòstica que les variables quantitatives obtingudes del postprocés de les imatges de RM; ii) confirmar la capacitat pronòstica de les variables clíniques i aquelles vinculades amb el tractament; iii) analitzar si els BI-RM incrementen el valor predictiu pronòstic de les variables demogràfiques, clíniques i de tractament.

Materials i Mètodes: Es varen avaluar un total de 97 pacients (38 dones i 59 homes; edat mitja 60 ± 14 anys) amb confirmació histològica de GB, entre el 10 d'abril del 2014 i el 2 de desembre del 2016, a l'Hospital Universitari Dr Josep Trueta de Girona. Tots els estudis de RM multiparamètrica preoperatòria es van realitzar en un equip de 1.5 Tesla (Intera, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) amb bobina cranial de 8 canals. El protocol va incloure seqüències potenciades en T1, FLAIR, T2, T2 gradient eco, difusió, perfusió i postcontrast. Es considerà SLLP a l'interval temporal des del diagnòstic histològic fins a la progressió clínica i/o radiològica de la malaltia, segons els criteris RANO i que van suposar un canvi en el tractament. D'altra banda, es va definir SG com

l'interval temporal comprès entre el diagnòstic histològic i la mort del pacient o l'últim seguiment al curs clínic. Pel que fa a l'avaluació radiològica, s'avaluaren 27 variables descriptives en relació a múltiples característiques qualitatives de GB segons l'escala de VASARI (epicentre lesional, lateralitat hemisfèrica lesional, àrees corticals eloqüents involucrades, diàmetre lesional llarg, diàmetre lesional curt, àrea tumoral, grau de realçament, proporció de lesió captant de contrast (LCC), proporció de lesió no captant de contrast (LNCC), proporció de necrosi, multifocalitat o multicentricitat, difusivitat a la LCC, invasió pial, invasió ependimària, afectació cortical, remodelació de calota, component quístic, patró en T1/FLAIR, gruix marginal de realçament, definició marginal de la LCC, definició marginal de la LNCC, proporció edema, hemorràgia intratumoral, invasió substància blanca, LNCC que creua línia mitja, LCC que creua la línia mitja i lesions satèl·lit). Les anàlisis quantitatives es varen realitzar en la plataforma d'anàlisi Olea Sphere versió 3.0. (Olea Medical; La Ciotat, France). Els volums d'interés (VOIs) segmentats, corresponents a la LCC i LNCC, es varen corregistrar amb als mapes de perfusió i difusió. Es van obtenir els valors mitjos del coeficient aparent de difusió (ADC) [$\text{mm}^2 \text{s}^{-1} \times 10^{-3}$], temps a l'arribada al pic (TTP) [s], temps mig de retard (DMT) [s], volum sanguini cerebral relatiu (rCBV), flux sanguini cerebral relatiu (rCBF), constant de permeabilitat (K_2) i temps de trànsit mig (MTT) [s] per al conjunt de vòxels englobats en cadascuna de les VOIs. Des de la vertent estadística, es va realitzar una modelització bivariant i multivariant per tal de identificar un panell pronòstic de BI-RM en termes de SLLP i SG. Finalment, es va realitzar una estimació no paramètrica de la funció de la supervivència a través de la prova de Kaplan-Meier. En tots els contrastos realitzats, el nivell de significació estadística utilitzat fou un p-valor ≤ 0.05 . El programari estadístic utilitzat per a realitzar tots aquests anàlisis fou Minitab versió 16.1.1 (Minitab Inc, State College, PA, USA).

Resultats: El 71% dels pacients tenia una edat ≥ 65 anys. El 55.67% dels pacients foren tractats seguint el protocol estàndar [cirurgia seguida de temozolomida (TMZ) i radioteràpia concomitant, amb administració posterior de TMZ adjuvant segons el protocol Stupp]. La resta de pacients reberen altres tractaments (TMZ sola, cirurgia i radioteràpia, radioteràpia i TMZ o tractament pal·liatiu després de biòpsia). La SLLP i SG mitjanes foren de 8 ± 12.64 mesos i 13.63 ± 15.58 mesos, respectivament. Les anàlisis multivariants mostraren que el millor model per a predir la SLLP agrupaven la teràpia estàndar, el rCBV_{LCC} i la invasió ependimària (AUC, 0.937; IC, 0.866-0.987). D'altra banda, les variables més rellevants per a predir la SG foren la teràpia estàndar, l'afectació cortical eloqüent i la invasió ependimària (AUC, 0.949; IC, 0.898-1.000). Pel que fa al grup de

pacients que foren tractats amb protocol estàndar, estava format per 54 pacients (17 dones i 37 homes); edat mitja 56 ± 14 anys. La SLLP i SG mitjes foren de 11.92 ± 15.17 mesos i 20.1 ± 17.22 mesos, respectivament. El model estadístic que va incloure la invasió ependimària, els valors de $rCBV_{LCC}$ i CBF_{LCC} fou el millor per a predir la SLLP. Per a la SG, el model que va demostrar més capacitat predictiva fou el que englobà les variables d'invasió ependimària, els valors de $rCBV_{LCC}$ i el volum de LCC.

Conclusions: Les conclusions derivades d'aquesta tesi són les següents: 1) Es va identificar un panell de BI-RM prequirúrgics, qualitatiu i quantitatiu, que permetia predir la SLLP i la SG en una cohort de pacients amb GB de diagnòstic recent; 2) La teràpia estàndar fou la variable independent amb major valor predictiu de SLLP i SG; 3) La integració de BI-RM qualitatiu, com la invasió ependimària i l'afectació cortical eloqüent, va incrementar la capacitat predictiva de supervivència aportada per la teràpia estàndar; 4) La integració de BI-RM quantitatiu, com el volum tumoral, valors $rCBV_{LCC}$ i $rCBF_{LCC}$ va incrementar la capacitat predictiva de supervivència aportada per la teràpia estàndar i 5) Els models amb més valor predictiu agruparen variables de tractament i BI-RM, tant qualitatiu com quantitatiu.

Resumen

Introducción: La resonancia magnética (RM) es una modalidad de imagen esencial en la práctica asistencial de pacientes con glioblastoma (GB), dado que aporta gran cantidad de información, tanto cualitativa como cuantitativa, útil para la orientación diagnóstica, pronóstica y planificación terapéutica. Aunque algunos estudios han propuesto biomarcadores de imagen mediante RM (BI-RM) con valor pronóstico en periodo prequirúrgico o postquirúrgico, actualmente hay poca evidencia científica que justifique la utilidad de los BI-RM como elementos pronósticos de supervivencia libre de progresión (SLP) y/o supervivencia global (SG) en pacientes con GB de diagnóstico reciente. A pesar de los continuos avances terapéuticos y la mejor caracterización del tumor, tanto en la vertiente diagnóstica como molecular, el GB sigue siendo un tumor de pronóstico infausto. Este escenario ofrece la posibilidad de desarrollar modelos de estratificación de pacientes que, entre otros aspectos, permita la investigación de terapias más eficientes y personalizadas.

Objetivos: El objetivo principal de esta tesis es identificar un panel de BI-RM prequirúrgico con valor pronóstico para SLP y SG en pacientes con GB de diagnóstico reciente. Los objetivos secundarios consisten en: i) evaluar si las variables cualitativas, valoradas a través de la escala Visually Accessible Rembrandt Images (VASARI), aportan más información pronóstica que las variables cuantitativas obtenidas del postproceso de las imágenes de RM; ii) confirmar la capacidad pronóstica de las variables clínicas y aquellas vinculadas con el tratamiento; iii) analizar si los BI-RM incrementan el valor predictivo pronóstico de las variables demográficas, clínicas y de tratamiento.

Materiales y Métodos: Se evaluaron un total de 97 pacientes (38 mujeres y 59 varones; edad media 60 ± 14 años) con confirmación histológica de GB, entre el 10 de abril de 2014 y el 2 de diciembre de 2016, en el Hospital Universitario Dr. Josep Trueta de Girona. Todos los estudios de RM multiparamétrica preoperatoria se realizaron en un equipo de 1.5 Tesla (Intera, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) con bobina craneal de 8 canales. El protocolo incluyó secuencias potenciadas en T1, FLAIR, T2, T2 gradiente eco, difusión, perfusión y adquisiciones postcontraste. Se consideró SLP al intervalo temporal desde el diagnóstico histológico hasta la progresión clínica y/o radiológica de la enfermedad, según criterios RANO y que supusieron un cambio en el tratamiento. Por otra parte, se definió SG como el intervalo temporal comprendido entre el diagnóstico histológico y la muerte del paciente o el último seguimiento registrado en el curso clínico. En cuanto a la evaluación radiológica, se evaluaron 27 variables descriptivas en relación a múltiples características cualitativas relacionadas con GB según la escala VASARI (epicentro lesional, lateralidad hemisférica lesional, áreas corticales elocuentes involucradas, diámetro lesional largo, diámetro

lesional corto, área tumoral, grado de realce, proporción de lesión captante de contraste (LCC), proporción de lesión no captante de contraste (LNCC), proporción de necrosis, multifocalidad o multicentricidad, difusividad en la LCC, invasión pial, invasión endimaria, afectación cortical, remodelación de calota, componente quístico, patrón en T1/FLAIR, grosor de realce marginal, definición marginal de la LCC, definición marginal de la LNCC, proporción de edema, hemorragia intratumoral, invasión de sustancia blanca, LNCC que cruza línea media, LCC que cruza la línea media y lesiones satélite). Los análisis cuantitativos se computaron en la plataforma de análisis Olea Sphere versión 3.0. (Olea Medical; La Ciotat, France). Los volúmenes de interés (VOIs) segmentados, correspondientes a la LCC y LNCC, se corrigieron con los mapas de perfusión y difusión. Se obtuvieron los valores medios de coeficiente aparente de difusión (ADC) [$\text{mm}^2 \text{s}^{-1} \times 10^{-3}$], tiempo a la llegada al pico (TTP) [s], tiempo medio de retraso (DMT) [s], volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV), flujo sanguíneo cerebral relativo (rCBF), constante de permeabilidad (K_2) y tiempo de tránsito medio (MTT) [s] para el conjunto de vóxeles englobados en cada una de las VOIs. Desde la vertiente estadística, se realizaron modelos de análisis bivariante y multivariante para identificar un panel pronóstico de BI-RM en términos de SLLP y SG. Finalmente, se realizó una estimación no paramétrica de la función de la supervivencia a través de la prueba de Kaplan-Meier. En todos los contrastes realizados, el nivel de significación estadística utilizado fue un p-valor ≤ 0.05 . El paquete estadístico utilizado para realizar todos estos análisis fue Minitab versión 16.1.1 (Minitab Inc., State College, PA, USA).

Resultados: El 71% de los pacientes tenía una edad ≥ 65 años. El 55.67% de los pacientes fueron tratados siguiendo el protocolo estándar [cirugía seguida de temozolomida (TMZ) y radioterapia concomitante, con la administración posterior de TMZ adyuvante según el protocolo Stupp]. El resto de pacientes recibieron otros tratamientos (TMZ sola, cirugía y radioterapia, radioterapia y TMZ o tratamiento paliativo tras biopsia). La SLP y SG medias fueron de 8 (± 12.64) meses y 13.63 (± 15.58) meses, respectivamente. Los análisis multivariantes mostraron que el mejor modelo para predecir la SLP agrupaban la terapia estándar, el rCBV_{LCC} y la invasión endimaria (AUC, 0.937; IC, 0.866 a 0.987). Por otro lado, las variables más relevantes para predecir la SG fueron la terapia estándar, la afectación cortical elocuente y la invasión endimaria (AUC, 0.949; IC, 0.898-1.000). Respecto a los pacientes que fueron tratados con protocolo estándar, dicho grupo estaba formado por 54 pacientes (17 mujeres i 37 hombres; edad media 56 ± 14 años). La SLP y SG medias fueron de 11.92 ± 15.17 meses y 20.1 ± 17.22 meses, respectivamente. El modelo estadístico que incluyó la invasión endimaria, los valores de rCBV_{LCC} y CBF_{LCC} fue el mejor para predecir la SLP. En cuanto a la SG, el modelo que demostró mayor capacidad predictiva fue el que agrupó las variables de invasión endimaria, los valores de rCBV_{LCC} y el volumen de LCC.

Conclusiones: Las conclusiones derivadas de esta tesis son las siguientes: 1) Se identificó un panel de BI-RM prequirúrgicos, cualitativos y cuantitativos, que permitía predecir la SLP y la SG en una cohorte de pacientes con GB de diagnóstico reciente; 2) La terapia estándar fue la variable independiente con mayor valor predictivo de SLP y SG; 3) La integración de BI-RM cualitativos, como la invasión ependimaria y la afectación cortical elocuente, incrementó la capacidad predictiva de supervivencia aportada por la terapia estándar; 4) La integración de BI-RM cuantitativos, como el volumen tumoral, valores de $rCBV_{LCC}$ y $rCBF_{LCC}$ incrementó la capacidad predictiva de supervivencia aportada por la terapia estándar y 5) Los modelos con mayor valor predictiva agruparon variables de tratamiento y BI-RM, tanto cualitativos como cuantitativos.

Abstract

Introduction: Magnetic resonance imaging (MRI) is essential in the management of patients with glioblastoma, providing useful information for diagnosis, prognosis, and therapeutic planning. Although some presurgical and postsurgical prognostic MRI biomarkers have been identified, there is scant evidence about the usefulness of MRI biomarkers in predicting progression-free and/or overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. Despite constant progress in therapy and refinements in tumor characterization by diagnostic imaging and molecular techniques, the prognosis for glioblastoma remains bleak. Thus, tools to improve personalized treatment approaches are welcome.

Objectives: The primary objective of this thesis was to identify preoperative MRI biomarkers of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. The secondary objectives were: i) to determine whether including qualitative variables (features included in the Visually Accessible Rembrandt Images [VASARI] scale) improves the ability of postprocessed quantitative data to predict survival; ii) to confirm the prognostic value of demographic, clinical and therapeutic variables; iii) to determine whether MRI biomarkers improve the prognostic value of demographic, clinical, and therapeutic variables.

Materials and Methods: We included 97 consecutive patients (38 women and 59 men; mean age, 60 ± 14 years) with histologically confirmed glioblastoma treated at Dr. Josep Trueta University Hospital in Girona Between April 10, 2014 and December 2, 2016. All patients underwent preoperative multiparametric MRI studies in a 1.5 Tesla scanner (Intera, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) with an 8-channel head coil, including T1-weighted, FLAIR, T2-weighted, T2-weighted gradient-echo, diffusion-weighted, and perfusion-weighted sequences as well as postcontrast acquisitions. Progression-free survival was defined as the time from histological diagnosis to clinical and/or radiological progression of disease according to the RANO criteria. Overall survival was defined as the time from the histological diagnosis to the death of the patient or the last recorded follow-up. Radiological evaluation consisted of 27 descriptive variables according to the VASARI scale (lesional epicenter, hemispheric laterality, eloquent cortical areas involved, degree of enhancement, proportion of contrast-enhancing lesion (CEL), proportion of non-contrast-enhancing lesion (NCEL), proportion of necrosis, unifocality, multifocality, multicentricity, diffusivity in the CEL, pial invasion, ependymal invasion, cortical involvement, calvarial remodeling, cystic component, pattern in T1/FLAIR, marginal enhancement thickness, marginal definition of CEL, marginal definition of NCEL, proportion of edema, intratumoral hemorrhage, white matter invasion, NCEL crossing midline, CEL crossing midline, and satellite lesions). For the quantitative analyses, we used Olea Sphere version 3.0 (Olea Medical; La Ciotat,

France) to co-register the segmented volumes of interest (VOIs) corresponding to the CEL and NCEL on the postprocessed perfusion and diffusion maps, calculating the mean values of apparent diffusion coefficient (ADC) [$\text{mm}^2 \text{s}^{-1} \times 10^{-3}$], time-to-peak (TTP) [s], mean delay time (MDT) [s], relative cerebral blood volume (rCBV), relative cerebral blood flow (rCBF), permeability constant (K_2), and mean transit time (MTT) [s] for the set of voxels encompassed in the VOIs. We used univariate and multivariate analyses to identify a panel of MRI biomarkers to predict progression-free survival and overall survival. To estimate the survival function, we used the Kaplan-Meier estimator. Statistical significance was set at $p \leq 0.05$ for all analyses. We used Minitab version 16.1.1 (Minitab Inc., State College, PA, USA) for all analyses.

Results: We included 97 consecutive patients (38 women and 59 men; mean age, 60 ± 14 year; 69 (71%) aged >65 years). Of these, 54 (55.67%) underwent the standard treatment protocol (surgery followed by concomitant temozolomide (TMZ) and radiotherapy, followed by additional 6 cycles of adjuvant TMZ according to the Stupp protocol. The remaining patients received other treatments (TMZ alone, surgery and radiotherapy, radiotherapy and TMZ, or palliative treatment after biopsy). Mean progression-free survival was 8 ± 12.64 months, and mean overall survival was 13.63 ± 15.58 months. The best model to predict progression-free survival included standard therapy, rCBV_{CEL} , and ependymal invasion (AUC 0.937; 95%CI: 0.866–0.987). The best model to predict overall survival included standard therapy, eloquent cortical involvement, and ependymal invasion (AUC 0.949; 95%CI: 0.898–1000). In patients treated with the standard protocol (17 women and 37 men; mean age, 56 ± 14 years), mean progression-free survival was 11.92 ± 15.17 months, and mean overall survival was 20.1 ± 17.22 months. In this subgroup, the best model to predict progression-free survival included ependymal invasion, rCBV_{CEL} , and rCBF_{CEL} , and the best model to predict overall survival included ependymal invasion, rCBV_{CEL} , and CEL volume.

Conclusions: 1) We identified a panel of qualitative and quantitative MRI biomarkers to predict progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma before surgery; 2) Standard therapy was the best independent predictor of progression-free and overall survival; 3) Adding qualitative MRI biomarkers, such as ependymal invasion and eloquent cortical involvement, to standard therapy increased the accuracy of survival predictions; 4) Adding quantitative MRI biomarkers, such as tumor volume and rCBV_{CEL} and rCBF_{CEL} to standard therapy increased the accuracy of survival predictions and 5) The models that best predicted survival combined treatment variables and qualitative and quantitative MRI biomarkers.

Capítol 1:

Introducció

1.1 Generalitats

Els gliomes són tumors primaris del sistema nerviós central (SNC) provinents de cèl·lules glials (1). La Organització Mundial de la Salut (OMS) subdivideix els gliomes en 4 graus, en funció de criteris histològics, segons l'atípia cel·lular, l'activitat mitòtica, la proliferació microvascular o la necrosi (2).

El grau tumoral I correspon a tumors sense criteris d'agressivitat histològica. Es tracta de tumors benignes, de lent creixement i llarga supervivència. L'astrocitoma pilocític és el tumor més freqüent d'aquest grup (3). El grau tumoral II engloba tumors amb alguna característica histològica d'agressivitat, com ara l'atípia cel·lular. Malgrat ser tumors de lent creixement, poden progressar a un tumor d'alt grau. En aquest grup, el tumor més freqüent és l'astrocitoma difús de baix grau. Pel que fa al grau III, els tumors presenten dos criteris histològics d'agressivitat. Són lesions malignes i freqüentment progressen a grau IV. Els més representatius són l'astrocitoma anaplàsic (AIII) i l'oligodendroglioma anaplàsic (OAIII) (4)(5).

El glioblastoma (GB) és un tumor de grau IV i la neoplàsia glial més freqüent (aproximadament el 45% del total) (5). És un tumor agressiu que presenta activitat mitòtica incrementada, anaplàsia, proliferació microvascular i/o necrosi (2)(4)(5). És el segon tumor cerebral primari més freqüent (15% dels casos), després del meningioma (6), amb una supervivència als 5 anys menor al 5% (7). Es localitza freqüentment als hemisferis cerebrals, seguit del tronc de l'encèfal i mèdulla espinal (8). A Espanya, es calcula una incidència entre 3 i 5 per cada 100.000 habitants/any i en les sèries predomina lleugerament en el gènere masculí (9).

1.2 Classificació Internacional de Tumors al SNC per la OMS

La Classificació Internacional de Tumors publicada per la OMS, iniciativa de l'Assemblea Mundial de la Salut al 1957, va sorgir amb l'objectiu d'estandaritzar criteris de classificació i gradació tumoral (10). Fou publicada per primer cop a l'any 1979, diferenciant diverses categories

tumorals segons paràmetres clínics (4). La segona edició, publicada al 1993, va implicar avenços significatius, destacant la incorporació de dades immunohistoquímiques. La tercera edició, a l'any 2000, va afegir perfils genètics (11). Posteriorment, al 2007, es va publicar la quarta edició, amb l'addició de variants histològiques noves i una actualització dels perfils genètics (10). Entre la quarta i la darrera edició del 2016, es varen publicar alguns treballs a la comunitat científica arran de la identificació de patrons moleculars associats als gliomes i el seu impacte en termes de supervivència (6)(14)(16). En aquest sentit, mutacions en el gen que codifica l'enzim isocitrat deshidrogenasa (IDH), que apareixien sobretot en el GB secundari (és a dir, provinent d'un tumor primari) (12), es varen associar a major supervivència (13). Un increment progressiu en l'evidència científica sobre diferents patrons moleculars i genètics dels gliomes, va contribuir a incloure diferents subtipus moleculars a la Classificació dels Tumors del SNC, especialment en el GB (14).

Finalment, al 2016, la OMS va publicar l'última Classificació dels Tumors al SNC (8), utilitzada a l'actualitat. La principal novetat va ser l'addició de marcadors moleculars genètics, per tal d'homogeneïtzar i aportar dades pronòstiques a les diferents categories (2). D'aquesta manera, es va crear una nova nomenclatura que combinava troballes histopatològiques (fenotípiques) i marcadors moleculars (genotípics). Aquests canvis van afectar sobretot a les categories de gliomes infiltrants (GI) (tumors astrocítics, entre els que s'inclou el GB, així com els oligodendroglials) i tumors embrionaris (2).

Els GI (o difusos) es distingeixen dels gliomes ben delimitats (o circumscrits) pel component infiltratiu al parènquima cerebral circundant. Concretament, la infiltració es desenvolupa al neuropil, regió compresa entre els cossos neuronals de la substància grisa de l'encèfal i la medulla. Els GI representen el 85% aproximadament de la totalitat de gliomes (6). El GB n'és el tipus més agressiu (15).

A continuació, tenint en compte aquest marc teòric general, es descriuen els conceptes bàsics de la classificació actual, amb especial èmfasi als GI.

Els GI s'han classificat històricament segons tres tipus histològics (astrocitoma, oligodendroglioma i oligoastrocitoma), en funció de la cèl·lula glial originària del tumor (astròcits, oligodendròcits o

ambdós, respectivament) (15). Per a cada subtipus histològic, s'assigna un grau d'agressivitat tumoral: II, III o IV. Els tumors classificats com a grau I no són considerats GI.

Els principals tipus histològics de GI presents a les classificacions prèvies de la OMS, contemplaven diferents tipus histològics tumorals, com ara l'astrocitoma difús de grau II (AII), l'astrocitoma anaplàsic (grau III) (AIII), l'oligodendroglioma de grau II (OII), l'oligodendroglioma anaplàsic (grau III) (OIII) i el GB (grau IV)(10).

Darrerament, la incorporació de dades genòmiques a les fenotípiques, han comportat alguns canvis significatius, que mereixen especial atenció. En destaca la pràctica desaparició dels grups corresponents a oligoastrocitomes (donat que les dades moleculars permeten discernir entre els tumors d'estirp oligodendroglial i astrocítica), la incorporació del glioma difús de la línia mitja (associat a la mutació H3 K27M) i l'anàlisi dels gens de la isocitrat deshidrogenasa (IDH), mutacions del gen d'alfa talassèmia amb retard mental lligat al cromosoma X (ATRX) i la codelecció 1p/19q .

D'aquesta manera, en base als marcadors moleculars, el GB es classifica en tres tipus: GB IDH *wildtype* (GB-IDHwt), GB IDH-mutat (GB-IDHm) i GB *Not Otherwise Specified* (GB-NOS) (8). Concretament, IDHm indica una mutació en el gen que codifica l'enzim IDH1 i/o IDH2. El terme *wildtype* fa referència a tumors mancats d'aquestes mutacions. El terme NOS implica que no es disposa de suficient informació per tal d'assignar troballes genètiques específiques de la mutació IDH, bé sigui per la impossibilitat de realitzar el test genètic, o bé perquè les probes genètiques no han aportat resultats conclouents (8) (Figura 1).

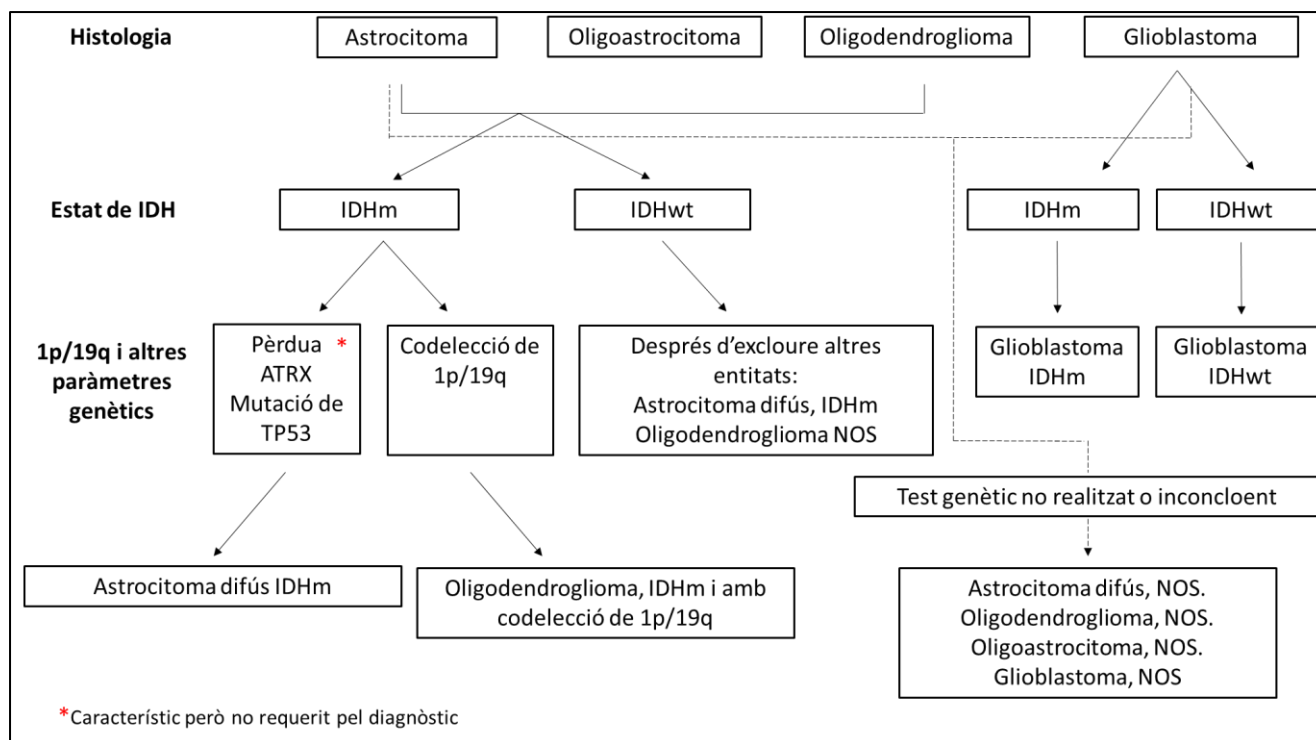


Figura 1. Algorisme de classificació dels GI amb la integració de dades histològiques i moleculars. En alguns tumors, els marcadors moleculars aporten més pes al diagnòstic que la pròpia caracterització histològica. Per exemple, per al diagnòstic d'oligodendrogloma, no es suficient un diagnòstic histològic, sinó que és necessària la codelecció de 1p/19q. Esquema adaptat de la referència (8).

Les alteracions moleculars més freqüentment associades als GI, són les mutacions de la proteïna codificada pel gen ATRX i de la proteïna tumoral 53 (TP53). Aquestes mutacions es presenten de manera pràcticament exclusiva en tumors que provenen d'un precursor tumoral de menor grau, que progressa a GB. Si bé prèviament aquests eren anomenats GB secundaris (16), van adoptar el terme GB-IDHm a la nova classificació i constitueixen aproximadament un 10% del total de GB (8).

Els GB primaris, a la nova classificació, s'anomenen GB-IDHwt i representen aproximadament el 90% dels GBs (8). L'amplificació del receptor del factor de creixement epidèrmic (EGFR) també es manifesta en aquest tipus de tumor, pràcticament de forma única (8). La mutació del promotor del gen telomerasa transcriptasa inversa (pTERT), típica del grup dels oligodendroglomes, també es pot presentar als GB-IDHwt.

Des del punt de vista pronòstic, una de les característiques més rellevants és la presència de metilació en el promotor del gen O-6-metilguanina-ADN-metiltransferasa (MGMT). La metilació

confereix quimiosensibilitat a agents alquilants, com per exemple, a la temozolomida (TMZ) (17). Es tracta, per tant, d'un marcador predictor de resposta terapèutica i de major supervivència (18).

1.2.1 Algoritme de diagnòstic histològic dels GI

La primera part del diagnòstic consisteix en confirmar que el fenotip tumoral correspon a un GI. La Figura 2 detalla l'algoritme diagnòstic dels GI seguint la Guia de l'Associació Europea de NeuroOncologia (EANO) (19).

Un cop s'ha comprovat que la lesió tumoral és compatible amb un fenotip de GI, es procedeix a realitzar l'anàlisi immunohistoquímica de IDH-R132H. Es tracta de la detecció, en el codó 132 del gen IDH1, de la mutació heterozigota en la segona posició del codó, la qual canvia d'arginina a histidina. Aquesta forma mutada és la més freqüent per IDH1. També s'avalua la pèrdua de l'expressió nuclear de la proteïna ATRX. La detecció de la mutació de H3-K27M s'aplica quan, a les proves de neuroimatge, el tumors afecten el tàlem, el tronc encefàlic i/o la medul·la espinal (19), per tal de diagnosticar el glioma difús de la línia mitja (8).

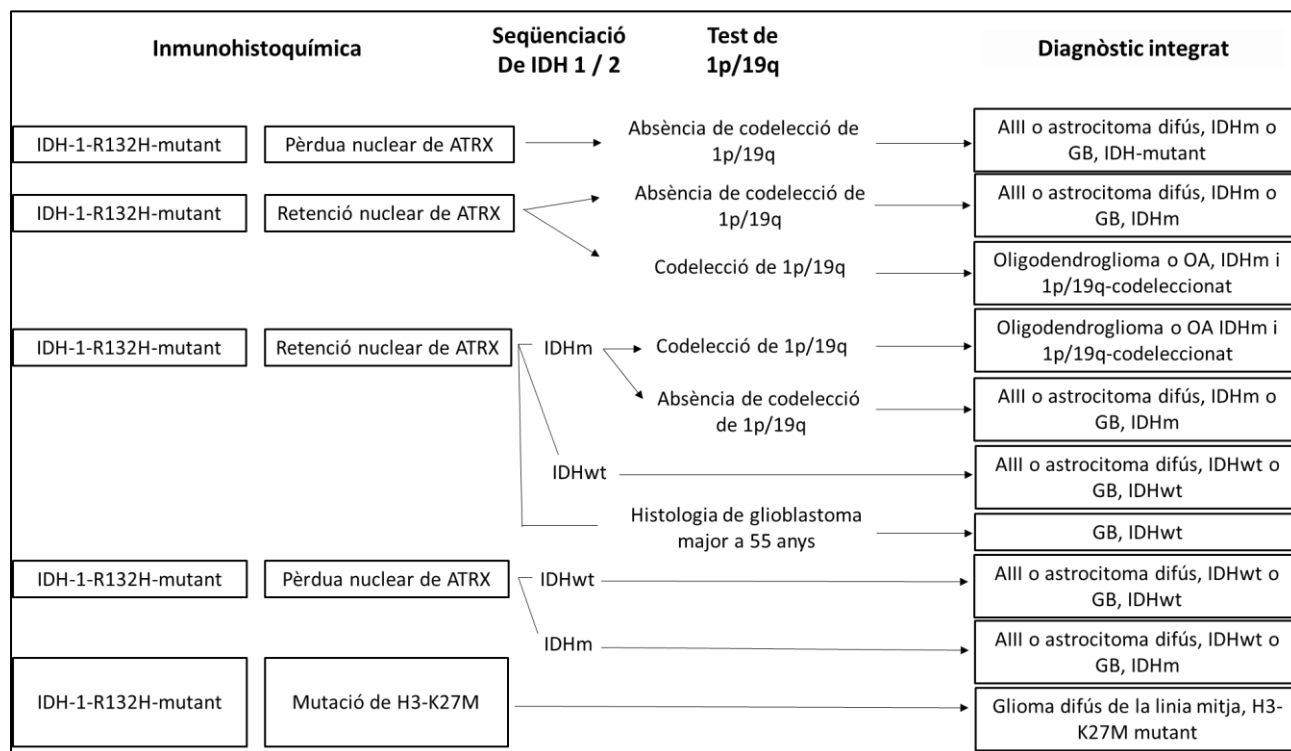


Figura 2. Algoritme diagnòstic dels GI segons la EANO. Esquema adaptat de la referència (19).

Els resultats de l'anàlisi immunohistoquímica, determinaran la necessitat d'altres estudis per tal de caracteritzar el perfil molecular. Per tant, en el supòsit que un tumor sigui positiu per IDH1-R132H (IDHm), es procedirà a analitzar l'estat de l'expressió nuclear de la proteïna ATRX. Si es detecta una pèrdua en la seva expressió, el tumor es classificarà com a GI astrocític, que en funció de criteris histològics d'agressivitat, es subdividirà finalment com a AIII IDHm, AII IDHm o GB IDHm. La codelecció 1p/19q es reservarà pels casos on la histologia no sigui concloent i la seva presència confirmarà un GI oligodendroglial (19).

En cas que el resultat de la mutació d'IDH sigui negativa, en pacients més grans de 55 anys, amb diagnòstic histològic compatible amb GB, en absència d'afectació d'estructures de la línia mitja ni antecedent de glioma de baix grau, es classificarà directament com a GB IDHwt (19). Contràriament, en tots els altres casos on la immunohistoquímica per IDH1-132H sigui negativa, s'hauran d'investigar altres mutacions mitjançant seqüenciacions dels gens IDH1 i IDH2, per a tal d'esbrinar si es tracta d'un GI IDHm o IDHwt. Si persisteix la negativitat, el tumor es classificarà com a AII IDHwt, AIII IDHwt o GB IDHwt. S'exclou el diagnòstic d'oligodendroglioma, donat que per definició, presenten la mutació IDH i codelecció 1p/19q. Si l'estudi de la seqüenciació IDH1 o IDH2 és positiu s'analitzarà la proteïna ATRX. En cas de ser negativa (pèrdua nuclear de de la proteïna ATRX) es classificarà el tumor com a astrocitoma, seguit d'una anàlisi histològica, per tal de diferenciar-ne el grau tumoral. En canvi, si es positiva (retenció nuclear de la proteïna ATRX), s'haurà d'estudiar la codelecció de 1p/19q per tal de descartar un origen oligodendroglial (19).

1.2.2 Integració de les característiques clíniques i moleculars del GB

Tal i com s'ha documentat prèviament, la última Classificació dels Tumors al SNC per la OMS, divideix els GBs en tres subtipus principals: GB-IDHwt, GB-IDHm i GB-NOS (8).

El GB-IDHwt és el tipus més freqüent, representant el 90% dels casos, aproximadament. Apareix en pacients amb una mitjana d'edat de 55 anys. Els pacients acostumen a presentar símptomes mesos abans del diagnòstic i, tot i el tractament, tenen una supervivència aproximada de 15 mesos (8). S'han descrit diferents incidències pel que fa a les mutacions pTERT (72%), EGFR (35%), gen fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfat 3-fosfatasa (PTEN) (24%) i ATRX (molt poc freqüent) (8).

El GB-IDHm correspon al GB secundari i suposa un 10% dels GB (3). Deriven d'un tumor glial de menor grau (AII o AIII, generalment). A diferència del GB-IDHwt, presenten una història clínica més llarga; quan es tracten amb cirurgia, quimioteràpia i radioteràpia, la supervivència és d'uns 31 mesos (8). Presenta menys necrosi i la localització sol ser frontal. S'han reportat diferents percentatges de mutacions: TP53 (81%), ATRX (71%) i TERT (26%). Són rarament positius per a EGFR i PTEN (8).

La nova classificació també afegeix una variant nova de GB, el tipus epitelioides, que engloba el GB de cèl·lules gegants i gliosarcoma, dins el GB-IDHwt (8). Els GBs epitelioides tenen algunes similituds amb el melanoma. Tenen predilecció per edat pediàtrica, adults joves, afecten el córtex supratentorial i solen presentar la mutació BRAF V600E (8).

També consideren algunes variants de GB, anomenats 'patrons de GB'. El GB amb patró neuronal primitiu, prèviament descrit com GB amb component tipus tumor neuroectodèrmic primitiu (PNET), correspon al GI de qualsevol grau que conté nòduls amb cèl·lules primitives neuronals diferenciades. Microscòpicament, mostren rosetes de Homer Wright i positivitat a la sinaptofisina. Són tumors agressius que es disseminen fàcilment pel SNC, pel que resulta essencial realitzar un estudi d'extensió per a descartar l'afectació medul·lar espinal, un cop s'arriba al diagnòstic. Al seu torn, el GB amb patró de cèl·lules petites presenta diminutes i uniformes bandes cel·lulars similars a l'oligodendroglioma i ampliació EGFR (8).

Per tot això, la incorporació de perfils molecular a la nova Classificació dels tumors al SNC per la OMS, ha permès homogeneïtzar criteris de diagnòstic i classificació.

1.2.3 Actualitzacions de la futura Classificació de Tumors del SNC per la OMS

El grup *'The consortium to inform molecular and practical approaches to CNS tumor taxonomy'* (IMPACT-NOW), constituït formalment a l'any 2017, l'integren neuropatòlegs, oncòlegs i representants de l'Agència Internacional per Recerca en el Càncer. Es tracta d'una agrupació que

avalua i proposa recomanacions per a la classificació i gradació dels tumors del SNC de la OMS, en funció dels darrers avenços reportats a la literatura (20).

A mesura que l'evidència científica incrementa, especialment en l'àmbit de la patologia molecular, les noves recomanacions es centren en classificar nous tipus i/o subtipus tumorals, criteris i avenços diagnòstics, així com modificacions en la nomenclatura (20). D'aquesta manera, la sisena actualització del grup IMPACT-NOW al 2020 (20) destaca les recomanacions per a la gradació dels gliomes astrocítics difusos IDHm. En aquest sentit, la deleció homozigota pel gen inhibidor 2A/B de cinasa dependent de ciclina, també denominat CDKN2A/B o p16, permetria classificar un astrocitoma directament com a grau IV, o inclús la proposta de considerar el l'astrocitoma IDHm de grau IV, com a una nova entitat (20).

D'altra banda, destaca el plantejament de nous criteris d'agressivitat basats en paràmetres moleculars, tal com són, la mutació del pTERT, la amplificació del gen EGFR o el canvi en el nombre de còpies cromosòmiques +7/-10. Si alguna d'aquestes alteracions genètiques estan presents a astrocitomes IDHwt de grau II o III, es classificarien com a GB IDHwt.

Es recomana que davant unes troballes histològiques i moleculars compatibles amb astrocitoma IDHwt, la presència de necrosi o proliferació microvascular permeti el diagnòstic de GB-IDHwt (21).

Finalment, es recomana el canvi de nomenclatura de lletres romanes a aràbigues en la gradació tumoral per tal de pal.liar errors tipogràfics (21). Es possible que aquestes recomanacions s'incorporin a la nova Classificació dels Tumors al SNC per la OMS pel tal d'implementar-se a la pràctica clínica.

1.3 Epidemiologia

El nombre de GB registrats a Europa i Amèrica del Nord són de 3 a 4 casos per cada 100.000 adults i any. La taxa d'incidència en homes és superior al gènere femeni, en una relació aproximada de 1.26-3:1 (6)(12)(22). La incidència a Espanya és de 3-5 casos per cada 100.000 habitants i any (9). A la província de Girona, s'han reportat 436 casos en 19 anys (1994-2013) (23).

També es registren casos de GB a la infància; s'estima que la incidència és d'1.15 per cada 100.000 infants, amb una proporció de 3.3:1 entre nens i nenes (24). El GB representa el 3% dels tumors del SNC a la infància (25) i configura el 50% de tots els gliomes, si s'inclouen totes les franjes d'edat (26). De qualsevol manera, el GB és més freqüent a l'adult, amb un pic d'incidència al voltant dels 55-60 anys, tot i que l'edat de presentació és variable (27).

Pel que fa la raça, la incidència és més alta entre els caucàsics, especialment en aquells que viuen a zones industrials (22).

1.4 Etiologia i factors de risc

La radiació ionitzant s'ha relacionat amb el desenvolupament de gliomes (5)(28). Alguns treballs han intentat relacionar l'ús de la telefonia mòbil amb l'augment en la incidència dels gliomes, però, l'evidència científica no resulta conclouent. (5). De la mateixa forma, s'ha hipotetitzat que determinats pesticides, compostos aromàtics, dissolvents, o bé professions vinculades a la indústria petroquímica podrien ser factors de risc, tot i que tampoc s'ha demostrat suficient evidència per recolzar aquestes tesis (22)(29).

En una mostra de 26.000 pacients, Porter i col. (30) demostraren que l'estatus socioeconòmic alt incrementa el risc de desenvolupar GB. Tanmateix, no es va identificar el mecanisme associatiu.

Alguns síndromes hereditaris també s'han associat a un risc augmentat de gliomes (5). Concretament, la neurofibromatosi tipus 1 s'associa al desenvolupament de gliomes del nervi òptic. La síndrome de Lynch i la síndrome de Li-Fraumeni s'han correlacionat amb desenvolupament de GB (5) (16).

1.5 Factors pronòstics

L'assaig clínic publicat al 2005 per Stupp i col. (31), conjuntament amb la col·laboració de la Organització Europea per a la Investigació i Tractament del Càncer i del Institut Nacional del Càncer del Canadà fou el primer en demostrar, inequívocament, que l'addició de TMZ al tractament

amb radioteràpia de forma concomitant, seguit de TMZ per 6 cicles adjuvant, allargava la supervivència en pacients amb GB, en comparació amb els pacients que únicament eren tractats amb radioteràpia adjuvant (32).

Un any més tard, Gorlia i col. (32), basant-se amb dades de l'assaig clínic de Stupp i col. (31), agruparen cohorts homogènies de pacients i analitzaren factors pronòstics associats a la supervivència. Les categories foren les següents:

- Grup 1: pacients < 50 anys i puntuació 0 a l'escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG, [annex 8.11]), utilitzada per a valoració de parametres relacionats amb la qualitat de vida en un pacient amb càncer.
- Grup 2: pacients < 50 anys i puntuació de 1 ó 2 a l'escala ECOG o ≥ 50 anys, amb resecció quirúrgica completa o parcial i *Mini Mental State Examination* (MMSE [annex 8.12]) ≥ 27 .
- Grup 3: pacients ≥ 50 anys, MMSE <27 i biòpsia cerebral.

Les anàlisis mostraren diferències significatives en relació a una supervivència global (SG). Van ser de 17, 15 i 10 mesos, pels grups 1, 2 i 3, respectivament. Les respectives taxes de SG als dos anys foren de 32%, 19% i 11% (32).

La SG dels pacients tractats amb TMZ i radioteràpia adjuvant fou més llarga, especialment, al grup 1. En aquest grup es comprovà una SG mitja de 21 mesos, així com un 43% de supervivència als 2 anys, respecte a un 20% pels pacients que únicament reberen radioteràpia adjuvant, sense TMZ. Al grup 2, la SG mitja fou de 16 mesos pel braç de pacients tractats amb TMZ i radioteràpia adjuvant, respecte 13 mesos pel grup tractat només amb radioteràpia adjuvant; i de 28% vers 11% de supervivència als 2 anys, respectivament. Pel grup 3, no es van obtenir diferències significatives per ambdues estratègies terapèutiques. Per tant, aquest estudi sustentava que una edat < 50 anys, MMSE ≥ 27 i ECOG = 0 associat a una resecció quirúrgica parcial o completa podrien allargar la SG en pacients amb GB (32).

A l'any 2012, el mateix grup va demostrar que l'estat neurològic, les lesions de gran tamany i l'afectació lesional múltiple eren factors de mal pronòstic en pacients amb GB recurrent, disminuint significativament la SG i la supervivència lliure de progressió (SLLP) (33). Contràriament a aquest

estudi, altres treballs han proposat l'edat avançada, superior a 65 anys, es pot considerar un factor de mal pronòstic (34) (35)(36)(37)(38).

L'índex de Karnofsky (KPS, [annex 1]) també s'ha descrit com un factor de pronòstic desfavorable (34) (35)(36). És un paràmetre simple que valora l'estat de salut general i la qualitat de vida. Similarmet a l'ECOG, s'empra per a avaluar la capacitat de desenvolupar activitats quotidianes. En aquest sentit, pacients amb un índex de KPS \geq 70 presenten millor taxes de SG (39). Reforçant aquestes dades, la EANO ha suggerit que pacients joves i amb un bon estat funcional, són factors de bon pronòstic en pacients amb GB (19).

Entre els factors moleculars de bon pronòstic per a gliomes, en destaquen la mutació IDH i la codelecció 1p/19q (tumors oligodendroglials)(19). La SG dels pacients amb GB-IDHwt, que han seguit pauta de tractament estàndar, considerat com cirurgia, radioteràpia i quimioteràpia segons el protocol publicat per Stupp i col. (31), és de 15 mesos, mentre que en el cas de GB-IDHm és de 31 mesos. Si el tractament consisteix en cirurgia i radioteràpia, la SG es redueix gairebé a 10 mesos en pacients amb GB-IDHwt i a 24 mesos pel GB-IDHm (8).

D'altra banda, l'enzim de reparació de l'ADN, MGMT, també s'inclou entre els factors pronòstics moleculars associats al GB. Es tracta d'una proteïna codificada en el gen 10q26, que antagonitza els efectes genotòxics dels agents alquilants, com ara la TMZ. Diferents estudis han demostrat que l'estat de metilació del promotor que codifica l'enzim de reparació MGMT podria donar lloc a una major quimiosensibilitat, i ser un factor predictiu de resposta al tractament que s'associaria a una major eficàcia al tractament estàndar (19)(31)(41). En efecte, la metilació del promotor MGMT és un mecanisme clau de silenciament del gen MGMT i prediu un increment en la supervivència en pacients tractats amb TMZ. D'altra banda, l'absència de metilació del promotor s'associa a resistència a aquesta teràpia. La MGMT reverteix ràpidament la alquilació, inclosa la metilació, en la posició O6 de la guanina transferint el grup alquil al lloc actiu de l'enzim. Tot i que la O6-alquilguanina no és la principal lesió induïda per agents alquilants, sembla ser la més citotòxica. La manca de MGMT en la cèl·lula, resultant de la metilació del seu promotor, permet l'acumulació de O6-alquilguanina en l'ADN, que, després del aparellament incorrecte amb timidina, desencadena una senyalització de dany de l'ADN, conduïnt finalment, a la mort cel·lular. Les cèl·lules que poden reparar l'ADN són altament resistents als agents alquilants, fins i tot en absència de MGMT. Tant és

així, que l'estat de metilació del promotor de MGMT s'ha introduït com a biomarcador de supervivència útil per a la estratificació de determinats règims de tractament (18). La prevalença de la metilació del promotor és d'aproximadament un 45% en els GBs (31).

Els factors pronòstics d'imatge en pacients amb GB es detallen a l'apartat 1.7.

1.6 Biomarcador d'imatge: definició i característiques

Un biomarcador d'imatge (BI) és un paràmetre objectivament mesurable relacionat amb un procés fisiològic, malaltia o resposta terapèutica. Els BI deriven de valoracions simples o de l'aplicació de models computacionals més complexes, inclús d'algoritmes basats en intel·ligència artificial (IA)(40). En els darrers anys, els BI han complementat el diagnòstic radiològic i s'han implementat, paulatinament, en diversos àmbits de la pràctica assistencial (41).

Els BI es poden extreure a partir de qualsevol modalitat utilitzada en el diagnòstic per la imatge, com és la radiologia convencional, ecografia, tomografia computeritzada (TC), RM o tècniques de medicina nuclear. No obstant, la RM ha impulsat significativament el desenvolupament i validació de múltiples BI, donada la gran versatilitat que disposa per tal d'estudiar els teixits i sistemes de l'organisme humà (42).

Aquests BI es poden classificar segons la capacitat diagnòstica (detecció o confirmació d'una malaltia), predictiva (per exemple, probabilitat de respondre favorable o desfavorablement a un tractament) i/o pronòstica (per exemple, probabilitat de recurrència, progressió i/o determinació de la supervivència) (41).

En aquest sentit, s'han proposats diferents característiques i requisits per tal que un BI resulti d'utilitat per a ser implementat en la pràctica clínica, tals com (44)(45):

- Que el biomarcador es relacioni amb la fisiopatologia de la malaltia.
- Que el biomarcador sigui realitzable, precís i reproduïble.
- Que el biomarcador variï segons l'efecte terapèutic.

Per tant, les propietats d'un BI basat en RM (BI-RM) s'haurien d'ajustar a les que s'exposen a continuació (43)(44):

- Que sigui mesurable, precís, reproducible, generalitzable, fiable i cost-efectiu.
- Que es relacioni amb un procés fisiològic, activitat de la malaltia o diana d'un tractament.
- Que es relacioni amb la severitat i/o evolució clínica de la malaltia.
- Que es modifiqui segons la resposta o efecte del tractament.
- Que aportï informació de la toxicitat terapèutica.

Finalment, a la Taula 1 s'exposa el procés tècnic i clínic de validació d'un BI en base a indicadors, paràmetres, factors condicionants i elements de mesura (45)(46)(47).

Taula 1. Biomarcador d'imatge: procés de validació tècnica i clínica.

Validació	Indicador	Paràmetres	Factors condicionants	Mesura
Tècnica	Precisió	<i>Reproductibilitat i replicabilitat:</i> coneixement científic per a contrastar per altres investigadors	Equipament d'imatge Centre realitzador Preparació del pacient Protocols d'adquisició (parametrització) Quantificació (mètodes i algoritmes) Variabilitat intra/interobservador Experiència professional de l'equip	Diagrama punts Coeficient de correlació Mètode Bland-Altman
		<i>Repetibilitat:</i> obtenció valors similars en múltiples medicions		
Tècnica	Exactitud	<i>Model fisiològic o patològic:</i> concordança entre el valor real (procés biològic, fisiològic i/o biòpsia tissular) i el quantificat (experimental)	Material i tècnica de la biòpsia Composició i disponibilitat dels fantomes validats Valors de referència	Error relatiu (quocient entre error absolut i valor real) (*)
		<i>Model fantoma:</i> concordança entre compostos de materials (per exemple, senyal ressonància) i el mesurat		
Clínica	Pràctica assistencial	<i>Curt plaç:</i> impacte diagnòstic, avaluar resposta terapèutica i toxicitat	Diagnòstic malaltia Comportament biològic (agressitat de la malaltia) Canvis biològics i efectes adversos del tractament SLLP/recurrència de la malaltia SG	Sensibilitat Especificitat Valor predictiu positiu Valor predictiu negatiu Area sota corba Corbes supervivència (Kaplan-Meier)
		<i>Llarg plaç:</i> evolució funcional i supervivència		
Clínica	Cost-eficàcia	Impacte en el sistema de salut (econòmic i temporalitat del procés)	Recursos disponibles Acreditacions i certificacions Dotació de personal i d'unitats Activitat i pressió assistencial Listes d'espera	Despesa econ Nombre de pacients curats Dies lliures de símptomes Increment de la supervivència

(*) L'error absolut en una mesura X és la diferència entre aquest valor i el valor real de la mesura.

1.7 BI-RM i GB

Si bé el diagnòstic definitiu de GB rau en l'anàlisi histològic-molecular, prèviament es realitza una aproximació diagnòstica mitjançant RM (9). La RM identifica o bé confirma, en el cas que s'hagi realitzat prèviament una TC, la presència d'una lesió ocupant d'espai i permet establir un diagnòstic diferencial (48)(49). Addicionalment, la RM és la tècnica d'elecció per avaluar el grau de resecció quirúrgica i resposta teurapèutica, emmarcat en el seguiment evolutiu de la pròpia malaltia (50).

Aquest marc d'actuació clínica és factible, donat que la RM és una modalitat d'imatge no invasiva, que es basa en l'adquisició de diferents seqüències mitjançant l'ús de camps electromagnètics (Figura 3). Des d'una perspectiva multiparamètrica, la RM aporta informació qualitativa i quantitativa, que permet inferir sobre les propietats tissulars del tumor, a part de delimitar acuradament la seva localització i relació amb la resta d'estructures cerebrals (51)(52)(53).

Típicament, el GB es presenta com una lesió única amb una cavitat quística-necròtica i realçament mural perifèric (54). S'han definit dos components lesionals: la lesió captant de contrast (LCC) i la lesió no captant de contrast (LNCC) (36)(38)(55). La LCC és la porció tumoral amb major densitat cel·lular, que al seu torn, comporta una menor difusivitat de les molècules d'aigua (56). La LCC realça després de l'administració d'un medi de contrast endovenós que, en la pràctica clínica, és el gadolini. La captació de contrast s'atribueix, principalment, a la ruptura de la barrera hematoencefàlica i al propi fenomen d'angiogènesi (54), que consisteix en el desenvolupament de matriu vascular per tal de nodrir el tumor (57). La RM també permet estudiar paràmetres de difusió molecular de l'aigua de forma quantitativa, mitjançant la seqüència de difusió (DWI) a través del càlcul del coeficient aparent de difusió (ADC).

El fenomen d'angiogènesi tumoral es pot avaluar mitjançant tècniques de perfusió (PWI), amb la computació de diferents paràmetres, com són el volum sanguini cerebral (CBV), flux sanguini cerebral (CBF), temps de trànsit mig (MTT), temps a l'arribada al màxim (Tmax), temps a l'arribada al pic (TTP) o bé índexs de permeabilitat, com seria la constant de permeabilitat (k_{trans}) que, reflecteix l'efecte de l'extravasació de contrast del medi intracel·lular a l'extracel·lular (58). Tots

aquests índexs s'han descrit com a BI-RM indirectes d'angiogènesi en diferents tipus de tumors (59), com ara els tumors glials (60). Addicionalment, aporten un valor afegit al diagnòstic i seguiment dels pacients, respecte les seqüències convencionals (61). El GB típicament presenta un increment dels valors de volum sanguini relatiu (CBV) i flux sanguini relatiu (CBF) respecte el teixit cerebral normal (62).

La LNCC fa referència a l'àrea que envolta la LCC. Conté aigua pel component edematós vasogènic associat al tumor i a la cel.lularitat. La densitat cel.lular és clarament inferior en la LNCC respecte la LCC (55).

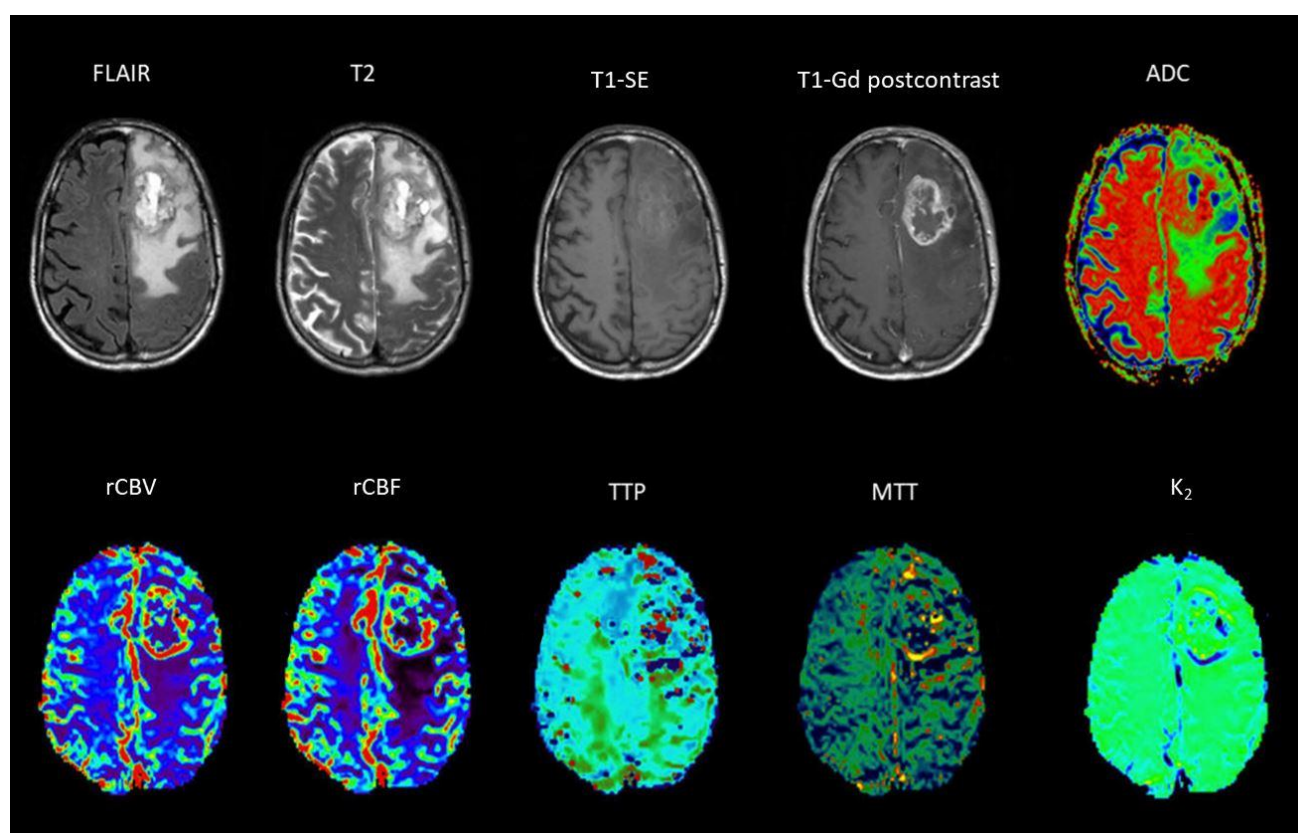


Figura 3. Model de protocol d'imatge RM per a l'estudi d'un tumor cerebral. Pacient de 64 anys amb un GB frontal esquerra. A la fila superior, s'observa una lesió expansiva cortico-subcortical frontal esquerra amb un ribet mural de realçament anular heterogeni, que configura la 'lesió captant de contrast' (LCC) (seqüències postcontrast T1), així com moderat component d'edema vasogènic circumdant o 'lesió no captant de contrast' (LNCC), definida com una àrea hiperintensa circumdant a la LCC en seqüències d'inversió recuperació amb atenuació del fluid (FLAIR) o seqüència T2 *spin-echo* (T2). El mapa d'ADC mostra una restricció de la difusió al component de LCC i una difusivitat incrementada en la LNCC, congruent amb el component d'edema vasogènic (àrea verda). A la fila inferior, es mostren diferents mapes paramètrics obtinguts a partir de la seqüència de perfusió. Aquests mapes posen de manifest un franc increment en els valors de volum (rCBV) i flux sanguini cerebral (rCBF) relatiu en la LCC respecte el parènquima cerebral aparentment normal, així com focus de reducció en el temps de trànsit (MTT) i increment dels paràmetres de permeabilitat (K_2); tot això, congruent amb un fenomen d'angiogènesi cerebral incrementada (*Elaboració pròpia*).

Pel que fa a la valoració de variables qualitatives mitjançant RM, cal destacar l'escala *Visually Accessible Repository for Molecular Brain Neoplasia Data [REMBRANDT]-Images*, coneguda com a

VASARI. Engloba 27 paràmetres eminentment morfològics (Annex 8.13). L'escala VASARI suposa una proposta estandarditzada per tal de classificar les troballes radiològiques associades al diagnòstic dels gliomes cerebrals (63)(64).

1.8 Principals factors pronòstics de BI-RM en GB

En els darrers anys, múltiples estudis han proposat diferents BI-RM amb capacitat pronòstica en pacients diagnosticats de GM. Els principals BI-RM deriven de variables quantitatives, a partir d'anàlisis volumètriques o bé de seqüències de DWI, PWI o espectroscòpia, així com de variables qualitatives, extretes de valoracions de seqüències convencionals emprades en àmbit clínic, com són la seqüència T1, T2, FLAIR o bé la seqüència potenciada en T1 després de l'administració de gadolini intravenós (T1-Gd postcontrast) (36)(65)(66) (Taula 2).

1.8.1 Necrosi tumoral

Les primeres publicacions sobre el valor de la necrosi tumoral, com a BI-RM pronòstic, es focalitzaren en la quantificació necròtica prequirúrgica. Reeves i col. (67) avaluaren les àrees de necrosi en estudis postcontrast en una mostra de 56 pacients. La necrosi tumoral es va definir com l'àrea delimitada per la LCC. Valors elevats de necrosi tumoral s'associaren a menor SG. Similarment, Pierallini i col. (68) demostraren també una correlació inversament proporcional entre el volum de necrosi tumoral i la SG.

A l'any 1996, Hammoud i col. (69), van estudiar el grau de necrosi en estudis de RM aplicant el càlcul d'una el·lipsoide, mitjançant la fórmula ' $\pi(a \cdot b \cdot c)/6$ ', on ' a, b i ' c ' representen els diàmetres en els 3 eixos de l'espai. El grau de necrosi es va subdividir en 4 graus: grau 0 (absència de necrosi); grau 1 (necrosi < 25% de la totalitat tumoral); grau 2 (25-50%) i grau III (>50%). Aquests autors també reportaren una relació inversa entre el grau de necrosi i la SG.

Al 2017, Henker i col. (70), van publicar un estudi prospectiu amb 30 pacients diagnosticats de GB, on s'avaluava la capacitat pronòstica de diferents variables volumètriques. Aquestes variables inclouen: necrosi, LCC, LNCC, volum de les restes tumorals, proporció de tumor ressecat, proporció conjunta d'edema i necrosi, així com la proporció de necrosi respecte el volum tumoral. S'utilitzà un

sistema de mesura volumètrica semiquantitativa. L'anàlisi multivariant que va concloure que la necrosi, volum tumoral i la proporció de necrosi respecte el volum tumoral total es relacionaven amb la SG. Addicionalment, els autors detallaven una revisió bibliogràfica on es destacava una gran heterogeneïtat entre els diferents estudis publicats pel que fa a les tècniques de càlcul volumètric. Altres limitacions que destacaven de la literatura prèvia, era la manca de descripció terapèutica, inclusió en les anàlisis de tumors gials de diferent grau o absència de descripció metodològica de variables volumètriques. En el seu conjunt, les limitacions pròpies d'aquest article fou la mostra reduïda de pacients i l'absència d'una anàlisi de concordança entre observadors, ja que les determinacions foren realitzades per un únic expert (70).

Finalment, també s'han publicat d'altres estudis que sostenen que el volum de necrosi, en relació amb la totalitat del tumor, es pot plantejar com un factor pronòstic de SG (71)(72)(73). D'altres, tanmateix, no han corroborat aquests resultats (63)(74)(75). El conjunt d'aquests treballs demostren que no existeix suficient evidència per tal de validar la necrosi tumoral com a factor pronòstic en pacients amb GB.

1.8.2 LCC i LNCC

Pel que fa al càlcul volumètric de la LCC i la LNCC, la metodologia publicada pels diferents grups tampoc ha estat homogènia. Aquestes determinacions, doncs, han evolucionat des de l'aplicació de fórmules esfèriques i el·lipsoides (69)(76)(77), fins a programes de segmentació que han permès incrementar la precisió del càlcul de la mesura volumètrica, ja que a diferència de les fórmules matemàtiques, evaluen la totalitat de vòxels que conformen morfològicament el tumor (74)(75)(78)(79)(80)(81)(82)(83).

S'han publicat varis treballs (Annexos 8.14 i 8.15) que han avaluat l'impacte de la volumetria tumoral en la supervivència. Així, els volums prequirúrgics de LCC i LNCC (74), així com el volum postquirúrgic de la LCC (84) s'han relacionat inversament amb la SG.

Recentment, anàlisis realitzades en una mostra de 114 pacients amb GB han demostrat que un increment en la proporció de LNCC i necrosi també s'associen a una menor SG (37).

Pel que fa als BI-RM qualitatiu, múltiples variables s'han associat a menor supervivència, com són la invasió de la substància blanca, el diàmetre major de la hiperintensitat en T2/FLAIR (85), una proporció de LCC >5% (86), la proporció T1/FLAIR (87), la invasió ependimària (36), la multifocalitat, l'existència de lesions satèl·lit (36)(72), la definició marginal de la LNCC, la proporció d'edema, el major diàmetre lesional (36), l'hemorràgia (88) i el residu tumoral post-quirúrgic (36)(78). Tanmateix, el valor pronòstic del component quístic lesional és controvertit (76) (89).

1.8.3 Extensió de la resecció tumoral

Aquesta variable representa un dels factors pronòstics més rellevants en pacients amb GB. A l'any 2008, Stummer i col. (90) demostraren que la resecció completa era la variable més important per a predir la supervivència i que superava la capacitat predictiva de l'edat o bé de l'índex KPS. Els autors de l'article plantejaven diferents covariables que podien determinar el grau de resecció tumoral. Aquestes covariables, possibles factors confusors en estudis previs, foren l'edat (pacients més senils presenten, sovint, més dèficit neurològic i major morbimortalitat) i la proximitat a àrees eloqüents (al ser ressecades condicionarien dèficits neurològics més severos) (90).

D'altra banda, una metaanàlisi que englobava 37 articles i més de 40.000 pacients va concloure que la resecció completa, respecte la subtotal, incrementava la SG i la SLLP (91). Tot i que d'altres treballs s'alineen també amb aquests resultats (90)(92)(93)(94)(95), la evidència que recolza aquestes dades és baixa/moderada segons l'escala *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE) (96).

1.8.4 Paràmetres de PWI

Un altre camp dins dels BI-RM en el GB, són l'anàlisi dels mapes paramètrics de la seqüència de PWI i els índexs que se'n deriven. Principalment, existeixen 4 tècniques per realitzar estudis de PWI mitjançant RM:

- Imatge de susceptibilitat magnètica en T2* (DSC-RM).
- Perfusió dinàmica potenciada en T1.
- *Arterial Spin Labeling* (ASL) (97)(98).

- *Intravoxel incoherent motion (IVIM)*.

A diferència de la DSC-RM i la perfusió dinàmica en T1, que es basen en canvis de senyal associats al pas de l'agent de contrast pel sistema cerebrovascular, les tècniques ASL i IVIM permeten estudiar la perfusió cerebral sense la necessitat d'administrar un bolus de contrast endovenós (99)(100).

De les quatre esmentades, la tècnica més utilitzada és la tècnica DSC-RM. Es basa en la caiguda de senyal T2* induïda pel gadolini (Gd) en el seu transcurs pel llit vascular. El temps d'adquisició d'imatges es pot dividir en tres fases (Figura 4): (i) línia basal: s'adquireixen imatges abans de que el bolus de contrast arribi al sistema cerebrovascular; (ii) caiguda de senyal: el contrast arriba al parènquima cerebral i la senyal decau ràpidament fins a un pic màxim, corresponent a la màxima concentració de contrast per vòxel; (iii) recirculació: la senyal torna lentament a la línia basal per reentrada del contrast al sistema venós (97). A partir de la corba de caiguda de senyal, es calcula la funció arterial d'entrada mitjançant un algorisme matemàtic, anomenat deconvolució, que representa la concentració de contrast (97).

Mitjançant el càlcul dels mapes de PWI, basats en el valor de cada vòxel per unitat de temps, es quantifica la perfusió cerebral a través de diferents variables, de les quals les més importants són (Figura 5):

- CBV [ml/100g]; volum sanguini per unitat de teixit cerebral. Representa l'àrea sota la corba.
- CBF [ml/min/100g]; flux sanguini als capil·lars per unitat de temps i teixit (101). Representa la pendent màxima de la corba d'intensitat.
- TTP [seg]; temps necessari per tal que el contrast assoleixi la intensitat màxima en el teixit cerebral.
- MTT [seg]; temps promig per tal que el contrast passi des de les artèries al sistema venós cerebral.

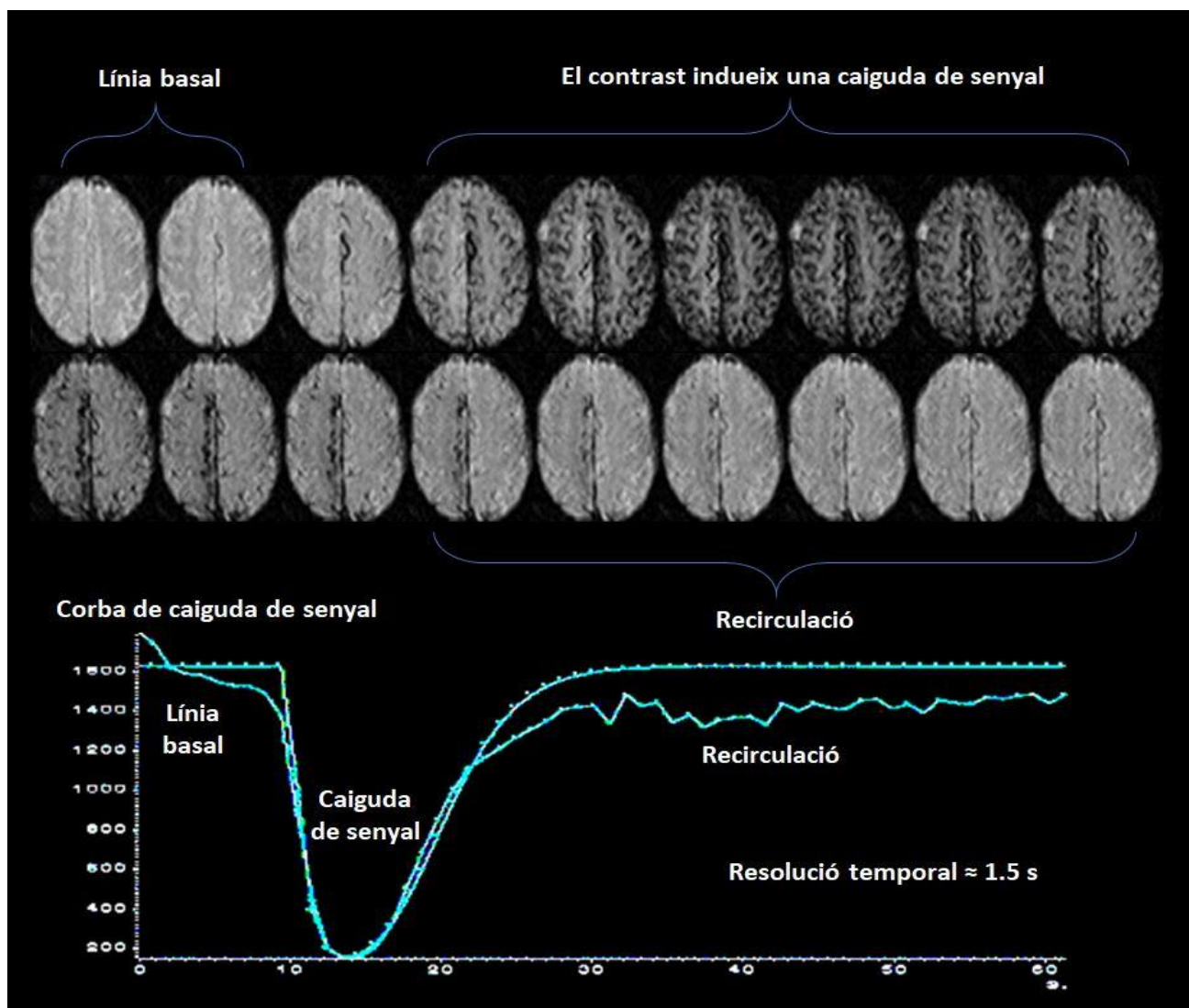


Figura 4. Estudi de PWI amb tècnica DSC-RM. Es basa en la administració de Gd mitjançant un bolus ràpid i posterior adquisició de múltiples imatges amb seqüències potenciades en T2*. Tal i com s'indica, en aquest exemple la resolució temporal és de 1,5 segons (*Elaboració pròpia*).

Per tal de calcular els mapes paramètrics de CBV, CBF, TTP o MTT s'utilitza la fórmula $MTT = CBV/CBF$. Primerament, es necessari conèixer la funció arterial d'entrada. Pel càlcul del CBV, les estimacions es poden simplificar amb el volum cerebral relatiu (rCBV), que es calcula mitjançant l'àrea sota la corba de concentració i temps per a cada vòxel.

De fet, el mapa de PWI més reconegut com a BI-RM és el rCBV. Ha demostrat ser un bon predictor de glioma de baix grau, amb un valor predictiu positiu (VPP) del 100% per a valors de $rCBV < 1.5$ (102), predictor de resposta a la radioteràpia amb valors $rCBV < 1.75$ (103) i indicador de mal pronòstic davant valors elevats (104) (Annex 8.16).

Altres variables menys conegudes, com ara l'àrea peritumoral (105), els valors de la pendent de primer pas en estudis de PWI (106) o el volum d'hiperperfusió (107), també han estat avaluats en el context de BI-RM en el GB.

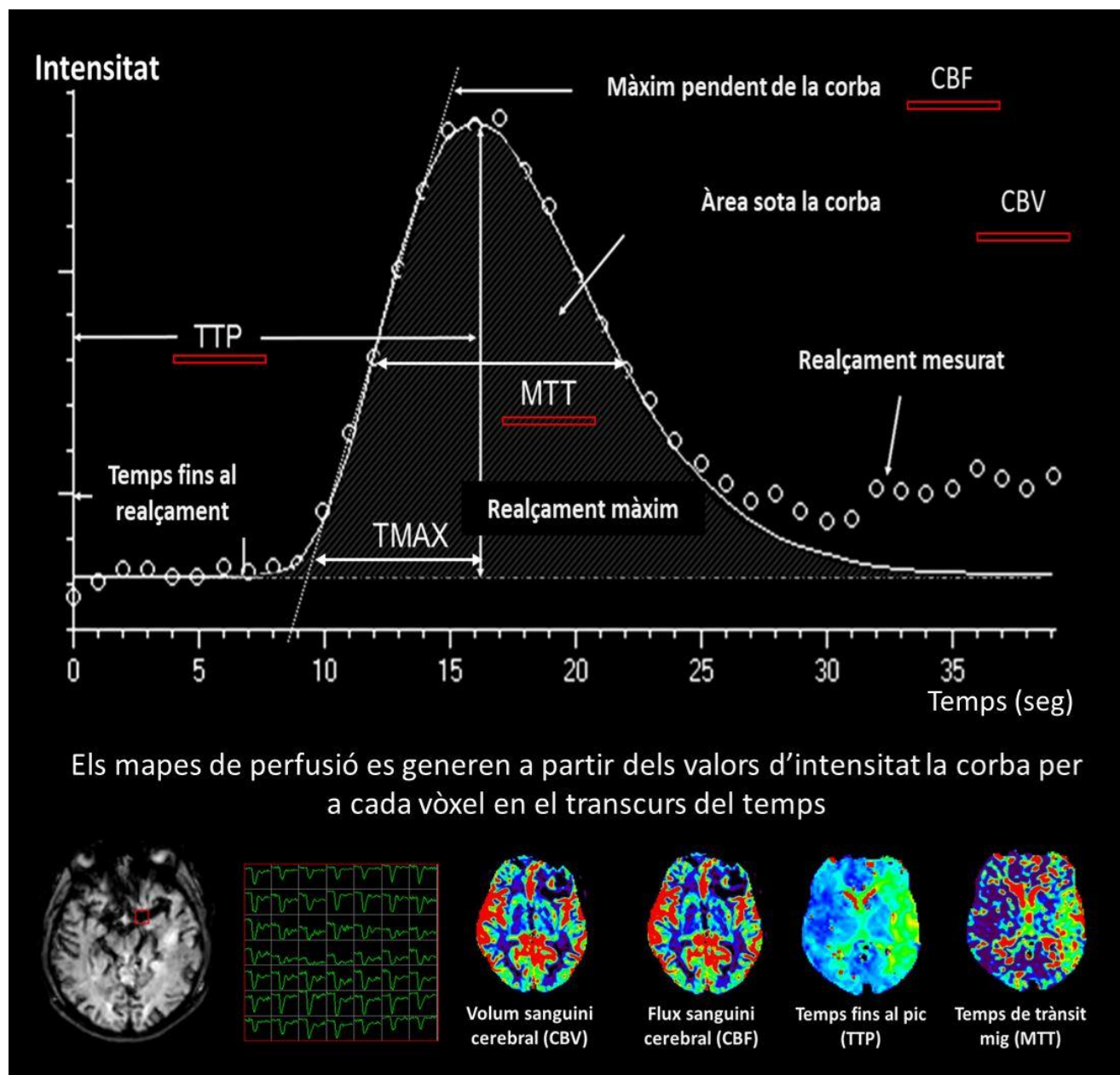


Figura 5. Mapes paramètrics i variables de PWI cerebral (Elaboració pròpia).

1.8.5 Paràmetres de DWI

La seqüència de DWI es relaciona amb la densitat cel·lular i també s'ha proposat com a factor de supervivència en gliomes (108). Els valors baixos d'ADC, mesurats a la LCC, s'han correlacionat amb menor SG en pacients amb AIII i GB (109)(110). En aquest sentit, valors d'ADC $<1.5 \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1} \times 10^{-3}$ s'han relacionat també amb una SG menor (81).

Tanmateix, Durand-Muñoz i col. (66) no identificaren que els valors d'ADC a les diferents àrees tumorals (LCC, LNCC i necrosis) tinguessin una relació rellevant amb la SLLP (66). Al seu torn, Oh i col. (111) suggerien que xifres baixes d'ADC, únicament a la LNCC, es correlacionaven amb menor supervivència. Així doncs, els resultats són controvertits i tot sembla indicar que calen més estudis per a determinar el valor real de l'ADC com a BI-RM pronòstic en el GB (Annex 8.17).

D'altra banda, el tensor de difusió (DTI) és una modalitat que mesura la facilitat o limitació del moviment de les partícules d'aigua al teixit cerebral. Aquesta propietat, coneguda com a difusivitat es quantifica a partir de les propietats anisotròpiques de la pròpia matèria. Així doncs, l'anisotropia fraccional, un dels paràmetres de DTI més estudiats, es defineix com a un indicador indirecte d'integritat de la substància blanca. Valors baixos d'anisotropia fraccional s'han associat a fenòmens de desestructuració o destrucció de la microarquitectura axonal (112). S'ha proposat que els valors d'anisotropia fraccional mitjana i anisotropia esfèrica mitja, s'associen a una menor SLLP als 6 mesos, en pacients amb GB (113). Els aspectes més rellevants del DTI s'exposen a la Taula 2.

La tractografia per RM, derivada del DTI, pretén ser una eina d'aproximació a la representació tridimensional dels tractes neuronals. Els aspectes més rellevants del DTI s'exposen a la Taula 2.

1.8.6 BI-RM i teràpia antiangiogènica

El factor de creixement endotelial vascular (VEGF) és un factor angiogènic de proliferació vascular. Una de les accions dels fàrmacs anti-VEGF consisteix en la normalització de la vasculatura tumoral. Aquests fàrmacs, com ara el bevacizumab, s'administren en pacients amb GB que presenten progressió al tractament amb TMZ (114) (115). En una cohort de 123 pacients amb GB recurrent, Boxerman i col. (116) van demostrar que àrees de realçament precoç, a les 8 ó 16 setmanes després del tractament antiangiogènica, s'associaven a una menor resposta terapèutica i supervivència.

Una subanàlisi de l'assaig clínic BRAIN (117), un fase II per tal d'avaluar l'efectivitat del bevacizumab com a únic fàrmac o bé combinat amb irinotecan en GBs recurrents, va demostrar que el procés de

substracció d'imatges de RM millorava la delimitació tumoral i el rendiment pronòstic, tant pel que fa a la SLLP com per a la SG(118).

1.8.7 BI-RM i marcadors moleculars

La radiogenòmica permet la integració de dades genètiques i d'imatge per tal d'avaluar l'impacte pronòstic en pacients amb GB (119). En un context on s'han descrit subtipus de GBs amb bases moleculars diferents, aquesta disciplina pren un atractiu especial. En efecte, Jain i col. (104), han demostrat l'associació entre els valors de rCBV i el subtipus de GB clàssic. També s'ha descrit que els GB proneurals presenten menys LCC i que el subtipus mesenquimal mostra volumetries majors i menors de LCC i LNCC, respectivament (120).

Els tumors que presenten mutacions per a EGFR sembla ser que associen volums significativament més grans que el mutats per TP53(121). Com ja s'ha mencionat anteriorment, la metilació del promotor de MGMT i la mutació IDH1 s'associen a una SG més llarga. Alhora, s'ha proposat que el volum de LNCC té valor pronòstic únicament en GBs metilats; en aquest sentit tumors metilats amb menors volums de LNCC s'associen a SG més llargues (122). Una vegada exposat aquest context, es conclou que l'anàlisi de BI-RM podria facilitar el maneig de pacients amb GB.

A la Taula 2 i 2 bis es presenten diferents seqüències de RM amb la corresponent interpretació radiològica i rellevància clínica. Els annexes 8.14, 8.15, 8.16, 8.17 i 8.18 engloben els principals BI-RM pronòstics avaluats en el període preoperatori, descrits a la literatura, a mode de compendi (37)(38)(66)(69)(70)(71)(72)(73)(74)(75)(76)(78)(79)(80)(81)(83)(85)(86)(87)(90)(104)(109)(110)(111)(122)(123)(124)(125)(126)(127)(128)(129)(130)(131)(132)(133)(134)(135)(136)(137)(138)(139)(140)(141)(142)(143)(144).

Taula 2. Seqüències de RM, interpretació i rellevància clínica per a GB.

Seqüència	Fenomen físic	Paràmetre avaluat	Procés fisiològic	Interpretació radiològica	Rellevància clínica	Biomarcadors
T1	Tardança tissular en recuperar el 63% de la magnetització en l'eix longitudinal, posteriorment a l'excitació per pols de radiofreqüència.	Intensitat de senyal	<p>T1: Capacitat dels protons d'hidrogen per alliberar energia de RF.</p> <p>T2: Capacitat dels protons d'hidrogen de mantenir la fase degut a la seva interacció.</p>	Relació del tumor amb les estructures anatòmiques cerebrals Composició de la matriu tumoral (component quíctic-necròtic, calcificacions i focus hemorràgics) Determinant per a valorar LCC	Essencial en la interpretació de focus de realçament T1-Gd. Descartat component hemorràgic Planificació quirúrgica	<p>Qualitatius Quantitatius</p> <p>Inferència pronòstica, resposta terapèutica, grau tumoral i subtipus molecular</p>
T2	Ídem a T1, però en l'eix transversal. Correcció d'inhomogeneïtats del camp magnètic.	VOI _{LCC}		Valoració d'edema vasogènic Valoració del component infiltratiu tumoral	Valoració de la LNCC Anàlisi de resposta	
FLAIR	Ídem a T2 amb anul·lació de la senyal del líquid cefaloraquídi.			Detecció hemorràgia Valoració de matriu calcificada	Sagnat tumoral Valoració toxicitat de la RT (microhemorràgies).	
T2-GE	Ídem a T2, mitjançant gradients bipolars. Les inhomogeneïtats del camp magnètic no es corregeixen.	Avaluació visual (focus de baixa senyal)		Delimitació LCC Descartat multifocalitat/multicentricitat Valoració infiltració d'estructures extraparenquimatoses	Estudi de la LCC Valoració de la resposta al tractament	
T1-Gd	Realçament atribuïble a dany de la barrera hematoencefàlica, hiperèmia o angiogènesi.	VOI _{LCC} , VOI _{necrosis}				

Taula 2 (bis). Seqüències de RM, interpretació i rellevància clínica per a GB.

Seqüència	Fenomen físic	Paràmetre avaluat	Procés fisiològic	Interpretació radiològica	Rellevància clínica	Biomarcadors
DWI	Inferència sobre el moviment brownià de les molècules d'aigua en els teixits.	ADC	Densitat cel·lular, alteració de membrana i component edematós vasogènic, hipointens en b1000 i hiperintens en ADC, ja que l'aigua es mou lliurement, amb poca restricció en la difusió. L'edema citotòxic es mostra hiperintens en b1000 i hipointens en ADC, secundàriament a l'increment cel·lular i alteració de membranes cel·lulars dels teixits tumorals, on l'aigua experimenta una restricció en el moviment.	Detecció de focus d'alta cel·lularitat Complementar anàlisi de component infiltratiu de la LNCC Descartar fenòmens isquèmics postquirúrgics	Grau i extensió tumoral a la LNCC. Complicacions postquirúrgics (lesions isquèmiques)	
DTI		FA	Fenòmens d'anisotropia de l'aigua permeten generar tractes de substància blanca cerebral (tractografia), degut a l'elevada direccionalitat de les molècules d'aigua entre els tractes de substància blanca. L'elevada compactació de tractes axonals afavoreix un entorn marcadament anisotrópic.	Estudi de la microestructura axonal Valoració de la integritat dels tractes de substància blanca Determinar la relació anatómica dels tractes de substància blanca amb el tumor	Planificació quirúrgica (neuronavegador) Estudi de vies connectores entre regions corticals eloqüents	
PWI	Hemodinàmica microvascular, permeabilitat capilar i fenòmens d'angiogènesi.	TTP	Marge temporal on el contrast aconsegueix la màxima intensitat en el teixit cerebral	El fenomen d'angiogènesi n'incrementarà els valors respecte el teixit cerebral aparentment normal.	Grau tumoral Extensió tumoral Resposta al tractament	
		MTT	Temps necessari on el contrast circula del sistema arterial al venós	El fenomen d'angiogènesi i la presència de shunts arteriovenosos, en reduiran els valors.		
		CBV	Volum de sang per massa de teixit cerebral	Directament incrementat pel fenomen d'angiogènesi		
		CBF	Flux sanguini per unitat de temps i teixit cerebral	Ídem a anterior		
		K_{trans}	Extravasació (o pas) de contrast del medi intracel·lular a l'extracel·lular	L'increment de permeabilitat n'augmenta els seus valors paramètrics		
		K_0	Constant del grau de permeabilitat vascular			
		DMT	Temps relatiu d'arribada de contrast al teixit cerebral	Probable relació directament proporcional amb fenòmens d'angiogènesi.		

1.9 Diagnòstic, tractament i seguiment del GB

1.9.1 Diagnòstic mitjançant RM

La RM és la modalitat d'imatge més fiable per la caracterització d'una lesió cerebral ocupant d'espai en àmbit clínic. El GB es sol presentar com una tumoració infiltrativa, de contorns irregulars, amb component quístico-necròtic i canvis hemorràgics al seu interior. Molt freqüentment, és envoltat per una àrea d'edema vasogènic. Les seqüències de PWI mostren un increment en els índexs de CBV i CBF, així com valors reduïts de TTP i MTT, respecte el parènquima cerebral normal, atribuïble a un component de major activitat hemodinàmica i increment de l'angiogènesi (Figura 6) (9).

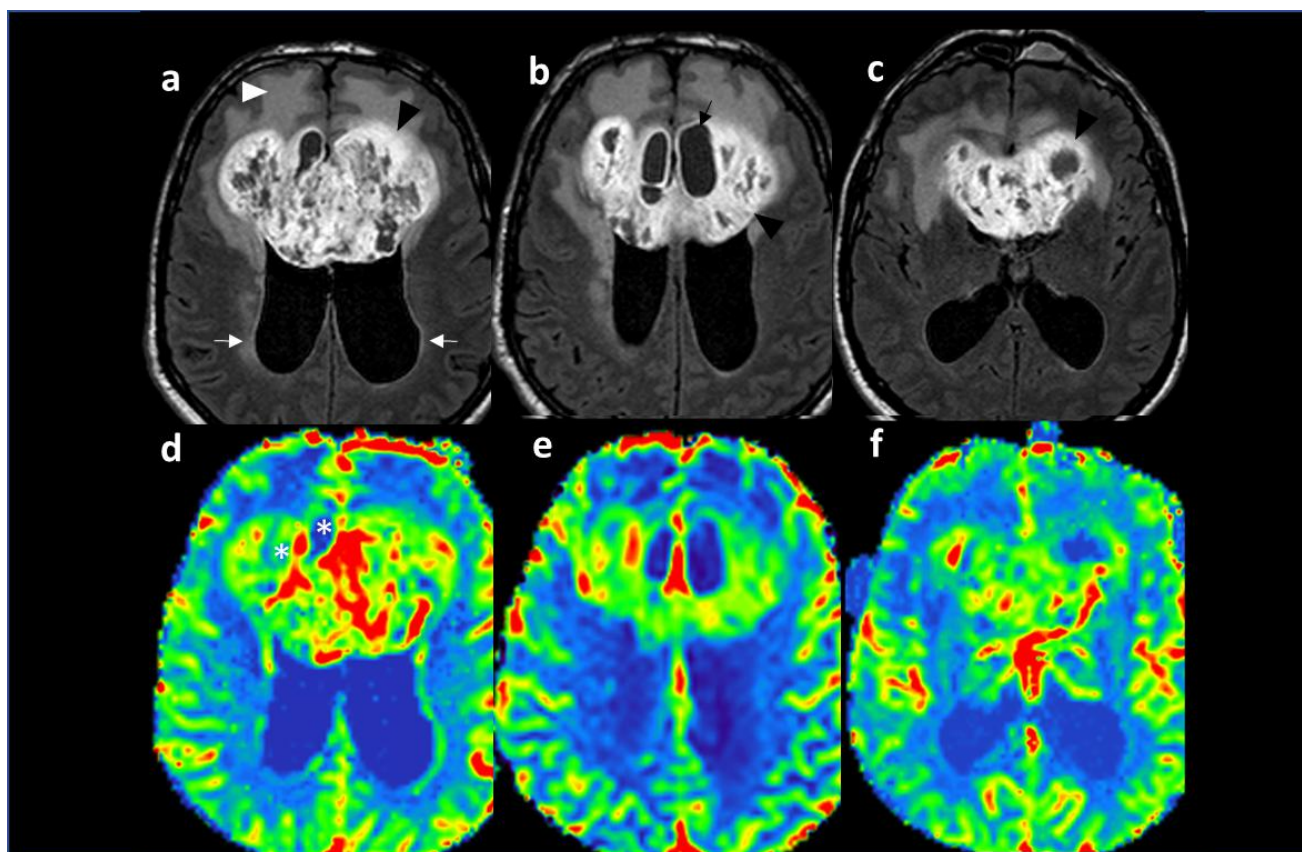


Figura 6. Troballes típiques d'un GB en un estudi de RM. Seqüència T1-Gd (a, b i c) i mapes de perfusió CBV (d, e i f). La tumoració adopta un aspecte en "ales de papallona", típic de la localització amb epicentre al genoll del cos callós, extenent-se a ambdós hemisferis cerebrals. S'identifica una àrea extensa que mostra realçament després de l'administració de contrast (caps de fletxa negra) i àrees quístico-necròtiques al seu interior (fletxa negra). A més, s'objectiva edema vasogènic circumdant al tumor (cap de fletxa blanca). Com a conseqüència de l'efecte massa sobre el sistema ventricular, que condiciona col·lapse secundari de les banyes frontals, i parcialment, del tercer ventricle, s'observen signes d'hidrocefàlia secundària (fletxes blanques). Els mapes de PWI mostren múltiples focus d'increment dels valors de rCBV, atribuïble a angiogènesi tumoral (àrees vermelles indicades amb asteriscs) (Elaboració pròpia).

Habitualment, el GB mostra un patró de realçament anular i irregular.. (Figura 7)(54). Sol aparèixer com una lesió única, però també existeix la possibilitat d'aparició en múltiples focus en el context de multifocalitat o multicentralitat (Figura 8) (143).

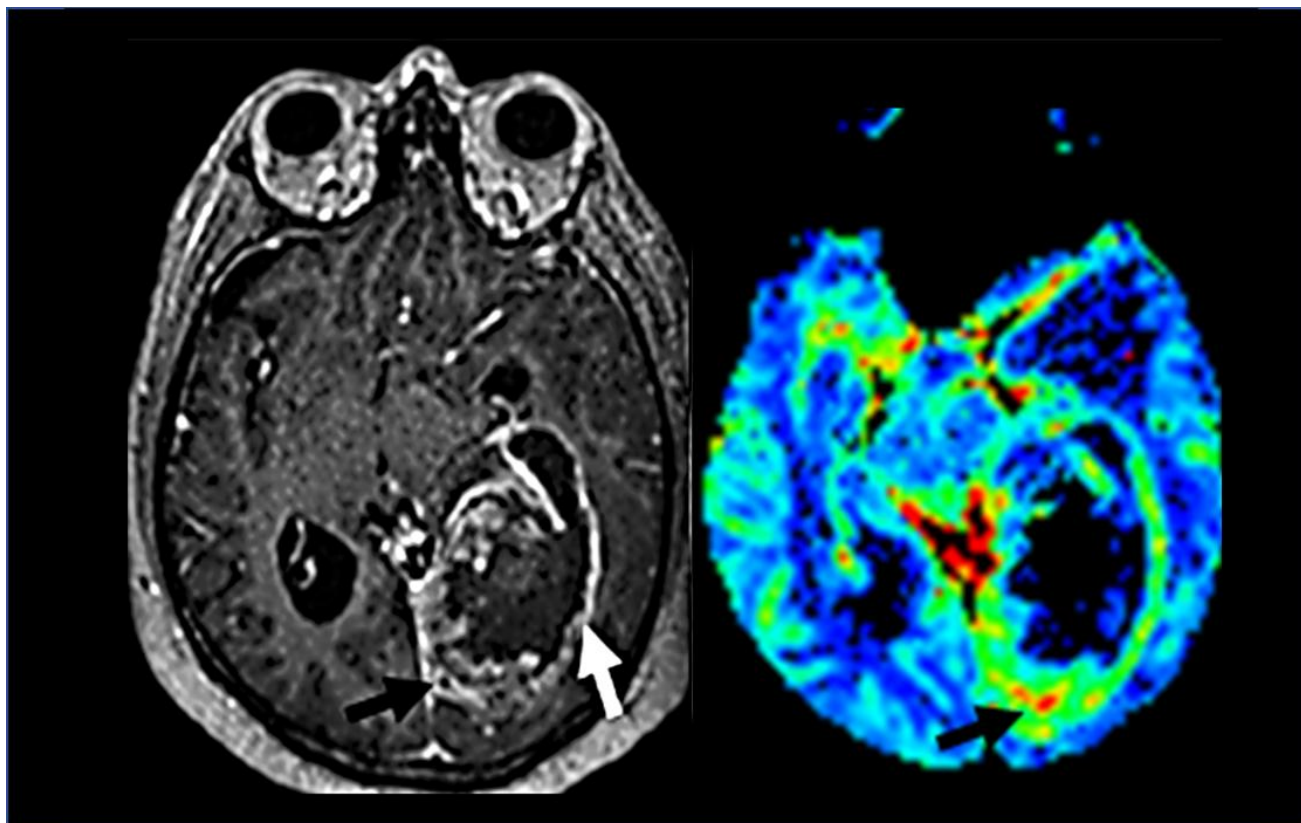


Figura 7. Captació de contrast i realçament mural del GB. La seqüència T1-Gd (a) mostra una gran massa que afecta als lòbuls occipital i temporal esquerres. S'observa realçament mural perifèric i increment dels valors de rCBV en la seva porció interna, traduint, molt probablement, un increment del component angiogènic tumoral (fletxes negres). A diferència d'altres lesions cerebrals, que també adopten un realçament anular, el GB es caracteritza per un patró de realçament irregular, tot i que també poden definir-se àrees amb realçament mural fi (fletxa blanca) (*Elaboració pròpia*).

La **multifocalitat** consisteix en l'aparició d'una o múltiples lesions tumorals, amb realçament o sense, no contigües amb la lesió dominant i, per tant, separades habitualment del component edematós o infiltratiu. Aquest fenomen implica un vincle anatòmic estructural a través de les comissures cerebrals (cos callós, comissura anterior, comissura del fòrnix) o líquid cefalorraquidi (145). La **multicentralitat** comprèn lesions tumorals en diferents lòbuls o hemisferis, no atribuïble a una disseminació a través de les vies esmentades anteriorment (145).

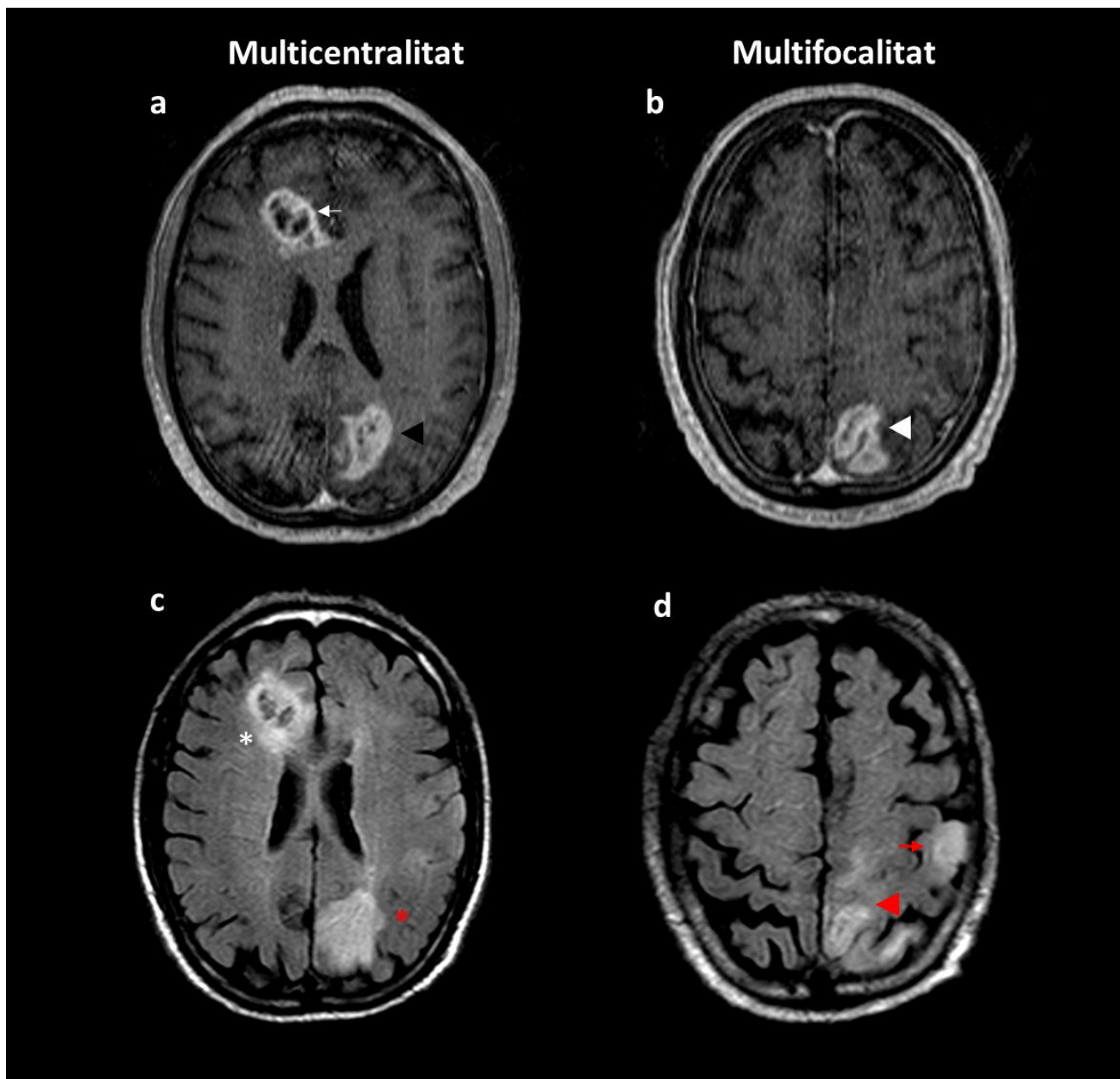


Figura 8. Multifocalitat i multicentralitat en el GB. Seqüències T1-Gd (a, b) i FLAIR (c i d). Les imatges (a) i (c), corresponen un pacient amb GB multicèntric. La lesió frontal parasagital dreta presenta captació perifèrica i centre necròtic (fletxa blanca), envoltada per edema vasogènic (asterisc blanc). Addicionalment, aquesta tumoració s'acompanya d'una lesió parietal a l'hemisferi cerebral esquerre, de característiques similars (LCC, cap de fletxa negra; LNCC, asterisc vermell). Les imatges b i d corresponen a un GB multifocal. Es mostra com una tumoració parietal parasagital esquerra amb gran proporció de LCC (cap de fletxa blanca), respecte a la LNCC (cap de fletxa vermell). S'observa una segona lesió al marge extern del gir postrolàndic esquerre (fletxa vermella)(Elaboració pròpia).

Des del punt de vista radiològic, davant d'un procés expansiu, com és el GB, es recomana seguir una sistemàtica de lectura per tal de descriure del nombre de lesions, caracteritzar la morfologia i matriu lesional, detallar la ubicació anatòmica i avaluar la relació de la tumoració amb la resta d'estructures cerebrals adjacents (Figura 9).

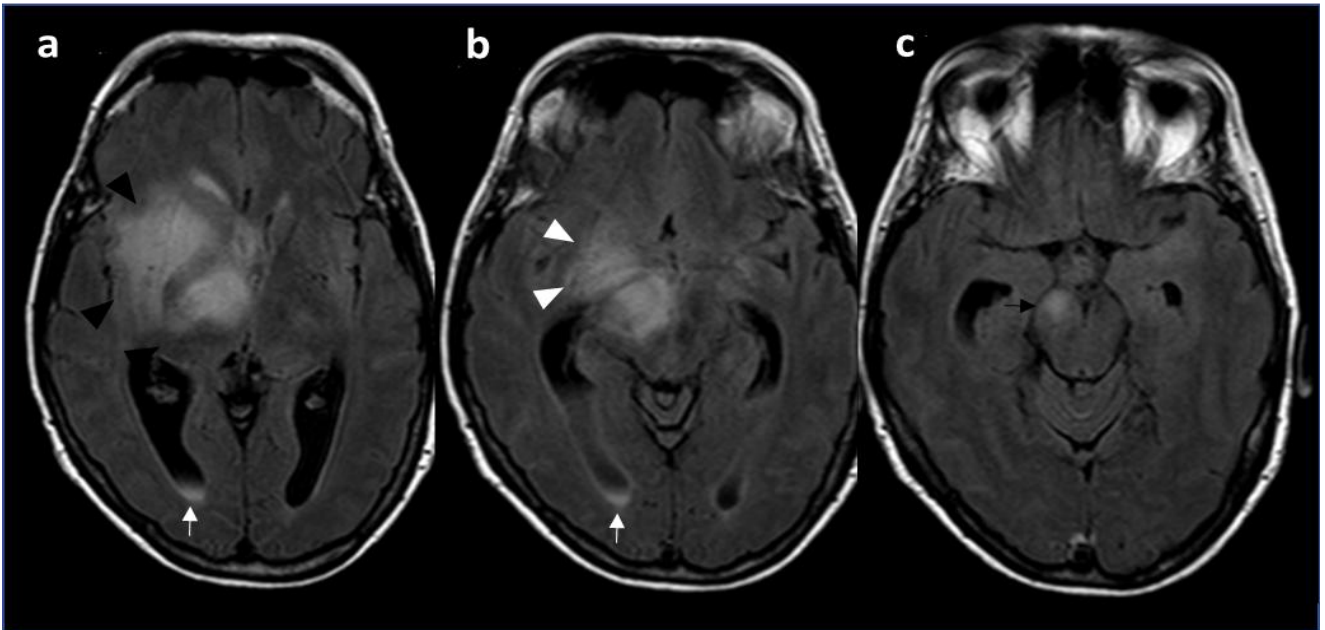


Figura 9. Infiltració de la substància blanca associada al GB. Seqüències FLAIR (a, b i c). S'observen àrees hiperintenses a corona radiata i càpsula externa (caps de fletxa negres) dretes, que descendeixen per la regió hipocampal i parahipocampal anterior (caps de fletxa blancs) i peduncle cerebral ipsilaterals (fletxa negra). Aquesta afectació tradueix invasió del tracte corticoespinal. Addicionalment, es visualitzen signes d'invasió endimèria, amb hiperintensitat de senyal a la banya ventricular occipital dreta (fletxes blanques) (*Elaboració pròpia*).

Donat que hi ha lesions que poden afectar els compartiments intraaxial i/o extraaxial, és important definir si la tumoració envaeix les estructures més enllà del propi parènquima cerebral, com són les leptomeninges, calota o el sistema ventricular. Convé descriure també les característiques funcionals específiques del tumor a partir de les seqüències de PWI, DWI i/o espectroscòpia (Figura 10).

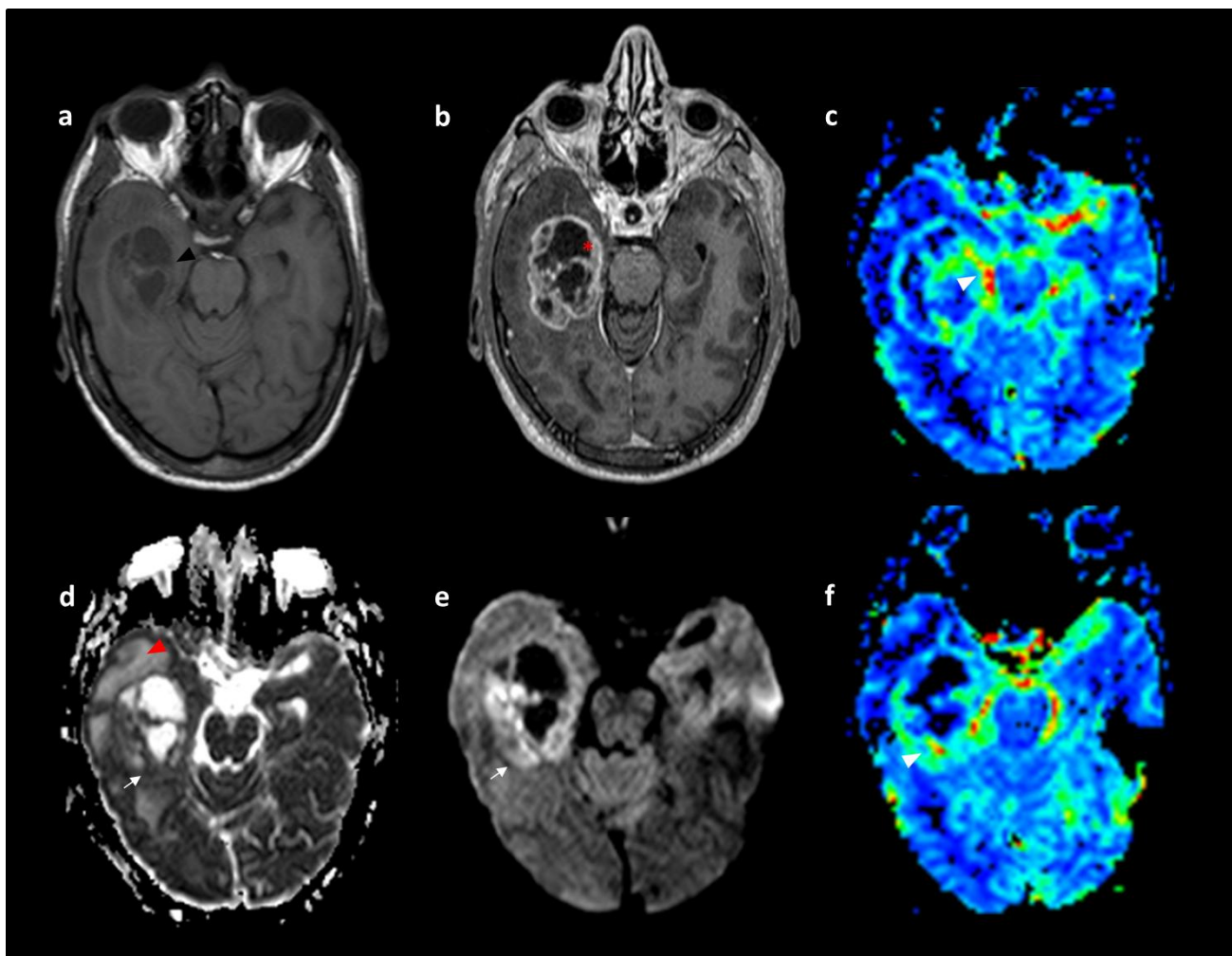


Figura 10. Patrons de realçament en T1-Gd, comportament en DWI i PWI en un cas de GB. (a) Seqüència T1-TSE, (b) T1-Gd, (c i f) mapes de rCBV, (d) ADC (e) DWI (b 1000). S'observa una lesió amb captació perifèrica de contrast (asterisc vermell) i captació en anell de gruix > 3mm (asterisc vermell). Les àrees isointenses en T1-TSE descarten que es tracti de component hemorràgic (cap de fletxa negra). La tumoració presenta focus de restricció en DWI (fletxes blanques), amb hiperintensitat a DWI i hipointensitat al mapa d'ADC. La LNCC mostra àrees de difusió facilitada (cap de fletxa vermell, hipointensitat en b1000 i hiperintensitat en ADC) atribuïble a component edematós. S'identifiquen alguns valors elevats en els mapes de PWI atribuïble a component angiogènec (caps de fletxa blancs) (*Elaboració pròpia*).

L'espectroscòpia permet valorar els canvis metabòlics que es produeixen en presència de tumors, així com els relacionats amb el tipus histològic. Aquesta modalitat aporta informació complementària a les alteracions estructurals o hemodinàmiques que es poden avaluar en la resta de seqüències de RM (146). De la multitud de metabòlits que es poden analitzar mitjançant espectroscòpia cerebral, en destaquen els següents: N-acetil aspartat (NAA), colina en estat lliure o en combinació amb fosfat o glicerol (fosfocolina i glicerofosfocolina), creatina, fosfocreatina, lactats i lípids (Figura 11). Els pics de lípids i lactats es relacionen amb la presència de necrosi.

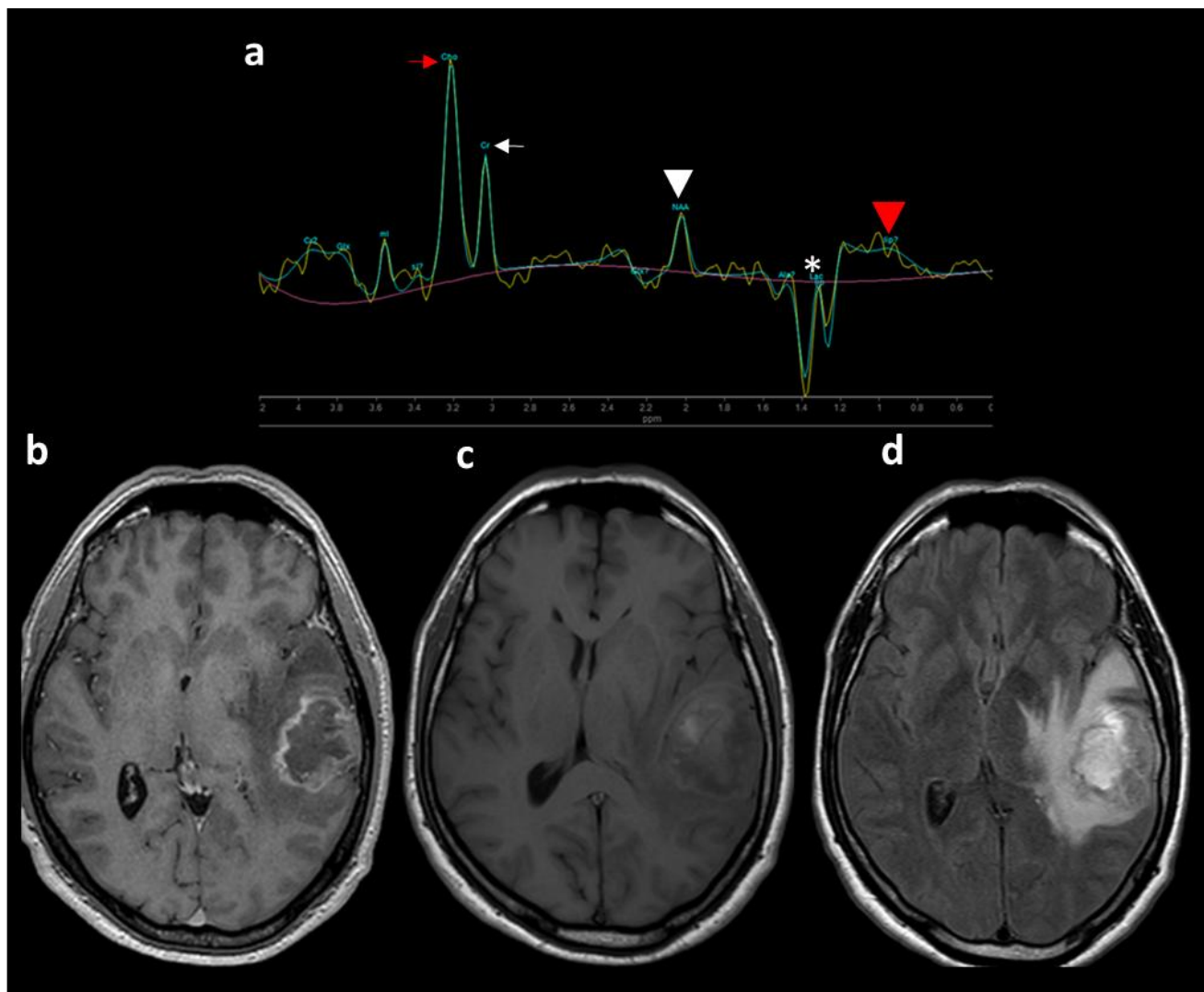


Figura 11. Espectroscòpia multivòxel per RM i GB. (a) Corba d'espectroscòpia, (b) seqüència T1-Gd, (c) T1-TSE i (d) FLAIR. S'observen diferents concentracions de colina (fletxa vermella), creatina (fletxa blanca), N-acetil-aspartat (cap de fletxa blanc), lactat (asterisc) i lípids (cap de fletxa vermell) en un pacient amb GB (*Elaboració pròpia*).

1.9.2 Tractament

En general, el maneig terapèutic de pacients amb GB es basa en cirurgia seguida de radioteràpia i quimioteràpia seguint, com a referència, el protocol proposat per Stupp i col. (31). S'aconsella que les decisions terapèutiques es discuteixin i es prenguin en comitès multidisciplinaris on intervinguin especialistes d'oncologia mèdica, neurocirurgia, radiodiagnòstic, anatomia patològica i radioteràpia (19).

La cirurgia representa la primera línia terapèutica. Pretén reduir l'efecte de massa i obtenir una mostra tissular per a la confirmació diagnòstica. Quan la resecció no és viable, a efectes de la localització i/o extensió tumoral, habitualment, es realitza una biòpsia per a definir el diagnòstic

histològic. La cirurgia ha de seguir el principi de màxima resecció tumoral segura possible, és a dir, la resecció tissular tumoral ha de ser el més extensa possible sense comprometre significativament la funció neurològica del pacient. La cirurgia allarga la SG, tot i la presència de dèficits neurològics que es poden presentar durant període postquirúrgic, pel fet de fer una resecció. D'altra banda, l'edat, no hauria de ser un criteri que contraindiqués l'exèresi tumoral; pacients senils sense comorbiditat rellevant, tractats amb una resecció completa, presenten major supervivència, al comparar-los amb pacients als qui només se'ls realitza biòpsia diagnòstica (9).

Com ja s'ha mencionat prèviament en el punt 1.5, la radioteràpia concomitant a TMZ adjuvant millora la supervivència dels pacients amb GB (9). S'administren 60 Gy, fraccionada amb dosis de 1.8-2 Gy/dia; en règim de 5 dies/setmana durant 6 setmanes (9). La TMZ es pren diàriament via oral durant el període de radioteràpia. Al completar aquesta primera fase, al cap de 28 dies, s'administra TMZ durant 5 dies cada 28 dies fins a completar 6 cicles. La toxicitat més habitual es relaciona amb nàusees, vòmits, neutropènia, trombocitopènia i/o limfopènia (9).

En pacients majors de 65 anys, la radioteràpia hipofraccionada (40 Gy/15 sessions) amb TMZ diària, seguida de TMZ adjuvant per 6-12 cicles, ha demostrat que incrementa la SG i la SLLP (147). És important remarcar la rellevància de la determinació de l'estat de la metilació de la MGMT, ja que la presència de metilació, pot duplicar la SG al rebre tractament amb radioteràpia i TMZ (147).

Pel que fa a la teràpia antiangiogènica, dos assajos clínics avaluaren l'efecte de l'addició de bevacizumab a la teràpia estàndar adjuvant amb radioteràpia i TMZ seguida de TMZ (9). Aquests estudis reportaren un increment en 3-4 mesos pel que fa a la SLLP, però en absència de repercusió significativa en la SG, motiu pel qual, la teràpia antiangiogènica no s'ha aprovat com a tractament adjuvant.

El tractament paliatiu s'indica en pacients amb estat clínic greu, estat funcional baix, o bé en el cas de renúncia a seguir el tractament estàndar comentat (9)

1.9.3 Seguiment

En el seguiment es valora l'aparició de dèficits cognitius, focalitat neurològica i/o l'ús de corticosteroides. Cal reduir l'ús d'aquests últims tan aviat com sigui possible, per tal de minimitzar la iatrogènia associada i evitar errors diagnòstics quan es realitzen els estudis de RM. Aquests fàrmacs dificulten el pas de contrast a través de la barrera hematoencefàlica, el que pot comportar falses interpretacions en la presa de decisions clíniques (148).

Hi ha dos aspectes essencials en seguiment de pacients amb GB mitjançant RM. Primerament, aquesta prova s'hauria de realitzar entre les 24-72 hores després de la cirurgia(148), ja que alguns focus de realçament podrien correspondre a component inflamatori i dificultar d'aquesta manera, la detecció de restes tumorals. D'altra banda, es recomana implementar la segona RM al cap d'un mes després de finalitzar la radioteràpia per a descartar l'aparició de nous focus. Posteriorment, es realitza cada 3 mesos, si no hi ha cap indicació clínica que obligui a modificar aquestes temporalitats (149) (50)(9).

No és necessari realitzar estudis d'extensió toracoabdominals, ja que rarament el GB presenta afectació més enllà del SNC (150). La via de disseminació fóra del SNC més freqüent és la hematògena, tot i que també s'han descrit casos associats a iatrogènia (151)(152)(153). Concretament, l'extensió extracranial s'ha reportat entre 0.4-2% dels casos; els òrgans més afectats són el fetge, la melsa, el ronyó i la pell (154)(153).

1.9.3.1 Període postquirúrgic

Aquest estudi pretén valorar el grau de resecció quirúrgica (total o parcial) i detectar possibles complicacions immediates. Les restes tumorals s'identifiquen com àrees captants de contrast en la regió adjacent al camp quirúrgic o bé en el propi llit quirúrgic. Aquest control postquirúrgic serà l'estudi de referència per a realitzar les avaluacions comparatives posteriors (Figura 12). Les seqüències de DWI descarten lesions isquèmiques associades a l'acte quirúrgic (Taula 2) (148).

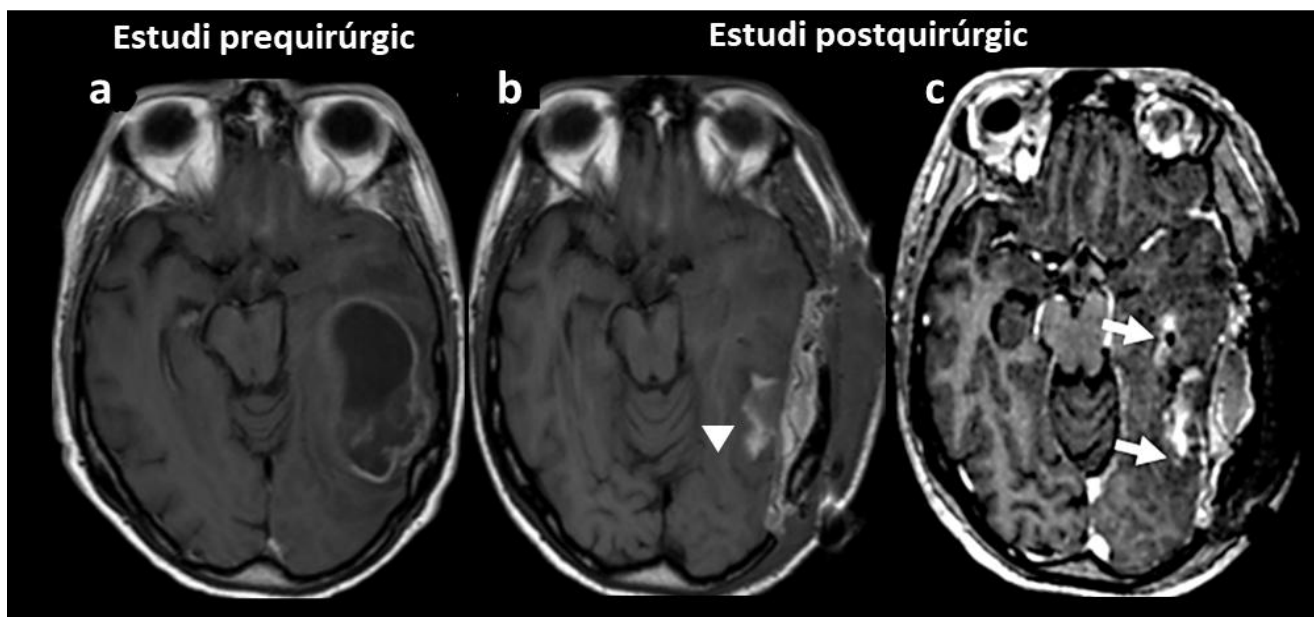


Figura 12. Estudi RM de seguiment. (a) Estudi T1-Gd prequirúrgic; postquirúrgic precontrast (b), abans de les 72 hores, i T1-Gd (c). Es tracta d'un GB temporal esquerre amb captació anular perifèrica i centre quístic/necròtic. S'observa com la resecció és pràcticament completa, identificant-se àrees hemorràgiques al llit quirúrgic (cap de fletxa blanc), que mostren hiperintensitat, així com focus de captació de contrast adjacents a l'àrea hemorràgica (fletxes blanques), compatible amb restes tumorals (*Elaboració pròpia*).

1.9.3.2 Finalització del tractament amb radioteràpia

La RM feta després d'un mes de finalitzar la radioteràpia avalua diferents escenaris, com són el creixement de restes tumorals, l'increment en la mida associat a la radioteràpia (fenomen anomenat 'pseudoprogressió') o bé la presència de lesions isquèmiques (50). És important realitzar la valoració comparativa amb l'estudi basal postquirúrgic (50). El diagnòstic de progressió tumoral, després de completar el tractament amb radioteràpia, s'estableix quan apareix una àrea de realçament externa al camp de radiació (9) (Figura 13). Els canvis associats a la pseudoprogressió, descrits a l'apartat 1.10.3.1, remeteran en els controls evolutius, mentre que en un context de progressió tumoral, la lesió incrementarà de tamany.

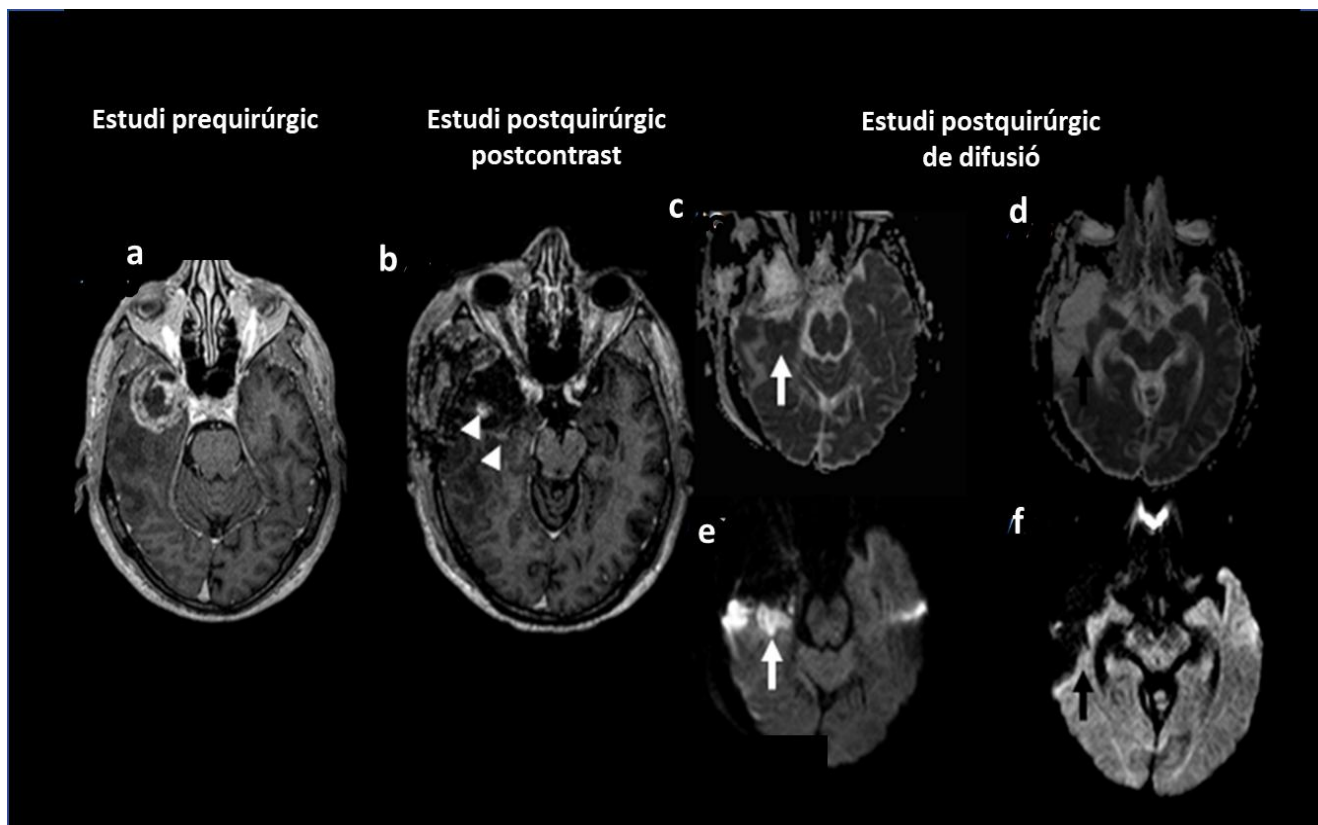


Figura 13. Diagnòstic diferencial entre restes tumorals i canvis postquirúrgics. Estudi de RM realitzat 4 dies després la resecció quirúrgica. (a) (b) T1-Gd postcontrast, (c) (d) mapes ADC, (e) (f) seqüència de DWI (b=1000). S'observa una tumoració al pol temporal anterior dret (a). Es visualitzen dos focus de captació de contrast al llit quirúrgic (caps de fletxa) que presenten un comportament restrictiu en DWI, donada la hiperintensitat en els mapes b1000 i hipointensitat en ADC (fletxes). Donat que l'estudi es va realitzar més enllà de les 72 hores després de la cirurgia, aquestes troballes plantejen el diagnòstic diferencials amb restes tumorals, lesions isquèmiques postquirúrgiques o canvis inflamatoris (Elaboració pròpia).

Tot i que les seqüències de PWI poden contribuir a diferenciar la pseudoprogressió de la progressió tumoral, només la confirmació histològica o un control radiològic evolutiu en el temps, en permetran el diagnòstic de seguretat. S'ha reportat que valors baixos de rCBV afavoreixen el diagnòstic de pseudoprogressió (Figura 14); mentre que valors incrementats s'associen, amb més probabilitat, orienten a progressió tumoral (61). Tot i així, actualment, no es disposa de cap tècnica ni modalitat d'imatge que permeti discriminar amb seguretat ambdues entitats, en la RM realitzada un mes després de finalitzar la radioteràpia (155).

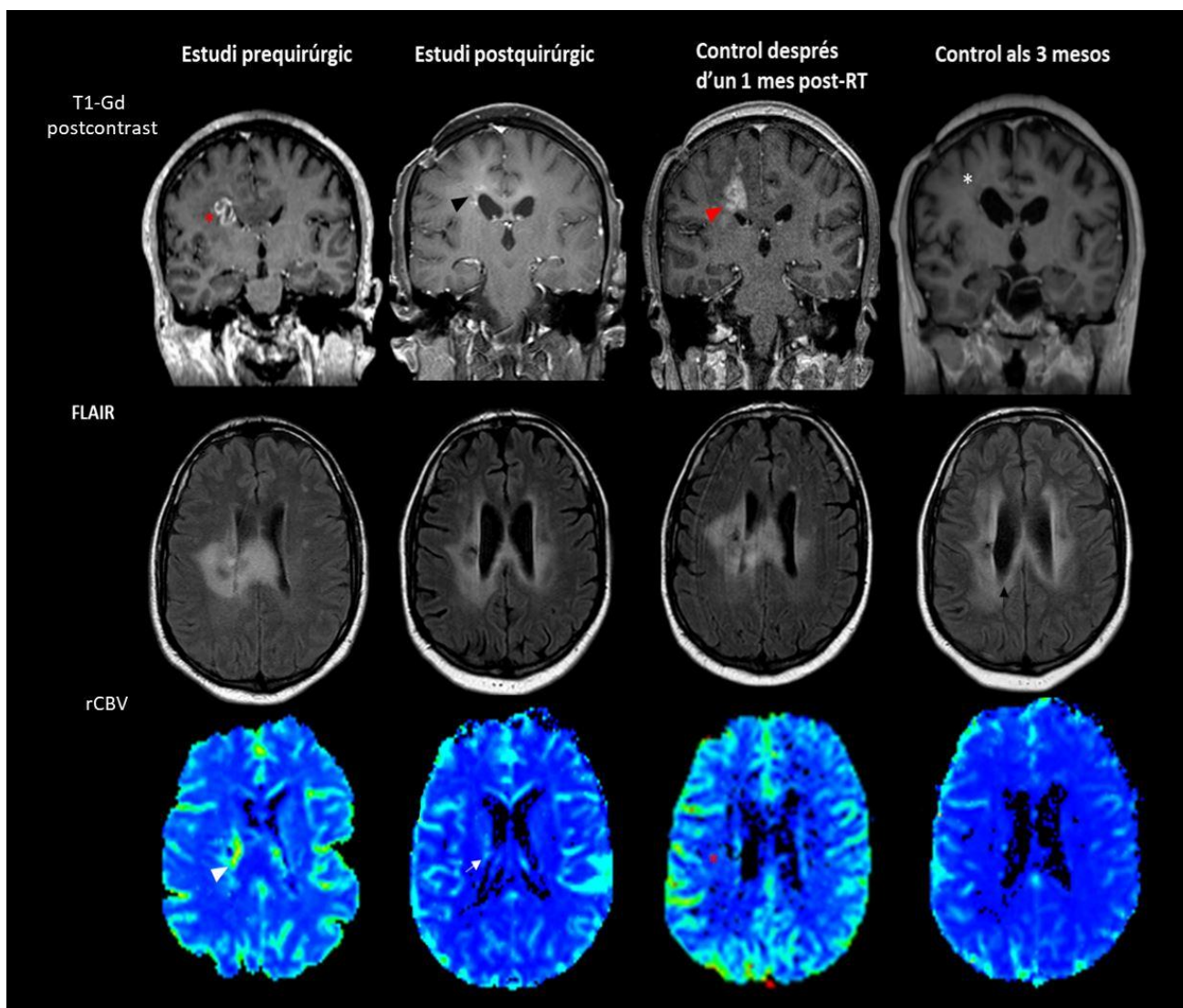


Figura 14. Pseudoprogessió tumoral. L'estudi prequirúrgic basal mostra un GB frontal dret (asterisc vermell), que contacta amb el sistema ventricular, amb valors incrementats de rCBV (cap de fletxa blanca). A l'estudi postquirúrgic realitzat a les 48 hores, s'aprecia una resecció incompleta, amb focus de captació de contrast (cap de fletxa negra) i subtil augment del rCBV (fletxa blanca). S'observa com aquesta lesió incrementa significativament de mida en l'estudi realitzat posteriorment a la radioteràpia (cap de fletxa vermella). Tanmateix, aquest increment no s'acompanya d'un augment en els valors paramètrics de rCBV (asterisc vermell), i per tant, és suggestiu de pseudoprogessió. En darrer terme, el control als 3 mesos mostra criteris de resposta terapèutica completa, amb desaparició dels focus de captació de contrast (asterisc blanc) i reducció de l'àrea d'hiperintensitat en FLAIR (Elaboració pròpia).

1.9.3.3 Seguiment trimestral

Les seqüències T1-Gd postcontrast són fonamentals en el protocol de RM. Si una lesió creix $\geq 25\%$ o apareixen noves lesions, es considerarà progressió tumoral, d'acord amb els criteris d'Avaluació de Resposta en Neurooncologia (RANO) (148).

Similarment al context de pseudoprogressió, els estudis de PWI contribueixen a diferenciar recidiva tumoral dels canvis associats a la radioteràpia (156).

1.10 Criteris de resposta al tractament

La RM és un element essencial en l'avaluació de la resposta al tractament dels tumors cerebrals. En els darrers anys, s'han proposat diferents criteris de resposta que es detallen a continuació.

1.10.1 Criteris de McDonald

Proposats a l'any 1990, aquests criteris avaluen la resposta terapèutica en els gliomes d'alt grau. Per això, es determina el producte dels diàmetres màxims de la LCC en el pla transversal. Han estat àmpliament utilitzats en lavaluació de pacients amb tumors cerebrals, tant en avaluacions mitjançant TC com RM (Taula 1). Es considera, alhora, l'ús de corticosteroides i els canvis en l'estat neurològic que presenta el pacient (50).

Tanmateix, els criteris de McDonald presenten algunes limitacions rellevants que mereixen consideració. El GB es sol presentar com una lesió altament heterogènia i irregular, pel que la determinació dels diàmetres de la LCC, pot resultar difícil. Aquest fet condiona una elevada variabilitat intra i interobservador. D'altra banda, un increment significatiu de la mida de la LCC (per exemple, $\geq 25\%$) s'utilitza com a progressió tumoral, el que comporta un canvi en el maneig terapèutic. La teràpia corticoïdea, el tractament amb antiangiogènics, els canvis associats a la radioteràpia o bé els fenòmens associats a la isquèmia, poden condicionar alteracions en la captació de contrast per efecte sobre la barrera hematoencefàlica o l'angiogènesi. El conjunt

d'aquests fenòmens poden coexistir independentment d'un increment, o no, en les mides del tumor. Finalment, els criteris de McDonald no valoren l'efecte de les LNCC ni les lesions multifocals en el context de progressió tumoral (148)(157).

Taula 3. Criteris de McDonald per a resposta de gliomes malignes. Adaptada de la referència (148).

Resposta Completa	Resolució lesional en un mínim de 4 setmanes, absència de noves lesions, absència de tractament corticoideu i estabilitat o milloria clínica.
Resposta parcial	Reducció $\geq 50\%$ en la suma del producte dels diàmetres perpendiculars majors de les LCC, estables un mínim de 4 setmanes, absència de noves lesions, dosi estable o menor tractament corticoideu i estabilitat o milloria clínica.
Malaltia estable	Absència de criteris per a resposta completa, resposta parcial o progressió i estabilitat o milloria clínica.
Progressió	Increment $\geq 25\%$ en la suma del producte dels diàmetres perpendiculars majors de les LCC, aparició de noves lesions o deteriorament clínic.

1.10.2 Criteris RANO

Donades les limitacions dels criteris de McDonald i els avenços dels assatjos clínics en patologia tumoral cerebral, es va crear el grup *Assessment in Neuro-Oncology Working Group* (RANO) amb l'objectiu de desenvolupar uns criteris per a millorar la precisió, i per tant, aportar informació més confiable, en la valoració de resposta terapèutica en gliomes d'alt i baix grau (155).

1.10.2.1 Estandarització de la terminologia neuroradiològica

A la Taula 4 es defineix la terminologia per a designar les expressions 'malaltia mesurable', 'malaltia no mesurable' i 'múltiples lesions', segons aquest grup (148).

Taula 4. Classificació de RANO: estandarització de la terminologia neuroradiològica. Adaptada de la referència (148).

Malaltia mesurable	Dos diàmetres perpendiculars màxims ≥ 10 mm, visibles ≥ 2 seccions axials, separació ≤ 5 mm. La cavitat postquirúrgica es mesura si el component nodular ≥ 10 mm.
Malaltia no mesurable	Lesions mesurables només en una secció, marges mal definits, diàmetres perpendiculars màxims < 10 mm.
Múltiples lesions	Suma de diàmetres perpendiculars màxims de LCC (mínim, 2; màxim, 5 lesions). En la malaltia recurrent es mesuren els diàmetres d'una o dues lesions.

1.10.2.2 Criteris d'avaluació de resposta amb dades de RM i variables clíniques

Per a determinar la resposta radiològica s'avalua la RM de seguiment i es compara amb la realitzada prèviament (Figura 15). Es considera que existeix progressió radiològica davant un creixement tumoral significatiu o bé l'aparició d'una nova lesió. A les Taules 5 i 6 s'hi resumeixen, respectivament, les diferents possibilitats (148).

Taula 5. Classificació de RANO: criteris de resposta terapèutica en gliomes d'alt grau. Esquema adaptat de la referència (148).

Resposta completa	Resolució lesional en un mínim de 4 setmanes, absència de noves lesions, estabilitat o milloria de LNCC en T2/FLAIR, absència de tractament corticoideu i estabilitat o milloria clínica (*).
Resposta parcial	Reducció $\geq 50\%$ en la suma del producte dels diàmetres perpendiculars majors de les LCC, estables un mínim de 4 setmanes, absència de noves lesions, absència de progressió de malaltia no mesurable, estabilitat o milloria de LNCC en seqüències T2/FLAIR a dosis iguals o menors de corticosteroides respecte la RM basal (*).
Malaltia estable	Absència de criteris per a resposta completa, resposta parcial o progressió i estabilitat de LNCC en seqüències T2/FLAIR a dosis iguals o menors de corticosteroides respecte la RM basal (**).
Progressió	Increment $\geq 25\%$ en la suma del producte dels diàmetres perpendiculars majors de les LCC respecte l'estudi basal o estudi en el qual s'hagi obtingut una millor resposta, amb dosis estables o creixents de corticosteroides i un augment significatiu de LNCC en seqüències T2/FLAIR, no atribuïbles a dosis estables o creixents de corticosteroides (***) Qualsevol nova lesió, franc deteriorament clínic no atribuïble a altres causes no relacionades directament amb el tumor o canvis en la dosi de corticosteroides i impossibilitat de realitzar l'estudi RM de control com a resultat de la mort o deteriorament.

(*) En el cas de malaltia no mesurable es considera malaltia estable.

(**) En el cas d'un augment en el tamany lesional per un increment en la dosi de corticosteroides, sense haver confirmat progressió de malaltia mitjançant RM, es considerarà com malaltia estable la RM obtinguda quan la dosi de corticosteroides era equivalent a la dosi inicial.

(***) Cal descartar esdeveniments comòrbids associats a la radioteràpia, desmielinització, lesions isquèmiques, convulsions, canvis postoperatoris o d'altres efectes associats al tractament.

Taula 6. Classificació de RANO: resum dels criteris de resposta terapèutica en gliomes d'alt grau. Adaptada de la referència (155).

	Resposta completa	Resposta parcial	Malaltia estable	Progressió
LCC	No	$\geq 50\% \downarrow$	$< 50\% \downarrow$ però $< 25\% \uparrow$	$\geq 25\% \uparrow$
LNCC	Estable o \downarrow	Estable o \downarrow	Estable o \downarrow	\uparrow
Noves lesions	No	No	No	Presentes
Corticosteroides	No	Estable o \downarrow	Estable o \downarrow	No aplicable
Estat clínic	Estable o \uparrow	Estable o \uparrow	Estable o \uparrow	\downarrow
Requeriments resposta	Tots	Tots	Tots	Qualsevol

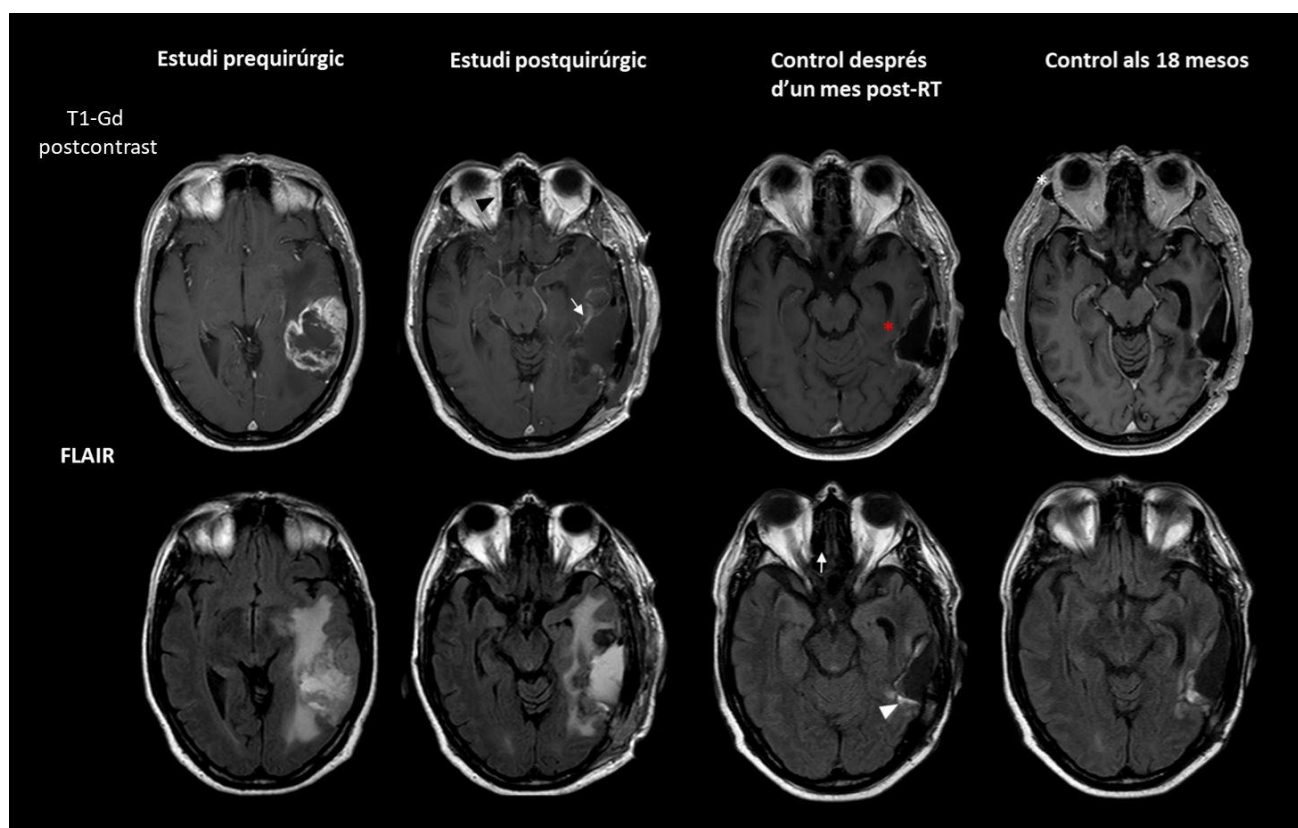


Figura 15. Resposta terapèutica completa. A les successives columnes, d'esquerra a dreta, es mostren les exploracions en el moment del diagnòstic, 4 dies després de la cirurgia, 1 mes després de finalitzar el tractament amb radioteràpia i control evolutiu als 18 mesos, respectivament. Es tracta d'un GB temporal esquerre. En el primer control postquirúrgic s'evidencien focus de realçament (fletxa blanca), que plantejen la possibilitat de component inflamatori vers restes tumorals. Tant els focus de captació com l'àrea d'hiperintensitat en FLAIR desapareixen en el següent control (asterisc vermell i cap de fletxa blanca, respectivament). Finalment, als 18 mesos del tractament, es posa de manifest una cavitat porencefàlica resultant de la resecció tumoral (*Elaboració pròpia*).

Pel que fa als tumors multifocals o multicèntrics s'han de tenir present dues consideracions. D'una banda, la malaltia progressiva es defineix com un increment $\geq 25\%$ de la suma de productes de diàmetres perpendiculars de totes les lesions mesurables respecte les lesions més petites mesurables, un cop iniciat el tractament. Pel que fa als criteris de resposta parcial, aquests inclouen una disminució $\geq 50\%$ de dimensions de les LCC, en comparació amb l'estudi basal, mesurant la suma de productes de diàmetres perpendiculars de totes les lesions, estables en un mínim de 4 setmanes, a dosis iguals o menors de corticosteroides respecte la RM basal (148)(155)(158).

1.10.3 Lesions associades al tractament amb radioteràpia i teràpia antioangiogènica

1.10.3.1 Pseudoprogressió

Aproximadament el 20-30% dels pacients tractats amb cirurgia, radioteràpia i TMZ experimenten un creixement en la mida de la LCC que es pot acompanyar d'un empitjorament en l'estat clínic. Aquest fenomen, anomenat pseudoprogressió, apareix entre el primer i quart mes després de la radioteràpia i s'origina per un augment en la permeabilitat vascular, afavorit per la radioteràpia i la pauta de TMZ. La pseudoprogressió s'ha associat amb la presència de metilació del promotor MGMT (148)(159). Els criteris per a diagnosticar progressió tumoral en les primeres 12 setmanes després de la finalització de la teràpia estàndar, precisament quan la pseudoprogressió és més prevalent, implica que l'increment en la mida lesional ha de ser excèntric a l'àrea on s'ha aplicat el 80% o més de la dosi de radioteràpia, o bé, obviament, si existeix una confirmació histològica. Es resumeixen els criteris de progressió a la Taula 7 (148).

Taula 7. Criteris RANO: progressió tumoral segons la finalització de la quimioradioteràpia. Adaptada de la referència (148).

≤ 12 setmanes	Nova LCC fóra del camp de irradiació; confirmació histològica.
> 12 setmanes	Nova LCC fóra del camp de irradiació independentment tractament corticoideu. Increment del 25% en la suma de productes de diàmetres perpendiculars, entre el primer estudi de control postradioteràpia o següent control i a l'estudi > 12 setmanes, amb dosis estables o incrementades de corticosteroides (*).

(*) El deteriorament clínic no atribuïble a la medicació o comorbiditats és suficient per a establir progressió, però insuficient per a ser aprovat com a criteri d'inclusió en un assaig clínic de recurrència. En pacients sotmesos a teràpia antiangiogènica, un increment significatiu en el tamany de la LNCC en T2/FLAIR es pot considerar progressió tumoral, si s'han administrat dosis estables o incrementades de corticosteroides.

Finalment, les alteracions associades a la pseudoprogressió milloren durant un temps (Figura 16), mentre que en la verdadera progressió s'incrementen directament les mides tumoral. Tal i com s'ha comentat prèviament, les tècniques de PWI poden contribuir a diferenciar ambdues entitats (61)(155).

1.10.3.2 Radionecrosi

La radionecrosi és una reacció desenvolupada al llit quirúrgic secundària al mecanisme de neurotoxicitat de la radioteràpia per dany vascular, glial i de substància blanca. Generalment apareix entre 3-12 mesos després de la radioteràpia, però també pot aparèixer anys després del tractament (160).

En efecte, la radioteràpia provoca una lesió epitelial i inflamació que origina edema vasogènic i anormalitat en els mecanismes de la permeabilitat capil·lar. S'indueix, d'aquesta manera, un increment en expressivitat VEGF que pot condicionar un augment en el component edematós, un increment en la mida de la LCC i/o bé aparició de noves lesions (160).

A diferència de la pseudoprogressió, el dany tissular associat a radionecrosi és més sever, amb necrosi fibrinoide, hialinització mural vascular, gliosis reactiva, fet que condiciona finalment una

lesió irreversible i permanent. L'aparició de radionecrosis depèn de la acumulació i fracció de les dosis de radioteràpia, i s'incrementa amb la modalitat estereotàctica (160)(161).

No existeixen troballes patognomòniques de radionecrosi als estudis de RM, tot i que alguns autors han descrit un patró de captació en "formatge suís" (159)(162).

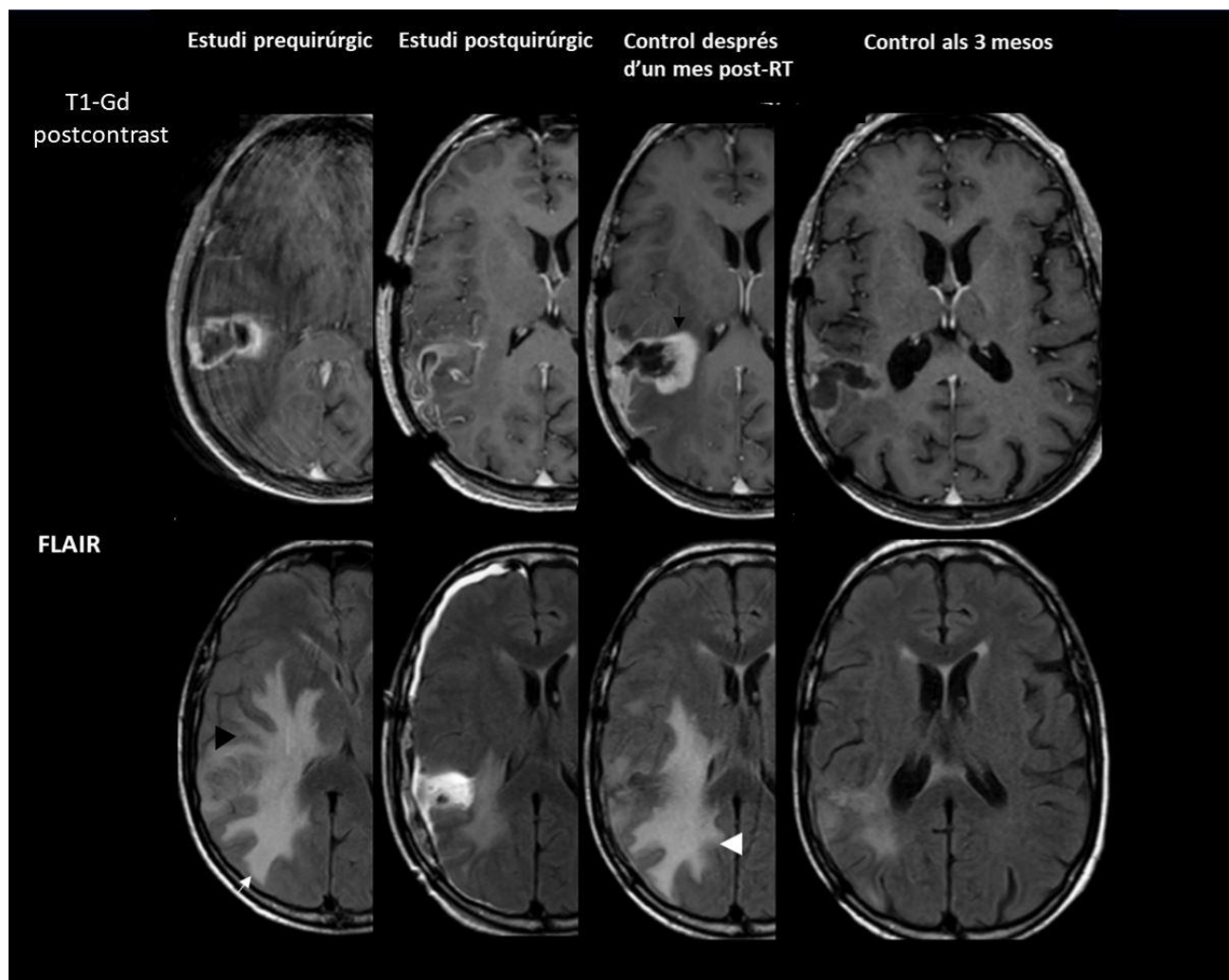


Figura 16. Exemple de pseudoprogressió. (Fila superior) seqüències T1-Gd, (fila inferior) seqüències FLAIR. A les successives columnes, d'esquerra a dreta, es mostren les exploracions al moment del diagnòstic, 48 hores després de la cirurgia, 1 mes després de finalitzar el tractament amb radioteràpia i control evolutiu als 3 mesos, respectivament. Es tracta d'un GB frontoparietal dret amb invasió cortical (cap de fletxa negra) i important edema vasogènic associat (fletxa blanca). En els diferents controls evolutius s'evidencia signes de resecció parcial, amb increment de mida de la LCC (fletxa negra) i de la LNCC (cap de fletxa blanc) al mes, així com franca disminució d'ambdós components lesionals als 3 mesos. Aquest patró és congruent amb pseudoprogressió tumoral (Elaboració pròpia).

1.10.3.3 Pseudoresposta

Existeixen estudis amb bevacizumab, un antiangiogènic, en pacients amb GB que han mostrat criteris de progressió després del tractament amb TMZ (114)(115). Aquests fàrmacs originen una reducció ràpida de la LCC i la LNCC amb la consegüent milloria clínica (163). Aquests fenòmens s'han descrit en un 20-60% dels pacients sotmesos a teràpia antiangiogènica (114), tot i que no han demostrat incrementar significativament la SG (115)(164).

Sota els efectes del bevacizumab, la vascularització friable i més indiferenciada tumoral, s'estabilitza. Tan es així, que l'índex de proliferació microvascular i la permeabilitat de la barrera hematoencefàlica es redueixen (165). Aquest fenomen, anomenat pseudo-resposta, comporta una dràstica reducció de la LCC i la LNCC (163), i simula una resposta clínica i radiològica favorable. L'efecte no està vinculat a una acció antitumoral real, sinó a una estabilització dels mecanismes pels quals es produeix la captació de contrast lesional (54)(114).

Des del punt de vista radiològic, s'ha investigat el paper de la perfusió per tal de distingir el perfil de pacients amb criteris de resposta al tractament o pseudo-resposta. Diferents treballs han proposat que aquesta normalització de la vascularització tumoral relacionada amb la teràpia antiangiogènica comporta una reducció en els valors de l'índex de permeabilitat K_{trans} (166) (167) i CBV (168) (Figura 17). Un altre estudi demostra com un increment en els valors de CBF s'associa a millor pronòstic respecte pacients amb valors estables o reduïts (169). Tanmateix, tot i aquesta evidència científica, no té suficient pes per a la validació de BI-RM, que permetin diferenciar fiablement el fenomen de pseudo-resposta de la resposta al tractament (170).

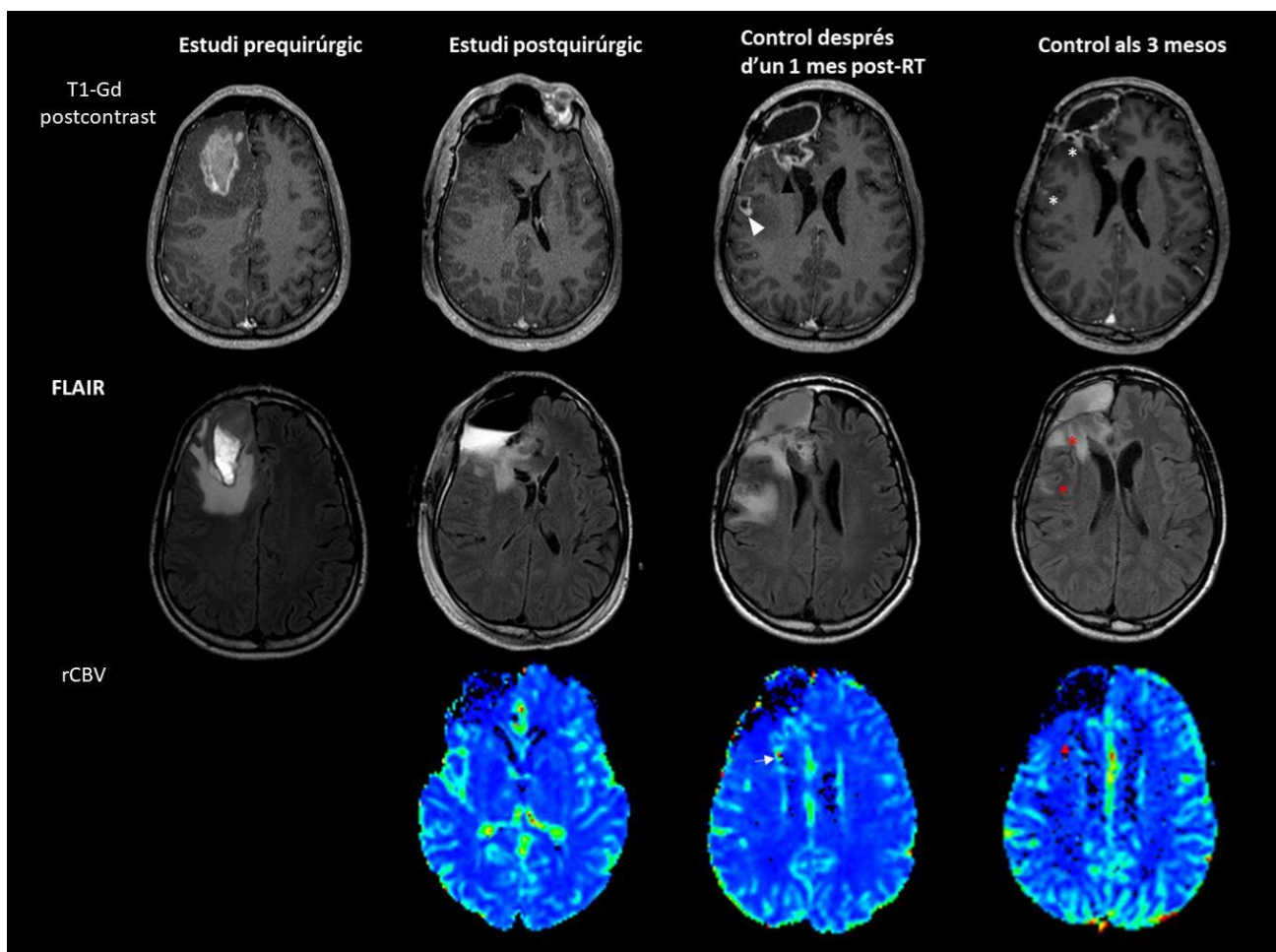


Figura 17. Pseudoresposta. A les successives columnes, d'esquerra a dreta, es mostren les exploracions al moment del diagnòstic, 48 hores després de la cirurgia, 1 mes després de finalitzar la radioteràpia i control evolutiu als 3 mesos, respectivament. Es tracta d'una lesió quística-necròtica frontal dreta amb patró de captació anular i LNCC circundant, ressecada completament. No obstant, al control posterior a la radioteràpia apareixen dues lesions noves (cap de fletxa negra i blanc), amb augment dels valors de rCBV (fletxa blanca). En aquesta fase s'administra bevacizumab. 3 mesos més tard, es constata una pràctica desaparició de la LCC (asteriscs blancs), amb disminució de la extensió de LNCC (asteriscs vermells) i disminució dels valors de perfusió (fletxa vermella). Les troballes descrites són atribuïbles a fenòmens de normalització de la barrera hematoencefàlica i estabilització de la friabilitat vascular tumoral que ocorren durant la pseudoresposta (*Elaboració pròpia*).

1.11 Escala VASARI

Per valorar els estudis de RM, convé que els radiòlegs emprin sistemàticament un llenguatge estandaritzat per tal de facilitar l'interpretació d'informes radiològics i una millor comunicació amb la resta d'especialistes. L'aplicació d'aquest tipus de llenguatge estandaritzat proporciona beneficis en àmbit assistencial i de recerca. A més, aquest fet facilita la comparació d'exploracions i permet reduir la variabilitat inter/intraobservador en la interpretació de les troballes de neuroimatge (140). En aquest context, l'escala *Visually Accessible Rembrandt Images* (VASARI) proporciona una terminologia que descriu les troballes de RM. Aquesta proposta va sorgir del

projecte *Repository of Molecular Brain Neoplasia Data* (REMBRANDT), una gran base de dades de gliomes cerebrals que integra dades clíniques i genòmiques (64). Com ja s'ha explicat al capítol 1, inclou una llista de 27 variables descriptives en relació a múltiples característiques qualitatives de GB mitjançant estudis de RM.

En el projecte de investigació VASARI es va realitzar un estudi de concordança entre 6 observadors, es varen analitzar 88 RM cerebrals provinents de l'Atlas del Genoma del Càncer (TCGA (64). S'obtingué concordança elevada interobservador. Concretament, la màxima concordança va ser per hemisferi afectat (índex Kappa, $k=0.94$, 95% IC 0.915-0.982), la localització tumoral ($k=0.837$, 95% IC 0.807-0.902), proporció de realçament tumoral ($k=0.66$, 95% IC 0.596-0.757), presència de lesions satèl·lit ($k=0.663$, 95% IC 0.591-0.780) i difusió ($k=0.73$ IC 0.664-0.828). El 12.5% de les variables de l'escala VASARI van mostrar una concordança menor ($k<0.4$), com fou la remodelació transcalvària, la invasió cortical i la definició del marge de la LNCC. Per tant, l'escala VASARI és una eina que avalua diferents troballes de la RM i compleix criteris de reproductibilitat, generalització i de cost-efectivitat necessàries per a validar un BI-RM (64).

Capítol 2:

Justificació, hipòtesi i objectius

2.1 Justificació

La RM és un element essencial en la pràctica assistencial de pacients amb GB. Aquesta modalitat d'imatge aporta gran quantitat d'informació, tant qualitativa com quantitativa, útil per a l'orientació diagnòstica, pronòstica i planificació terapèutica. Tot i que alguns estudis mitjançant RM han proposat alguns biomarcadors pronòstics en període prequirúrgic o postquirúrgic, actualment hi ha poca evidència científica que justifiqui la utilitat dels BI-RM com a elements pronòstics de SLLP i/o SG en pacients amb GB.

Malgrat els darrers avenços terapèutics i la millor caracterització del tumor, tant en la vessant diagnòstica com molecular, el GB segueix essent un tumor de pronòstic infaust. Aquest escenari ofereix la possibilitat de desenvolupar models d'estratificació de pacients que, entre altres aspectes, permeti la investigació de teràpies personalitzades. Un panell de BI-RM podria contribuir a incrementar la capacitat pronòstica de supervivència.

Actualment, els diferents BI-RM descrits a la literatura no han estat validats per a la seva aplicació clínica (39). Són varis els motius que ho expliquen. En primer lloc, no existeix una estandarització dels protocols de RM per a l'estudi dels tumors cerebrals. Els paràmetres de les múltiples seqüències de RM, les pròpies seqüències i la metodologia en l'administració del bolus de contrast endovenós, imprescindible en aquest protocol, sovint varien entre centres hospitalaris i assajos clínics. D'altra banda, tot i que les troballes qualitatives, majoritàriament, es poden comparar entre diferents protocols, no sol ser l'escenari pels paràmetres quantitius, com ara els relacionats amb la perfusió cerebral.

D'altres factors que també han contribuït a limitar la validació clínica de BI-RM són la heterogeneïtat de cohorts de pacients (inclusió de tumors de baix i alt grau), absència descriptiva de la teràpia aplicada i biaixos estadístics. Per tots aquests motius, s'interpreta com a rellevant la possibilitat de desenvolupar un treball de recerca on es pretengui identificar BI-RM amb valor pronòstic, en termes de SLLP i SG. Disposar d'aquestes dades, podria contribuir a optimitzar i

individualitzar el maneig terapèutic de pacients amb GB, així com també proporcionar una informació més precisa al pacient i família.

El grup d'Imatge Mèdica de l'Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI) i Institut de Diagnòstic per la Imatge (IDI) de l'Hospital Dr. Josep Trueta, del qual en forma part el doctorand, participa de l'explotació de resultats de la iniciativa TCGA finançada pel *National Institutes of Health* nord-americà, així com del consorci ReSPOND, iniciativa internacional liderada per la Universitat de Pensilvània (EEUU), que investiga la implementació de la intel·ligència artificial (IA) en la neurooncologia clínica. Disposa d'àmplia experiència en la valoració, anàlisi i identificació de BI-RM en pacients amb GB. Aquest grup també està vinculat a l'explotació de dades del projecte Glioma-Catalunya (GLIOCAT) (171). Per tot això, s'ha desenvolupat aquest treball de recerca sota la supervisió i direcció d'aquest grup.

2.2 Hipòtesi general

L'anàlisi de paràmetres qualitius i quantitius basats en RM permet predir la supervivència en pacients amb GB de diagnòstic recent.

2.3 Objectiu principal

Identificar un panell de BI-RM en l'estudi prequirúrgic amb valor pronòstic, en termes de SLLP i SG, en pacients amb GB de diagnòstic recent.

2.4 Objectius secundaris

- i) Avaluar si les variables qualitatives, valorades a través de l'escala VASARI, aporten més informació prequirúrgica en la predicció de SLLP i SG, que les variables quantitatives obtingudes del postprocés volumètric i paràmetres de les seqüències de DWI i PWI.
- ii) Confirmar la capacitat pronòstica de les variables clíniques i aquelles vinculades amb el tractament, en pacients diagnosticats d'un GB.
- iii) Analitzar si els BI-RM incrementen el valor predictiu pronòstic de les variables demogràfiques, clíniques i de tractament en pacients amb GB de diagnòstic recent.

Capítol 3:

Metodologia

3.1. Disseny de l'estudi

Es tracta d'un estudi retrospectiu de pacients amb GB de diagnòstic recent, amb confirmació histològica i avaluació mitjançant RM a l'hospital Dr. Josep Trueta de Girona des del dia 10 de abril de l'any 2014 fins al 1 de febrer del 2016.

En aquest centre es realitza un estudi de RM, exceptuant contraindicacions, a tots els pacients amb sospita clínica de GB. Tanmateix, si el pacient és visitat per primera vegada al Servei d'Urgències, la primera exploració que es practica sol ser una TC cranial. La RM, habitualment, es realitza de manera diferida preferent. Tots els casos inclosos en aquesta tesi es varen diagnosticar, tractar i controlar evolutivament a l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta.

La recollida de dades durant el període de seguiment es va realitzar per consulta de registres mèdics, mitjançant el programa informàtic Sistemes, Aplicacions i Producte pel procés de dades (SAP, versió 7.30). Tots els pacients foren èxits al realitzar les valoracions, quantificacions i anàlisis incloses en aquest treball. El Comitè d'Ètica de l'Hospital Dr. Josep Trueta en va aprovar la seva realització el dia 13 d'Abril del 2021 (Apèndix).

3.2 Pacients

3.2.1 Criteris de inclusió

- Edat ≥ 18 anys
- RM multiparamètrica realitzada abans de qualsevol tractament, ja sigui la resecció quirúrgica o biòpsia.
- Confirmació histològica de GB segons la Classificació dels Tumors al SNC per la OMS (8).

3.2.2 Criteris d'exclusió

- Absència de RM prèvia al diagnòstic histològic per contraindicació absoluta a realitzar-la (dispositius electrònics cardíacs com marcapassos i desfibril·ladors, implants coclears, pròtesis valvulars cardíacques o clips vasculars incompatibles amb el camp magnètic, cossos estranys

metàl·lics oculars o a d'altres regions anatòmiques amb risc vital com ara el cervell, canal raquidi, grans vasos sanguinis o vísceres abdominals, així com altres dispositius metàl·lics no compatibles amb el camp magnètic).

- Presència d'artefactes a l'estudi RM basal que en dificulti l'anàlisi qualitatiu i/o quantitatiu.

3.3 Protocol de RM

Tots els estudis de RM es van realitzar en un equip de 1.5 Tesla (Intera, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) amb bobina cranial de 8 canals. El protocol va incloure les següents seqüències: T1-TSE, FLAIR, DWI *single-shot eco-planar*, T2, T2 T2-GE i PWI de primer pas, així com T1-TSE o T1-3D després de l'administració de bolus de contrast intravenós (Taula 8).

El medi de contrast utilitzat fou el gadobutrol 1.0 mol/L (Gd-BT-DO3A; Gadovist® Bayer-Schering AG, Berlin, Alemanya), que presenta una formulació amb una concentració dues vegades superior a la majoria de medis contrastes extracel·lulars. D'aquesta manera, pot administrar-se la mateixa quantitat de gadolini amb una menor quantitat de volum de bolus de contrast que amb el medi de contrast convencional (0.5 mol/L). Aquesta propietat incrementa l'optimització del bolus de contrast endovenós, amb una geometria més adequada, pic més afilat i un increment més ràpid de la concentració de gadolini en sang en l'efecte de primer pas. La dosi de gadobutrol fou de 0.1 mmol/kg injectada a 5 mL/seg mitjançant bomba de perfusió, seguida de l'administració d'un bolus de 20 mL de sèrum fisiològic al mateix fluxe.

Taula 8. Protocol d'adquisició de RM de l'Hospital Dr. Josep Trueta per a l'estudi diagnòstic i de seguiment de tumors cerebrals.

Seqüència	Tècnica	Camp de visió [mm]	Temps repetició [ms]	Temps excitació [ms]	Flip angle [°]	Mida vòxel [mm ³]	Cobertura [mm]	GAP [mm]	Nombre senyals promig	Direcció fase	Temps adquisició [min]	Pla adquisició	Observacions
FLAIR	IR-TSE	230x185	6000	140	90	0,69x0,9x5	131	1	2	D/E	1:00	T	TI, 2200 ms
T2	TSE	230x185	4444	100	90	0,59x0,75x5	131	1	2	D/E	1:15	T	Cap addicional
T2*	FFE	230x185	563	18,42	18	0,9x1,12x5	131	1	1	D/E	0:36	T	Cap addicional
T1	SE	230x185	581	15	69	0,9x1,12x5	131	1	2	D/E	2:56	T	Cap addicional
T1-Gd	SE	230x185	581	15	69	0,9x1,12x5	131	1	2	D/E	2:56	T	Gadobutrol (0.1mmol/kg)
DWI	SE-EPI	230x230	3024	88	90	1.5x2.19x5	131	1	1	AP	0:36	T	SPIR; b factor, 0; 1000s/mm ²
PWI	FFE-EPI	224x224	1740	40	80	2x2x5	131	1	1	AP	1:14	T	SPIR; Resolució temporal, 1.7 seg 40 adquisicions dinàmiques (Gadobutrol 0.1mmol/kg)
T1-3D	FFE	240x240	8,3	3,8	8	1x1x1	175	0	1	D/E	3:28	S	Gadobutrol (0.1mmol/kg)

D/E, dreta/esquerre; AP, d'anterior a posterior; SPIR, saturació espectral amb inversió recuperació; TA, temps adquisició; T, transversal; S, sagital.

3.4 Variables de l'estudi

3.4.1 Variables dependents

- **SLLP** [mesos]: Interval temporal des del diagnòstic histològic fins a la progressió clínica i/o radiològica de la malaltia, segons els criteris RANO i que van suposar un canvi en el tractament. Els pacients es van dividir en dos grups: SLLP < 6 mesos vs SLLP ≥ 6 mesos.
- **SG** [mesos]: Interval temporal comprès entre el diagnòstic histològic i la mort del pacient o l'últim seguiment al curs clínic. Els pacients es van categoritzar en dos grups: SG < 1 any vs SG ≥ 1 any.

3.4.2 Variables explicatives

3.4.2.1 Variables clíniques

- **Edat** [anys].
- **Gènere** [home, dona].
- **Tractament** [estàndar, no estàndar]: Es va categoritzar segons tractament estàndar, és a dir, cirurgia seguida de TMZ i radioteràpia concomitant, seguit de TMZ segons el protocol Stupp (31) vs d'altres pautes de tractament (TMZ sola, cirurgia i radioteràpia, radioteràpia seguit de TMZ o tractament pal·liatiu després de biòpsia).
- **KPS** al diagnòstic (Annex 8.10)

3.4.2.2 Variables qualitatives

Les variables qualitatives, que foren avaluades a través de l'escala VASARI en la RM preoperatòria (64), es detallen a continuació (Annex 8.13):

- **Localització** [frontal, temporal, parietal, occipital, cos callós o altres localitzacions on s'inclou el cerebel, el tronc encefàlic o combinacions]. Es va valorar l'epicentre geogràfic de la lesió, ja fos LCC o bé LNCC.
- **Lateralitat lesional** [dret, esquerre, cos callós o bilateral].
- **Àrea eloqüent afectada** [llenguatge motor, llenguatge receptiu, motor, visió, motor i llenguatge motor, motor i llenguatge receptiu, motor amb llenguatges motor i receptiu, visió i motor, motor amb llenguatges motor i receptiu més visió, altres o no aplicable]. Es va valorar qualsevol component tumoral que afectés tant la cortical, com la substància blanca subcortical, de les àrees eloqüents cerebrals. En cas d'afectació múltiple es detallaren les combinacions.

- **Mesura tumoral** [mm]. S'avaluaren els plans anteroposterior i transversal a la seqüència FLAIR. Es va mesurar el diàmetre lesional més llarg a la secció on s'apreciava major àrea tumoral. Seguidament, es va determinar el diàmetre perpendicular (diàmetre curt) (Figura 18).

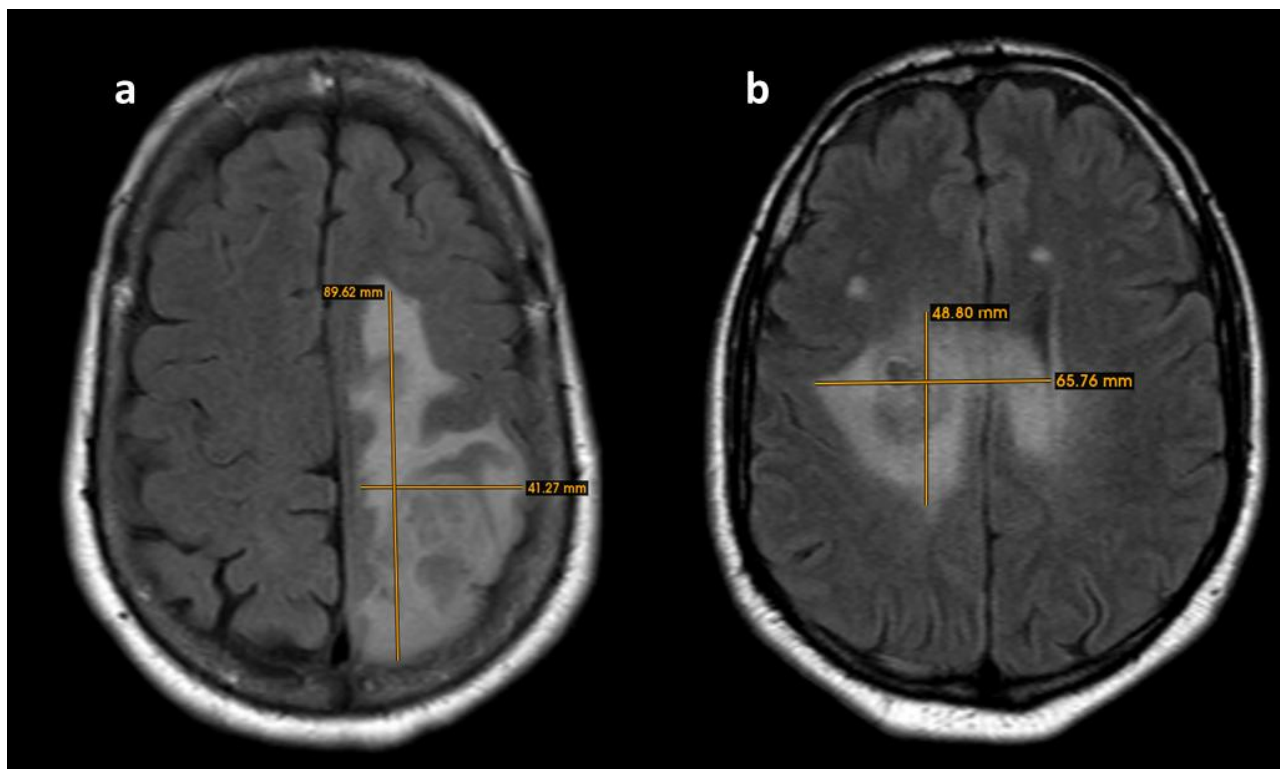


Figura 18. Determinació dels diàmetres tumorals (llarg i curt) (Elaboració pròpia).

- **Àrea tumoral** [mm²]. Es determinà a la secció de la seqüència FLAIR on la superfície de la LNCC era més gran, mitjançant regions d'interès (Figura 19).

- **Grau de realçament** [absent, lleu, intens]. Es va avaluar a la seqüència T1-Gd.

- **Proporció de LCC** [%]. Es va determinar visualment el percentatge de LCC respecte la totalitat lesional. Es va categoritzar en diferents rangs, tals com absent, < 5%, 6-33%, 34-67% o 68-95% (Figura 20).

- **Proporció de LNCC** [%]. Visualment, es va determinar el percentatge de tumor que no presentava realçament. És a dir, es varen analitzar les regions tumorals hiperintenses en seqüències T2/FLAIR i hipointenses en seqüències T1, que s'acompanyaven d'efecte de massa i disrupció de l'arquitectura

parenquimatosa cerebral, incloent el desdibuixament de la diferenciació entre substància blanca i grisa. Es van considerar tots els talls i es va categoritzar en les mateixos rangs que la variable prèvia, però incloent la possibilitat >95% i excloent la categoria absent (Figura 20).

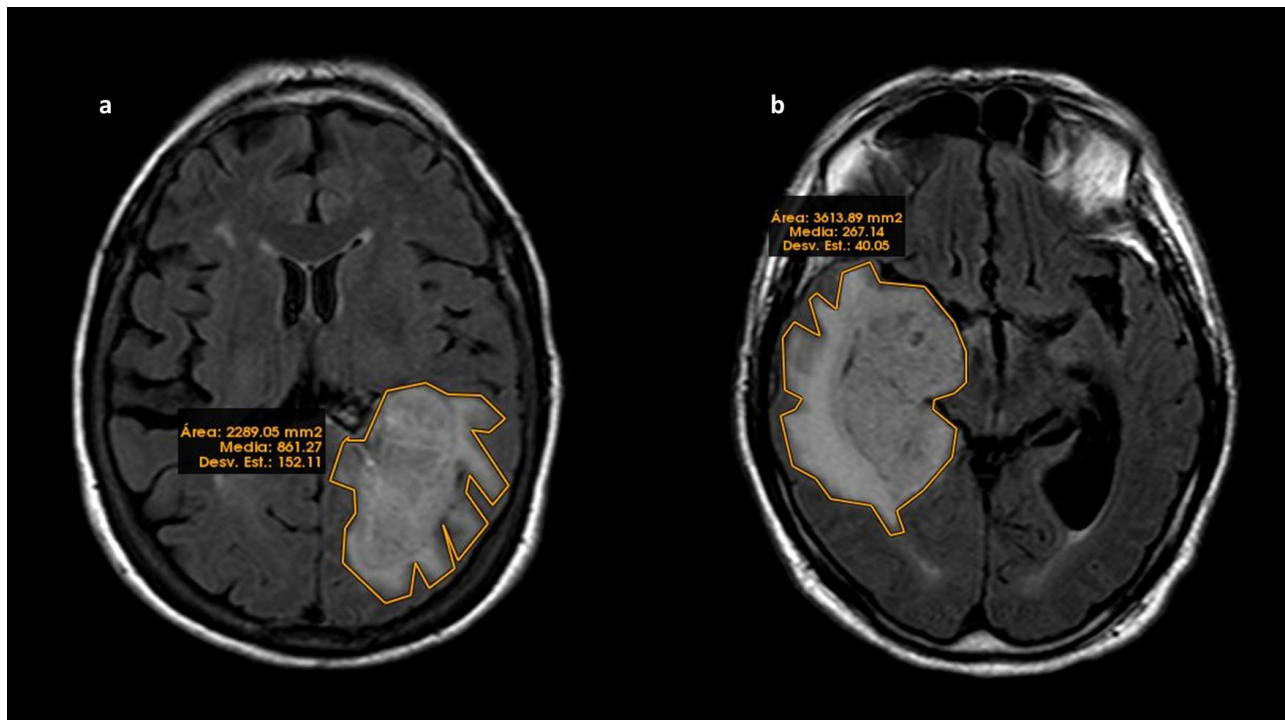


Figura 19. Determinació de l'àrea tumoral a la seqüència FLAIR en dos pacients diferents mitjançant regions d'interès (Elaboració pròpia).

- **Proporció de necrosi [%]**. La necrosi es va definir com part de LNCC, continguda per un anell de realçament mural. Presentava hiperintensitat en T2, hipointensitat en T1 i, freqüentment, àrees d'hemorràgia al seu interior. Es van considerar tots els talls i es va categoritzar com absent, < 5%, 6-33%, 34-67% o 68-95% (Figura 20).

- **Component quístic [absent, present]**. Es va definir com a regions ben definides, nodulars, normalment excèntriques, que mostraven hipointensitat en seqüències T1 i franca hiperintensitat en T2/FLAIR. Habitualment, amb paret fina, regular i absent de realçament postcontrast (Figura 21).

- **Unifocalitat [present, absent]**. Lesió tumoral única.

- **Multifocalitat [absent, present]**. Es va considerar davant la presència d'una segona lesió tumoral, distant de la lesió dominant, localitzada en una regió cerebral comunicada mitjançant diferents

tractes de substància blanca (com per exemple, el cos callós o la comissura blanca anterior) amb la pròpia lesió dominant.

- **Multicentralitat** [absent, present]. Presència de dues o més lesions distants a la lesió dominant que, a diferència del concepte de multifocalitat lesional, no mostraven una connexió explicable a través de vies de disseminació conegudes (Figura 8).

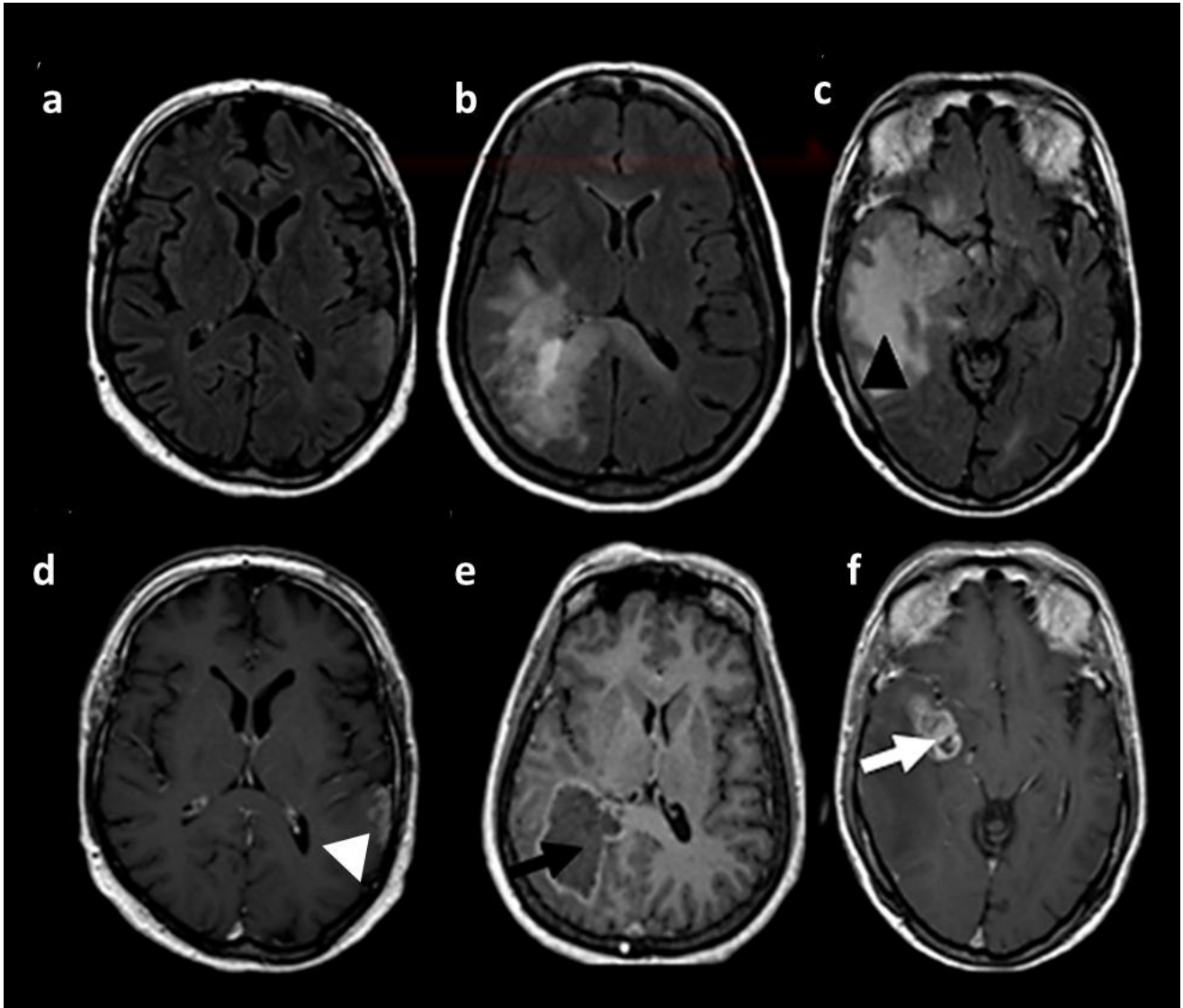


Figura 20. Proporció de LCC i LNCC. (a,b,c) Seqüències FLAIR, (a,d,e,f) seqüències T1-Gd. (a,d) Aquesta tumoració a lòbul parietal esquerre mostra una proporció de LCC del 68-95% (cap de fletxa blanc), mentre que la proporció de necrosi i de LNCC s'interpretaren, ambdues, < 5%. (b,e) En el segon cas, s'observa una lesió amb una proporció de necrosi del 68-95% (fletxa negra) i una captació de contrast fina i perifèrica amb una proporció < 5%. La LNCC és del 34-67%. (c,f) En aquest pacient, l'edema representa el 34-67% (cap de fletxa negra) i la LCC del 34-67% (fletxa blanca). Per a comptabilitzar les proporcions lesionals s'analitzen la totalitat de seccions contingudes a l'estudi RM (no incloses) (*Elaboració pròpia*).

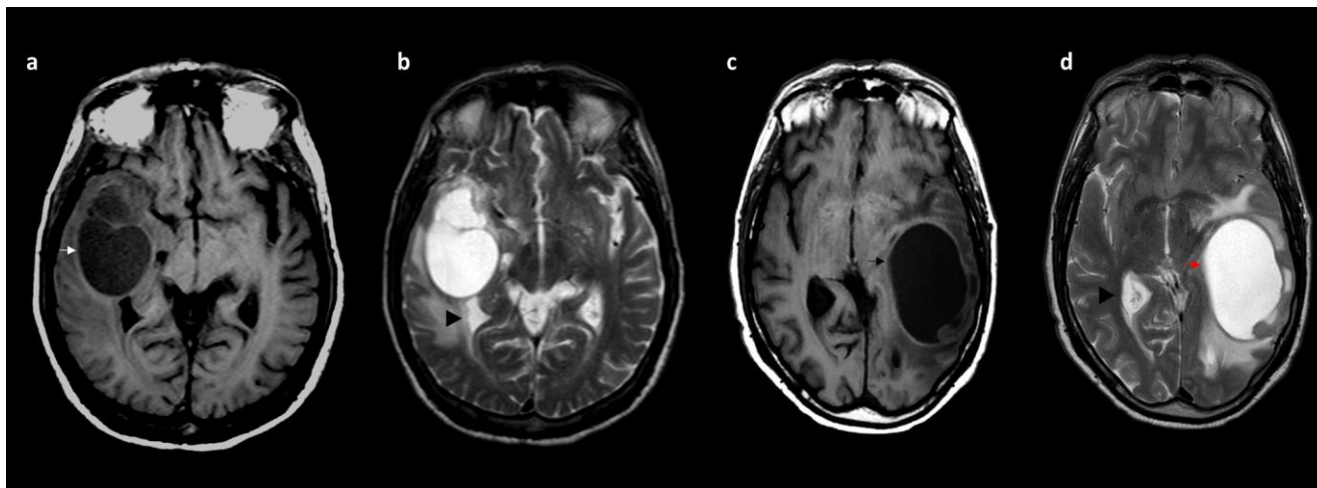


Figura 21. Component quístic lesional. (a,c) Seqüències T1, (b,d) seqüències T2-GE. Es presenten dos casos de GB (a i b; c i d) amb franc component quístic associat, mostrant una senyal de ressonància hipointensa en seqüències T1 i hiperintensa en seqüències T2 (fletxes). La hiperintensitat del contingut quístic pot ser superior a la senyal que presenta el líquid cefaloraquídi (cap de fletxa negra) (*Elaboració pròpia*).

- **Patró en FLAIR/T1** [expansiu, mixt, infiltratiu]. Si l'extensió de l'alteració de senyal en T1 era aproximadament la mateixa que l'alteració de senyal en la seqüència FLAIR, es va classificar com a lesió expansiva. Al seu torn, si l'extensió era moderadament menor en T1 respecte en FLAIR, es va definir com a lesió mixta, i si per contra, l'alteració de senyal era mínima o inexistent en seqüències T1 en relació a FLAIR es va classificar com a lesió infiltrativa (Figura 22).

- **Gruix de realçament marginal** [fi, gruixut, sòlid]. Si la captació anular presentava àrees amb un gruix < 3 mm es va classificar com fi; en cas d'engruiximents ≥ 3 mm es va classificar com gruixut, i si finalment, la totalitat realçava, el tumor es categoritzà com a tumor sòlid (Figura 23).

- **Definició marginal de la LCC** [precisa, imprecisa].

- **Definició marginal de la LNCC** [precisa, imprecisa].

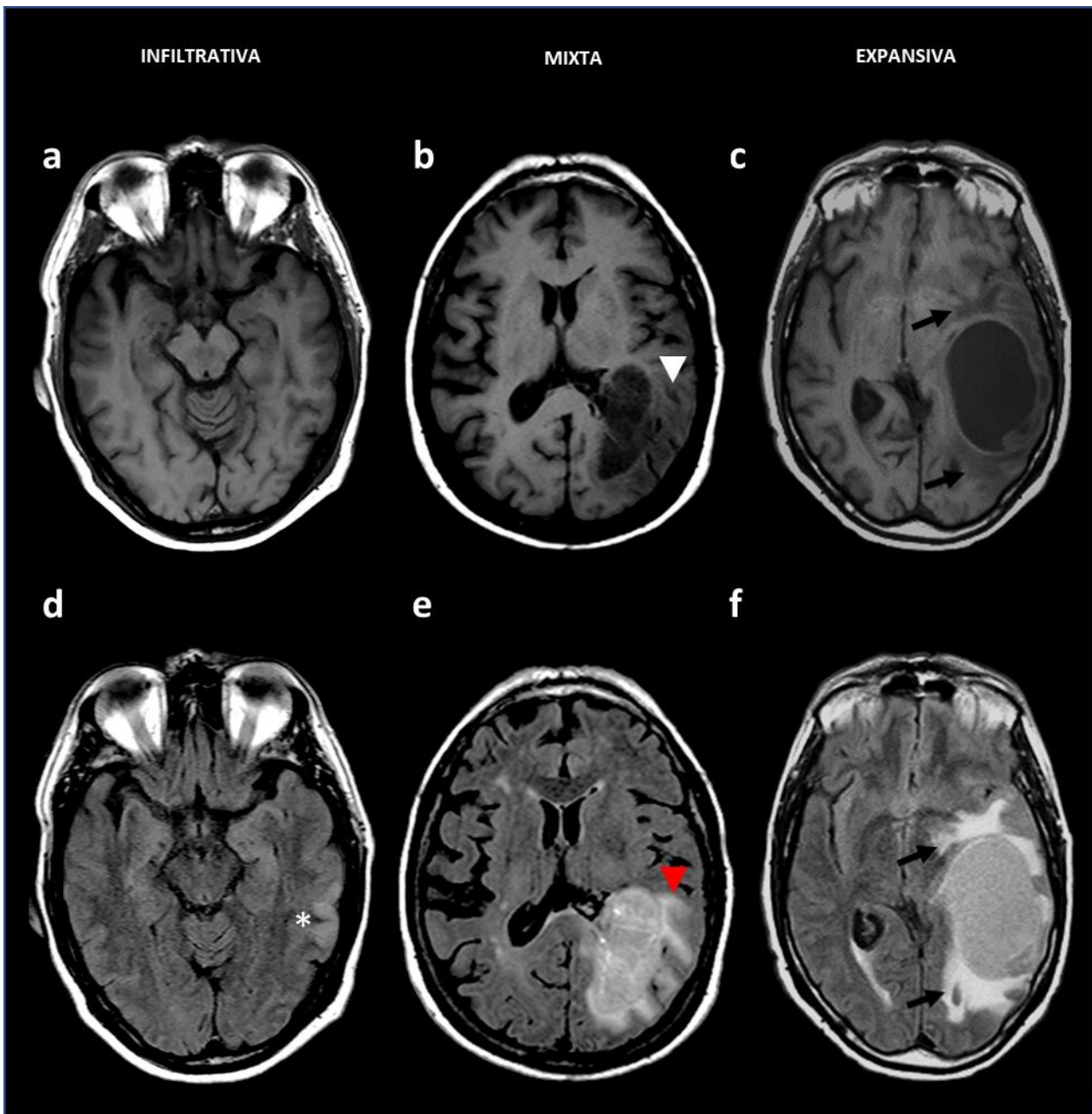


Figura 22. Relació FLAIR/T1 per a definir el patró de creixement lesional. (a,b,c) Seqüències potenciades en T1, (d,e,f) seqüències potenciades FLAIR. La lesió infiltrativa no mostra alteració de senyal significativa en T1, però sí hiperintensitat de senyal en FLAIR (asterisc). La lesió mixta presenta un focus d'hipointensitat en T1 (cap de fletxa blanca), de menor extensió que l'àrea d'hiperintensitat en FLAIR (cap de fletxa vermella). La lesió amb patró expansiu mostra una àrea de hipointensitat en T1, similar a l'extensió que la hiperintensitat present en FLAIR (fletxes negres) (*Elaboració pròpia*).

- **Proporció d'edema [%].** L'edema vasogènic circunda la LCC i mostra un lleuger increment en la hiperintensitat respecte al component de LNCC. Es va categoritzar com absent, < 5%, 6-33%, 34-67% o 68-95%, avaluades totes les seccions (Figura 20).

- **Hemorràgia intratumoral** [absent, present]. El component hemorràgic intratumoral es mostra, habitualment, com a focus d'hiperintensitat en seqüències potenciades en T1 i d'hipo/isointensitat en seqüències T2. Les seqüències T2-GE són les més útils per a descartar focus hemorràgics, donada la franca hipointensitat dels mateixos, atribuïble al fenomen de susceptibilitat magnètica derivada dels productes de degradació de l'hemoglobulina (Figura 24).

- **Difusivitat en la LCC** [restringida, facilitada, mixta, indeterminada]. La restricció a la difusivitat de les molècules d'aigua es va definir com àrees d'hiperintensitat en la seqüència b1000, que es corresponia amb una hipointensitat franca en els mapes ADC. Si coexistien en proporció similar, àrees de restricció amb d'altres àrees de difusió facilitada (comportament invers al descrit, és a dir, àrees d'hipointensitat en b1000 i hiperintensitat en mapa ADC) la lesió es classificava com a mixta. Els casos que presentaren incertesa en la seva caracterització es classificaren com indeterminats (Figura 10).

- **Invasió pial**. Es va definir com a realçament de la meninge en contacte amb el tumor (Figura 25).

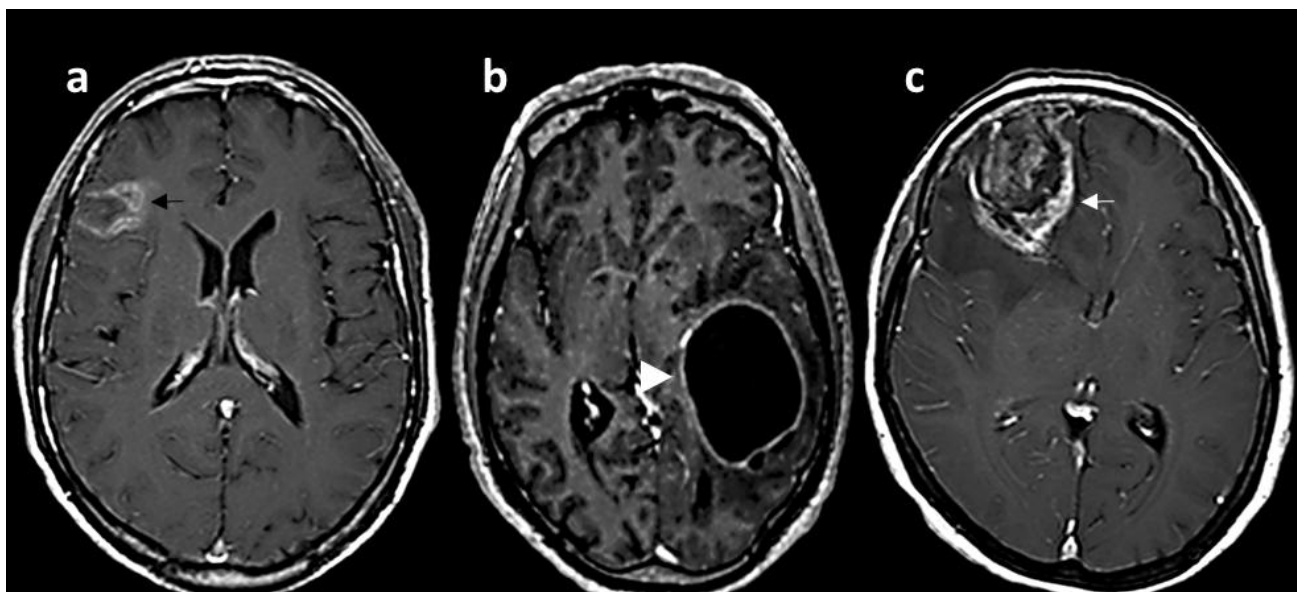


Figura 23. Gruix de realçament marginal. Es mostren tres exemples de captació de contrast: sòlid (fletxa negra), fina (cap de fletxa) i gruixuda (fletxa blanca) (*Elaboració pròpia*).

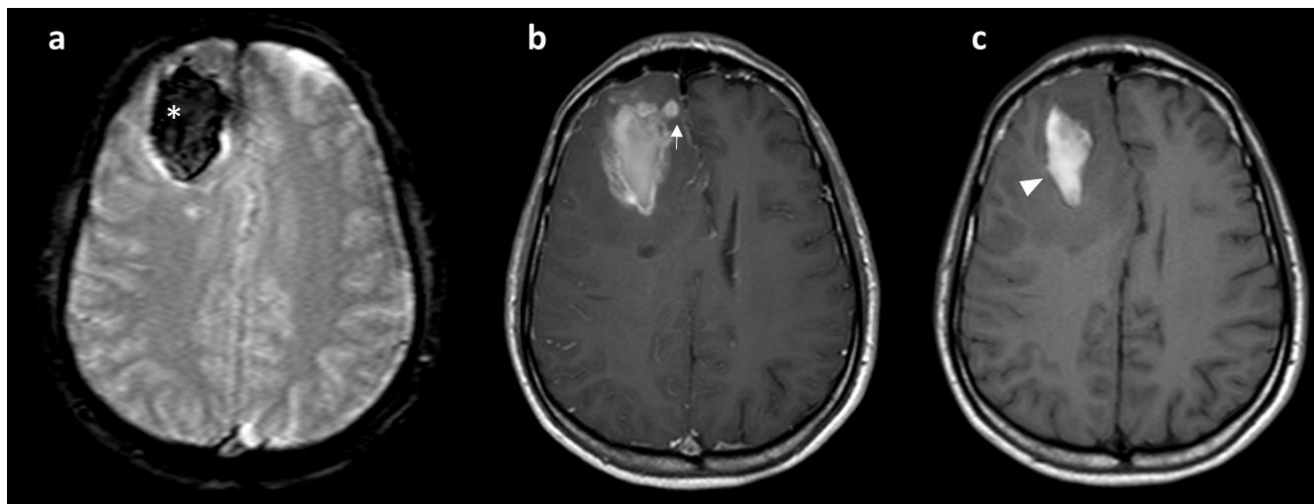


Figura 24. Contingut hemorràgic intratumoral. (a) Seqüència potenciada en T2-GE, (b) seqüència T1-Gd i (c) T1. S'aprecia una lesió frontal dreta amb una àrea central hiperintensa en T1 (cap de fletxa blanca), marcadament hipointensa al T2-GE (asterisc blanc), suggestiu d'hemorràgia al interior de l'àrea necròtica. Per a diferenciar el fenomen hemorràgic de la LCC, ambdós hiperintensos en seqüències T1 i T1-Gd, es comparen ambdues seqüències. Perquè es tracti de LCC (fletxa blanca) s'observarà realçament hiperintens en T1-Gd que es correspondrà a iso/hipointensitat en T1 a la mateixa localització (*Elaboració pròpia*).

- **Invasió ependimària** [absent, present]. Presència de realçament d'estructures ependimàries, a nivell ventricular, on es demostrava contacte amb el propi tumor, o bé alteració de la senyal del sistema ventricular adjacent al tumor (Figura 26).
- **Invasió cortical** [absent, present]. Presència de component tumoral, tant LCC com LNCC, que envaïa la superfície cortical cerebral i no permetia diferenciar-la de la resta de tumor.
- **Invasió de substància blanca** [absent, càpsula interna, cos callós, tronc encefàlic o combinacions]. Es va valorar si el component tumoral, LCC i LNCC, afectava la substància blanca.
- **Component de LNCC que creua la línia mitja** [absent, present]. Es va determinar si el component de LNCC s'estenia a ambdós hemisferis. Es varen excloure els casos en els que coexistia una herniació subfalcina.
- **Component de LCC que creua la línia mitja** [absent, present]. Idem a anterior, aplicat a la LCC.
- **Lesions satèl·lits** [absent, present]. Es valoraren focus de realçament no contigus a la LCC dominant, englobats a l'àrea de LNCC.

- **Remodelació de la calota** [absent, present]. Es varen valorar focus d'erosió òssia a nivell de la calota cranial.

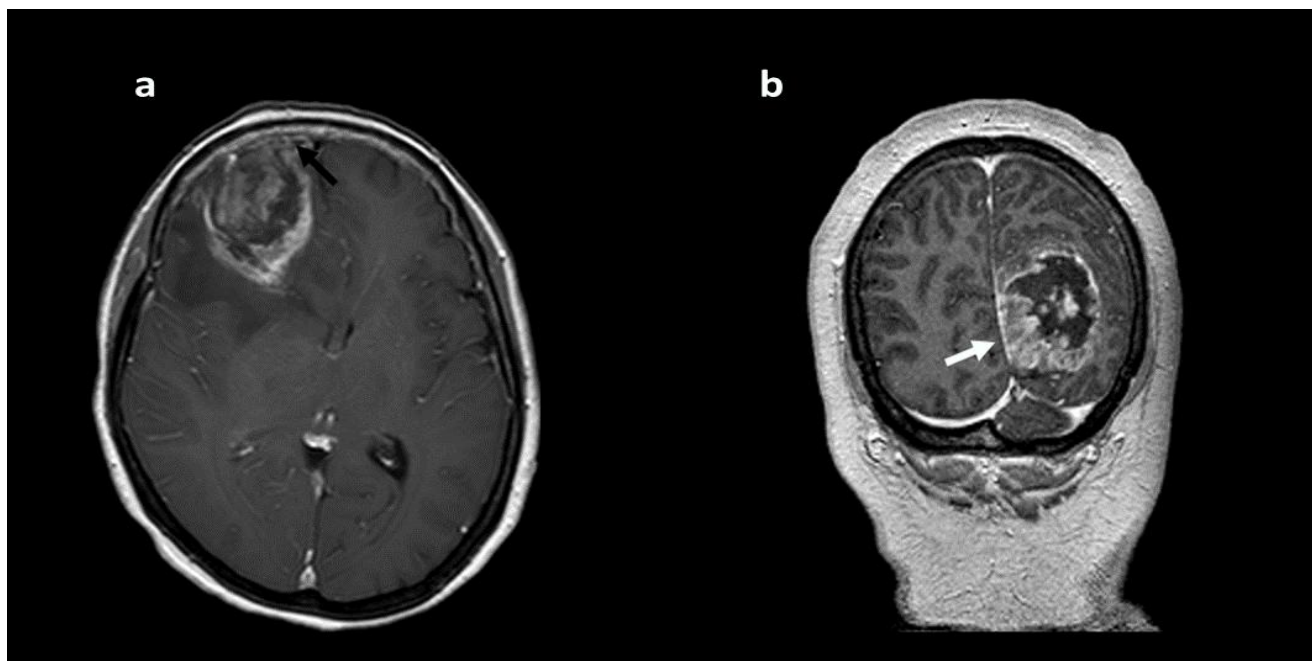


Figura 25. Exemples d'invasió pial. (a,b) Seqüències T1-Gd. (a) S'observa un GB que mostra extensió leptomeníngea frontal dreta (fletxa negra). (b) Aquest pacient presenta intens realçament i engruïment de la porció inferior de la falç interhemisfèrica, que presenta contacte amb un GB localitzat a nivell occipital esquerre (fletxa blanca) (*Elaboració pròpia*).

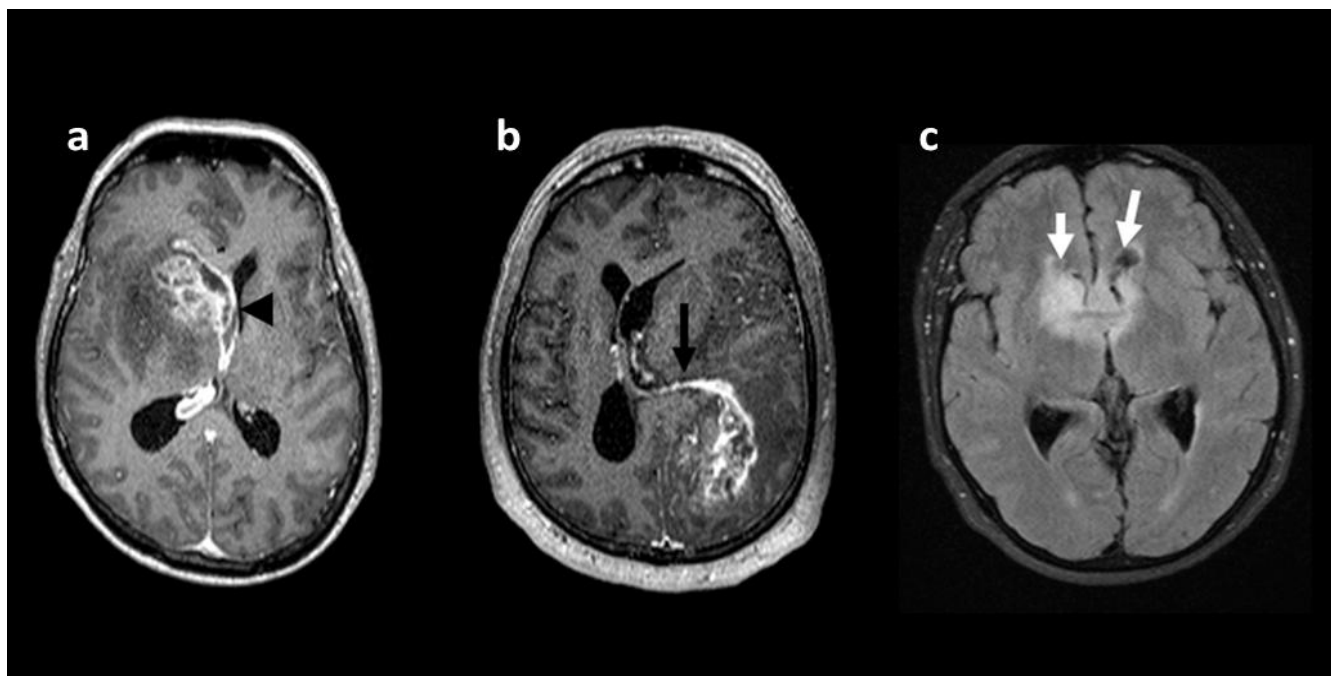


Figura 26. Exemples d'invasió ependimària. (a, b) Seqüències T1-Gd, (c) seqüència FLAIR. (a) S'observa realçament del sistema ventricular, en contacte amb un GB frontal dret (cap de fletxa negra). (b) En aquest cas, s'aprecia un realçament del sistema ventricular (fletxa negra), que s'esten per la banya occipital esquerra. (c) GB transcallós que presenta àrees d'hiperintensitat a la seqüència FLAIR amb component infiltratiu a ambdues banyes ventriculars frontals (fletxes blanques) (*Elaboració pròpia*).

3.4.2.3 Variables quantitatives

Per tal de poder aplicar les tècniques de postprocés i obtenir, d'aquesta manera, el càlcul de les diferents variables quantitatives que s'exposen en aquesta tesi, tots els estudis es van transferir a una estació de treball on s'utilitzà la plataforma d'anàlisi Olea Sphere versió 3.0. (Olea Medical; La Ciotat, France).

Primerament, es va realitzar un corre registre d'imatges per tal de poder computar diferents paràmetres en regions anatòmiques idèntiques (Figura 27). A continuació, es va realitzar la segmentació dels diferents volums de interès (VOI) per a quantificar els diferents components tumorals: LCC, LNCC, volum total del tumor (inclou la LCC i la LNCC) i necrosi (derivat de la substracció dels components LCC i LNCC del volum tumoral total) (Figura 27).

La LNCC es va definir com a l'àrea d'hiperintensitat a la seqüència FLAIR, que circunda la LCC, i que sovint s'associa a efecte de massa i a distorsió de l'arquitectura del parènquima cerebral amb pèrdua de la diferenciació substància grisa i blanca.

Per tal de realitzar els càlculs necessaris per a obtenir les dades paramètriques de perfusió i caracteritzar el teixit tumoral, cal conèixer com és el flux sanguini del vas que subministra el contrast (*arterial input function, AIF*). El coneixement de l'AIF és crític per al procés matemàtic que obtindrà els paràmetres del teixit a partir de l'evolució de senyal en les imatges de perfusió. Així doncs, un cop efectuada la correcció del pas de contrast del component intravascular a l'extravascular, es va aplicar una anàlisi de deconvolució de la concentració de contrast, en un arteriola cerebral, durant el pas del propi bolus de contrast, mitjançant la tècnica descrita prèviament per Weisskoff i Boxerman (172).

Les VOIs segmentades corresponents a la LCC i LNCC es varen superposar, de forma semiautomàtica, als mapes postprocessats de perfusió i difusió. D'aquesta manera, es van obtenir els valors mitjos per al conjunt de vòxels englobats en cadascuna de les VOIs (Figura 28). S'avaluaren els valors d'ADC, TTP, DMT, rCBV, K_2 , MTT i rCBF.

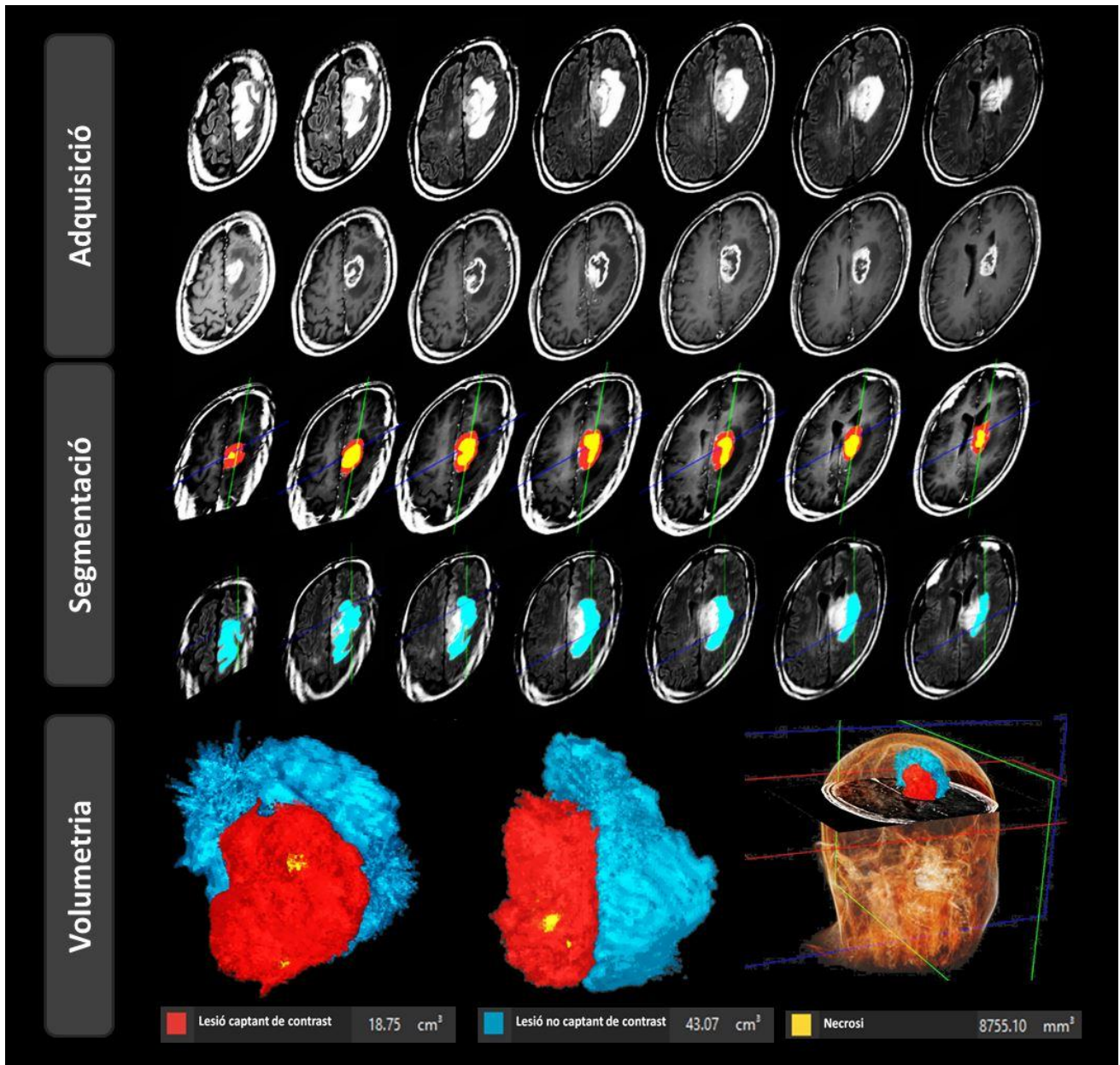


Figura 27. Càlcul de les VOIs lesionals. Per a l'obtenció de les variables volumètriques, es requereix una acurada delimitació en totes les seqüències axials que inclouen el tumor, mitjançant un mètode de processat d'imatge anomenat segmentació (Elaboració pròpia).

Resulta especialment important destacar que a diferència de l'anàlisi de determinades regions d'interès (ROI) en dos eixos de l'espai, per tal d'analitzar topografies concretes i limitades del tumor, l'anàlisi volumètric, com el que es planteja en aquesta tesi, permet valorar de forma holística i precisa la totalitat de l'extensió dels diferents components que conformen el tumor.

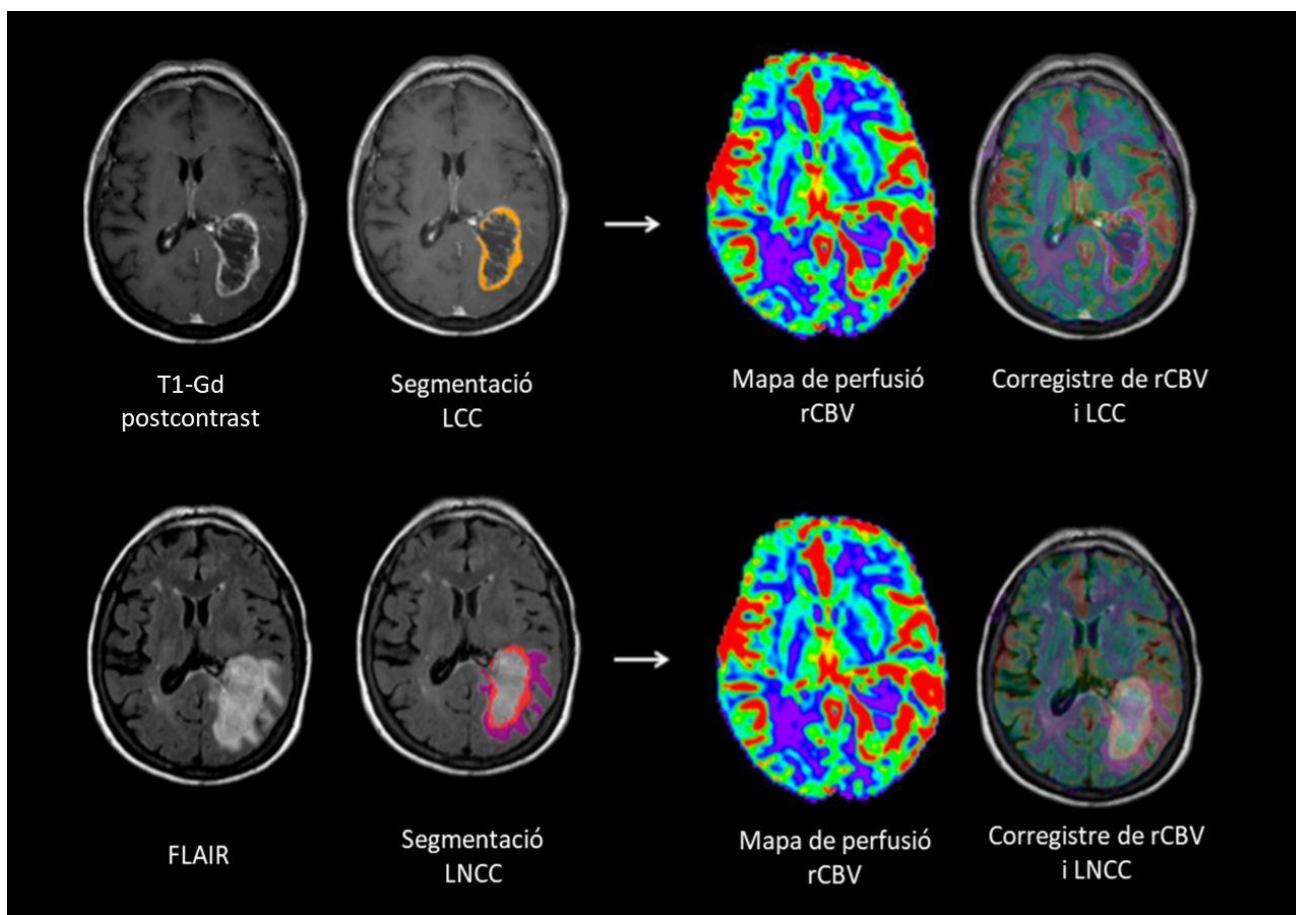


Figura 28. Segmentació, correcció i VOIs a les seqüències PWI. La segmentació lesional mitjançant VOIs es va realitzar en base a les seqüències T1-Gd i FLAIR, pels components de LCC i LNCC, respectivament. Per tal d'obtenir la parametrització resultant dels mapes de PWI i DWI, es va realitzar un correcció d'aquests components lesionals segmentats. El correcció en els mapes de DWI no es mostra en aquesta representació. Adaptada de la referència (173).

3.5 Anàlisi estadística

Es va realitzar una primera anàlisi descriptiva de variables clíniques i d'imatge, tant qualitativa com quantitativa de la RM prèvia al diagnòstic histològic. Es van descriure les variables clíniques, d'imatge i de tractament per a la totalitat de la mostra, cohort de pacients amb SG < 1 any, cohort de pacients amb SG \geq 1 any, cohort de pacients amb SLLP < 6 mesos i cohort de pacients amb SLLP \geq 6 mesos.

Les variables quantitatives es van expressar amb mitjanes i desviació estàndar. Pel que fa a les variables qualitatives, es van expressar com a freqüències i percentatges. Es va assumir una distribució normal de la majoria de variables donada la mida de la mostra. Un cop identificades les variables quantitatives associades a la supervivència, es calcularen els punts de tall que

discriminaven amb més potència la SG i SLLP mitjançant corbes de ROC. Aquests valors es van determinar com els que millor maximitzaven la suma de sensibilitat i especificitat.

Per tal de identificar possibles diferències entre variables qualitatives dicotòmiques en relació a la supervivència, es va aplicar la proba t-Student, així com el test de Levene per a compliment d'homogeneïtat de variàncies. Per a identificar diferències entre variables qualitatives ordinals i la supervivència es va aplicar la proba ANOVA. Al seu torn, davant inhomogeneïtat de variàncies es va aplicar el test corrector de Welsch.

Un cop finalitzat l'anàlisi univariant, es va realitzar una modelització bivariant i multivariant per tal de identificar un panell de BI-RM en l'estudi prequirúrgic amb valor pronòstic, en termes de SLLP i SG.

Finalment, es va realitzar una estimació no paramètrica de la funció de la supervivència a través de l'estimador de la prova de Kaplan-Meier. En tots els contrastos realitzats, el nivell de significació estadística utilitzat fou un 'p-valor' ≤ 0.05 . El programari estadístic utilitzat per a realitzar tots aquests anàlisis fou Minitab versió 16.1.1 (Minitab Inc, State College, PA, USA).

Capítol 4:

Resultats

4.1 Anàlisi descriptiva

4.1.1 Característiques generals de la mostra

Aquest estudi va incloure un total de 97 pacients avaluats entre el 10 d'abril del 2014 i el 2 de desembre del 2016 a l'Hospital Dr Josep Trueta de Girona. La mostra estava constituïda per 38 dones i 59 homes, amb una mitja d'edat propera als 60 (± 14) anys. El 71% dels pacients tenia una edat ≥ 65 anys. El 55.67% dels pacients foren tractats seguint el protocol estàndar Stupp (Taula 9). La resta de pacients reberen altres tractaments, entre els que es van incloure radioteràpia, radioteràpia i quimioteràpia secuencial, quimioteràpia, tractament pal·liatiu o altres combinacions. La SLLP i SG mitjanes del total de la mostra foren de 8 (± 12.64) mesos i 13.63 (± 15.58) mesos, respectivament.

Taula 9. Característiques generals de la mostra.

Variables	n = 97 (mitjana;DE)
Edat [anys]	60; 14
Gènere femení (n, %)	38; 39.18%
KPS basal ≥ 60 (n, %)	79; 81.44%
Teràpia estàndar (n, %)	54; 55.67%
SLLP [mesos]	8.01; 12.64
SG [mesos]	13.63; 15.58

4.1.2 Descripció de les variables qualitatives de RM

La Taula 10 il·lustra les variables qualitatives avaluades en els estudis de RM mitjançant l'aplicació de l'escala VASARI. Globalment, els tumors es localitzaren similitudament a ambdós hemisferis (43.3% vs 45.4%, dret i esquerre, respectivament). El lòbul més afectat fou el frontal (33%). L'àrea eloqüent més afectada fou la motora (39.2%). La càpsula interna va mostrar afectació en gairebé un 25% dels casos.

Pel que fa al comportament invasiu, l'extensió tumoral a l'hemisferi contralateral es va demostrar en un 35.4% vinculat a la LNCC i en un 21.9% per la LCC. Un 65.6% dels pacients presentaren criteris d'invasió ependimària. El 21.9 % dels tumors foren multifocals i un 3.1%, multicèntrics. Es van identificar lesions satèl·lit en un 30% dels casos.

Els tumors mostraren diferents patrons en relació a la proporció dels diferents components lesionals. En aquest sentit, les categories majoritàries van ser una proporció de LCC <5 % (38.1% dels casos) respecte al component necròtic i LNCC, un 6-33% de necrosi (37.8% dels casos) en relació a la LCC i LNCC, així com un 68-95% de LNCC (40.2% dels casos) respecte la resta. Es presenten àrees quístiques i focus hemorràgics en un 20.8% i 68.8%, respectivament.

D'altra banda, es va comprovar un realçament tumoral intens i una captació marginal ben definida, en la pràctica totalitat de les lesions avaluades. Aproximadament la meitat dels GBs presentaven un gruix mural > 3 mm.

Finalment, es va objectivar un patró T1/FLAIR infiltratiu en el 64.9% dels tumors. Gairebé la meitat de les lesions va mostrar un comportament restrictiu en els mapes de difusió.

Taula 10. Descripció de les variables qualitatives de RM.

Variables qualitatives (n; %)	n = 97 (mitjana; %)
<i>Epicentre lesional</i>	
Frontal	32; 33%
Temporal	20; 20.6%
Parietal	18; 18.6%
Occipital	4; 4.1%
Cos callós	9; 9.3%
Altres	14; 14,4%
<i>Lateralitat hemisfèrica lesional</i>	
Dret	42; 43.3%
Esquerre	44; 45.4%
Cos Callós	8; 8.25%
Bilateral	3; 3.1%
<i>Àrees corticals eloqüents involucrades</i>	
Llenguatge motor	2; 2.1%
Llenguatge receptiu	6; 6.2%
Motor	38; 39.2%
Visió	7; 7.2%
Motor i llenguatge motor	12; 12.4%
Motor i llenguatge receptiu	2; 2.1%
Motor, llenguatge motor i llenguatge receptiu	6; 6.2%
Visió i motor	2; 2.1%
Motor, llenguatge motor i llenguatge receptiu i visió	4; 4.2%
Altres	11; 11.3
No aplicable	7; 7.2%
<i>Grau realçament, marcat</i>	
Absent	2; 2.1%
Lleu	4; 4.1%
Intens	91; 93.8%
<i>Proporció LCC</i>	
Absent	0; 0%
< 5%	42; 43.3%
6-33%	33; 34.0%
34-67%	14; 14.4%
68-95%	8; 8.3
<i>Proporció LNCC</i>	
< 5%	3; 3.4%
6-33%	14; 14.4%
34-67%	37; 38.1%
68-95%	39; 40.2%
> 95%	4; 4.1%
<i>Proporció de necrosi</i>	
Absent	11; 10.7%
< 5%	23; 22.3%
6-33%	39; 37.8%
34-67%	12; 11.6%
68-95%	6; 5.8%
>95%	6; 5.8%
<i>Unifocalitat</i>	72; 75%

<i>Multifocalitat</i>	22; 21.9%
<i>Multicentricitat</i>	3; 3.1%
<i>Difusivitat LCC</i>	
Grau indeterminat	5; 5.1%
Facilitada	17; 17.5%
Mixta	25; 25.7%
Restringida	50; 51.5%
<i>Invasió pial</i>	55; 57.3%
<i>Invasió ependimària</i>	63; 65.6%
<i>Afectació cortical</i>	86; 89.6%
<i>Remodelació calota</i>	1; 1%
<i>Component quístic</i>	20; 20.8%
<i>Patró en T1/FLAIR</i>	
Expansiu	18; 18.5%
Mixt	16; 16.5%
Infiltratiu	63; 64.9%
<i>Gruix marginal realçament</i>	
Fi (< 3mm)	41; 42.2%
Gruixut (> 3mm)	48; 49.4%
Sòlid	8; 8.3%
<i>Definició marginal LCC</i>	
Precisa	92; 94.8%
Imprecisa	4; 4.1%
No aplicable	1; 1%
<i>Definició marginal LNCC</i>	
Precisa	84; 86.5%
Imprecisa	12; 12.4%
No aplicable	1; 1%
<i>Proporció edema</i>	
Absent	3; 3,1%
< 5%	7; 7.2%
6-33%	30; 30.9%
34-67%	42; 43.3%
68-95%	15; 15.4%
<i>Hemorràgia intratumoral</i>	66; 68.8%
<i>Invasió substància blanca</i>	
Càpsula interna	24; 24.7%
Càpsula interna i tronc encefàlic	4; 4.1%
Cos callós	8; 8.2%
Cos callós, càpsula interna i tronc encefàlic	10; 10.3%
Cos callós, càpsula interna	14; 14.4%
Absència d'invasió de principals feixos de substància blanca	37; 38.1
<i>LNCC que creua línia mitja</i>	34; 35.4%
<i>LCC que creua la línia mitja</i>	21; 21.9%
<i>Lesions satèl·lit</i>	29; 30.2%

4.1.3 Descripció de les variables quantitatives de RM

La Taula 11 abassega les quantificacions derivades de l'anàlisi d'imatge mitjançant tècniques de postprocés. S'inclou la paramètrica relacionada amb la volumetria lesional, és a dir, per a cadascun dels volums corresponents a LCC i LNCC.

Taula 11. Descripció de les variables quantitatives de RM.

Variable	n=97 (mitjana;DE)
Diàmetre llarg FLAIR [mm]	64.98; 23.59
Diàmetre curt FLAIR [mm]	46.38; 16.96
Àrea [mm ²]	2419.87; 1345.13
Volum LCC [cc]	20.39; 19.00
Volum LNCC [cc]	50.37; 32.55
Volum necrosis [cc]	20.16; 21.78
Volum tumoral total [cc]	40.67; 32.95
ADC _{LCC} [mm ² s ⁻¹ x10 ⁻³]	1.30; 1.16
ADC _{LNCC} [mm ² s ⁻¹ x10 ⁻³]	1.41; 1.09
TTP _{LCC} [s]	25.83; 8.66
TTP _{LNCC} [s]	25.84; 7.12
DMT _{LCC} [s]	-0.22; 0.75
DMT _{LNCC} [s]	-0.12; 0.57
rCBV _{LCC}	5.05; 2.67
rCBV _{LNCC}	2.08; 1.18
K ₂ _{LCC}	-68.02; 165.35
K ₂ _{LNCC}	-53.82; 61.23
MTT _{LCC} [s]	4.59; 1.55
MTT _{LNCC} [s]	6.06; 2.23
rCBF _{LCC}	12.23; 3.75
rCBF _{LNCC}	5.75; 3.02

4.2 Anàlisi de supervivència

4.2.1 Anàlisi univariant de supervivència per a variables clíniques i terapèutiques

L'anàlisi univariant va demostrar una coincidència en determinades variables discriminants, tant en termes de SG com de SLLP. D'aquesta manera, doncs, els pacients amb supervivència més curta, és a dir, aquells als quals es documentà una SLLP < 6 mesos o bé una SG < 1 any, es caracteritzaren per ser d'edat més senil, tenir un índex de KPS baix al diagnòstic o bé no haver rebut teràpia estàndar (Taula 12).

Pel que fa a les dades de supervivència, els pacients amb SLLP < 6 mesos presentaren una progressió de la malaltia amb una mitjana de 3.45 (± 2.11) mesos, mentre que per la cohort amb SLLP > 6 mesos, l'evolució de la malaltia va succeir als 17.27 (± 17.68) mesos, amb diferències estadísticament significatives ($p < 0.001$). D'altra banda, la SG mitjana fins als 12 mesos fou de 5.49 (± 3.32) mesos, respecte els 26.84 (± 18.42) mesos que es va observar en els pacients amb una SG superior a l'any.

Taula 12. Anàlisi univariant de les variables clíniques i de tractament en la predicció de SLLP i SG.

	SLLP			SG		
	<6 mesos (n=65; 67%)	≥6 mesos (n=32; 33%)	p-valor	<1 any (n=60; 61.86%)	≥1 any (n=37; 38.14%)	p-valor
Edat (mitjana; SD)	61.98; 13.49	55; 13.38	0.017	63.27; 12.05	53.86; 14.57	<0.001
Gènere femení (n; %)	26; 68.4%	12; 31.6%	0.813	25; 65.8%	13; 34.2%	0.521
KPS basal ≥ 60 (n; %)	47; 59.5%	32; 40.5%	<0.001	45; 57%	34; 43%	0.038
Teràpia estàndar (n; %)	24; 44.4%	30; 55.6%	<0.001	20; 37%	34; 63%	<0.001
SLLP [mesos] (mitjana; SD)	3.45; 2.11	17.27; 17.68	<0.001	3.16; 2.53	15.86; 17.70	<0.001
SG [mesos] (mitjana; SD)	7.91; 8.21	25.25; 20.12	<0.001	5.49; 3.32	26.84; 18.42	<0.001

4.2.2 Anàlisi univariant de supervivència per a variables qualitatives de RM

En la línia de l'anàlisi previ, també es varen identificar un conjunt de variables discriminants comunes, tant per a SG com per a SLLP (Taula 13). Aquestes variables foren:

- Invasió ependimària: 76,2% per SLLP < 6 mesos vs. 23,8% per SLLP ≥ 6 mesos; 74.6% per SG < 1 any vs. 25,4% per SG ≥ 1 any.
- Proporció de LCC: les supervivències foren més curtes en pacients que presentaven índexs mitjos de 6-33% de LCC respecte la totalitat de tumor (81.8% en SLLP < 6 mesos; 78.8% per SG < 1 any) i patró gruixut de realçament marginal (72.9% per SLLP < 6 mesos; 81.1%, per SG < 1 any).
- El gruix de realçament marginal

L'afectació de la càpsula interna va mostrar una tendència a intervals més curts de SLLP ($p=0.068$). Addicionalment, l'afectació cortical eloqüent (sobretot motora, visual i vinculada amb el llenguatge receptiu), la proporció de LNCC i la presència de lesions satèl·lit, s'associaren únicament a SG (Taula 13).

Taula 13. Anàlisi univariant de les variables qualitatives en la predicció de SLLP i SG.

Variable (n; %)	SLLP			SG		
	<6 mesos (n=65; 67%)	≥6 mesos (n=32; 33%)	p-valor	<1 any (n=60; 61.9%)	≥1 any (n=37; 38.1%)	p-valor
Epicentre lesional						
Frontal	22; 68.8%	10; 31.2%	0.233*	17; 52.1%	15; 57.9%	0.10*
Temporal	13; 65%	7; 35%		12; 60%	8; 40%	
Parietal	8; 44.4%	10; 65.6%		9; 50%	9; 50%	
Occipital	3; 75%	1; 25%		3; 75%	1; 25%	
Cos callós	7; 77.7%	2; 22.3%		9; 100%	0; 0%	
Altres	12; 85.7%	2; 14.3%		10; 71.4%	4; 28.6%	
Lateralitat hemisfèrica lesional						
Dret	28; 66.7%	14; 33.3%	0.777*	25; 59.5%	17; 40.5%	0.07*
Esquerre	28; 63.6%	16; 36.4%		26; 59.1%	18; 40.9%	
Cos Callós	6; 67%	3; 33%		9; 100%	0; 0%	

Bilateral	3; 100%	0; 0%		1; 33.3%	2; 66.7%	
Afectació cortical eloqüent						
Llenguatge motor	1; 50%	1; 50%	0.947*	0; 0%	2; 100%	0.016*
Llenguatge receptiu	4; 66.7%	2; 33.3%		2; 33.3%	4; 66.7%	
Motor	23; 60.5%	15; 39.5%		21; 55.3%	17; 44.7%	
Visió	5; 71.4%	2; 28.6%		7; 100%	0; 0%	
No aplicable	5; 71.4%	2; 28.6%		4; 57.1%	3; 42.9%	
Motor i llenguatge motor	9; 75%	3; 25%		5; 41.7%	7; 58.3%	
Motor i llenguatge receptiu	1; 50%	1; 50%		2; 100%	0; 0%	
Motor i llenguatge motor i llenguatge receptiu	5; 83.3%	1; 16.7%		6; 100%	0; 0%	
Visió i motor	2; 100%	0; 0%		2; 100%	0; 0%	
Motor i llenguatge motor i llenguatge receptiu i visió	2; 50%	2; 50%		2; 50%	2; 50%	
Altres	8; 72.7%	3; 27.3%		9; 81.8	2; 18.2	
Grau realçament, marcat (n; %)						
Absent	2; 100%	0; 0%	0.639*	2; 100%	0; 0%	0.527*
Lleu	2; 50%	2; 50%		2; 50%	2; 50%	
Intens	61; 67%	30; 33%		56; 61.5%	35; 38.5%	
Proporció LCC						
< 5%	22; 52.4%	20; 47.6%	0.029*	18; 42.7%	24; 57.3%	0.005*
6-33%	27; 81.8%	6; 18.2%		26; 78.8%	7; 21.2%	
34-67%	11; 78.6%	3; 21.4%		10; 71.4%	4; 28.6%	
68-95%	5; 62.5	3; 37.5		6; 75%	2; 25%	
Proporció LNCC						
< 5%	2; 66.7%	1; 33.3%	0.110*	1; 33.3%	2; 66.7%	0.039*
6-33%	13; 92.8%	1; 7.2%		11; 78.6%	3; 21.4%	
34-67%	29; 78.4%	8; 21.6%		27; 73%	10; 27%	
68-95%	21; 76.9%	18; 23.1%		21; 53.8%	18; 46.2%	
> 95%	0; 0%	4; 100%		0; 0%	4; 100%	
Proporció de necrosi (n; %)						
Absent	7; 63.3%	4; 36.7%	0.142*	6; 54.5%	5; 45.4%	0.116*
< 5%	15; 65.2%	8; 34.8%		15; 65.2%	8; 34.8%	
6-33%	29; 74.3%	10; 25.7%		27; 69.2%	12; 30.8%	
34-67%	6; 50%	6; 50%		6; 50%	6; 50%	

68-95%	3; 50%	3; 50%		3; 50%	3; 50%	
>95%	5; 83.3%	1; 16.7%		3; 50%	3; 50%	
Unifocalitat (n; %)	46; 63.9%	26; 36.1%	0.744*	43; 59.7%	29; 41.1%	0.365*
Multifocalitat (n; %)	17; 80.1%	5; 19%		16; 76.1%	6; 23.8%	
Multicentricitat (n; %)	2; 66.7%	1; 33.3%		1; 33.3%	2; 66.7%	
Difusivitat LCC						
Grau indeterminat	4; 80%	1; 20%	0.613*	4; 80%	1; 20%	0.123*
Facilitada	12; 70.6%	5; 29.4%		11; 64.7%	6; 35.3%	
Mixta	19; 76%	6; 24%		20; 80%	5; 20%	
Restringida	30; 60%	20; 40%		25; 50%	25; 50%	
Invasió pial	37; 67.3%	18; 32.7%	0.916	32; 58.2%	23; 41.8%	0.310
Invasióependimària	48; 76.2%	15; 23.8%	0.013	47; 74.6%	16; 25.4%	<0.001
Afectació cortical	56; 65.1%	30; 34.9%	0.160*	51; 59.3%	35; 40.7%	0.083*
Remodelació calota (n; %)	1; 100%	0; 0%	1.000*	1; 100%	0; 0%	1.000*
Component quístic (n; %)	14; 70%	6; 30%	0.805	13; 65%	7; 35%	0.794
Patró en T1/FLAIR (n; %)						
Expansiu	13; 72.2%	5; 27.8%	0.833	9; 50%	9; 50%	0.454
Mixt	10; 62.5%	6; 37.5%		11; 68.8%	5; 31.2%	
Infiltratiu	42; 66.7%	21; 33.3%		40; 63.5%	23; 36.5%	
Gruix de realçament marginal						
Fi (< 3mm)	28; 68.3%	13; 31.7%	0.025*	20; 48.8%	21; 51.2%	0.003*
Gruixut (> 3mm)	35; 72.9%	13; 27.1%		39; 81.1%	9; 18.7%	
Sòlid	2; 25%	6; 75%		1; 12,5%	7; 77,5%	
Definició LCC						
No aplicable	1; 100%	0; 0%	0.724*	1; 100%	0; 0%	0.769*
Precisa	62; 67.4%	30; 22.6%		57; 62%	35; 38%	
Imprecisa	2; 50%	2; 50%		2; 50%	2; 50%	
Definició marginal LNCC						
No aplicable	1; 100%	0; 0%	0.828*	0; 0%	1; 100%	0.323*
Precisa	55; 65.5%	29; 34.5%		51; 60.7%	33; 39.3%	
Imprecisa	9; 75%	3; 25%		9; 75%	3; 25%	
Proporció edema						
Absent	2; 66.7%	1; 33.3%	0.072*	1; 33.3%	2; 66.7%	0.498*

< 5%	4; 57.1%	3; 42.9%		3; 42.8%	4; 57.2%	
6-33%	22; 73.3%	8; 26.7%		20; 66.7%	10; 33.3%	
34-67%	31; 73.8%	11; 26.2%		27; 64.2%	15; 25.8%	
68-95%	6; 40%	9; 60%		9; 60%	6; 40%	
Hemorràgia intratumoral	43; 65.2%	23; 34.8%	0.427	39; 59.1%	27; 40.9%	0.305
Invasió substància blanca						
Càpsula interna	18; 75%	6; 25%		16; 66.7%	8; 33.3%	
Càpsula interna i tronc encefàlic	3; 75%	1; 25%		3; 75%	1; 25%	
Cos callós	8; 100%	0; 0%		7; 87.5	1; 12.5	
Cos callós, càpsula interna i tronc encefàlic	8; 80%	2; 20%		6; 60%	4; 40%	
Cos callós, càpsula interna	7; 50%	7; 50%		8; 57.1%	6; 42.9%	
Absència	21; 56.7%	16; 43.3%		20; 54%	17; 45.9%	
LNCC creua línia mitja	24; 70.6%	10; 29.4%	0.655	22; 64.7%	12; 35.3%	0.739
LCC creua la línia mitja	14; 66.7%	7; 33.3%	0.908	14; 66.7%	7; 33.3%	0.654
Lesions satèl·lit	23; 79.3%	6; 20.7%	0.111	23; 79.3%	6; 20.7%	0.024

L'asterisc (*) indica que el contrast es va efectuar a través del test exacte de Fisher. La resta de contrastos es van realitzar aplicant el test χ^2 d'independència. En negreta, es destaquen els contrastos significatius.

4.2.3 Anàlisi univariant de supervivència per a variables quantitatives de RM

A la Taula 14 es mostra, detallament, l'avaluació dels paràmetres quantitius en termes de supervivència.

De les 49 variables quantificades, únicament 5 variables derivades de l'anàlisi dels mapes de perfusió mostraren diferències significatives en termes de SG i/o SLLP; les quals involucraven tant al component de LCC i LNCC.

Els valors incrementats de $rCBV_{LCC}$ i $rCBF_{LCC}$ s'associaren a menor SLLP. Valors baixos de DMT_{LCC} mostraren una tendència a menor SLLP ($p=0.054$). El patró fou similar pels valors de DMT_{LNCC} , on quantificacions baixes s'associaren a menor SLLP i SG ($p=0.098$ i $p=0.068$, respectivament).

Pel que fa a l'anàlisi de SG, es demostraren diferències significatives en quant a DMT_{LCC} , amb uns valors de $-0.40 (\pm 0.84)$ segons per $SG < 1$ any vs $0.03 (\pm 0.55)$ segons per $SG \geq 1$ any, $p=0.043$.

En darrer terme, les variables volumètriques i de difusivitat no demostraren diferències significatives.

Tanmateix, pacients amb $SG < 1$ any presentaren volums de LCC més grans que els pacients amb intervals de SG més llarga ($p=0.058$).

Taula 14. Anàlisi univariant de les variables quantitatives per SLLP i SG

Variable *	SLLP			SG		
	<6 mesos (n=65; 67%)	≥6 mesos (n=32; 33%)	p-valor	<1 any (n=60; 61.9%)	≥1 any (n=37; 38.1%)	p-valor
Diàmetre llarg FLAIR [mm]	64.35; 22.59	66.25; 25.84	0.712	64.55; 22.79	65.68; 25.15	0.821
Diàmetre curt FLAIR [mm]	44.86; 15.54	49.47; 19.42	0.210	45.73; 16.52	47.43; 17.82	0.633
Àrea [mm ²]	2276.215;1178. 96	2711.66; 1613.23	0.179	2301.98; 1295.47	2611.03; 1419.11	0.274
Volum LCC [cc]	20.31; 13.60	20.53; 26.35	0.968	23.38; 21.13	15.81; 14.29	0.058
Volum LNCC [cc]	47.52; 30.14	55.48; 36.47	0.293	50.87; 29.04	49.62; 37.77	0.868
Volum necrosis [cc]	18.71; 17.51	22.85; 28.24	0.485	18.00; 15.27	23.57; 29.27	0.332
Volum tumoral total [cc]	38.85; 25.73	44.07; 43.67	0.564	41.19; 30.07	39.86; 37.56	0.862
ADC _{LCC} [mm ² s ⁻¹ × 10 ⁻³]	1.33; 1.42	1.22; 0.20	0.614	1.36; 1.47	1.19; 0.22	0.478
ADC _{LNCC} [mm ² s ⁻¹ × 10 ⁻³]	1.45; 1.33	1.31; 0.21	0.508	1.49; 1.38	1.28; 0.25	0.353
TTP _{LCC} [s]	24.55; 6.28	28.04; 11.57	0.249	24.67; 6.38	27.39; 10.97	0.317
TTP _{LNCC} [s]	25.00; 6.14	27.50; 8.71	0.259	25.22; 6.22	26.77; 8.37	0.473
DMT _{LCC} [s]	-0.36; 0.89	0.01; 0.40	0.054	-0.40; 0.84	0.03; 0.55	0.043
DMT _{LNCC} [s]	-0.24; 0.63	0.06; 0.41	0.068	-0.24; 0.58	0.03; 0.53	0.098
rCBV _{LCC}	5.62; 2.97	4.12; 1.80	0.032	5.31; 2.70	4.68; 2.64	0.412
rCBV _{LNCC}	2.24; 1.38	1.81; 0.70	0.148	2.23; 1.42	1.86; 0.72	0.233
K ₂ _{LCC}	-90.33; 194.54	-31.62; 95.35	0.160	-64.38; 141.12	-73.05; 197.62	0.856
K ₂ _{LNCC}	-59.88; 69.46	-43.95; 44.70	0.376	-59.72; 68.88	-45.68; 49.22	0.428
MTT _{LCC} [s]	4.64; 1.87	4.51; 0.83	0.731	4.58; 1.72	4.60; 1.30	0.966
MTT _{LNCC} [s]	5.84; 2.00	6.42; 2.57	0.378	5.81; 1.94	6.41; 2.59	0.354
rCBF _{LCC}	15.45; 4.97	9.60; 3.81	0.011	13.63; 4.55	12.28; 4.21	0.507
rCBF _{LNCC}	7.78; 3.34	4.66; 3.04	0.074	7.51; 3.60	7.33; 3.59	0.324

(*) S'expressa la mitjana i desviació estàndar per a cadascuna de les variables. En negreta, es destaquen els contrastos significatius.

4.2.4 Models predictius i anàlisi de corbes de SLLP

Els models univariants detectaren un conjunt de variables amb valor predictiu comú, tant pel que fa la SG com per la SLLP. Aquestes variables foren l'edat, l'índex de KPS, la teràpia estàndar, la proporció de LCC, la invasió ependimària i el patró de realçament mural. No obstant, la teràpia estàndar va mostrar més rendiment estadístic (AUC, 0.784). Els valors dels diferents índexs estadístics, per a cadascuna d'aquestes variables predictives de SLLP, es presenten a la Taula 15 i Figura 29. La segona variable amb més àrea sota la corba va ser l'índex de KPS (AUC, 0.675), amb una sensibilitat, especificitat, valors predictius positiu i negatiu de 0.900, 0,426, 0.435 i 0.897, respectivament ($p < 0.001$).

La Taula 16 i la Figura 30 incorporen els valors corresponents de la mediana de SLLP, comparant les diferents corbes de Kaplan-Meier pels diversos punts de tall calculats, específicament per a cadascuna de les variables, així com per a les diferents categories. A mode d'exemple, el punt de tall d'edat calculat per a discriminar la SLLP, es trobava al voltant de 60 anys (58.681 anys), amb una mediana de SLLP de 15.63 mesos i 6.85 mesos, pels pacients amb edat per sota i per damunt d'aquest punt de tall, respectivament ($p < 0.016$).

Taula 15. Model univariant per a la predicció de SLLP.

	Punt de tall	AUC	Sensibilitat	Especificitat	VPP	VPN	p-valor
Edat	59	0.671	0.531	0.723	0.486	0.758	0.017
KPS basal	70	0.675	0.900	0.426	0.435	0.897	<0.001
Teràpia estàndar	Present	0.784	0.938	0.631	0.556	0.953	<0.001
Proporció LCC	≤33	0.673	0.690	0.633	0.476	0.809	0.029
Invasió ependimària	Present	0.627	0.516	0.738	0.485	0.762	0.013
Gruix de realçament marginal	Sòlid	0.611	0.194	0.969	0.750	0.716	0.025
rCBV _{LCC}	4.956	0.668	0.789	0.516	0.500	0.800	0.032
rCBF _{LCC}	13.985	0.709	0.842	0.516	0.516	0.842	0.011

Taula 16. Mètode Kaplan-Meier: comparativa entre corbes de SLLP.

	Punt de tall/Categoria	Mediana de supervivència [mesos]	p-valor
Edat	< 59 ≥ 59	15.63 6.85	0.016
KPS basal	< 70 ≥ 70	6.67 13.20	<0.001
Teràpia estàndar	Present Absent	7.50 1.57	<0.001
Proporció LCC	<5 6-33 34-67 68-95	13.10 6.87 3.97 2.63	<0.001
Invasió ependimària	Present Absent	3.47 7.70	<0.001
Gruix de realçament marginal	Fi Gruixut Sòlid	4.17 3.57 8.17	<0.001
rCBV _{LCC}	< 4.956 ≥ 4.956	5.91 3.27	0.039
rCBF _{LCC}	< 13.985 ≥ 13.985	6.873.50	0.082

Finalment, els models trivariants analitzats, també incrementaren la capacitat predictiva. El millor model per a predir la SLLP fou el que englobà teràpia estàndar, invasió ependimària i valors mitjos de rCBV_{LCC} (AUC, 0.937; IC, 0.866-0.987). La sensibilitat, especificitat, VPP i VPN per aquest model fou de 0.944, 0.903, 0.850 i 0.966, respectivament (Taula 17).

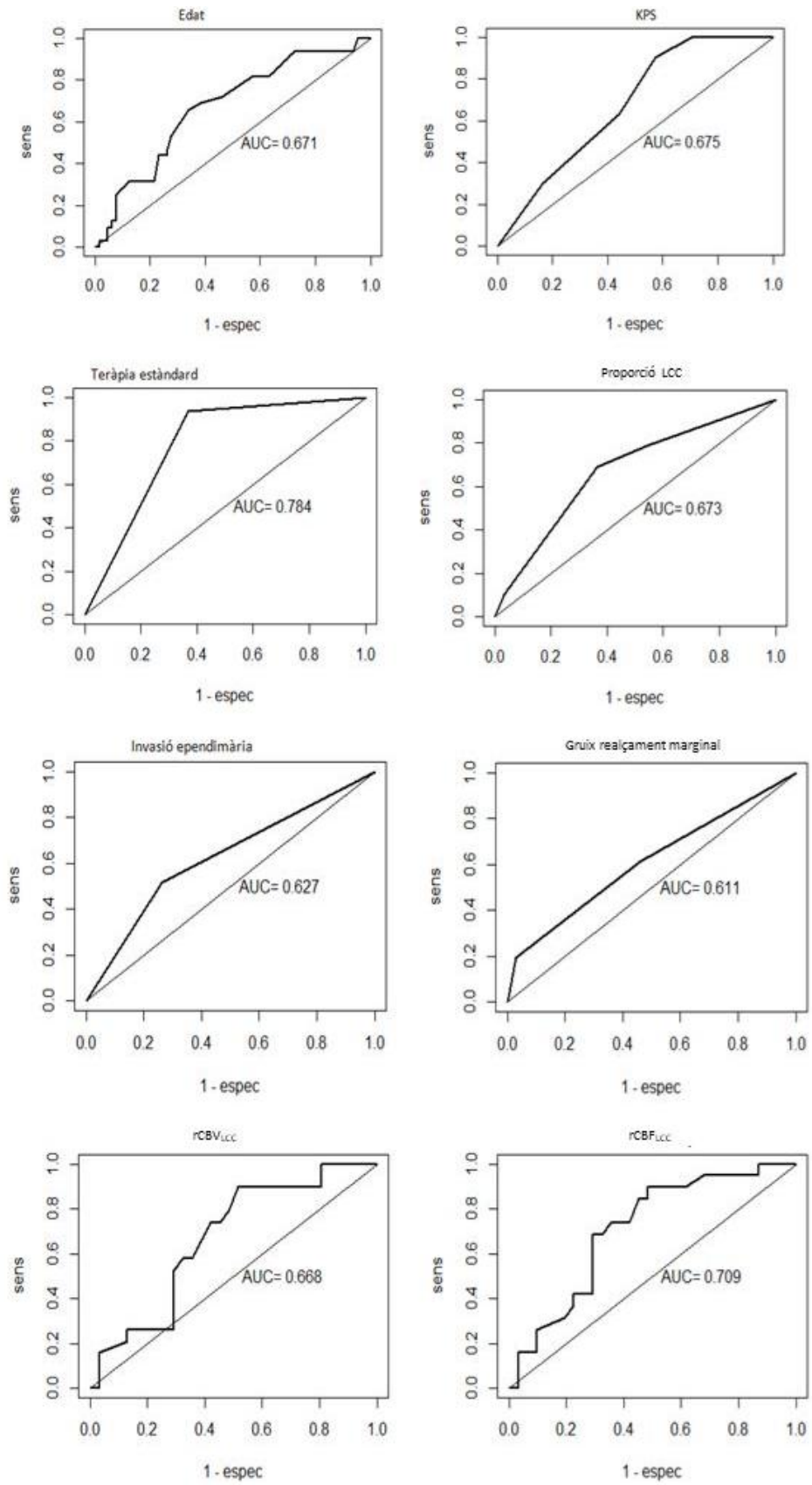


Figura 29. Variables pronòstiques de SLLP. Rendiment estadístic a través de valors d'àrees sota la corba, aplicable al model univariànt.

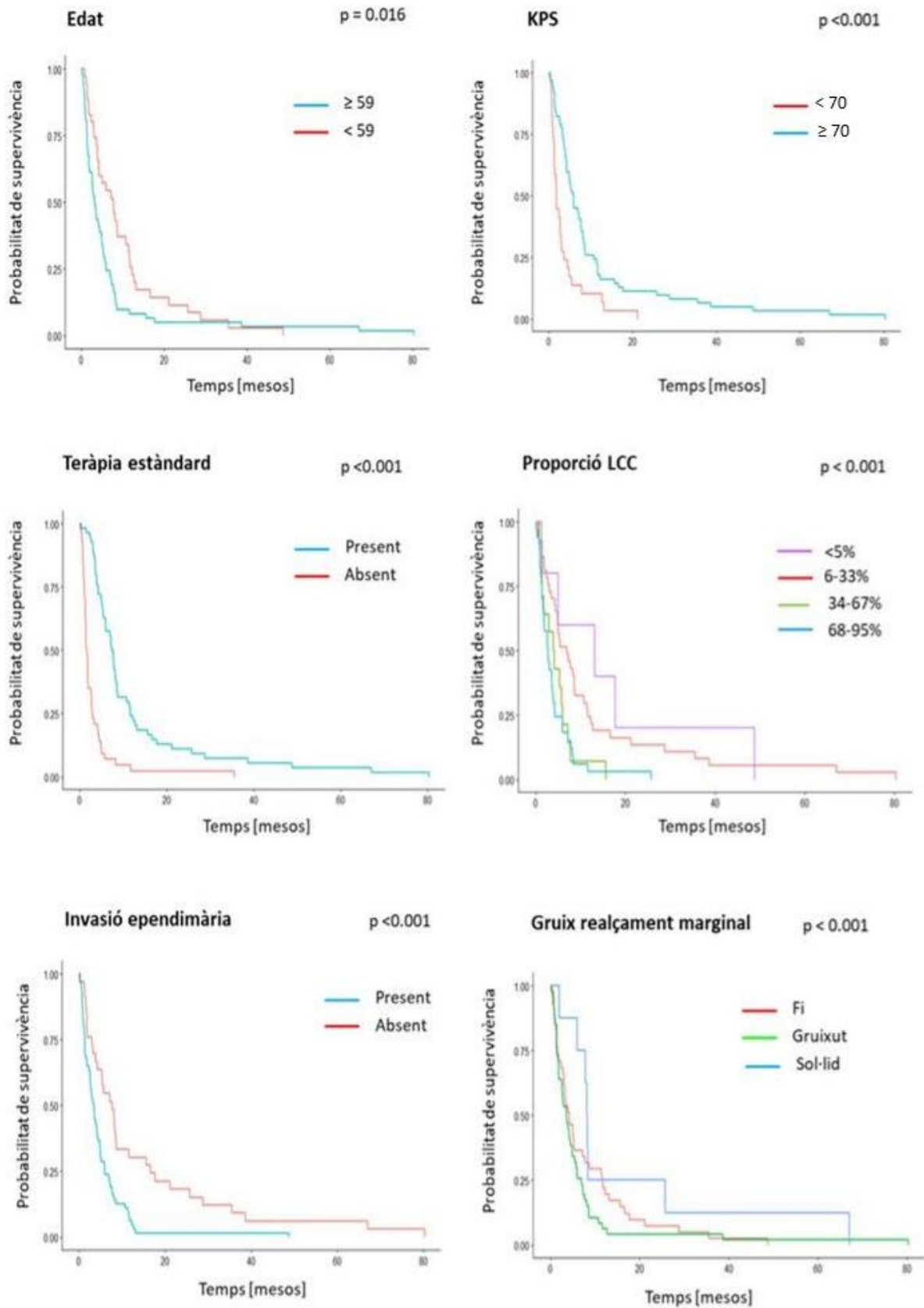


Figura 30. Variables pronòstiques de SG. Àrees sota la corba i comparativa gràfica de l'estimador de Kaplan-Meier.

Taula 17. Anàlisi multivariant per a la predicció de SLLP.

	AUC (interval de confiança)	Sensibilitat	Especificitat	VPP	VPN
Models bivariants					
Teràpia estàndar Invasió ependimària	0.924 (0.863-0.986)	0.842	0.935	0.889	0.906
Teràpia estàndar rCBV _{LCC}	0.913 (0.848-0.978)	0.842	0.903	0.842	0.903
Teràpia estàndar rCBF _{LCC}	0.908 (0.875-0.947)	0.856	0.872	0.830	0.924
Teràpia estàndar Proporció LCC	0.865 (0.786-0.944)	0.966	0.633	0.560	0.974
Teràpia estàndar Guix de realçament marginal	0.850 (0.733-0.896)	0.802	0.681	0.667	0.885
Models trivariants					
Teràpia estàndar rCBV _{LCC} Invasió ependimària	0.937 (0.866-0.987)	0.944	0.903	0.850	0.966
Teràpia estàndar rCBF _{LCC} Proporció LCC	0.926 (0.865-0.986)	0.889	0.935	0.889	0.935
Teràpia estàndar rCBV _{LCC} Guix de realçament marginal	0.903 (0.805-0.962)	0.844	0.911	0.862	0.893
Teràpia estàndar Guix de realçament marginal Invasió ependimària	0.880 (0.793-0.932)	0.827	0.882	0.804	0.866

--	--	--	--	--	--

4.2.5 Models predictius i anàlisi de les corbes de SG

El rendiment dels indicadors estadístics de les variables amb major capacitat predictiva de SG es detallen a la Taula 18, mitjançant un model univariant. Les variables amb més àrea sota la corba foren el tractament estàndar, l'afectació cortical eloqüent, la proporció de LCC i l'edat (AUC 0.793, 0.732, 0.698 i 0.696, respectivament) (Figura 31).

La SG mitjana en pacients que completaren la pauta de teràpia estàndar fou de 15.5 mesos respecte 3.73 mesos en el cas de pacients que no la realitzaren ($p < 0.001$).

Pel que fa l'afectació cortical eloqüent, contràriament a les relacions identificades a la anàlisi univariant, el contrast entre categories en relació a aquesta variable, no va mostrar diferències significatives en la comparativa de corbes de SG mitjançant l'estimador de pronòstic de Kaplan-Meier (Taula 19).

Adicionalment, l'increment progressiu en la proporció de LCC i LNCC s'associava directament amb una disminució de la SG (Taula 19) (Figura 29).

Taula 18. Model univariant per a la predicció de SG.

	Punt de tall	AUC	Sensibilitat	Especificitat	VPP	VPN	p-valor
Edat	57	0.696	0.514	0.800	0.613	0.727	<0.001
KPS basal	70	0.680	0.676	0.611	0.543	0.733	<0.001
Teràpia estàndar	Present	0.793	0.919	0.667	0.630	0.930	<0.001
Afectació cortical eloqüent	Present	0.732	1.000	0.333	0.507	1.000	0.016
Proporció LCC	≤33	0.698	0.686	0.667	0.571	0.766	0.005
Proporció LNCC	≤67	0.651	0.600	0.654	0.538	0.708	0.039
Invasió ependimària	Present	0.669	0.556	0.783	0.606	0.746	<0.001
Gruix de realçament marginal	Sòlid	0.678	0.722	0.617	0.531	0.787	0.003
Lesions satèl·lit	Present	0.608	0.833	0.383	0.448	0.793	0.024
DMT _{LCC}	0.011	0.611	0.356	0.457	0.420	0.476	0.043

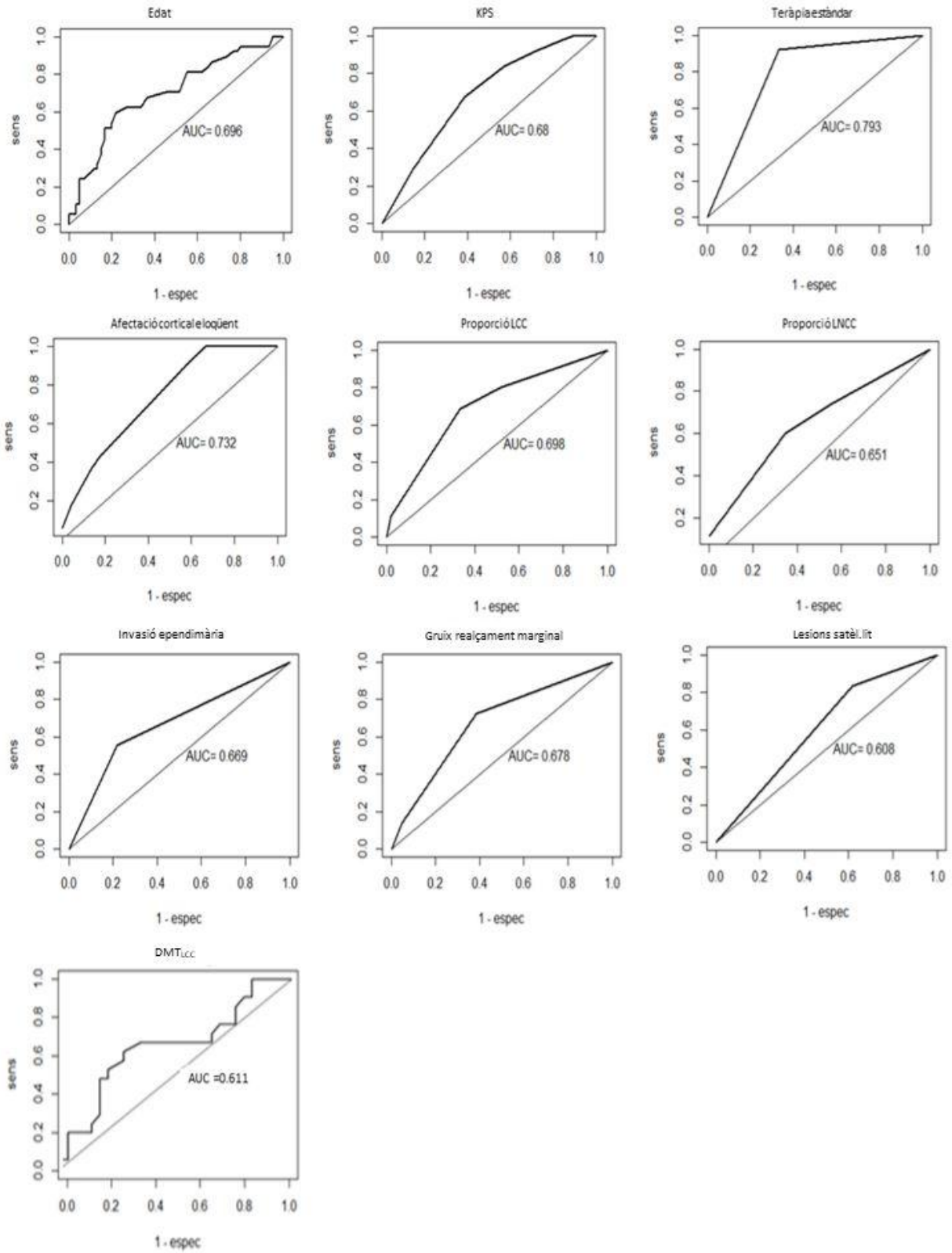


Figura 31. Variables pronòstiques de SG. Rendiment estadístic a través de valors d'àrees sota la corba, aplicable al model univariànt.

Taula 19. Mètode Kaplan-Meier: comparativa entre corbes de SG.

	Punt de tall/Categoria	Mediana de SG [mesos]	p-valor
Edat	< 57 ≥ 57	15.63 6.85	0.006
KPS basal	< 70 ≥ 70	6.67 13.20	0.013
Teràpia estàndar	Present Absent	15.50 3.73	<0.001
Afectació cortical eloqüent	Motor Llenguatge receptiu Motor i llenguatge Visió	9.53 6.26 17.23 9.03	0.210
Proporció LCC	<5 6-33 34-67 68-95	14.70 12.80 7.57 6.28	0.004
Proporció LNCC	<5 6-33 34-67 68-95 ≥95	1.43 8.67 8.00 10.77 18.70	0.032
Invasió ependimària	Present Absent	8.13 17.73	<0.001
Gruix de realçament marginal	Fi Gruixut Solid	13.33 7.27 16.97	0.020
Lesions satèl·lit	Present Absent	5.50 10.90	0.166

DMT _{LCC}	< 0.880 ≥ 0.880	8.43 13.33	0.020

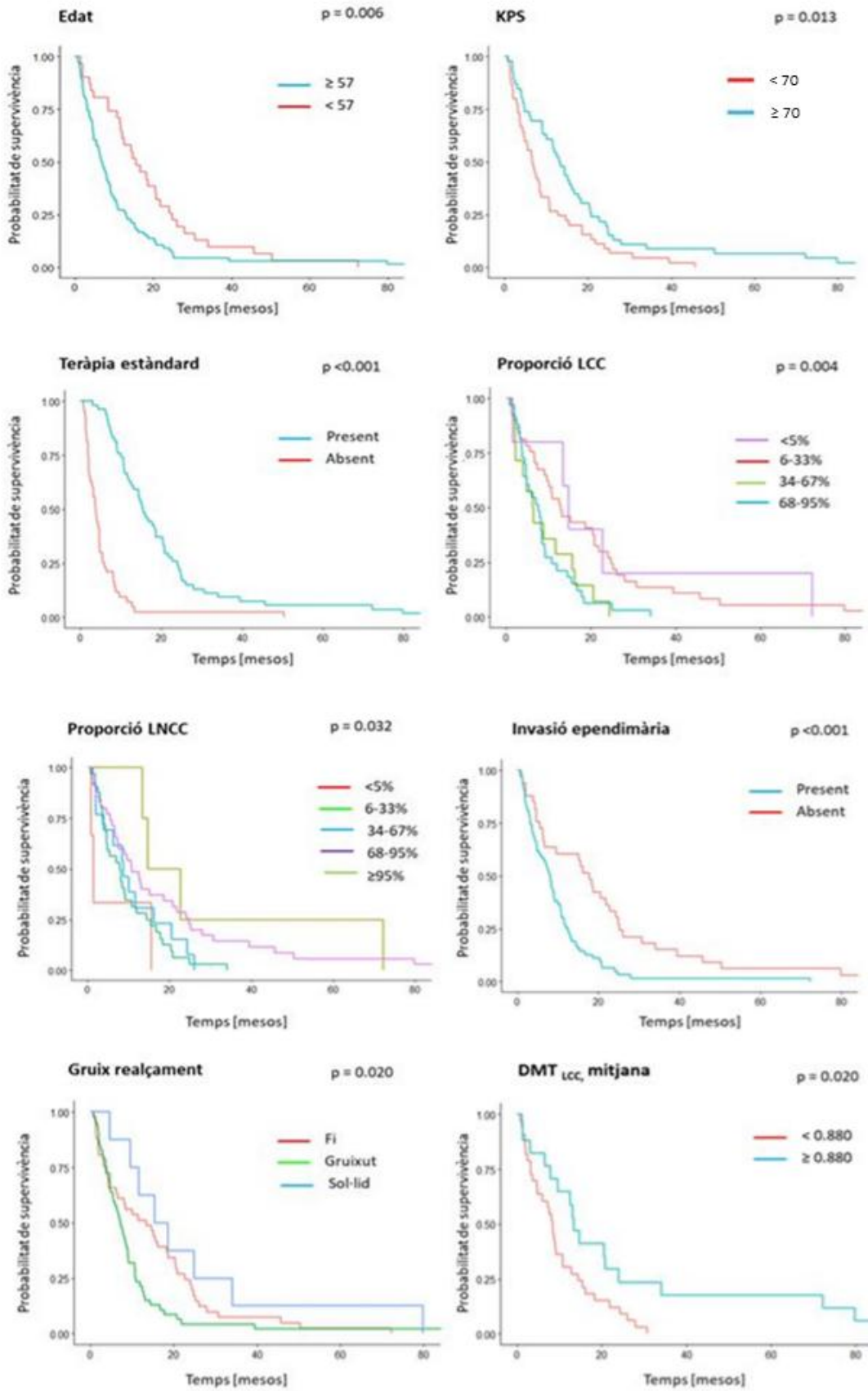


Figura 32. Estimació de la SG. Comparativa gràfica de l'estimador de Kaplan-Meier.

Tal i com mostra la Taula 20 i Taula 20 bis, els models multivariants incrementaren la capacitat predictiva. El millor model per a predir la SG fou el que englobà teràpia estàndar, afectació cortical eloqüent i invasió ependimària (AUC, 0.949; IC, 0.898-1.000). La sensibilitat, especificitat, VPP i VPN per aquest model fou de 0.941, 0.882, 0.842 i 0.957, respectivament.

Taula 20. Anàlisi bivariant per a la predicció de SG.

	AUC (interval de confiança)	Sensibilitat	Especificitat	VPP	VPN
Teràpia estàndar Afectació cortical eloqüent	0.903 (0.834-0.971)	0.914	0.784	0.744	0.930
Teràpia estàndar Invasió ependimària	0.866 (0.787-0.945)	0.943	0.648	0.635	0.946
Teràpia estàndar Proporció LCC	0.861 (0.786-0.944)	0.917	0.667	0.623	0.930
Teràpia estàndar Gruix de realçament marginal	0.859 (0.779-0.940)	0.917	0.667	0.623	0.930
Teràpia estàndar Proporció LNCC	0.848 (0.775-0.937)	0.943	0.654	0.647	0.944

	AUC (interval de confiança)	Sensibilitat	Especificitat	VPP	VPN
Teràpia estàndar Afectació cortical eloqüent Invasió endimèria	0.949 (0.898-1.000)	0.941	0.882	0.842	0.957
Teràpia estàndar Afectació cortical eloqüent Proporció LCC	0.939 (0.884-0.995)	0.941	0.804	0.762	0.953
Teràpia estàndar Afectació cortical eloqüent Guix de realçament marginal	0.924 (0.863-0.985)	0.971	0.745	0.717	0.974
Teràpia estàndar Afectació cortical eloqüent Invasió endimèria	0.928 (0.869-0.988)	0.941	0.765	0.727	0.951
Teràpia estàndar Proporció LCC Invasió endimèria	0.915 (0.851-0.980)	0.857	0.833	0.769	0.900
Teràpia estàndar Proporció LNCC Guix de realçament marginal	0.901 (0.832-0.970)	0.829	0.808	0.744	0.875
Teràpia estàndar Proporció LNCC Invasió endimèria	0.915 (0.850-0.979)	0.943	0.712	0.688	0.949
Afectació cortical eloqüent Proporció LCC Invasió endimèria	0.902 (0.833-0.971)	0.912	0.745	0.705	0.927

Taula 20 (bis). Anàlisi trivariant per a la predicció de SG.

4.3 Anàlisi de la cohort amb tractament estàndar

4.3.1 Característiques generals

Aquesta cohort estava formada per 54 pacients (37 homes, 17 dones) amb una mitja d'edat de 56 anys. La SLLP i SG mitjes foren de 11.92 (± 15.17) mesos i 20.1 (± 17.22) mesos, respectivament (Annex 8.1).

4.3.2 Descripció de les variables de RM

Les variables qualitatives es descriuen a l'Annex 8.2.

Al seu torn, els valors mitjos de la volumetria lesional, ADC, TTP, DMT, CBV, K_2 , MTT i CBF es mostren a l'Annex 8.3.

4.3.3 Anàlisi de SLLP

Els pacients amb un interval de SLLP < 6 mesos presentaren una major incidència d'invasió ependimària i uns valors mitjos de $rCBV_{LCC}$ i $rCBF_{LCC}$ més incrementats respecte els pacients que sobrepassaren l'esmentat interval (Annex 8.4 i 8.5).

En el model univariant, els valors respectius sota la corba pel que fa a invasió ependimària, $rCBV_{LCC}$ i $rCBF_{LCC}$ foren de 0.798, 0.851 i 0.884 (Annex 8.6).

No obstant, el model trivariant d'aquestes variables va incrementar el valor predictiu (AUC, 0.975). La sensibilitat, especificitat, VPP i VPN per aquest model fou de 0.964, 1.000, 1.000 i 0.902, respectivament (Annex 8.7).

4.3.4 Anàlisi de SG

Pel que fa l'anàlisi univariant de la SG, destaca que l'afectació cortical eloqüent, la invasió ependimària, un major gruix de realçament marginal i uns valors incrementats de volum tumoral total, volum_{LCC} i rCBV_{LCC} es van associar a una menor SG (Annex 8.4 i 8.5).

Els models univariants per a la predicció de SG en la cohort amb tractament estàndar es detallen a l'Annex 8.8.

El model trivariant amb major rendiment predictiu fou el que englobà les variables d'invasió ependimària, volum_{LCC} i rCBV_{LCC} (AUC, 0.984; sensibilitat, 0.947; especificitat, 0.900; VPP, 0.947; VPN, 0.900) (Annex 8.9).

Capítol 5:

Discussió

L'eix pivotal d'aquesta tesi fou la recerca d'indicadors i paràmetres de RM preoperatòria, des d'una vessant tant qualitativa com quantitativa, per tal d'identificar un panell de BI-RM amb

valor pronòstic per a SLLP i SG, a partir de l'estudi d'una cohort de 97 pacients amb GB de diagnòstic recent.

Les anàlisis multivariants mostraren que el millor model per a predir la SLLP agrupaven la teràpia estàndar, els valors de $rCBV_{LCC}$ i la invasió endimèria (AUC, 0.937; IC, 0.866-0.987). Altrament, les variables més rellevants per a predir la SG foren la teràpia estàndar, l'afectació cortical eloqüent i la invasió endimèria (AUC, 0.949; IC, 0.898-1.000). A més, d'altres variables amb potència predictiva similar identificades en els models van ser, d'una banda, la proporció de LCC, els valors de CBF_{LCC} i el gruix de realçament marginal, per la SLLP i pel que fa la SG, la proporció de LCC, la proporció de LNCC, així com el gruix de realçament marginal.

Paral·lelament, l'anàlisi es va realitzar també en el grup de pacients tractats amb teràpia estàndar, mitjançant cirurgia seguit del protocol Stupp (radioteràpia concomitant amb TMZ seguit de 6 cicles de TMZ). El model que va incloure la invasió endimèria, els valors de $rCBV_{LCC}$ i CBF_{LCC} fou el millor per a predir la SLLP. Pel que fa a la SG, el model que va demostrar més capacitat predictiva fou el que englobà les variables d'invasió endimèria, els valors de $rCBV_{LCC}$ i el volum LCC. No obstant, cal recalcar que altres variables incloses en models trivariants per SG, amb AUC semblant, inclogueren l'afectació cortical eloqüent i el gruix de realçament marginal.

Per tant, se'n dedueix que les variables radiològiques independents en termes de supervivència per SG i/o SLLP, a la cohort general i al grup de pacients amb tractament estàndar, van ser la invasió endimèria, els valors de $rCBV_{LCC}$, els valors de CBF_{LCC} , l'afectació cortical eloqüent i així com el gruix de realçament marginal.

5.1 Factors pronòstics clínics i terapèutics

La teràpia estàndar fou la variable independent amb major capacitat predictiva, tant per a SLLP com per a SG (AUC, 0.784 i 0.793, respectivament). La SG mitja fou d'aproximadament 14 mesos (13.63 ± 15.58 mesos). Aquesta dada és similar als registres de referència, segons dades de la OMS (8). En la mateixa línia, el fet de rebre el protocol Stupp va incrementar la SLLP i SG (31).

Els resultats d'aquesta tesi també s'orienten en la mateixa direcció respecte la evidència prèvia, donat que l'edat del pacient també s'ha associat de forma significativa amb la supervivència (37)(38)(70)(140)(174). Vàries series demostren que la mortalitat incrementa a partir dels 60 anys (175)(176)(177)(178)(179). A l'estudi de Stupp i col. (31), en els pacients majors de 65 anys no es va demostrar benefici terapèutic.

La distribució de gènere fou de 1.55:1 (home:dona), lleugerament més alta als treballs previs reportats (8) (10)(175)(176). Amb referència al KPS: els nostres resultats també són congruents amb la vasta evidència científica que postula que valors alts de KPS, especialment aquells amb KPS>70, són un indicador pronòstic favorable (34)(35)(36)(37)(70)(76)(140)(174)(180)(181)(182)(183).

En relació a la SLLP, amb valors mitjos de 8 mesos (8 ± 12.64 mesos) en aquesta sèrie, va mostrar una correlació significativa amb la SG. Han i col. (184), amb resultats afins, proposen que la SLLP podria ser un marcador precoç, potent i fiable d'evolució pronòstica del pacient amb GB recent. L'anàlisi de dades vinculades a la SLLP podria millorar la capacitat predictiva de SG. De fet, en la gran majoria d'estudis en pacients amb GB l'objectiu primari és la SLLP als 6 mesos, independentment de demostrar una bona correlació amb la SG (184).

5.2 BI-RM qualitatiu pronòstics de SLLP i SG

Al igual que els resultats obtinguts, la invasió ependimària s'ha identificat com a factor de mal pronòstic (36)(140)(185)(186) (Annex 8.18). S'ha suggerit que la zona subventricular, localitzada perifèricament al sistema ventricular lateral, podria ser una font de cèl·lules mare que iniciarien la gliomatogènesi (187). S'ha postulat que els tumors que s'originen a partir d'aquestes cèl·lules mare podrien migrar al parènquima cerebral (188). Per donar més sentit a aquesta hipòtesi, Lim i col. (186) van demostrar un vincle de relació entre la infiltració ependimària ventricular, la malaltia multifocal i una supervivència curta en pacients amb GB de diagnòstic recent (36)(72)(74). D'altra banda, la localització profunda a nivell periventricular, incrementa la dificultat quirúrgica (38), fet que condiciona una planificació més conservadora per tal d'evitar potencials dèficits neurològics greus (38), que al seu torn, es correlacionen amb una SG menor (34). En el seu conjunt, la invasió

ependimària sembla ser un BI-RM pronòstic útil per a SG. Addicionalment, els resultats d'aquesta tesi sostenen que aquesta variable també podria tenir un valor predictiu en termes de SLLP.

D'altra banda, l'afectació cortical eloqüent, la proporció de LCC, la proporció de LNCC i la presència de lesions satèl·lit, mostraren valor pronòstic només per a la SG. Val a dir que el contrast entre categories d'afectació cortical eloqüent, per exemple l'afectació de l'àrea motora, visual o associada al llenguatge, no mostraren diferències significatives en la comparativa de corbes de SG. L'afectació de la càpsula interna, present en gairebé un 25% dels pacients, va mostrar una tendència a intervals més curts de SLLP ($p=0.068$). Aquests resultats són congruents amb l'evidència científica prèvia (Annex 8.18). En efecte, l'afectació d'àrees corticals eloqüents és una variable rellevant per a predir la supervivència en pacients amb GB. En destaca l'estudi prospectiu de Stummer i col. (90) que va demostrar que l'edat, els valors de KPS, la resecció completa i l'afectació d'àrees corticals eloqüents eren factors pronòstics de SG. Altrament, l'afectació d'àrees corticals eloqüents condicionava la resecció tumoral completa, que al seu torn, és un dels factors més determinants de SG (32)(90)(189). Es desenvoluparia, per tant, un efecte colinial entre ambdues variables. En els darrers anys, s'han proposat diverses tècniques intraoperatòries, com ara el mapa d'estimulació cortical, la RM, o bé l'ecografia, per tal d'incrementar la tasa de reseccions completes, minimitzant alhora el dany d'àrees corticals eloqüents (190). Incidint en aquest fenomen, Wangaryattawanich i col. (74) varen avaluar l'afectació d'àrees corticals eloqüents seguint el model proposat per l'escala VASARI, tal i com s'ha realitzat en aquesta tesi. Aquests autors varen identificar aquesta variable com altament predictora de SG.

La proporció de LCC també s'ha proposat com un potencial BI-RM per a la predicció de SG. En efecte, els resultats d'aquest treball s'alinen amb els presentats en varis estudis previs, com per exemple el de Nicolasjilwa i col. (87), que reportaren un alt rendiment predictiu a l'anàlisi multivariant. De forma similar, Gutman i col. (121), també demostraren que la proporció de LCC, els valors de KPS i el diàmetre màxim de la lesió eren factors independents de SG. No obstant, cap d'aquests estudis demostren el valor pronòstic de la proporció de LCC en la predicció de la SLLP, tal i com es proposa en aquesta tesi.

El grup alemany liderat per Peeken i col. (36), remarcaren l'escassa capacitat predictiva de les variables proposades a l'escala VASARI per a predir la SLLP (36)(74)(141). De fet, tot i que aquests

autors avaluaren la proporció de LCC, no identificaren cap relació significativa en termes de SLLP (36).

Pel que fa a la proporció de LNCC els resultats publicats són més confusos i contradictoris. D'una banda, Zhang i col. (127), amb el càlcul del rati LNCC/volum tumoral total mitjançant formulació el·líptica, recolza les nostres troballes. Per l'altra, la literatura disposa d'estudis que no donen suport al valor pronòstic d'aquesta variable per a la SG (37)(70)(74)(121)(140)(128).

En referència a l'increment de gruix de realçament tumoral marginal, que en base als resultats presentats, s'ha associat a menor SG, prèviament no s'han aportat estudis que otorguin a aquesta variable un valor pronòstic. En efecte, aquest increment de realçament marginal es podria, probablement, atribuir a un component major angiogènesi i afectació de la barrera hematoencefàlica. Caldrien estudis per tal correlacionar aquest BI-RM amb l'expressivitat de VEGF (191).

El paper de les lesions satèl·lit és incert. Mentre alguns estudis s'alinen amb els nostres resultats, al mostrar associacions amb pronòstic desfavorable (36)(74)(174), d'altres no sostenen un marc de correlació com a variable de mal pronòstic (87)(140). A banda que la presència de lesions satèl·lit s'ha associat a estats clínics desfavorables (192), també podria condicionar una resecció incompleta, així com una cobertura lesional incompleta al realitzar el tractament amb radioteràpia. Alguns treballs han suggerit que la relació T1/FLAIR i el component hemorràgic podrien ser rellevants per a la SG (88)(140). No obstant, els nostres resultats no han identificat associacions significatives. Per tal d'aclarir un potencial valor pronòstic d'aquestes variables com a BI-RM, caldria dissenyar nous estudis per tal d'incrementar l'evidència científica actual.

5.3 BI-RM quantitativus per SLLP i SG

En relació a les variables quantificades a partir dels estudis RM en període prequirúrgic mitjançant determinacions volumètriques, els valors de $rCBV_{LCC}$ i CBF_{LCC} mostraren un valor discriminant en termes de SLLP en el model trivariant quan s'analitzà la totalitat de la mostra.

En l'anàlisi del grup de pacients amb tractament estàndar, el $rCBV_{LCC}$ també va incrementar el valor predictiu tant de SLLP com de SG en els models trivariants. D'altra banda, les variables CBF_{LCC} i volum LCC també augmentaren el rendiment predictiu per a SLLP i SG, respectivament.

En els darrers anys, el CBV_{LCC} ha estat un dels BI-RM de SG més estudiat i reportat en pacients amb GB (83) (128)(130)(136)(137)(193) (Annex 8.16). No obstant, pel que fa a la SLLP, els resultats són contradictoris. Varis treballs no han identificat diferències en les seves cohorts (83)(128), i d'altres, contràriament, han aportat base científica per tal d'argumentar un potencial valor al paràmetre CBV_{LCC} com a BI-RM de SLLP (134). Aquesta tesi s'ha demostrat que els valors incrementats de CBV_{LCC} s'associen a una menor SLLP. A més a més, al ajustar l'anàlisi al grup de pacients tractats amb protocol estàndar, la variable CBV_{LCC} tingué un impacte predictiu tant per a la SLLP com per la SG.

Cal afegir que els valors incrementats de CBF_{LCC} s'han correlacionat significativament amb una menor SLLP, mitjançant tècniques de perfusió de RM no contrastades, com ara la modalitat ASL (194).

Aquest marc de coneixement exposat, posa de manifest la rellevància de la determinació d'algunes variables hemodinàmiques, com ara el CBV i el CBF, així com de la volumetria de la LCC, per tal de predir la supervivència en pacients amb GB de diagnòstic recent. Aquest context es podria atribuir al fenomen d'angiogènesi. Un increment en la neovascularització suposaria una elevació en els índexs de CBV i CBF, probablement per un component de shunts arteriovenosos, descrit en el context de GB. Aquests BI-RM podrien permetre incrementar la precisió en la identificació i delimitació d'àrees de major agressivitat, amb implicacions terapèutiques i pronòstiques rellevants (128)(195). Afegidament, podrien complementar els criteris de resposta del GB (148).

No hi ha consens a la literatura arran del valor pronòstic de la volumetria tumoral (Annexes 8.14 i 8.15). Per exemple, pel que fa a la longitud i àrea de la LNCC, varis estudis mostren resultats contradictoris (36)(63)(74)(140)(196), així com per les dades dels diferents volums i compartiments lesionals (37)(70)(71)(74)(75)(79)(86)(90)(123)(125)(126)(127)(174). Henker i col. (70) remacaven, en un estudi recent, l'elevada heterogeneïtat de resultats.

Tampoc s'han identificat relacions significatives amb les variables derivades de les anàlisis dels mapes de difusió. Si bé els paràmetres de difusió podrien relacionar-se inversament amb la SLLP i la SG, varis estudis també exposen resultats controvertits i metodologies heterogènies (Annex 8.17), fet que dificulta la comparativa de resultats (66) (81)(83)(110)(111)(135)(136)(138)(139)(197).

5.4 Futur

L'impacte de la recerca en BI-RM en l'àmbit de pacients amb GB de diagnòstic recent podria traslladar-se a diferents àrees, com són la clínico-assistencial, assatjos clínics i IA.

En l'àrea clínico-assistencial, el fet de disposar d'un panell de biomarcadors en el moment del diagnòstic podria contribuir a optimitzar millor els recursos sanitaris existents i maneig terapèutic. D'aquesta manera, un perfil de BI-RM desfavorable en termes de SLLP i/o SG, probablement posi de manifest un fenotip lesional més agressiu, el que podria plantejar tractar aquests pacients amb terapèutiques més agressives. Tot i que el pronòstic del GB sigui infaust, els BI-RM podrien facilitar la transmissió d'informació pronòstica més precisa al pacient i al seu entorn familiar.

Des del punt de vista clínico-radiològic, els resultats d'aquesta tesi aboquen a certes reflexions. Si bé l'adquisició d'un protocol complet de RM, com l'utilitzat en la metodologia d'aquest treball, és necessari per a l'abordatge diagnòstic i caracterització d'un glioma infiltrant, així com per al seu diagnòstic diferencial, es posa de manifest que només parcialment aquesta informació en resulta útil per tal de predir-ne la supervivència. En aquest sentit, la valoració d'invasió ependimària i l'afectació cortical eloqüent, així com la quantificació de la volumetria tumoral, especialment la LCC, i els valors de $rCBV_{LCC}$ i de CBF_{LCC} són els que s'han determinat com a rellevants en aquesta tesi. Així doncs, l'anàlisi del postprocés s'hauria de centrar, sobretot, en aquestes variables per tal d'evitar d'altres tasques complexes i demandants en temps i expertesa. El conjunt d'aquestes variables es poden determinar amb rapidesa i fiabilitat, seguint un model cost-efectiu, repetible i generalitzable. Aquest marc d'actuació podria facilitar la validació clínica d'aquests BI-RM en la predicció de supervivència en pacients amb GB.

La investigació en el camp dels BI-RM també hauria de contribuir en la millora de la predicció de l'evolució d'una malaltia i la resposta terapèutica. Els biomarcadors haurien d'incrementar el rendiment d'assaigs exploratoris (fases inicials, assajos de prova de concepte) amb fàrmacs. Només un nombre limitat de biomarcadors es pot utilitzar per criteris de valoració clínica en un assaig confirmatori (fase tardana, fase III). Determinats BI-RM, com els proposats en aquesta tesi, es podrien incorporar en els assaigs de fase tardana en combinació amb els resultats clínics (criteris de valoració clínica). Aquest enfoc permetria, probablement, prendre decisions terapèutiques més segures i eficaces, sota el concepte de tractament personalitzat. En el cas de determinats fàrmacs, és possible que només una minoria de pacients responguin al tractament. Per això és rellevant identificar i seleccionar aquests pacients en els assajos clínics, en els quals es caracteritzen i quantifiquen diferents biomarcadors, amb probabilitat de resposta a un fàrmac. Globalment, la implementació progressiva de BI-RM podria agilitzar i optimitzar el desenvolupament de determinats assaigs clínics.

Finalment, l'impacte dels BI-RM hauria de recaure en el camp de la intel·ligència artificial. Aquesta disciplina té el potencial de millorar la precisió diagnòstica i pronòstica dels pacients amb GB mitjançant algoritmes basats amb *deep learning*. Actualment, ja ha demostrat una millora en la delimitació dels marges infiltratius del gliomes difusos i GB (195)(198), diferenciació entre pseudoprogressió i progressió (199)(200), perfil mol·lecular (201) i predicció de la supervivència (201) (202)(203). Les dades obtingudes en aquesta tesi podrien permetre millorar la precisió d'algoritmes pronòstics per, finalment, millorar el maneig clínic dels pacients amb GB (204)(205).

5.5 Limitacions

Aquesta tesi té varies limitacions que es comenten a continuació. Es tracta d'un estudi observacional i retrospectiu. Al englobar una mostra de mida moderada, exactament de 97 pacients, no permet excloure errors de tipus aleatori i, per tant, certa pèrdua de precisió en les mesures obtingudes. Per tal de reduir els intervals de confiança i l'error estàndar en les determinacions s'hauria d'incrementar la mida mostral.

A banda d'això, un altre aspecte rellevant a ésser controlat és l'error sistemàtic. L'absència d'aquest tipus d'error es vincula directament a la validesa dels resultats obtinguts, descomposada en dues

components: la validesa interna i la externa. La validesa interna deriva de les inferències dels pacients inclosos a l'estudi. La validesa externa (o generalització) s'aplica a pacients d'altres cohorts, fóra de la població de l'estudi. La validesa interna, per tant, suposa un requisit previ perquè pugui donar-se l'externa. Tot i que més de la meitat dels pacients reberen tractament amb protocol Stupp, es dividiren diferents braços de tractament, que van configurar un conjunt de petits subgrups de pacients. Resulta rellevant assenyalar que durant el període de reclutament no es disposava de tècniques quirúrgiques, com ara l'ús d'àcid 5-aminolevulínic. Aquesta tècnica incrementa la tasa de resecció quirúrgica completa, i així la supervivència. Caldrien nous estudis que implementessin la nostra metodologia amb l'aplicació d'aquests avenços tecnològics per tal d'obtenir, probablement, resultats més precisos (206).

D'altra banda, la selecció de l'espai mostral on es porta a terme l'estudi també podria derivar en un error en el procés de reclutament de la mostra. El fet de reclutar la totalitat de pacients en un únic hospital i disposar, per tant, d'un únic protocol de RM, podria afavorir un biaix de selecció.

Els BI-RM no s'han correlacionat amb el perfil molecular ni amb l'estat de metilació de la MGMT. Aquesta correlació podria contribuir a individualitzar propostes d'assaigs clínics, així com valorar explorar determinats patrons d'imatge de GB, a partir de dades qualitatives i quantitatives, amb valor pronòstic.

Disposar, per tant, d'una mostra de mida incrementada, reclutada en diferents hospitals amb aplicació de protocols de RM multimodal iguals (o similars), així com amb subgrups de pacients, en termes de tractament, més amplis i una recollida homogènia de dades de SLLP i SG, podria incrementar significativament la validesa externa de l'estudi. Actualment, el nostre grup participa en l'anàlisi i explotació de les dades de l'estudi multicèntric GLIOCAT (171) amb la intenció de validar els resultats obtinguts en aquesta tesi.

Les plataformes de postprocés d'imatge utilitzades per a quantificar, sobretot, vinculada a la paramètrica de perfusió cerebral, són instruments de mesura que podrien abassegar errors d'informació sistemàtica en la obtenció dels resultats. Tot i així, el fet de realitzar totes les quantificacions en la mateixa plataforma (Olea Sphere) podria minimitzar aquest efecte.

Tot i que s'ha reportat poca variabilitat entre observadors pel que fa a la lectura de troballes radiològiques, aplicar l'escala VASARI (64), un únic observador va valorar les variables qualitatives, amb supervisió d'un segon observador amb dilatada experiència (més de 15 anys) en aquest àmbit d'estudi. No es calcularen, per tant, els índexs de variabilitat intra o interobservador.

L'enriquiment dels models multivariants realitzats amb dades mol.leculars podrien incrementar, molt probablement, la capacitat predictiva en termes de SLLP i/o SG (104)(207).

En el marc de desenvolupament d'aquest tipus de recerca focalitzada en identificar BI-RM, existeixen d'altres factors inherents que podrien distorsionar la recollida homogènia de les dades, tant qualitatives com quantitatives; així com la seva comparativa, al desplegar un estudi amb abast multicèntric que englobés diferents institucions i hospitals. Aquests elements són, típicament, la intensitat del camp magnètic (1.5T vs 3T), diferents protocols d'imatge (paràmetres tècnics, administració intravenosa del medi de contrast per als estudis de perfusió cerebral) i tipus de medi contrast utilitzats (compostos químics i concentracions). Tal i com s'ha explicat, el disseny d'un estudi multicèntric hauria de contemplar centralització de la valoració i quantificació de la totalitat de casos per tal d'incrementar la precisió de les mesures, al capdevall, la capacitat predictiva dels BI-RM en la supervivència de pacients amb GB de diagnòstic recent.

Finalment, cal destacar algunes fortalezes metodològiques d'aquesta tesi, donat que l'abast en el plantejament d'anàlisi i sortida de resultats fou ambiciós. Si bé hi ha algunes iniciatives que han abordat l'estudi prequirúrgic de BI-RM qualitatiu i quantitatiu de forma conjunta (71)(74)(81)(90)(127)(128)(208), no es disposa de treballs que realitzin de forma holística, global i completa una anàlisi volumètrica integral multicompartimental tumoral, amb la subsegüent parametrització dels mapes de DWI, PWI, així com l'exhaustiva caracterització i valoració de paràmetres qualitatiu mitjançant l'escala VASARI; tot això, a partir d'un protocol de RM utilitzat en la pràctica clínica assistencial.

Capítol 6:

Conclusions

1. Es va identificar un panell de variables de tractament i BI-RM prequirúrgics, tant qualitius com quantitius, que permetia predir la SLLP i la SG en una cohort de pacients amb GB de diagnòstic recent.
2. El tractament amb cirurgia, radioteràpia i quimioteràpia fou la variable independent amb major rendiment predictiu de SLLP i SG en pacients amb GB de diagnòstic recent.
3. La integració de BI-RM qualitius, com la invasió ependimària i l'afectació cortical eloqüent, va incrementar la capacitat predictiva de supervivència aportada per la teràpia estàndar.
4. La integració de BI-RM quantitius, com el volum tumoral i valors $rCBV_{LCC}$ i $rCBF_{LCC}$ va incrementar la capacitat predictiva de supervivència aportada per la teràpia estàndar.
5. Les variables qualitatives van aportar més informació predictiva per a SG que les variables quantitatives. Pel que fa la SLLP es van identificar models amb ambdós tipus de variables.

Capítol 7:

Bibliografia

1. Hui Zong, Roel GW Verhaak and PC. The cellular origin for malignant glioma and prospects for clinical advancement. *Expert Rev Mol Diagn.* 2012;12(4):383–94.
2. Gupta A DT. A Simplified Overview of World Health Organization Classification Update of Central Nervous System Tumors 2016. *J Neurosci Rural Pr.* 2017;8(4):629–41.
3. Whittle IR. The dilemma of low grade glioma. *J Neurol Nuerosurg Psychiatry.* 2004;75(Suppl II):31–6.
4. Kros JMg of G: TRFE to E. Grading of Gliomas: The Road From Eminence to Evidence. *J Nueropathol Exp Neurol.* 2011;70(2):101–9.
5. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. 2014;16(7):896–913.
6. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol.* 2019;21(5):1–100.
7. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-sloan JS, et al. Epidemiologic and Molecular Prognostic Review of Glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(10):1985–96.
8. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803–20.
9. Martínez-Garcia M, Álvarez-Linera J, Carrato C, Ley L, Luque R, Maldonado X, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of glioblastoma (2017). *Clin Transl Oncol.* 2018;20(1):22–8.
10. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97–109.
11. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2002;61(3):215–25.
12. Adamson C, Kanu OO, Mehta AI, Di C, Lin N, Mattox AK, et al. Glioblastoma multiforme: a review of where we have been and where we are going. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009 Aug 26;18(8):1061–83.
13. Nobusawa S, Watanabe T, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas. *Clin Cancer Res.* 2009;15(19):6002–7.

14. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, et al. International Society Of Neuropathology--Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2014;24(5):429–35.
15. Claes A, Idema AJ, Wesseling P. Diffuse glioma growth : a guerilla war. 2007;114:443–58.
16. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19(4):764–72.
17. Taylor JW, Schiff D. Treatment Considerations for MGMT-Unmethylated Glioblastoma. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(1):1–6.
18. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, De Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):997–1003.
19. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):315–29.
20. Louis DN, Wesseling P, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Cree IA, et al. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2020;30(4):1–13.
21. Brat DJ, Aldape K, Colman H, Figarella-Branger D, Fuller GN, Giannini C, et al. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta Neuropathol.* 2020;139(3):603–8.
22. Urbanska K, Sokolowska J, Szmidt M, Sysa P. Glioblastoma multiforme - An overview. *Wspolczesna Onkol.* 2014;18(5):307–12.
23. Fuentes-Raspall R, Solans M, Roca-Barceló A, Vilardell L, Puigdemont M, del Barco S, et al. Descriptive epidemiology of primary malignant and non-malignant central nervous tumors in Spain: Results from the Girona Cancer Registry (1994–2013). *Cancer Epidemiol.* 2017;50(Pt A):1–8.
24. Liu M, Thakkar JP, Garcia CR, Dolecek TA, Wagner LM, Dressler EVM, et al. National cancer database analysis of outcomes in pediatric glioblastoma. *Cancer Med.* 2018;7(4):1151–9.
25. Song KS, Phi JH, Cho BK, Wang KC, Lee JY, Kim DG, et al. Long-term outcomes in children with glioblastoma: Clinical article. *J Neurosurg Pediatr.* 2010;6(2):145–9.
26. Rock K, McArdle O, Forde P, Dunne M, Fitzpatrick D, O'Neill B, et al. A clinical review of treatment outcomes in glioblastoma multiforme - The validation in a non-trial population of

- the results of a randomised Phase III clinical trial: Has a more radical approach improved survival? *Br J Radiol.* 2012;85(1017):729–33.
27. Hermann B, Dietrich R, Volker A. Epidemiology of brain tumors. *Methods Mol Biol.* 2009;472:323–42.
 28. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: A clinical review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2013;310(17):1842–50.
 29. Spinelli V, Chinot O, Cabaniols C, Giorgi R, Alla P, Lehucher-Michel MP. Occupational and environmental risk factors for brain cancer: a pilot case-control study in France. *Press Medicale.* 2010;39(2):35–44.
 30. Porter AB, Lachance DH, Johnson DR. Socioeconomic status and glioblastoma risk: a population-based analysis. *Cancer Causes Control.* 2015;26(2):179–85.
 31. Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):987–96.
 32. Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, Van Den Bent MJ, Kortmann RD, Fisher B, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: Recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2006;24(16):2563–9.
 33. Gorlia T, Stupp R, Brandes AA, Rampling RR, Fumoleau P, Ditttrich C, et al. New prognostic factors and calculators for outcome prediction in patients with recurrent glioblastoma: A pooled analysis of EORTC Brain Tumour Group phase i and II clinical trials. *Eur J Cancer.* 2012;48(8):1176–84.
 34. Chambless LB, Kistka HM, Parker SL, Hassam-Malani L, McGirt MJ, Thompson RC. The relative value of postoperative versus preoperative Karnofsky Performance Scale scores as a predictor of survival after surgical resection of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2015;121(2):359–64.
 35. Qin JJ, Liu ZX, Wang JM, Du J, Xu L, Zeng C, et al. Prognostic factors influencing clinical outcomes of malignant glioblastoma multiforme: Clinical, immunophenotypic, and fluorescence in situ hybridization findings for 1p19q in 816 Chinese cases. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2015;16(3):971–7.
 36. Peecken JC, Hesse J, Haller B, Kessel KA, Nüsslin F, Combs SE. Semantic imaging features predict disease progression and survival in glioblastoma multiforme patients.

- Strahlentherapie und Onkol. 2018;194(6):580–90.
37. Henker C, Hiepel MC, Kriesen T, Scherer M, Glass Ä, Herold-Mende C, et al. Volumetric assessment of glioblastoma and its predictive value for survival. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019;161(8):1723–32.
 38. Lasocki A, Gaillard F, Tacey M, Drummond K, Stuckey S. Incidence and prognostic significance of non-enhancing cortical signal abnormality in glioblastoma. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2016;60(1):66–73.
 39. Szopa W, Burley TA, Kramer-Marek G, Kaspera W. Diagnostic and Therapeutic Biomarkers in Glioblastoma: Current Status and Future Perspectives. *Biomed Res Int*. 2017;ID8013575.
 40. Ning Z, Luo J, Xiao Q, Cai L, Chen Y, Yu X, et al. Multi-modal magnetic resonance imaging-based grading analysis for gliomas by integrating radiomics and deep features. *Ann Transl Med*. 2021;9(4):298–298.
 41. Martí-Bonmatí L. Radiomics and imaging biomarkers in observational clinical studies with retrospective data. *An Ranm*. 2019;136(01):34–42.
 42. L. Martí Bonmatí A, Alberich-Bayarri G, Garcia-Martí R, Sanz Requena C, Pérez Castillo JM, Carot Sierra J V., et al. Biomarcadores de imagen, imagen cuantitativa y bioingeniería. *Radiologia*. 2012;54(3):269–78.
 43. Andrew J. Buckler , MS Linda Bresolin, N. Reed Dunnick, Daniel C. Sullivan. Quantitative Imaging Test Approval and Biomarker Qualification: Interrelated but Distinct Activities. *Radiology*. 2011;259(3):875–84.
 44. Pedraza S. Imagen por resonancia magnética. Tesis doctoral Universitat de Girona. 2015.
 45. Martí Bonmatí L, Alberich-Bayarri A, García-Martí G, Sanz Requena R, Pérez Castillo C, Carot Sierra JM, et al. Imaging biomarkers, quantitative imaging, and bioengineering. *Radiologia*. 2012;54(3):269–78.
 46. Ranschaert ER, Morozov S, Algra PR. Artificial intelligence in medical imaging: Opportunities, applications and risks. 1er ed Suissa Springer. 2019;1–373.
 47. Society E. ESR statement on the stepwise development of imaging biomarkers. *Insights Imaging*. 2013;4(2):147–52.
 48. Koster IM, Cleyndert P, Giard RW. Best cases from the AFIP: Glioblastoma Multiforme. *Radiographics*. 2009;29(3):939–42.
 49. Dhiman D, Mahajan SK, Sharma S, Raina R, Pradesh H, Pradesh H, et al. Collaborative Tele-Neuropsychiatry Consultation Services for Patients in Central Prisons. *J Neurosci Rural Pract*.

2018;79(1):68–72.

50. Chinot OL, Macdonald DR, Abrey LE, Zahlmann G, Kerloëguen Y, Cloughesy TF. Response assessment criteria for glioblastoma: practical adaptation and implementation in clinical trials of antiangiogenic therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(5):347.
51. Yoon HJ, Ahn KJ, Lee S, Jang JH, Choi HS, Jung SL, et al. Differential diagnosis of oligodendroglial and astrocytic tumors using imaging results: the added value of perfusion MR imaging. *Neuroradiology.* 2017;59(7):665–75.
52. Neska-Matuszewska M, Bladowska J, Szaśiadek M, Zimny A. Differentiation of glioblastoma multiforme, metastases and primary central nervous system lymphomas using multiparametric perfusion and diffusion MR imaging of a tumor core and a peritumoral zone—Searching for a practical approach. *PLoS One.* 2018;13(1):1–18.
53. Shukla G, Alexander GS, Bakas S, Nikam R, Talekar K, Palmer JD, et al. Advanced magnetic resonance imaging in glioblastoma: A review. *Chinese Clin Oncol.* 2017;6(4):1–12.
54. Smirniotopoulos JG, Murphy FM, Rushing EJ, Rees JH, Schroeder JW. Patterns of Contrast Enhancement in the Brain and Meninges. *RadioGraphics.* 2007;27(2):525–51.
55. Lasocki A, Gaillard F. Non-contrast-enhancing tumor: A new frontier in glioblastoma research. *Am J Neuroradiol.* 2019;40(5):758–65.
56. Chang PD, Malone HR, Bowden SG, Chow DS, Gill BJA, Ung TH, et al. A multiparametric model for mapping cellularity in glioblastoma using radiographically localized biopsies. *Am J Neuroradiol.* 2017;38(5):890–8.
57. Barajas RF, Phillips JJ, Parvataneni R, Molinaro A, Essock-Burns E, Bourne G, et al. Regional variation in histopathologic features of tumor specimens from treatment-naive glioblastoma correlates with anatomic and physiologic MR Imaging. *Neuro Oncol.* 2012;14(7):942–54.
58. Zhang J, Liu H, Tong H, Wang S, Yang Y, Liu G, et al. Clinical applications of contrast-enhanced perfusion MRI techniques in gliomas: Recent advances and current challenges. *Contrast Media Mol Imaging.* 2017;ID7064120.
59. Albanese C, Rodriguez OC, VanMeter J, Fricke ST, Rood BR, Lee Y, et al. Preclinical magnetic resonance imaging and systems biology in cancer research: current applications and challenges. *Am J Pathol.* 2013;182(2):312–8.
60. Li X, Zhu Y, Kang H, Zhang Y, Liang H, Wang S, et al. Glioma grading by microvascular permeability parameters derived from dynamic contrast-enhanced MRI and intratumoral susceptibility signal on susceptibility weighted imaging Head & neck imaging. *Cancer Imaging.*

- 2015;15(1):1–9.
61. Van Dijken BRJ , Van Laar PJ, Smits M, Dankbaar JW, Roelien H VHA. Perfusion MRI in treatment evaluation of glioblastomas: Clinical relevance of current and future techniques. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49(1):11–23.
 62. Law M, Young R, Babb J, Rad M, Sasaki T, Zagzag D, et al. Comparing perfusion metrics obtained from a single compartment versus pharmacokinetic modeling methods using dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *Am J Neuroradiol*. 2006;27(9):1975–82.
 63. Gutman D a, Cooper L a D, Hwang SN, Holder C a, Gao J, Aurora TD, et al. MR imaging predictors of molecular profile and survival: multi-institutional study of the TCGA glioblastoma data set. *Radiology*. 2013;267(2):560–9.
 64. VASARI Research Project - The Cancer Imaging Archive (TCIA) Public Access - Cancer Imaging Archive Wiki [Internet].
<https://wiki.cancerimagingarchive.net/display/Public/VASARI+Research+Project>.
 65. Cordova JS, Shu HKG, Liang Z, Gurbani SS, Cooper LAD, Holder CA, et al. Whole-brain spectroscopic MRI biomarkers identify infiltrating margins in glioblastoma patients. *Neuro Oncol*. 2016;18(8):1180–9.
 66. Durand-Muñoz C, Flores-Alvarez E, Moreno-Jimenez S, Roldan-Valadez E. Pre-operative apparent diffusion coefficient values and tumour region volumes as prognostic biomarkers in glioblastoma: correlation and progression-free survival analyses. *Insights Imaging*. 2019;10(1):26–36.
 67. Reeves GI, Marks JE. Prognostic significance of lesion size for glioblastoma multiforme. *Radiology*. 1979;132(2):469–71.
 68. Pierallini A, Bonamini M, Osti MF, Pantano P, Palmeggiani F, Santoro A, et al. Supratentorial glioblastoma: Neuroradiological findings and survival after surgery and radiotherapy. *Neuroradiology*. 1996;38(SUPPL. 1):26–32.
 69. Hammoud MA. Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 1996 Jan;27(1):65–73.
 70. Henker C, Kriesen T, Glass Ä, Schneider B, Piek J. Volumetric quantification of glioblastoma: experiences with different measurement techniques and impact on survival. *J Neurooncol*. 2017;135(2):391–402.
 71. Saraswathy S, Crawford FW, Lamborn KR, Pirzkal A, Chang S, Nelson SJ. Evaluation of MR

- markers that predict survival in patients with newly diagnosed GBM prior to adjuvant therapy. *J Neurooncol*. 2009;91(1):69–81.
72. Pope WB, Sayre J, Perlina A, Villablanca JP, Mischel PS, Cloughesy TF. MR imaging correlates of survival in patients with high-grade gliomas. *Am J Neuroradiol*. 2005;26(10):2466–74.
 73. Pierallini A, Bonamini M, Pantano P, Palmeggiani F, Raguso M, Osti MF, et al. Radiological assessment of necrosis in glioblastoma: Variability and prognostic value. *Neuroradiology*. 1998;40(3):150–3.
 74. Wangaryattawanich P, Hatami M, Wang J, Thomas G, Flanders A, Kirby J, et al. Multicenter imaging outcomes study of The Cancer Genome Atlas glioblastoma patient cohort: Imaging predictors of overall and progression-free survival. *Neuro Oncol*. 2015;17(11):1525–37.
 75. Iliadis G and M parameters in glioblastoma patients: S analysis, Kotoula V, Chatzistiriou A, Televantou D, Eleftheraki AG, Lambaki S, et al. Volumetric and MGMT parameters in glioblastoma patients: Survival analysis. *BMC Cancer*. 2012;12(3):1–13.
 76. Nestler U, Lutz K, Pichlmeier U, Stummer W, Franz K, Reulen HJ, et al. Anatomic features of glioblastoma and their potential impact on survival. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(2):179–86.
 77. Xue D, Albright RE. Preoperative anaplastic glioma tumor volume effects on patient survival. *J Surg Oncol*. 1999;72(4):199–205.
 78. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*. 2001 Aug;95(2):190–8.
 79. Zinn PO, Majadan B, Sathyan P, Singh SK, Majumder S, Jolesz FA, et al. Radiogenomic mapping of edema/cellular invasion MRI-phenotypes in glioblastoma multiforme. *PLoS One*. 2011;6(10).
 80. Grabowski MM, Recinos PF, Nowacki AS, Schroeder JL, Angelov L, Barnett GH, et al. Residual tumor volume versus extent of resection: Predictors of survival after surgery for glioblastoma. *J Neurosurg*. 2014;121(5):1115–23.
 81. Crawford, Forrest W, Inas S. Khayal CM. Relationship of pre-surgery metabolic and physiological MR imaging parameters to survival for patients with untreated GBM. *Neurooncol*. 2009;91(3):337–51.
 82. Kickingeder P, Burth S, Wick A, Götz M, Eidel O, Schlemmer H-P, et al. Radiomic Profiling of Glioblastoma: Identifying an Imaging Predictor of Patient Survival with Improved

- Performance over Established Clinical and Radiologic Risk Models. *Radiology*. 2016;280(3):880–9.
83. Burth S, Kickingereder P, Eidel O, Tichy D, Bonekamp D, Weberling L, et al. Clinical parameters outweigh diffusion- and perfusion-derived MRI parameters in predicting survival in newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2016;18(12):1673–9.
 84. Ellingson BM, Abrey LE, Nelson SJ, Kaufmann TJ, Garcia J, Chinot O, et al. Validation of postoperative residual contrast-enhancing tumor volume as an independent prognostic factor for overall survival in newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2018;20(9):1240–50.
 85. Peritumoral edema on MRI at initial diagnosis: an independent prognostic factor for glioblastoma? *Eur J Neurol J Neurol*. 2009;16(7):874–8.
 86. Li W Bin, Tang K, Chen Q, Li S, Qiu XG, Li SW, et al. MRI manifestations correlate with survival of glioblastoma multiforme patients. *Cancer Biol Med*. 2012;9(2):120–3.
 87. Nicolasjilwan M, Hu Y, Yan C, Meerzaman D, Holder CA, Gutman D, et al. Addition of MR imaging features and genetic biomarkers strengthens glioblastoma survival prediction in TCGA patients. *J Neuroradiol*. 2015;42(4):212–21.
 88. Arvind Rao, Ganesh Rao, David A. Gutman AEF. A combinatorial radiographic phenotype may stratify patient survival and be associated with invasion and proliferation characteristics in glioblastoma. *Physiol Behav*. 2017;176(3):139–48.
 89. Maldaun MVC, Suki D, Lang FF, Prabhu S, Shi W, Fuller GN, et al. Cystic glioblastoma multiforme: survival outcomes in 22 cases. *J Neurosurg*. 2004 Jan;100(1):61–7.
 90. Stummer W, Reulen H, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn J, et al. Extent of resection and survival in Glioblastoma Multiforme: Identification and adjustment for bias. *Clin Res*. 2008;62(3):564–76.
 91. Brown T, Brennan M, Li M, Church E, Brandmeir N, Rakszawski K, et al. Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Physiol Behav*. 2016;176(1):139–48.
 92. Chaichana KL, Jusue-Torres I, Navarro-Ramirez R, Raza SM, Pascual-Gallego M, Ibrahim A, et al. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2014;16(1):113–22.
 93. Shinoda J, Sakai N, Murase S, Yano H, Matsuhisa T, Funakoshi T. Selection of eligible patients

- with supratentorial glioblastoma multiforme for gross total resection. *J Neurooncol.* 2001;52(2):161–71.
94. Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: Results of three consecutive radiation therapy oncology group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;26(2):239–44.
 95. Molinaro AM, Hervey-Jumper S, Morshed RA, Young J, Han SJ, Chunduru P, et al. Association of Maximal Extent of Resection of Contrast-Enhanced and Non-Contrast-Enhanced Tumor with Survival Within Molecular Subgroups of Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma. *JAMA Oncol.* 2020;6(4):495–503.
 96. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401–6.
 97. Guzmán-De-Villoria JA, Fernández-García P, Mateos-Pérez JM, Desco M. Estudio de la perfusión cerebral mediante técnicas de susceptibilidad magnética: técnica y aplicaciones. *Radiologia.* 2012;54(3):208–20.
 98. Jahng GH, Li KL, Ostergaard L, Calamante F. Perfusion magnetic resonance imaging: A comprehensive update on principles and techniques. *Korean J Radiol.* 2014;15(5):554–77.
 99. Petcharunpaisan S. Arterial spin labeling in neuroimaging. *World J Radiol.* 2010;2(10):384.
 100. Koh DM, Collins DJ, Orton MR. Intravoxel incoherent motion in body diffusion-weighted MRI: Reality and challenges. *Am J Roentgenol.* 2011;196(6):1351–61.
 101. Angel E. SVD + Dynamic Volume CT : Delay Insensitive Brain Perfusion Analysis. *Thosiba Am Med Syst.* 2010;1–12.
 102. Lev MH, Ozsunar Y, Henson JW, Rasheed AA, Barest GD, Harsh IV GR, et al. Glial Tumor Grading and Outcome Prediction Using Dynamic Spin-Echo MR Susceptibility Mapping Compared with Conventional Contrast-Enhanced MR: Confounding Effect of Elevated rCBV of Oligodendrogliomas. *Am J Neuroradiol.* 2004;25(2):214–21.
 103. Law M, Oh S, Babb JS, Wang E, Inglese M, Zagzag D, et al. Low-grade gliomas: dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging-prediction of patient clinical response. *Radiology.* 2006;238(2):658–67.
 104. Jain R, Poisson L, Narang J, Gutman D, Scarpace L, Hwang SN, et al. Genomic Mapping and Survival Prediction in Glioblastoma: Molecular Subclassification Strengthened by Hemodynamic Imaging Biomarkers. *Radiology.* 2013 Apr 1;267(1):212–20.

105. Akbari H, Macyszyn L, Da, X, Wolf R, Bilello M, Verma R, et al. Pattern analysis of Dynamic susceptibility contrast-enhanced Mr imaging Demonstrates Peritumoral Tissue heterogeneity. *Radiology*. 2014;273(2):502–10.
106. Garzon B, Emblem KE, Mouridsen K, Nedregaard B, Due-Tonnessen P, Nome T, et al. Multiparametric analysis of magnetic resonance images for glioma grading and patient survival time prediction. *Acta radiol*. 2011 Nov 1;52(9):1052–60.
107. Sawlani RN, Raizer J, Horowitz SW, Shin W, Grimm SA, Chandler JP, et al. Glioblastoma: a method for predicting response to antiangiogenic chemotherapy by using MR perfusion imaging--pilot study. *Radiology*. 2010;255(2):622–8.
108. Ellingson BM, Malkin MG, Rand SD, Connelly JM, Quinsey C, LaViolette PS, et al. Validation of functional diffusion maps (fDMs) as a biomarker for human glioma cellularity. *J Magn Reson Imaging*. 2010;31(3):538–48.
109. 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;243(2):493–9.
110. Wen Q, Jalilian L, Lupo JM, Molinaro AM, Chang SM, Clarke J, et al. Comparison of ADC metrics and their association with outcome for patients with newly diagnosed glioblastoma being treated with radiation therapy, temozolomide, erlotinib and bevacizumab. *J Neurooncol*. 2015;121(2):331–9.
111. Oh J, Henry RG, Pirzkall A, Lu Y, Li X, Catalaa 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;19(5):546–54.
112. Budrewicz S, Szewczyk P, Bladowska J, Podemski R, Kozirowska-Gawron E, Ejma M, et al. The possible meaning of fractional anisotropy measurement of the cervical spinal cord in correct diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Sci*. 2016;37(3):417–21.
113. Saksena S, Jain R, Narang J, Scarpace L, Schultz LR, Lehman NL, et al. Predicting survival in glioblastomas using diffusion tensor imaging metrics. *J Magn Reson Imaging*. 2010;32(4):788–95.
114. Arevalo OD, Soto C, Rabiei P, Kamali A, Ballester LY, Esquenazi Y, et al. Assessment of glioblastoma response in the era of bevacizumab: Longstanding and emergent challenges in the imaging evaluation of pseudoresponse. *Front Neurol*. 2019;10(3):1–12.

115. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014;370(8):699–708.
116. Boxerman JL, Zhang Z, Safriel Y, Larvie M, Snyder BS, Jain R, et al. Early post-bevacizumab progression on contrast-enhanced MRI as a prognostic marker for overall survival in recurrent glioblastoma: results from the ACRIN 6677/RTOG 0625 Central Reader Study. *2013;15(7):945–54.*
117. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4733–40.
118. Ellingson BM, Kim HJ, Woodworth DC, Pope WB, Cloughesy JN, Harris RJ, et al. Recurrent glioblastoma treated with bevacizumab: contrast-enhanced T1-weighted subtraction maps improve tumor delineation and aid prediction of survival in a multicenter clinical trial. *Radiology.* 2014;271(1):200–10.
119. Chaddad A, Kucharczyk MJ, Daniel P, Sabri S, Jean-Claude BJ, Niazi T, et al. Radiomics in glioblastoma: Current status and challenges facing clinical implementation. *Front Oncol.* 2019;9(5):1–9.
120. Naeini KM, Pope WB, Cloughesy TF, Harris RJ, Lai A, Eskin A, et al. Identifying the mesenchymal molecular subtype of glioblastoma using quantitative volumetric analysis of anatomic magnetic resonance images. *Neuro Oncol.* 2013;15(5):626–34.
121. Gutman DA, Cooper LAD, Hwang SN, Holder CA, Gao J, Aurora TD, et al. Mr imaging Predictors of Molecular Profile and survival: Multi-institutional Study of the TCGA Glioblastoma Data Set. *Radiol n Radiol.* 2013;267(2):560–9.
122. Carrillo J.A., Nghiemphu PL, Phillips HS, Kharbanda S, Moftakhar P, Lalaezari S, Yong W, et al. Relationship between Tumor Enhancement, Edema, IDH1 Mutational Status, MGMT Promoter Methylation, and Survival in Glioblastoma. *Ajnr Am J Neuroradiol.* 2012;33(8):1349–55.
123. Rios Velazquez E, Meier R, Dunn WD, Alexander B, Wiest R, Bauer S, et al. Fully automatic GBM segmentation in the TCGA-GBM dataset: Prognosis and correlation with VASARI features. *Sci Rep.* 2015;5(10):1–10.
124. A Pierallini, M Bonamini, M F Osti, P Pantano, F Palmeggiani, A Santoro, R Maurizi Enrici LB. Supratentorial Glioblastoma: Neuroradiological Findings and Survival After Surgery and

- Radiotherapy. *Neuroradiology*. 1996;38(2):26–33.
125. Wu CX, Lin GS, Lin ZX, Zhang JD, Chen L, Liu SY, et al. Peritumoral edema on magnetic resonance imaging predicts a poor clinical outcome in malignant glioma. *Oncol Lett*. 2015;10(5):2769–76.
 126. Iliadis G, Selviaridis P, Kalogera-Fountzila A, Fragkoulidi A, Baltas D, Tselis N, et al. The importance of tumor volume in the prognosis of patients with glioblastoma : Comparison of computerized volumetry and geometric models. *Strahlentherapie und Onkol*. 2009;185(11):743–50.
 127. Zhang Z, Jiang H, Chen X, Bai J, Cui Y, Ren X, et al. Identifying the survival subtypes of glioblastoma by quantitative volumetric analysis of MRI. *J Neurooncol*. 2014;119(1):207–14.
 128. Jain R, Poisson LM, Gutman D, Scarpace L, Hwang SN, Holder CA, et al. Outcome prediction in patients with glioblastoma by using imaging, clinical, and genomic biomarkers: focus on the nonenhancing component of the tumor. *Radiology*. 2014;272(2).
 129. Sanz-Requena R, Revert-Ventura A, Martí-Bonmatí L, Alberich-Bayarri Á, García-Martí G. Quantitative MR perfusion parameters related to survival time in high-grade gliomas. *Eur Radiol*. 2013;23(12):3456–65.
 130. Hirai T, Murakami R, Nakamura H, Kitajima M, Fukuoka H, Sasao A, et al. Prognostic value of perfusion MR imaging of high-grade astrocytomas: Long-term follow-up study. *Am J Neuroradiol*. 2008;29(8):1505–10.
 131. Mills SJ, Patankar TA, Haroon HA, Balériaux D, Swindell R, Jackson A. Do cerebral blood volume and contrast transfer coefficient predict prognosis in human glioma? *Am J Neuroradiol*. 2006;27(4):853–8.
 132. Jain R, Narang J, Griffith B, Bagher-Ebadian H, Scarpace L, Mikkelsen T, et al. Prognostic Vascular Imaging Biomarkers in High-Grade Gliomas. Tumor Permeability as an Adjunct to Blood Volume Estimates. *Acad Radiol*. 2013;20(4):478–85.
 133. Bisdas S, Kirkpatrick M, Giglio P, Welsh C, Spampinato M V., Rumboldt Z. Cerebral blood volume measurements by perfusion-weighted MR imaging in gliomas: Ready for prime time in predicting short-term outcome and recurrent disease? *Am J Neuroradiol*. 2009;30(4):681–8.
 134. Law M, Young RJ, Babb JS, Peccerelli N, Chheang S, Gruber ML, et al. Gliomas: Predicting Time to Progression or Survival with Cerebral Blood Volume Measurements at Dynamic Susceptibility-weighted Contrast-enhanced Perfusion MR Imaging. *Radiology*.

- 2008;247(2):490–8.
135. Hilario A, Sepulveda JM, Perez-Nuñez A, Salvador E, Millan JM, Hernandez-Lain A, et al. A prognostic model based on preoperative MRI predicts overall survival in patients with diffuse gliomas. *Am J Neuroradiol.* 2014;35(6):1096–102.
 136. Çoban XG, Mohan S, Kural F, Wang S, O'Rourke DM, Poptani H. Prognostic value of dynamic susceptibility contrast-enhanced and diffusion-weighted mr imaging in patients with glioblastomas. *Am J Neuroradiol.* 2015;36(7):1247–52.
 137. Bonekamp D, Deike K, Wiestler B, Wick W, Bendszus M, Radbruch A, et al. Association of overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma with contrast-enhanced perfusion MRI: Comparison of intraindividually matched T1- and T2-based bolus techniques. *J Magn Reson Imaging.* 2015;42(1):87–96.
 138. Pope WB, Lai A, Mehta R, Kim HJ, Qiao J, Young JR, et al. Apparent diffusion coefficient histogram analysis stratifies progression-free survival in newly diagnosed bevacizumab-treated glioblastoma. *Am J Neuroradiol.* 2011;32(5):882–9.
 139. 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;241(3):839–46.
 140. Mazurowski MA, Desjardins A, Malof JM. Imaging descriptors improve the predictive power of survival models for glioblastoma patients. *Neuro Oncol.* 2013;15(10):1389–94.
 141. Rao A, Rao G, Gutman DA, Flanders AE, Hwang SN, Rubin DL, et al. A combinatorial radiographic phenotype may stratify patient survival and be associated with invasion and proliferation characteristics in glioblastoma. *J Neurosurg.* 2016;124(4):1008–17.
 142. Zhou J, Reddy M V., Wilson BKJ, Blair DA, Taha A, Frampton CM, et al. MR Imaging Characteristics Associate with Tumor-Associated Macrophages in Glioblastoma and Provide an Improved Signature for Survival Prognostication. *Am J Neuroradiol.* 2018;39(2):252–9.
 143. Lasocki A, Gaillard F, Tacey M, Drummond K, Stuckey S. Multifocal and multicentric glioblastoma: Improved characterisation with FLAIR imaging and prognostic implications. *J Clin Neurosci.* 2016;31(2):92–8.
 144. Ramnarayan R, Dodd S, Das K, Heidecke V, Rainov NG. Overall survival in patients with malignant glioma may be significantly longer with tumors located in deep grey matter. *J Neurol Sci.* 2007;260(1–2):49–56.
 145. Shakur SF, Bit-Ivan E, Watkin WG, Merrell RT, Farhat HI. Multifocal and multicentric

- glioblastoma with leptomeningeal gliomatosis: A case report and review of the literature. *Case Rep Med*. 2013;ID132679.
146. Majós C. Espectroscopia por resonancia magnética de protón en el diagnóstico de tumores cerebrales. *Radiologia*. 2005;47(1):1–12.
 147. Perry JR, Laperriere N, O’Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1027–37.
 148. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1963–72.
 149. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn JC, Pentheroudakis G. High-grade glioma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(2004):93–101.
 150. Templeton A, Hofer S, Töpfer M, Sommacal A, Fretz C, Cerny T, et al. Extraneural spread of glioblastoma--report of two cases. *Onkologie*. 2008;31(4):192–4.
 151. Lun M, Lok E, Gautam S, Wu E, Wong ET. The natural history of extracranial metastasis from glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 2011;105(2):261–73.
 152. Sullivan JP, Nahed B V, Madden MW, Oliveira SM, Springer S, Bhere D, et al. Brain Tumor Cells in Circulation are Enriched for Mesenchymal Gene Expression. 2015;4(11):1299–309.
 153. Of O. Glioblastoma Multiforme Metastasis Outside the CNS: Three Case Reports and Possible Mechanisms of Escape. 2012;29(34):2011–3.
 154. Smith MDR, Hardman LJM, Earle KM. Contiguous glioblastoma multiforme and fibrosarcoma with extracranial metastasis. *Cancer*. 1969;24(2):270–6.
 155. Chukwueke UN, Wen PY. Use of the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria in clinical trials and clinical practice. *CNS Oncol*. 2019;8(1):148–60.
 156. Barajas R, Chang J, Segal M, Parsa A, McDermott M, Berger M, et al. Differentiation of Recurrent Glioblastoma Multiforme from Radiation Necrosis after External Beam Radiation Therapy with Dynamic Susceptibility-weighted Contrast-Enhanced Perfusion MR-Imaging. *Image Process*. 2009;253(2):486–96.
 157. Van Den Bent MJ, Vogelbaum MA, Wen PY, Macdonald DR, Chang SM. End point assessment in gliomas: Novel treatments limit usefulness of classical Macdonald’s criteria. *J Clin Oncol*. 2009;27(18):2905–8.

158. Wen PY, Chang SM, Van Den Bent MJ, Vogelbaum MA, Macdonald DR, Lee EQ. Response Assessment in Neuro-Oncology Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2017;35(21):2439–49.
159. Delgado-López PD, Riñones-Mena E, Corrales-García EM. Treatment-related changes in glioblastoma: a review on the controversies in response assessment criteria and the concepts of true progression, pseudoprogression, pseudoresponse and radionecrosis. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(8):939–53.
160. Zikou A, Sioka C, Alexiou GA, Fotopoulos A, Voulgaris S, Argyropoulou MI. Radiation necrosis, pseudoprogression, pseudoresponse, and tumor recurrence: Imaging challenges for the evaluation of treated gliomas. *Contrast Media Mol Imaging.* 2018;ID6828396.
161. Thust SC, van den Bent MJ, Smits M. Pseudoprogression of brain tumors. *J Magn Reson Imaging.* 2018;48(3):571–89.
162. Kuma Ar, Leeds N, Fuller G, Van Tassel P, Maor M, Sawaya R, et al. Malignant Gliomas: MR Imaging Spectrum of Radiation Therapy- and Chemotherapy-induced Necrosis of the Brain after Treatment. *Radiology.* 2000;217(2):150–9.
163. Van Dijken BRJ, Van Laar PJ, Smits M, Dankbaar JW, Enting RH, Van der Hoorn A. Perfusion MRI in treatment evaluation of glioblastomas: Clinical relevance of current and future techniques. *J Magn Reson Imaging.* 2019;49(1):11–23.
164. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014;370(8):709–22.
165. Elizabeth R. Gerstner, Dan G. Duda, Emmanuelle di Tomaso, Peter A. Ryg, Jay S. Loeffler, A. Gregory Sorensen, Percy Ivy, Rakesh K. Jain and TTB. VEGF inhibitors in the treatment of cerebral edema in patients with brain cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6(4):229–36.
166. Batchelor T, Sorensen A, Tomaso E, Zhang W, Duda D, Cohen K, et al. AZD2171, a Pan-VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, Normalizes Tumor Vasculature and Alleviates Edema in Glioblastoma Patients. *Cancer Cell.* 2007;11(1):83–95.
167. Sorensen G, Batchelor TT, Zhang W, Chen P, Wang M, Jennings D, et al. A “Vascular Normalization Index” as Potential Mechanistic Biomarker to Predict Survival after a Single Dose of Cediranib in Recurrent Glioblastoma Patients A. *Changes.* 2010;69(13):5296–300.
168. Stadlbauer A, Pichler P, Karl M, Brandner S, Lerch C, Renner B, et al. Quantification of serial changes in cerebral blood volume and metabolism in patients with recurrent glioblastoma undergoing antiangiogenic therapy. *Eur J Radiol.* 2015;84(6):1128–36.

169. Batchelor TT, Gerstner ER, Emblem KE, Duda DG, Kalpathy-Cramer J, Snuderl M, et al. Improved tumor oxygenation and survival in glioblastoma patients who show increased blood perfusion after cediranib and chemoradiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(47):19059–64.
170. Hygino Da Cruz LC, Rodriguez I, Domingues RC, Gasparetto EL, Sorensen AG. Pseudoprogession and pseudoresponse: Imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. *Am J Neuroradiol*. 2011;32(11):1978–85.
171. Capellades J, Puig J, Domenech S, Pujol T, Oleaga L, Camins A, et al. Is a pretreatment radiological staging system feasible for suggesting the optimal extent of resection and predicting prognosis in glioblastoma? An observational study. *J Neurooncol*. 2018;137(2):367–77.
172. Leu K, Boxerman JL, Cloughesy TF, Lai A, Nghiemphu PL, Liau LM, et al. Improved leakage correction for single-echo dynamic susceptibility contrast perfusion MRI estimates of relative cerebral blood volume in high-grade gliomas by accounting for bidirectional contrast agent exchange. *Am J Neuroradiol*. 2016;37(8):1440–6.
173. Puig J, Biarn C, Daunis-i-estadella P, Blasco G, Gimeno A, Camacho E, et al. Macrovascular Networks on Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Improves Survival. 2019;11(1):1–17.
174. Pope WB, Sayre J, Perlina A, Villablanca JP, Mischel PS, Cloughesy TF. MR Imaging Correlates of Survival in Patients with High-Grade Gliomas. *Am J Neuroradiol*. 2005;26(10):2466–74.
175. Fuentes-Raspall R, Solans M, Roca-Barceló A, Vilardell L, Puigdemont M, del Barco S, et al. Descriptive epidemiology of primary malignant and non-malignant central nervous tumors in Spain: Results from the Girona Cancer Registry (1994–2013). *Cancer Epidemiol*. 2017;50(2):1–8.
176. Barami K, Lyon L, Conell C. Type 2 Diabetes Mellitus and Glioblastoma Multiforme—Assessing Risk and Survival: Results of a Large Retrospective Study and Systematic Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2017;106(3):300–7.
177. Czarnek N, Clark K, Peters KB, Mazurowski MA. Algorithmic three-dimensional analysis of tumor shape in MRI improves prognosis of survival in glioblastoma: a multi-institutional study. *J Neurooncol*. 2017;132(1):55–62.
178. Bette S, Barz M, Wiestler B, Huber T, Gerhardt J, Buchmann N, et al. Prognostic Value of Tumor Volume in Glioblastoma Patients: Size Also Matters for Patients with Incomplete

- Resection. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(2):558–64.
179. Pan I, Ferguson SD, Lam S. Patient and treatment factors associated with survival among adult glioblastoma patients : A USA population-based study from 2000 – 2010. *J Clin Neurosci*. 2015;25(2):54–65.
 180. Sacko A, Hou MM, Temgoua M, Alkhafaji A, Marantidou A, Belin C, et al. Evolution of the Karnosky Performance Status throughout life in glioblastoma patients. *J Neurooncol*. 2015;122(3):567–73.
 181. Stark AM, Nabavi A, Mehdorn HM, Blömer U. Glioblastoma multiforme-report of 267 cases treated at a single institution. *Surg Neurol*. 2005;63(2):162–9.
 182. Lamborn KR, Chang SM, Prados MD. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: Recursive partitioning analysis. *Neuro Oncol*. 2004;6(3):227–35.
 183. Liang J, Lv X, Lu C, Ye X, Chen X, Fu J, et al. Prognostic factors of patients with Gliomas- A n analysis on 335 patients with Glioblastoma and other forms of Gliomas. *BMC Cancer*. 2020;20(1):1–7.
 184. Han K, Ren M, Wick W, Abrey L, Das A, Jin J, et al. Progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in glioblastoma: A literature-based meta-analysis from 91 trials. *Neuro Oncol*. 2014;16(5):696–706.
 185. Chaichana KL, McGirt MJ, Frazier J, Attenello F, Guerrero-Cazares H, Quinones-Hinojosa A. Relationship of glioblastoma multiforme to the lateral ventricles predicts survival following tumor resection. *J Neurooncol*. 2008;89(2):219–24.
 186. Lim DA, Cha S, Mayo MC, Chen M-H, Keles E, VandenBerg S, et al. Relationship of glioblastoma multiforme to neural stem cell regions predicts invasive and multifocal tumor phenotype. *Neuro Oncol*. 2007;9(4):424–9.
 187. Gil-Perotin S, Marin-Husstege M, Li J, Soriano-Navarro M, Zindy F, Roussel MF, et al. Loss of p53 induces changes in the behavior of subventricular zone cells: Implication for the genesis of glial tumors. *J Neurosci*. 2006;26(4):1107–16.
 188. Sanai N, Alvarez-Buylla A, Berger MS. Mechanisms of disease: Neural stem cells and the origin of gliomas. *N Engl J Med*. 2005;353(8):811–22.
 189. Lacroix M, Abi-Said D, Fourny DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*. 2001;95(2):190–8.
 190. D’Amico RS, Englander ZK, Canoll P, Bruce JN. Extent of Resection in Glioma—A Review of the

- Cutting Edge. *World Neurosurg.* 2017;103(3):538–49.
191. Sunit Das, M.D., Ph.D., and Philip A. Marsden MD. Angiogenesis in Glioblastoma. *N Engl J Med.* 2013;369(16):1561–3.
192. Thomas RP, Xu LW, Lober RM, Li G, Nagpal S. The incidence and significance of multiple lesions in glioblastoma. *J Neurooncol.* 2013;112(1):91–7.
193. Jain R, Poisson L, Narang J, Gutman D, Scarpace L, Hwang S, et al. Genomic Mapping and Survival Prediction in Glioblastoma : Molecular Subclassification Strengthened by Hemodynamic. 2013;267(1):212–20.
194. Qiao XJ, Ellingson BM, Kim HJ, Wang DJJ, Salamon N, Linetsky M, et al. Arterial spin-labeling perfusion MRI stratifies progression-free survival and correlates with epidermal growth factor receptor status in glioblastoma. *Am J Neuroradiol.* 2015;36(4):672–7.
195. Rathore S, Akbari H, Doshi J. Radiomic signature of infiltration in peritumoral edema predicts subsequent recurrence in glioblastoma: implications for personalized radiotherapy planning. *J Med Imaging.* 2018;5(02):1.
196. Nicolasjilwan M, Hu Y, Yan C, Meerzaman D, Holder CA, Gutman D, et al. Addition of MR imaging features and genetic biomarkers strengthens glioblastoma survival prediction in TCGA patients. *J Neuroradiol.* 2015;42(4):212–21.
197. Saraswathy Suja, Crawford FW, Nelson SJ. Evaluation of MR markers that predict survival in patients with newly diagnosed GBM prior to adjuvant therapy. *Neurooncol.* 2009;91(1):69–81.
198. Akbari H, Macyszyn L, Da X, Bilello M, Wolf RL, Martinez-Lage M, et al. Imaging surrogates of infiltration obtained via multiparametric imaging pattern analysis predict subsequent location of recurrence of glioblastoma. *Neurosurgery.* 2016;78(4):572–80.
199. Hu X, Wong KK, Young GS, Guo L, Wong ST. Support vector machine multiparametric MRI identification of pseudoprogression from tumor recurrence in patients with resected glioblastoma. *J Magn Reson Imaging.* 2011;33(2):296–305.
200. Cha J, Kim ST, Kim HJ, Kim BJ, Kim YK, Lee JY, et al. Differentiation of tumor progression from pseudoprogression in patients with posttreatment glioblastoma using multiparametric histogram analysis. *Am J Neuroradiol.* 2014;35(7):1309–17.
201. Rathore S, Akbari H, Rozycki M, Abdullah KG, Nasrallah MP, Binder ZA, et al. Radiomic MRI signature reveals three distinct subtypes of glioblastoma with different clinical and molecular characteristics, offering prognostic value beyond IDH1. *Sci Rep.* 2018;8(1):1–12.

202. Itakura H, Achrol AS, Mitchell LA, Loya JJ, Liu T, Westbroek EM, et al. Magnetic resonance image features identify glioblastoma phenotypic subtypes with distinct molecular pathway activities. *Sci Transl Med*. 2015;7(303):1–11.
203. Macyszyn L, Akbari H, Pisapia JM, Da X, Attiah M, Pigrish V, et al. Imaging patterns predict patient survival and molecular subtype in glioblastoma via machine learning techniques. *Neuro Oncol*. 2016;18(3):417–25.
204. Jeffrey D. Rudie, Andreas M. Rauschecker, R. Nick Bryan, Christos Davatzikos SM. Emerging Applications of Artificial Intelligence in Neuro-Oncology. *Radiology*. 2019;290(3):607–18.
205. Pandey S, Kumari A, Shree M, Kumar V, Singh P. AI-based Prognostic Imaging Biomarkers for Precision Neurooncology: the ReSPOND Consortium. *Neuro Oncol*. 2020;22(6):886–8.
206. Picart T, Berhouma M, Dumot C, Pallud J, Metellus P, Armoiry, et al. Optimization of high-grade glioma resection using 5-ALA fluorescence-guided surgery: A literature review and practical recommendations from the neuro-oncology club of the French society of neurosurgery. *Neurochirurgie*. 2019;65(4):164–77.
207. Cui Y, Ren S, Tha KK, Wu J, Shirato H, Li R. Volume of high-risk intratumoral subregions at multi-parametric MR imaging predicts overall survival and complements molecular analysis of glioblastoma. *Eur Radiol*. 2017;27(9):3583–92.
208. Pope WB, Sayre J, Perlina A, Villablanca JP, Mischel PS, Cloughesy TF. MR imaging correlates of survival in patients with high-grade gliomas. *Am J Neuroradiol*. 2005;26(10):2466–74.

Capítol 8:

Apèndix i annexes

Apèndix. Informe d'aprovació del Comitè d'Ètica de l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta.



Avinguda de França s/n.
17007 Girona
Telèfon 972 940 200
www.gencat.net/ics/trueta

INFORME DEL COMITÈ D'ÈTICA D'INVESTIGACIÓ AMB MEDICAMENTS CEIM GIRONA

El Comitè d'Ètica d'Investigació amb Medicaments CEIm GIRONA en la reunió del 12/04/2021 (Acta nº 7/2021) després de l'avaluació de l'estudi:

Títol: Biomarcadors pronòstic de ressonància magnètica en pacients amb glioblastoma de diagnòstic recent.

Codi Protocol: TDoct_Alfredo Gimeno

Codi. CEIM: 2021.076

Investigador principal: Sr. Alfredo Gimeno Cajal – Servei Radiologia – Institut de Diagnòstic per la Imatge IDI

Promotor: IDIBGI - INSTITUT D'INVESTIGACIÓ BIOMÈDICA DE GIRONA DR. JOSEP TRUETA

considera que:

1. L'estudi avaluat compleix els requisits metodològics i tècnics.
2. La competència dels investigadors i els mitjans disponibles són apropiats per dur a terme l'estudi.
3. Els riscos i molèsties previsibles de la investigació són acceptables en relació amb els beneficis esperats.
4. El procés de selecció dels participants és apropiat.
5. S'accepta l'exempció de consentiment proposat per aquest estudi.
6. Les compensacions econòmiques previstes són adequades i no interfereixen amb la resta de postulats ètics.
7. El CEIm GIRONA, tant en la seva composició como en els seus PNT's, compleix amb les normes de BPC (CPMP/ICH/135/95).

I EMET INFORME FAVORABLE per la realització de l'estudi

Sra. Marta Riera Juncà
Secretaria CEIM Girona
Girona, 13/04/2021

Hospital Universitari de Girona
Doctor Josep Trueta
Comitè Ètic
d'Investigació Clínica
Institut Català de la Salut

Annex 8.1 Cohort amb tractament estàndar: característiques generals.

Variables	n = 54
Edat (mitjana; SD) [anys]	56; 14
Gènere (n;%)	
Home	37; 68.5%
Dona	17; 31.5%
KPS \geq 60 (n; %)	48; 88.9%
SLLP (mitjana; SD) [mesos]	11.9; 15.2
SG (mitjana; SD) [mesos]	20.1; 17.2

Annex 8.2 Cohort amb tractament estàndar: variables qualitatives.

Variables qualitatives (n; %)	n = 54
<i>Epicentre lesional</i>	
Frontal	18; 33.3%
Temporal	12; 22.2%
Parietal	12; 22.2%
Occipital	2; 3.7%
Cos callós	2; 3.7%
Altres	8; 14.8%
<i>Lateralitat hemisfèrica lesional</i>	
Dret	24; 44.4%
Esquerre	22; 40.7%
Cos Callós	4; 7.4%
Bilateral	4; 7.4%
<i>Àrees corticals eloqüents involucrades</i>	
Llenguatge motor	2; 3,7%
Llenguatge receptiu	6; 11,1%
Motor	32; 59.2%
Visió	2; 3,7%
Motor i llenguatge motor	6; 11,1%
Motor i llenguatge receptiu	4; 7,4%
Motor, llenguatge motor i llenguatge receptiu	0; 0%
Visió i motor	0; 0%
Motor, llenguatge motor i llenguatge receptiu i visió	0; 0%
Altres	2; 3,7%
No aplicable	0; 0%
<i>Grau realçament, marcat</i>	
Absent	0; 0%
Lleu	2; 3.7%
Intens	52; 96.3%
<i>Proporció LCC</i>	

< 5%	28; 51.8%
6-33%	15; 27,8%
34-67%	11; 20,4%
68-95%	0; 0%
<i>Proporció LNCC</i>	
< 5%	2; 3,7%
6-33%	13; 24,1%
34-67%	13; 24,1%
68-95%	22; 40,1%
> 95%	4; 7,4%
<i>Proporció de necrosi</i>	
Absent	7; 13%
< 5%	11; 20.4%
6-33%	20; 37%
34-67%	9; 16.7%
68-95%	7; 13%
>95%	0; 0%
<i>Unifocalitat</i>	42; 77.7%
<i>Multifocalitat</i>	8; 14.8%
<i>Multicentricitat</i>	4; 7.4%
<i>Difusivitat LCC</i>	
Grau indeterminat	2; 3.7%
Facilitada	6; 11.1%
Mixta	14; 25.9%
Restringida	32; 57.4%
<i>Invasió pial</i>	35; 64.4%
<i>Invasió endimària</i>	27; 50%
<i>Afectació cortical</i>	50; 92.6%
<i>Remodelació calota</i>	0; 0%
<i>Component quístic</i>	14; 25.9%
<i>Patró en T1/FLAIR</i>	
Expansiu	15; 26.9%
Mixt	12; 23.1%
Infiltratiu	27; 50%
<i>Gruix marginal realçament</i>	
Fi (< 3mm)	35; 65.8%
Gruixut (> 3mm)	15; 27.7%
Sòlid	4; 7.4%
<i>Definició marginal LCC</i>	
Precisa	50; 92.6%
Imprecisa	4; 7.4%
No aplicable	0; 0%
<i>Definició marginal LNCC</i>	
Precisa	50; 92.6%
Imprecisa	4; 7.4%
No aplicable	0; 0%
<i>Proporció edema</i>	
Absent	0; 0%
< 5%	0; 0%
6-33%	13; 24%
34-67%	30; 55,5%
68-95%	11; 20,4%
<i>Hemorràgia intratumoral</i>	38; 70.4%

<i>Invasió substància blanca</i>	
Càpsula interna	11; 20,4%
Càpsula interna i tronc encefàlic	9; 16,6%
Cos callós	0; 0%
Cos callós, càpsula interna i tronc encefàlic	4; 7,4%
Cos callós, càpsula interna	11; 20,4%
Absència d'invasió de principals feixos de substància blanca	19; 35,2%
LNCC que creua línia mitja	14; 25,9%
LCC que creua la línia mitja	4; 7,4%
Lesions satèl·lit	12; 22,2%

Annex 8.3 Cohort amb tractament estàndar: variables quantitatives.

Variable	n=54 (mitjana; DE)
Diàmetre llarg FLAIR [mm]	65.91; 25.12
Diàmetre curt FLAIR [mm]	48; 17.33
Àrea [mm ²]	2547.87; 1412.47
Volum LCC [cc]	20.93; 22.1
Volum LNCC [cc]	53.33; 36.02
Volum necrosis [cc]	23.1; 23.92
Volum tumoral total [cc]	44.47; 37.39
ADC _{LCC} [mm ² s ⁻¹ x 10 ⁻³]	1.18; 0.2
ADC _{LNCC} [mm ² s ⁻¹ x 10 ⁻³]	1.3; 0.23
TTP _{LCC} [s]	26.09; 9.62
TTP _{LNCC} [s]	25.95; 7.38
DMT _{LCC} [s]	0; 0.49
DMT _{LNCC} [s]	0.1; 0.44
rCBV _{LCC}	5.25; 2.65
rCBV _{LNCC}	1.99; 0.8
K ₂ _{LCC}	-86.8; 191.31
K ₂ _{LNCC}	-58.99; 66.82
MTT _{LCC} [s]	4.47; 0.95
MTT _{LNCC} [s]	6.32; 2.4
CBF _{LCC}	87.56; 46.81
CBF _{LNCC}	27.57; 19.4

Annex 8.4 Cohort amb tractament estàndar: anàlisi univariant per a la predicció de supervivència mitjançant edat, gènere, KPS i variables qualitatives.

Variable	SLLP			SG		
	<6 mesos (n=24; 44.3%)	≥6 mesos (n=30; 55.7%)	p-valor	<1 any (n=20; 37%)	≥1 any (n=34; 63%)	p-valor
Edat (mitjana; SD)	57.29; 14.63	55.3; 13.6	0.369	60.35; 66	53.74; 65	0.084
Gènere femení (n; %)	8; 47.1%	9; 52.9%	0.950	9; 52.9%	8; 47.1%	0.353
Gènere masculí (n; %)	16; 43,2%	21; 56,8%	0.667	18; 48,7%	19; 51,3%	0.450
KPS ≥ 60 (n; %)	19; 39,6%	29; 60,4%	<0.001	18; 37,5%	30; 62,5%	0.046
Epicentre lesional (n; %)						
Frontal	8; 44.4%	10; 55.6%	0.175	6; 33,3%	12; 67.7%	0.579
Temporal	7; 58.3%	5; 41,7%		4; 33,3%	8; 66.7%	
Parietal	3; 25%	9; 75%		2; 16,7%	10; 83,3%	
Occipital	1; 50%	1; 50%		0; 0%	2; 100%	
Cos callós	0; 0%	2; 100%		2; 100%	0; 0%	
Altres	5; 71.4%	3; 28.6%		6; 75%	2; 25%	
Lateralitat hemisfèrica lesional (n; %)						
Dret	11; 41,7%	13; 58.3%	0.388	7; 29,1%	17; 60,9%	0.200
Esquerre	9; 40.1%	13; 59,9%		9; 37,5%	13; 62.5%	
Cos Callós	1; 25%	3; 75%		2; 50%	2; 50%	
Bilateral	3; 75%	1; 25%		2; 50%	2; 50%	
Afectació cortical eloqüent (n; %)						
Llenguatge motor	1; 50%	1; 50%	0.821	1; 50%	1; 50%	0.014
Llenguatge receptiu	3; 50%	3; 50%		2; 33,3%	4; 66.7%	

Motor	13; 40.6%	19; 59.4%		10; 31.2%	22; 68.9%	
Visió	2; 100%	0; 0%		2; 100%	0; 0%	
No aplicable	0; 0%	0; 0%		0; 0%	0; 0%	
Motor i llenguatge motor	2; 33,3%;	4; 66.7%		1; 16,7%	5; 83.3%;	
Motor i llenguatge receptiu	1; 25%	3; 75%		2; 50%	2; 50%	
Motor i llenguatge motor i llenguatge receptiu	0; 0%	0; 0%		0; 0%	0; 0%	
Visió i motor	0; 0%	0; 0%		0; 0%	0; 0%	
Motor i llenguatge motor i llenguatge receptiu i visió	0; 0%	0; 0%		0; 0%	0; 0%	
Altres	2; 100%	0; 0%		2; 100%	0; 0%	
Grau realçament, marcat (n; %)						
Absent	0; 0%	0; 0%		0; 0%	0; 0%	
Lleu	0; 0%	2; 100%	0.197	0; 0%	2; 100%	0.269
Intens	24; 46,1%	28; 53.8%		20; 37%	32; 63%	
Proporció LCC (n; %)						
Absent	0; 0%	0; 0%		0; 0%	0; 0%	
≤ 5%	11; 39.3%	17; 60.7%		8; 28.6%	20; 71.4%	
6-33%	11; 73.3%	4; 26.7%		8; 53.3%	7; 46.7%	0.155
34-67%	2; 18.2%	9; 81.8%		4; 36.3%	7; 63.6%	
68-95%	0; 0%	0; 0%	0.15	0; 0%	0; 0%	
Proporció LNCC (n; %)						
≤ 5%	1; 50%	1; 50%		0; 0%	2; 100%	
6-33%	6; 46.2%	7; 53.8%		5; 38.5%	8; 61.5%	
34-67%	9; 69.2%	4; 30.8%	0.219	9; 69.2%	4; 30.8%	0.476
68-95%	8; 27.3%	14; 72.7%		6; 27.3%	16; 72.7%	
≥ 95%	0; 0%	4; 100%		0; 0%	4; 100%	

Proporció de necrosi (n; %)						
Absent	2; 28.6%	5; 71.4%	0.132	3; 42.8%	4; 57.2%	0.129
≤ 5%	3; 27.3%	8; 72.7%		2; 18.2%	9; 81.8%	
6-33%	13; 65%	7; 35%		11; 55%	9; 45%	
34-67%	3; 33.3%	6; 67.7%		2; 22.2%	7; 77.8%	
68-95%	3; 42.8%	4; 57.2%		2; 28.6%	5; 71.4%	
≥95%	0; 0%	0; 0%		0; 0%	0; 0%	
Multifocalitat (n; %)						
Unifocalitat	18; 42.8%	24; 57.2%	0.933	16; 38%	26; 62%	0.392
Multifocalitat	5; 62.5%	3; 37.5%		3; 37.5%	5; 62.5%	
Multicentricitat	1; 25%	3; 75%		1; 25%	3; 75%	
Difusivitat LCC (n; %)						
Grau indeterminat	1; 50%	1; 50%	0.759	1; 50%	1; 50%	0.679
Facilitada	4; 66.7%	2; 33.3%		4; 66.7%	2; 33.3%	
Mixta	6; 42.8%	8; 57.2%		5; 35.7%	9; 64.3%	
Restringida	13; 41.9%	19; 58.8%		10; 31.2%	22; 68.8%	
Invasió pial (n; %)	16; 45.7%	19; 54.3%	0.547	17; 48.5%	18; 51.5%	0.643
Invasió ependimària (n; %)	19; 70.4%	8; 29.6%	0.035	18; 66.7%	9; 33.3%	0.002
Afectació cortical (n; %)	21; 42%	29; 58%	0.113	18; 36%	32; 64%	0.715
Remodelació calota (n; %)	0; 0%	0; 0%	0.267	0; 0%	0; 0%	0.195
Component quístic (n; %)	6; 42.8%	8; 57.2%	0.709	10; 71.4%	4; 28.6%	0.094
Patró en T1/FLAIR (n; %)						
Expansiu	7; 46.7%	8; 53.3%	0.714	8; 53.3%	7; 46.7%	0.557
Mixt	4; 33.3%	8; 66.7%		2; 16.7%	10; 83.3%	
Infiltratiu	13; 48.1%	14; 51.9%		10; 37%	17; 63%	

Gruix de realçament marginal (n; %)						
Fi (< 3mm)	18; 51,4%	17; 48.6%	0.323	7; 20%	28; 80%	0.010
Gruixut (> 3mm)	5; 33.3%	10; 67.7%		12; 80%	3; 20%	
Sòlid	1; 25%	3; 75%		1; 25%	3; 75%	
Definició LCC (n; %)						
No aplicable	0; 0%	0; 0%	0.669	0; 0%	0; 0%	0.871
Precisa	23; 46%	27; 54%		19; 38%	31; 62%	
Imprecisa	1; 25%	3; 75%		1; 25%	3; 75%	
Definició marginal LNCC (n; %)						
No aplicable	0; 0%	0; 0%	0.53	0; 0%	1; 3%	0.732
Precisa	21; 42%	29; 58%		18; 36.7%	31; 63.3%	
Imprecisa	3; 75%	1; 25%		1; 25%	3; 75%	
Proporció edema (n; %)						
Absent	0; 0%	0; 0%	0.099	0; 0%	0; 0%	0.56
< 5%	0; 0%	0; 0%		0; 0%	0; 0%	
6-33%	7; 53.8%	6; 46.2%		6; 53.8%	7; 46.2%	
34-67%	12; 40%	18; 60%		10; 33.3%	20; 67.7%	
68-95%	5; 45.4%	6; 55.6%		4; 36.4%	7; 63.6%	
Hemorràgia intratumoral (n; %)	18; 47.3%	20; 52.7%	0.942	16; 42.1%	22; 67.9%	
Invasió substància blanca (n; %)						
Càpsula interna	5; 45.4%	6; 54.6%	0.573	5; 45.4%	6; 54.6%	0.230
Càpsula interna i tronc encefàlic	3; 33.3%	6; 66.7%		2; 22.2%	7; 77.8%	
Cos callós	0; 0%	0; 0%		0; 0%	0; 0%	
Cos callós, càpsula interna i tronc encefàlic	3; 75%	1; 25%		1; 25%	3; 75%	

Cos callós i càpsula interna	4; 36.4%	7; 63.6%		5; 45.4%	6; 54.6%	
Absent	9; 47.4%	10; 52.6%		7; 36.8%	12; 63.2%	
LNCC que creua línia mitja (n; %)	5; 35.7%	9; 64.3%	0.82	8; 57.1%	6; 42.9%	0.624
LCC que creua la línia mitja (n; %)	3; 75%	1; 25%	0.504	3; 75%	1; 25%	0.916
Lesions satèl·lit (n; %)	5; 41.7%	7; 58.3%	0.99	6; 50%	6; 50%	0.553

Annex 8.5 Cohort amb tractament estàndar: anàlisi univariant per a la predicció de SLLP i SG mitjançant variables quantitatives. (*)

Variable	SLLP			SG		
	<6 mesos (n=24; 44.3%)	≥6 mesos (n=30; 55.7%)	p-valor	<1 any (n=20; 37%)	≥1 any (n=34; 63%)	p-valor
Diàmetre llarg FLAIR [mm]	65.08; 24.32	66.57; 26.14	0.83	69.4; 83.2	63.85; 78	0.443
Diàmetre curt FLAIR [mm]	45.17; 13.98	50.27; 19.54	0.269	48.7; 56.25;	47.59; 57.75	0.814
Àrea [mm ²]	2264.71; 1044.74	2774.4; 1631.27	0.17	2575; 3122.25	2531.91; 3602.25	0.916
Volum LCC [cc]	20.1; 13.4	21.54; 27.05	0.475	29.1; 32.37	15.86; 22.1	0.022
Volum LNCC [cc]	47.78; 34.7	57.44; 37.07	0.271	58.12; 75.22	50.35; 72.41	0.367
Volum necrosis [cc]	21.58; 16.05	24.27; 28.82	0.653	26.18; 37.54;	21.12; 29.09	0.051
Volum tumoral total [cc]	41.68; 26.72	46.61; 44.31	0.784	55.28; 72.97;	37.52; 54.28	0.029
ADC _{LCC} [mm ² s ⁻¹ × 10 ⁻³]	1.14; 0.18	1.21; 0.21	0.266	1.15; 1.26	1.19; 1.33	0.488
ADC _{LNCC} [mm ² s ⁻¹ × 10 ⁻³]	1.28; 0.25	1.32; 0.22	0.583	1.39; 1.47	1.26; 1.41	0.066
TTP _{LCC} [s]	22.89; 3.64	28.04; 11.57	0.173	23.69; 26.26	27.35; 26.28	0.839
TTP _{LNCC} [s]	23.7; 4.31	27.5; 8.71	0.231	24.56; 27.14	26.77; 27.55	0.863
DMT _{LCC} [s]	0.04; 0.63	-0.02; 0.39	0.857	-0.05; 0.05	0.02; 0.28	0.598
DMT _{LNCC} [s]	0.15; 0.48	0.06; 0.43	0.38	0.15; 0.3	0.07; 0.5	0.535
rCBV _{LCC}	7.09; 2.78	4.12; 1.85	0.001	6.24; 6.65	4.72; 4.92	0.040
rCBV _{LNCC}	2.28; 0.89	1.82; 0.72	0.208	2.06; 2.66	1.95; 2.67	1.000
K ₂ _{LCC}	-185.03; 264.2	-26.77; 95.68	0.084	-130.69; 35.02	63.7; 56.56	0.115
K ₂ _{LNCC}	-81.04; 90.16	-45.52; 45.46	0.068	-79.96; 31.72	-47.95; 15.15	0.403
MTT _{LCC} [s]	4.44; 1.14	4.49; 0.85	0.59	4.68; 5.2	4.36; 5.1	0.215
MTT _{LNCC} [s]	5.88; 2.23	6.6; 2.52	0.55	6.09; 7.6	6.45; 7.84	0.839
rCBF _{LCC}	16.54; 5.78	9.19; 4.66	<0.001	14.73; 5.24;	13.50; 5.28	0.151
rCBF _{LNCC}	7.36; 3.28	5.96; 3.67	0.296	7.845; 3.04	7.180; 3.72	0.735

(*) S'expressa la mitjana i desviació estàndar per a cadascuna de les variables. En negreta, es destaquen els contrastos significatius.

Annex 8.6 Cohort amb tractament estàndar: model univariant per a la predicció de SLLP.

	Punt de tall	AUC	Sensibilitat	Especificitat	VPP	VPN	p-valor
Invasió ependimària	Present	0.798	0.802	0.765	0.798	0.801	0.035
rCBV _{LCC}	5.248	0.851	0.889	0.727	0.842	0.800	0.031
rCBF _{LCC}	13.567	0.884	0.889	0.818	0.889	0.818	0.020

Annex 8.7 Cohort amb tractament estàndar: model multivariant per a la predicció de SLLP.

	AUC	Sensibilitat	Especificitat	VPP	VPN
Models bivariants					
Invasió ependimària rCBV _{LCC}	0.895	0.938	0.875	0.938	0.875
Invasió ependimària rCBF _{LCC}	0.918	0.956	0.75	0.889	1.000
rCBV _{LCC} rCBF _{LCC}	0.949	0.812	1.000	1.000	0.727
Models trivariants					
Invasió ependimària rCBV _{LCC} rCBF _{LCC}	0.975	0.964	1.000	1.000	0.902

Annex 8.8 Cohort amb tractament estàndar: model univariant per a la predicció de SG.

Variable	Punt de tall	AUC	Sensibilitat	Especificitat	VPP	VPN	p-valor
Afectació cortical eloqüent	Present	0.875	0.556	0.778	0.714	1.052	0.025
Gruix de realçament marginal	Sòlid	0.727	0.700	0.800	0.609	0.933	0.045
Invasió ependimària	Present	0.876	0.850	0.864	0.548	0.944	<0.001
Volum LCC	0.700	0.679	0.944	0.917	0.486	0.847	0.024
Volum tumoral total	0.705	0.629	0.907	0.945	0.540	0.869	0.019
rCBV _{LCC}	0.729	0.774	0.900	0.900	0.474	0.508	0.015

Annex 8.9 Cohort amb tractament estàndar: model multivariant per a la predicció de SG.

Variables	AUC	Sensibilitat	Especificitat	VPP	VPN
Models bivariants					
Afectació còrtex eloqüent Gruix de realçament marginal	0.900	0.632	1.000	1.000	0.588
Afectació còrtex eloqüent Invasió ependimària	0.908	0.944	0.700	0.85	0.875
Invasió ependimària Volum LCC	0.925	0.889	0.900	0.941	0.818
Invasió ependimària Volum tumoral total	0.928	0.944	0.8	0.895	0.889
Invasió ependimària rCBV _{LCC}	0.941	0.75	1.000	1.000	0.667
Models trivariants					
Afectació còrtex eloqüent Invasió ependimària Gruix marginal del realçament	0.961	0.842	1.000	1.000	0.769
Afectació còrtex eloqüent Invasió ependimària rCBV _{LCC}	0.969	0.929	1.000	1.000	0.889
Invasió ependimària Volum LCC rCBV _{LCC}	0.984	0.947	0.9	0.947	0.9

Annex 8.10 Escala KPS.

Puntuació	Valoració funcional
100	Normal, sense queixes ni evidència de malaltia
90	Capaç de portar a terme activitat normal però amb símptomes lleus
80	Activitat normal amb esforç, alguns signes i símptomes de malaltia
70	Capaç de cuidar-se, però incapaç de portar a terme activitat normal o treball actiu
60	Requereix atenció ocasional, però és capaç de satisfer la majoria de les seves necessitats
50	Necessita ajuda imponent i assistència mèdica freqüent
40	Incapaç, necessita ajuda i assistència especials
30	Totalment incapaç, necessita hospitalització i tractament de suport actiu
20	Molt greument malalt, necessita tractament actiu
10	Moribund irreversible
0	Mort

Annex 8.11 Escala ECOG.

Grau	Activitat
0	Activitat normal sense restricció ni ajuda
1	Activitat restringida per a realitzar activitat extenuant, però es capaç de fer treball suau i sedentari (per exemple: tasques domèstiques i treball d'oficina)
2	Pot ser capaç de cuidar-se de si mateix, però no és capaç de realitzar altres activitats. Es manté de peu més del 50% del dia
3	Capaç de cuidar-se de si mateix de forma limitada. Enllitat o sentat més del 50% del dia
4	Completament incapaç de cuidar-se de si mateix de forma limitada. Enllitat o sentat tot el temps
5	Mort

Annex 8.12 Escala MMSE.

A quin any estem?	0-1	Orientació temporal (màxim 5 punts)
En quina estació de l'any ens trobem?	0-1	
Quin dia es avui (data)?	0-1	
De quin mes?	0-1	
En quina estació de l'any ens trobem?	0-1	
Quin dia de la setmana?	0-1	
A quin hospital (o lloc) ens trobem?	0-1	Orientació espacial (màxim 5 punts)
En quin pis (o planta, sala, servei)	0-1	
A quin poble (ciutat)?	0-1	
En quina província estem?	0-1	
En quin país (o nació, autonomia)	0-1	
Anomeni tres paraules peseta-caball-poma (o pilota-bandera-arbre) a un ritme de 1/segon. Després es demana al pacient que les repeteixi. Aquesta primera repetició dona la puntuació. S'atorga 1 punt per cada paraula correcta, però s'ha de continuar dient fins que el pacient repeteixi les 3. Fins un màxim de 6 vegades.	Peseta 0-1	Nombre de repetició necessàries. Fixació de record inmedia (màxim 3 punts)
	Caball 0-1	
	Poma 0-1	
Si es tenen 30 euros i em van donant de tres en tres. Quants en van quedant? Es deté la prova després de 5 sustraccions. Si el pacient no pot realitzar aquesta prova, es demana que lletregi la paraula "mundo" al revés.	30 0-1 (0 0-1)	Atenció càlcul (màxim 5 punts)
	27 0-1 (D 0-1)	
	24 0-1 (N 0-1)	
	21 0-1 (U 0-1)	
	18 0-1 (M 0-1)	
Preguntar per les 3 paraules mencionades anteriorment	Peseta 0-1 / Caball 0-1 / Poma 0-1	Record diferit (màxim 3 punts)
Denominació. Mostrar un llapis o bolígraf i preguntar: què és això? Fer el mateix amb un rellotge (0-1) o polsera (0-1).	0-1	Llenguatge (màxim 9 punts)
Repetició. Demanar que repeteixi la frase: "ni sí, ni no, ni pero" 0-1	0-1	
Ordres. Demanar que agafi un paper amb la mà dreta, que el doblegui per la meitat i el posi al terra.	Agafar el paper amb la mà dreta 0-1 / doblegar per la meitat 0-1 / posar al terra 0-1	
Esriptura. Esriptura d'una frase (amb subjecte i predicat).	0-1	
Còpia. Dibuixi 2 pentàgons intersectats i demani al subjecte que els copii. Per atrofiar un punt han d'estar presents els 10 angles i la intersecció	0-1	
Puntuació de referència	0-1	Puntuació total (màxim 30 punts)
Normal	≥ 27	
Sospita patològica	≤ 24	
Deteriorament	12-24	
Demència	9-12	

Annex 8.13 Escala VASARI.

Variable	Descripció	Valoració
Localització	Epicentre geogràfic tumoral global.	Frontal, temporal, parietal, occipital, cos callós o altres
Lateralitat hemisfèrica	Hemisfèrica esquerra, dreta o bilateralitat.	Dret, esquerre, cos callós o bilateral.
Àrea eloqüent afectada	Component tumoral que afecta còrtex o substància blanca subcortical relacionada amb eloqüència.	Motor, visió, llenguatge receptiu, llenguatge motor o afectació combinada
Diàmetre lesional llarg	Diàmetre màxim lesional mesurat a seqüència FLAIR.	mm
Diàmetre lesional curt	Diàmetre perpendicular a l'anterior.	mm
Àrea tumoral	Àrea tumoral major mesurada a seqüència FLAIR.	mm ²
Grau realçament	Hiperintensitat en la seqüència T1-Gd, absent a seqüència precontrast, descartant component hemorràgic.	Absent, lleu o intens
Proporció LCC	Proporció LCC respecte resta component tumoral (necrosis i LNCC).	Absent, <5%, 6-33%, 34-67% o 68-95%
Proporció LNCC	Proporció component lesional hipointens en T1, hiperintens en T2 o FLAIR, condicionant distorsió parenquimatososa, desdibuixament diferenciació SB-SG i/o efecte de massa.	Absent, ≤5%, 6-33%, 34-67%, 68-95% o ≥95%
Proporció necrosi	Proporció component lesional delimitat per anell de realçament postcontrast, hipointens en T1, hiperintens en T2 i probable focus hemorràgic al seu interior.	Absent, ≤5%, 6-33%, 34-67%, 68-95% o ≥95%
Component quístic lesional	Regió nodular, ben definida, excèntrica, de paret fina i regular, hipointensa en T1 i hiperintensa en T2 (senyal similar al líquid cefaloraquídi), absent de realçament.	Present o absent
Multifocalitat Multicentralitat	Multifocalitat: lesió tumoral no contigua amb lesió dominant, incloent LNCC i LCC, comunicada per tracte de SB. Multicentralitat: lesions distants a lesió dominant, no comunicada per tracte de SB.	Unifocal, multifocal o multicèntric
Patró FLAIR/T1	Comparativa entre alteració de senyal en FLAIR i T1.	Espaniu, mixte o infiltratiu
Gruix de realçament marginal	Gruix de captació anular ≥3 mm, < 3 mm o captació tumoral homogènia.	Gruix, prim o sòlid
Definició LCC	Definició visual captació anular de la LCC.	Precisa, imprecisa o no aplicable
Definició marginal LNCC	Definició visual marginal component LNCC.	Precisa, imprecisa o no aplicable
Proporció edema	Proporció de component tumoral excèntric a la LCC, digitiforme i menys hiperintens en T2 respecte líquid cefaloraquídi.	Absent, <5%, 6-33%, 34-67% o 68-95%.
Hemorràgia intratumoral	Focus intratumoral hipointens seqüència T2-GE, per artefactes susceptibilitat magnètica. Senyal variable T1 i T2, segons fase evolutiva.	Present o absent
Difusivitat	Difusió restringida: àrees hipointenses mapa ADC i hiperintenses b1000. Difusió facilitada: àrees hiperintenses b0 i mapa ADC. Mixte, si coexistien àrees restricció amb difusió facilitada en mateixa proporció. Davant dubte, es categoritza com indeterminat.	Restringida, facilitada, mixta o indeterminada.
Invasió pial	Realçament meníngi contacte tumoral.	Present o absent
Invasió endimària	Realçament o canvi senyal T2/FLAIR estructures endimàries ventriculars en contacte amb LCC o LNCC, respectivament.	Present o absent
Invasió cortical	Component LCC o LNCC que afecta regió cortical.	Present o absent
Invasió de substància blanca	Component LCC o LNCC que afecta SB, habitualment, càpsula interna, cos callós i/o tronc encefàlic.	Absent, càpsula interna, cos callós, tronc encefàlic o afectació combinada
LNCC creua línia mitja	Component LNCC que creua hemisferis a través de tractes SB.	Present o absent
LCC creua línia mitja	Ídem a anterior, per a component LCC.	Present o absent
Lesions satèl·lit	Focus realçament postcontrast interior component LNCC, carent de contigüitat amb LCC.	Present o absent
Remodelació calota cranial	Canvis erosius a calota cranial.	Present o absent

Annex 8.14 BI-RM quantitativus de volumetria tumoral com a factors pronòstics de supervivència en pacients amb GB: revisió bibliogràfica.

Autor (any)	Mostra, disseny, variable pronòstica	Tractament	Volums a estudi	Seqüències	Mètode mesura	Impacte clínic*
Lacroix i col. (2001)	416, restrospectiu, SG	100% cirurgia (47% RC, 53% RS o Bx) 100% RT, no s'especifica proporció de QT	LCC, LCC post-IQ, rati LCC post-IQ/LCC Si absència de LCC, volums LNCC	T1-GD, T2	Semiquantitatiu	Resecció ≥89% augmenta la SG Resecció ≥98% mostra beneficis per la SG a l'anàlisi multivariant
Saraswathy i col. (2009)	68, retrospectiu, SG	100% cirurgia (50% RC, 36% RS i 14% Bx) 100% QT i RT	LCC, LNCC, necrosi, total (LCC+necrosi+LNCC)	T1-GD, FLAIR	Semiquantitatiu	Increment de volum associa pitjor SG
Zinn i col. (2011)	52, retrospectiu, SG	No descrit	LNCC, LCC, necrosi	T1-GD, FLAIR, T2, DP	Semiquantitatiu	Major LNCC s'associa a menor SG
Iliadis i col. (2012)	65, prospectiu, SLLP i SG	100% cirurgia (29% Bx, 51% RS, 20% RC) 100% RT i QT	Necrosi, total (necrosi +LCC), LCC post-IQ	T1-GD, T2	Suma total ROIs	Major necrosi s'associa a menor SLLP. Major volum post-IQ de LCC s'associa a menor SG
Grabowski i col. (2014)	128, retrospectiu, SG	100% cirurgia (resecció tumoral mitja de 98,5%, amb un rang de 56,9-100%, sense altres especificacions) 100% RT i QT	LCC, LNCC, necrosi, LNCC post-IQ, LCC post-IQ, extensió resecció (LCC-LCCpost-IQ)/LCC)	T1-GD, FLAIR	Semiquantitatiu	Menor volum LCC, major extensió resecció, menor LNCC i LCC post-IQ s'associen a increment en SG
Wangaryatta wanich i col. (2015)	94, retrospectiu, SLLP i SG	No descrit	LCC, proporció LCC, LNCC, proporció LNCC, necrosi	T1-GD, T2/FLAIR	Semiquantitatiu	Major volums d'edema i LCC s'associen a menor SG (no significatiu al ajustar per edat i KPS).
Velazquez i col. (2015)	109, retrospectiu, SG	No descrit	LCC, LNCC, necrosi, edema Volum postcontrast (necrosi + LCC), total (LCC+LNCC+necrosi+edema)	T1-GD, T2/FLAIR	Semiquantitatiu	Volum LCC, necrosi i volum tumoral total impacten en SG
Henker i col. (2017)	30, prospectiu, SG	100% cirurgia (50% dels pacients resecció >98% del tumor, 20% resecció entre ≤98% i >95% i 30% resecció ≤95%) 100% QT i RT	Tumor (LCC+necrosi), LNCC, proporció LNCC, necrosi, rati necrosi/tumor, post-IQ (tumor-LCC post-IQ)/tumor)	T1-GD, T2/FLAIR, substracció entre T1 i T1-GD post-IQ	Semiquantitatiu	Major rati necrosi/tumor associat a menor SG. Necrosi/tumor, LCC i necrosi s'associen a SG. Majors proporcions de resecció, major SG
Henker i col. (2019)	114, retrospectiu, SG	100% cirurgia (RC amb volum post-IQ < 3 cm ³) 100% RT i QT	Tumor (LCC+necrosi-àrees quístiques), LNCC, proporció de LNCC, necrosi, proporció necrosi, LCC post-IQ	T1-GD, T2/FLAIR, substracció T1 i T1-GD post-IQ	Semiquantitatiu	Increment proporció LNCC i necrosi, menor SG

RC, resecció completa; RS, resecció subtotal; Bx, Biòpsia; RT, radioteràpia; QT, quimioteràpia; post-IQ, postquirúrgic.

(*) indica que només es citen les variables que van demostrar associacions significatives amb la SG i/o SLLP (de forma equivalent a les següents taules).

Annex 8.15 BI-RM qualitativus de volumetria tumoral com a factors pronòstics de supervivència en pacients amb GB: revisió bibliogràfica.

Autor (any)	Mostra, diseny, variable pronòstica	Tractament	Variables a estudi	Seqüències	Mètode mesura	Impacte clínic*
Pierallini i col. (1996)	18, retrospectiu, SG	100% cirurgia (10% RC, 90% RS o Bx), 100% RT	Grau edema, diàmetre LCC, proporció necrosi/tumor	T1-GD, T2, TC.	Edema (sever o moderat) Màxim diàmetre LCC Proporció necrosi/tumor	Rati tumor/necrosi ≥ 0.5 , menor SG
Hammoud i col. (1996)	48, retrospectiu, SG	100% cirurgia (100% RC) 100% RT i QT	Grau edema i necrosi, volum tumoral	T1-GD, T2.	Fórmula = $\pi(a.b.c)/6$ Edema (menor, igual o major resta volum tumoral) Necrosi (absència, <25%, 25-50%, >50% volum tumoral)	Major edema i necrosi, menor SG
Pierallini i col. (1998)	38, retrospectiu, SG	100% cirurgia (100% RC) 72% RT (no especifica QT).	Necrosi, tumor (no es defineix àrea), rati necrosi/tumor	T1-GD, T2.	Automàtic (suma consecutiva ROIs)	Major percentatge necrosi/tumor, menor SG
Lacroix i col. (2001)	416, retrospectiu, SG	100% cirurgia (47% RC, 53% RS o Bx) 100% RT	Grau necrosi i edema	T1-GD, T2	Volum tumoral total, edema i necrosi (idem Hammoud i col.) S'afegeix categoria absència edema	Major grau necrosi i edema, menor SG
Pope i col. (2005)	151 (110 GB i 41 gliomes de grau III), retrospectiu, SG	100% cirurgia (25% Bx). Grup GB, RC 33.7%, resecció 90-99% en 23,5%, resecció 20-89% en 26,5% i 0-19% en 16,3%). 100% GB RT, "majoria" QT, "majoria" gliomes grau III RT	Necrosi, grau edema, proporció resecció LCC+LNCC	T1-GD, T2	Edema (absència, extensió <1 cm LCC, >1 cm de LCC) Necrosi (present/absent) Proporció resecció (<20%, 20-89%, 90-99%, 100%)	Major grau edema, menor SG
Stummer i col. (2008)	243 (6% gliosarcoma, 3% GB de cèl·lula gran), prospectiu, SG	100% cirurgia (RC 50%, RS(50%), 93% RT, QT si progressió)	LCC post-IQ, volum prequirúrgic, edema	T1-GD, T2	LCC post-IQ (present/absent) Fórmula = $(4\pi/3) \cdot abc$	Major volum LCC post-IQ i LCC post-IQ, menor SG
Iliadis i col. (2009)	50, retrospectiu, SLLP i SG	100% cirurgia, 100% RT i QT	Tumor total (LCC+necrosi)	T1-GD	Fórmula = $(1/6 \pi D^3)$ El·lipse $(1/6 \pi \cdot abc)$ Rectangle (abc) Segmentació semiquantitativa	Absència d'impacte en SG o SLLP. El·lipse com a mètode més precís
Li i col. (2012)	30, retrospectiu, SG	100% cirurgia, 100% RT i QT	Edema, proporció LCC	T1-GD, T2	Edema (present/absent)	Edema s'associa menor SG. Proporció $\leq 5\%$, major SG
Zhang i col. (2014)	147, retrospectiu, SLLP i SG	100% cirurgia (RC en 73% dels pacients i RS en 27%) 100% RT i QT	Tumoral total, LNCC Rati LNCC/volum total	T1-GD, FLAIR	Volum total (LCC + necrosi) LNCC= $1/6 \pi \cdot abc$ Rati LNCC/volum total	Rati LNCC/volum total menor, major SLLP i SG
Nestler i col. (2015)	83, retrospectiu i SG	100% cirurgia (RC 55,4% i RS 44,6%), 100% RT i QT	Edema, necrosi, LCC rati volum necrosi/LCC	T1-GD, T2	Edema circular circundant LCC (present/absent) Fórmula = $4/3 \pi abc$	Absència de correlacions amb SG
Wu i col. (2015)	65 GB i 44 grau III, retrospectiu, SG	100% RC, 82% RT i 62% QT	Edema, proporció necrosi	T1-GD, T2	Extensió edema ($\geq 0 < de 1$ cm LCC) Forma edema (circular, irregular, digitiforme) Necrosi (absència, $\leq 50\%$ ó $>50\%$ LCC)	Extensió edema >1 cm LCC, menor SG. A proporció necrosi, menor SG. Edema irregular, menor SG

RC, resecció completa; RS, resecció subtotal; Bx, Biòpsia; RT, radioteràpia; QT, quimioteràpia; TC, tomografia computeritzada; post-IQ, postquirúrgic; a-b-c, producte dels 3 diàmetres màxims del tumor.

Annex 8.16 BI-RM de perfusió com a factors pronòstics de supervivència en pacients amb GB: revisió bibliogràfica.

Autor (any)	Mostra, disseny, variable pronòstica	Tractament	Volums a estudi	Seqüències	Mètode mesura	Impacte clínic*
Oh i col. (2004)	28, retrospectiu, SG	100% cirurgia 100% RT i QT	rCBV _{LNCC} , rCBV _{LCC}	T1, T2, FLAIR, T1-GD, PWI (DSC)	ROIs manuals (LCC i LNCC)	Absència impacte en SG
Mills i col. (2006)	27 gliomes (8 grau II, 4 grau III i 15 GB), retrospectiu, SG	100% cirurgia	rCBV _{LCC} , K _{transLCC}	T1, T2, FLAIR, T1-GD, PWI (DCE)	ROIs manuals (LCC)	Valors elevats K _{trans} , SG superior subgrup GB
Hirai i col. (2008)	49 gliomes (31 GB i 18 astrocitoma anaplàsic), retrospectiu, SG	100% cirurgia (70% resecció, 30% Bx) 100% RT i QT	rCBV _{LCC} màxim	T1, T2, FLAIR, T1-GD, PWI (DSC)	ROIs manuals (LCC)	Valors elevats rCBV _{LCC} màxim (punt de tall, 2.3), pitjor SG subgrup GB
Law i col. (2008)	189 gliomes (53 grau II, 84 de grau III i 52 GB), retrospectiu i SLLP	100% cirurgia	rCBV màxim	T1, T2, FLAIR, T1-GD, PWI (DSC)	ROIs àrees valors més elevats rCBV	rCBV < 1.75, major SLLP
Saraswathy i col. (2009)	68, retrospectiu, SG	100% cirurgia (37% RC, 50% RS i 13% Bx) 100% RT i QT	rCBV _{LCC} , rCBV _{LNCC} , rCBV _{necrosi}	T1, T2, FLAIR, T1-GD, PWI (DSC)	Segmentació semiquantiativa i registre de VOIs de rCBV a LCC, necrosi, LNCC i T2	Volums lesionals elevats a T2 + rCBV>3, menor SG
Crawford i col. (2009)	56, retrospectiu, SG	100% cirurgia, QT i RT	rCBV _{LCC} , rCBV _{LNCC} , rCBV _{necrosi}	T1, T2, FLAIR, T1-GD, PWI (DCE)	Segmentació semiquantiativa i registre de VOIs de rCBV a LCC, necrosi, LNCC i T2	Absència impacte en SG
Jain i col. (2013)	50, retrospectiu, SG	100% cirurgia (2% amb RC, 54% RS i 44% no disponible)	rCBV _{LCC} mitjà i màxim, rCBV _{LNCC} mitjà i màxim	T1, T2, FLAIR, T1-GD, PWI (DSC)	ROIs manuals (LCC i LNCC)	Valor elevats rCBV _{LCC} màxim, pitjor SG
Sanz-Requena i col. (2013)	39 gliomes (8 grau III i 21 grau IV), retrospectiu, SG	100% cirurgia (18% RC, 36% resecció parcial i 46% Bx)	K _{trans} , MTT, CBV, CBF per al volum tumoral	T1, T2, FLAIR, T1-GD, PWI (DSC)	Suma ROIs volum tumoral (necrosi+LCC). Càlcul percentil 10	Valors elevats K _{trans} 10%, pitjor SG
Jain i col. (2013)	54 gliomes (14 grau III i 40 GB), retrospectiu, SG	100% cirurgia (20% RC, RS 57% i Bx 22%), 92% RT i 98% QT	rCBV _{LCC} , K _{trans}	Perfusió mitjançant TC	ROIs manuals (LCC)	Valors elevats rCBV _{LCC} , pitjor SG subgrup GB. Permeabilitat, absència impacte en SG. Combinació rCBV i permeabilitat es relaciona amb SG subgrup GB
Jain i col. (2014)	45, retrospectiu, SG/SLLP	100% cirurgia (RC 16%, RS 51% i 33% desconegut)	rCBV _{LNCC} , rCBV _{LCC} màxim, rCBV _{LCC} mig	T1, T2, FLAIR, T1-GD, PWI (DSC)	Corregistre mapes rCBV amb T1-GD i FLAIR. rCBV _{LNCC} : 3 ROIs LNCC. rCBV _{LCC} mig: ROIs totalitat LCC rCBV _{LCC} màxim: 1 ROI àrea valor més elevat	Valors elevats rCBV _{LNCC} , pitjor SLLP i SG. Valors elevats rCBV _{LCC} màxim, menor SG

Biomarcadors pronòstics de ressonància magnètica en pacients amb glioblastoma de diagnòstic recent

Hilario i col. (2014)	126 gliomes (20 grau II, 16% grau III i 64 GB), retrospectiu, SG	100% cirurgia (67% resecció i 32% Bx)	rCBV màxim	T1, T2, FLAIR, T1-Gd, PWI per DSC	ROIs manual tumor (T2/FLAIR, T1-GD)	Valors elevats rCBV, menor SG
Çoban i col. (2015)	58 GB, retrospectiu, SG	100% cirurgia, RT i QT	rCBV _{LCC} màxim	T1, T2, FLAIR, T1-Gd, DWI i PWI per DSC.	ROIs manuals (LCC)	Valors elevats rCBV màxim, menor SG. Punt de tall rCBV màxim a 5.79 discrimina SG
Bonekamp i col. (2015)	37GB, retrospectiu, SG	100% cirurgia (27% RC, 40% RS i Bx 32%) 100% RT i QT	rCBV màxim, K _{trans} màxim	T1, T2, FLAIR, T1-GD, PWI (DCE)	Anàlisi semiquantitatiu volumètric LCC, correregistre a mapes PWI	Valors màxims rCBV i K _{trans} a LCC s'associen a pitjor SG. Valors elevats rCBV màxim, pitjor SG respecte K _{trans} incrementat.
Burth i col. (2016)	125 GB, retrospectiu, SG/SLLP	100% cirurgia (41% RC, 38% RS i 21% Bx) 63% QT i RT, 8% només QT, 21% només RT, 6% paliatiu, 2% no documenta tractament adjuvant	rCBV _{LCC} , rCBV _{LNCC} , K _{transLCC} , K _{transLNCC}	T1, T2, FLAIR, T1-GD, PWI (DSC i DCE)	Anàlisi semiquantitatiu volumètric LCC i LCC, correregistre a mapes PWI	Valors elevats rCBV _{LCC} i rCBV _{LNCC} , pitjor SG

DCE, perfusió dinàmica potenciada en T1; DSC, perfusió dinàmica amb contrast de susceptibilitat magnètica potenciada en T2; K_{trans} 10% percentil 10 dels valors màxims de K_{trans}. (*) indica que no s'emfatitza en les associacions amb altres tumors diferents al GB.

Annex 8.17 BI-RM de difusió com a factors pronòstics de supervivència en pacients amb GB: revisió bibliogràfica.

Autor (any)	Mostra, diseny, variable pronòstica	Tractament	Volums a estudi	Seqüències	Mètode mesura	Impacte clínic
Oh i col. (2004)	28, retrospectiu, SG	100% cirurgia 100% RT i QT	ADC _{LCC} , ADC _{LNCC}	T1,T2,FLAIR,T1-GD, DWI	ROIs manuals	ADC _{LCC} , sense impacte en SG. Valors alts ADC _{LNCC} , major SG
Higano i col. (2006)	37 gliomes (22 GB i 15 grau III), retrospectiu. Supervivència inclou mort o progressió	100% cirurgia (RC 76%, RS 5% i Bx 19%) 100% radiopetràpia QT (sense especificar percentatge)	ADC mínim	T1,T2,FLAIR,T1-GD, DWI	ROIs manuals (tumor), evitant àrees quístiques, necròtiques o focus hemorràgics	Punt de tall 0.9 discrimina supervivència
Murakami i col. (2007)	79 gliomes (29 grau III i 50 GB), retrospectiu, SG	100% cirurgia (31% RC, 40% RS i 29% Bx) 100% RT i QT	ADC mínim	T1,T2,T1-GD, DWI	ROIs manuals (component sòlid tumoral)	Valors ≤ 1, menor SG subgrup GB
Saraswathy i col. (2009)	68, retrospectiu, SG	100% cirurgia (37% RC, 50% RS i 13% Bx) 100% RT i QT	ADC _{LCC} , ADC _{necrosi} , ADC _{LNCC} , T2	T1,T2,FLAIR,T1-GD, DWI	Segmentació semiquantitativa i registre VOIs	Volum elevat amb ADC<1,5 a T2, menor SG
Crawford i col. (2009)	56, retrospectiu, SG	100% cirurgia 100% QT i RT	ADC _{LCC} , ADC _{necrosi} , ADC _{LNCC} , T2	T1,T2,FLAIR,T1-GD, DWI	Segmentació semiquantitativa i registre de VOIs	Valors baixos ADC _{LCC} , ADC _{necrosi} , menor SG. Volums elevats amb ADC<1,5 a VOI en T2, pitjor SG
Pope i col. (2011)	121, retrospectiu, SG/SLLP	100% cirurgia 100% RT i QT Bevacizumab (49%) pacients vs controls (51%).	ADC _{LCC} mínim	T1,T2,FLAIR,T1-GD, DWI	Segmentació semiquantitativa i registre de VOIs	Valors menors ADC _{LCC} , menor SLLP grup bevacizumab. Sense impacte a grup control
Hilario i co. (2014)	126 gliomes (20 grau II, 16% grau III i 64 GB), retrospectiu, SG	100% cirurgia (67% resecció i 32% Bx)	ADC _{LCC} , ADC _{LNCC}	T1,T2,FLAIR,T1-GD, DWI	ROIs manuals	Valors menors ADC, menor SG
Wen i col (2015)	36, retrospectiu, SG/SLLP	100% cirurgia (32% RC i 67% RS) 100% RT i QT (inclou erlotinib i bevacizumab)	ADC _{LCC} , ADC _{LNCC}	T1,T2,FLAIR,T1-GD, DWI	Segmentació semiquantitativa i registre de VOIs	Percentil 10 ADC _{LNCC} , menor SLLP
Çoban i col. (2015)	58, retrospectiu, SG	100% cirurgia 100% RT i QT	ADC _{LCC} mínim	T1,T2,FLAIR,T1-GD, DWI	ROIs manuals	Absència impacte en SG
Burth i col. (2016)	125, retrospectiu, SG/SLLP	100% cirurgia (41% RC, 38% RS i 21% Bx) 63% QT i RT, 8% només QT, 21% només RT, 6% paliatiu, 2% no es documenta tractament adjuvant.	ADC _{LCC} , ADC _{LNCC}	T1,T2,FLAIR,T1-GD, DWI	Segmentació semiquantitativa i registre de VOIs	Valors reduïts ADC _{LCC} i ADC _{LNCC} , menor SG
Durand-Muñoz i col. (2019)	48, retrospectiu, SLLP	100% cirurgia 100% RT i QT	ADC _{LCC} , ADC _{LNCC} proximal, ADC _{LNCC} distal i ADC _{necrosi} .	T1,T2,FLAIR,T1-GD, DWI	Anàlisi semiquantitatiu volumètric LNCC proximal (primers 10 mm desde LCC), distal (edema entre 11-20 mm distal a LCC) i registre a mapes DWI	Absència impacte en SLLP

Annex 8.18 BI-RM qualitatiu com a factors pronòstics de supervivència en pacients amb GB: revisió bibliogràfica.

Autor (any)	Mostra, disseny, variable pronòstica	Tractament	Variabls a estudi	Seqüències	Mètode mesura	Impacte clínic*
Pope i col. (2005)	151 (110 GB i 41 gliomes de grau III), retrospectiu, SG	100% cirurgia 100% RT grup GB	12 variables escala VASARI	T1, T2, FLAIR, T1-GD	Annex 8.13	Multifocalitat i lesions satèl·lit menor SG
Ramnarayan i col. (2007)	121 (98 GB i 23 grau III), retrospectiu, SG	100% cirurgia (23% resecció; 77% Bx) 75% RT, 20.7% QT	Àrea tumoral LCC, diàmetre edema	TC, RM (T1-GD)	Fórmula àrea = ab Edema: absència d'edema, edema < 0 > 5 cms	Major àrea i diàmetre edema menor SG
Stummer i col. (2008)	243 (6% gliosarcoma, 3% cèl·lula gran, GB multiforme 91%), prospectiu, SG	100% cirurgia (RC 50%; resecció incompleta (50%), 93% RT, QT si progressió	Invasió ependimària, afectació d'àrea eloqüent	No documentades	Afectació àrea eloqüent durant la cirurgia	Invasió ependimària no impacte SG. Àrea no eloqüent major SG quan analitzada amb subgrups
Schoenegger i col. (2009)	109, retrospectiu, SG	100% cirurgia (13.6% Bx; 33% RC; 53.2% RS,) 85.3% RT i 78% QT	Diàmetre edema	T2	Edema: dista < 0 > 1 cm respecte al tumor	Major edema menor SG
Carrillo i col. (2012)	202, retrospectiu, SG	100% cirurgia (Bx 6%; RC 48%; RS 48%;) 100% tractament amb RT i QT	Edema, LNCC, multifocalitat, lesions satèl·lit, presència quists, localització	T1, T2, FLAIR, T1-GD	Edema: absent, dista < 0 > 1 cm de la LCC LNCC: absent, mínim, 25%, 50%, 75% o quasi 100%	Multifocalitat i major edema menor SG
Gutman i col. (2013)	75, retrospectiu, SG	No descrit	6 variables escala VASARI	T1, T2, FLAIR, T1-GD	Annex 8.13	LCC <5%, 6-33% i menor diàmetre llarg major SG
Mazurowski i col. (2013)	82, retrospectiu, SG	No descrit	Totes les variables VASARI	T1, T2, FLAIR, T1-GD	Annex 8.13	Major àrea corba ROC: Invasió substància blanca, major diàmetre lesional llarg, marge mural LNCC, invasió ependimària, relació FLAIR/T1, àrea eloqüent afectada
Jain i col. (2014)	45, retrospectiu, SG	100% cirurgia (RC 16%; RS 51%; 33% desconegut)	6 variables escala VASARI	T1, T2, FLAIR, T1-GD	Annex 8.13	LNCC creua la línia mitja menor SG
Zhang i col. (2014)	147, retrospectiu, SG/SLLP	100% cirurgia (RC 73%; resecció incompleta 27%) 100% RT i QT	Localització	T1, T2, FLAIR, T1-GD	Frontal, parietal, temporal, occipital i altres	Absència d'impacte en SLLP i SG
Wangaryattawanich i col. (2015)	94, retrospectiu, SG/SLLP	No descrit	Totes les variables VASARI	T1, T2, FLAIR, T1-GD, DWI	Annex 8.13	Menor SLLP i SG: Major diàmetre lesional llarg, FLAIR/T1 infiltratiu o mixte, invasió ependimària, invasió

Biomarcadors pronòstics de ressonància magnètica en pacients amb glioblastoma de diagnòstic recent

						substància blanca, LCC creua línia mitja. Menor SG: frontal, temporal, parietal, multifocalitat/multicentralitat Menor SLLP: lesions satèl·lit
Nestler i col (2015)	83, retrospectiu, SG	100% cirurgia (resecció completa 55.4%; incompleta 44.6%) 100% RT i QT	Presència de quists, invasió ependimària, invasió cortical	T1, T2, T1-GD	Realçament al interior o a <1 cm del sistema ventricular Realçament al interior o a < 1 cm del córtex	Absència d'impacte en SG
Wu i col. (2015)	65 i 44 grau III, retrospectiu, SG	100% cirurgia i RC; 82% RT i 62% QT	Presència o mida de quists, qualitat realçament LCC i LNCC creuen la línia mitja	T1, T2 i T1-GD	Quist: absència, ≤ o > 50% de LCC + necrosis Realçament intens o no comparat amb greix	Realçament intens menor SG
Nicolasjilwan i col. (2015)	102, retrospectiu, SG	100% cirurgia RT 94% i QT 86%	Totes les variables VASARI	T1, T2, FLAIR, T1-GD	Annex 8.13	Menor SG: majors proporcions LCC, relació FLAIR/T1 infiltrativa. Major SG: dret i frontal.
Lasocki i col. (2016)*	151, retrospectiu, SG	90% cirurgia (29% RC >95%; 50-95%, 40% resecció; 31%, <50% o Bx)	Localització, lateralitat nombre de lesions, distància entre lesions	T1, T2, FLAIR, T1-GD	Localització: profunda, periventricular i perifèrica. Lateralitat: un o dos hemisferis, cos callós o fossa posterior. Distància entre lesions (LCC): <5 mm, 5–9.9 mm, 10–14.9 mm, 15–20 mm o >20 mm	Menor SG: profund, subgrup de lesions múltiples lesions quan s'afecten 2 hemisferis, cos callós o fossa posterior Major SG: perifèric
Lasocki i col. (2016)**	151, retrospectiu, SG	91% cirurgia (13% pacients resecció LCC >95%; 52% pacients, 50-95%; 25.8% pacients, <50% o Bx; 9% no especifica) 100% RT i QT	Invasió cortical, diàmetres LCC, localització.	T1, T2, FLAIR, T1-GD	Invasió cortical a la seqüència FLAIR Diàmetres: màxim i perpendicular Localització: Idem Lasocki i col. (2016)	Menor SG: profund, subgrup de lesions perifèriques amb invasió cortical. Major SG: localització perifèrica.
Rao i col. (2017)	92, retrospectiu, SG	No descrit	Extensió tumoral en T2, relació FLAIR/T1 i hemorràgia	T1, T2, FLAIR, T1-GD	T1/FLAIR i hemorràgia (Annex 8.13) Extensió tumoral T2 = $(4\pi \cdot a^2 \cdot b/3)/8$	Extensió tumoral T2, relació FLAIR/T1 i hemorràgia, combinats amb anàlisi de conglomerats, estratifiquen SG
Peeken i col. (2018)	189, retrospectiu, SG/SLLP	100% cirurgia (RC 48%; RS 37%; 15% Bx) 78% QT i RT	Totes les variables VASARI Proporció resecció de LCC, de LNCC i d'edema	T1, T2, FLAIR, T1-GD	Annex 8.13 Proporcions de resecció: no disponible, absència, <5%, 5-33%, 34-67%, 68-95% i >95%	Multifocalitat/multicentralitat, lesions satèl·lit, invasió ependimària, marge mural LNCC, invasió substància blanca, resecció de la LNCC, de la LCC i de l'edema impacte sobre SLLP i SG
Zhou i col. (2018)	164, retrospectiu, SG	100% cirurgia 100% RT i QT	Totes les variables VASARI	T1, T2, FLAIR, T1-GD	Annex 8.13	Component quíctic lesional major SG

(*) indica que l'article en qüestió corresponent a referència (143). (**) indica la referència (38).

