



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGIA
MANUEL VELASCO SUAREZ**

**“Volumen sanguíneo cerebral relativo como predictor de respuesta en el
tratamiento con terapia antiangiogénica en Glioblastoma recurrente”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN NEUROLOGIA**

PRESENTA

MICHELE DE LOURDES BREDA YEPES

TUTOR DE TESIS

DR. ALERTO GONZÁLEZ AGUILAR



Ciudad de México, Julio 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. PABLO LEON ORTIZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA



**INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIROLOGÍA
DIRECCION DE ENSEÑANZA**

DR. JOSE FERNANDO ZERMEÑO POHLS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGIA

DR. ALBERTO GONZALEZ AGUILAR

TUTOR DE TESIS

INDICE

ANTECEDENTES.....	5
• Introducción.....	5
• Epidemiología de glioblastoma.....	6
• Factores de riesgo	7
• Tratamiento y pronóstico	7
• Crecimiento tumoral y acción BEV.....	8
• Resonancia magnética y vSCR.....	9
• Asociación con otras series.....	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
HIPOTESIS.....	12
OBJETIVOS.....	12
JUSTIFICACION.....	13
METODOLOGIA	14
• Diseño de estudio.....	14
• Población.....	14
• Variables.....	15
• Criterios inclusión/exclusión.....	15

- Consideraciones éticas.....16
- Imagen por resonancia magnética.....17
- Post procesamiento de imagen.....18
- Evaluación de respuesta a tratamiento.....20
- Análisis estadístico.....22

RESULTADOS..... 23

DISCUSIÓN..... 28

CONCLUSIÓN.....30

REFERENCIAS..... 31

ANTECEDENTES

Introducción

El glioblastoma (GB) es uno de los tumores primario más frecuente del sistema nervioso central, con un mal pronóstico de aproximadamente 12-14 meses de sobrevida¹. En algunos estudios se ha sugerido que la angiogénesis es un prerrequisito para el crecimiento del tumor²⁻⁵. Se sabe que la alta vascularidad de los glioblastomas se debe en parte a niveles excesivos del factor de crecimiento endotelial por lo que esto ha llevado a crear nuevas terapias antiangiogénicas dirigidas hacia el factor de crecimiento endotelial que actualmente se ha estudiado en los ensayos clínicos controlados aleatorizados⁶⁻⁷. La terapia antiangiogénica más estudiada ha sido el Bevacizumab (BEV) la cual esta aprobada por la FDA en pacientes con glioblastoma recurrente. El uso de Bevacizumab ha llevado a un aumento en la sobrevida libre de progresión y a una rápida reducción del tratamiento con corticoesteroides sin embargo permanece controversial en cuanto a supervivencia global⁸. Técnicas de RM por perfusión han sido de uso para valorar el cambio en la vascularidad que puede ser el resultado de la terapia antiangiogénica sin embargo pocos estudios han aplicado la RM por perfusión en estudios de terapia antiangiogénica¹³. El volumen sanguíneo cerebral relativo (vSCR) por imagen es derivado de imágenes de IRM por susceptibilidad dinámica con contraste (DSC-RM) y permite la caracterización de la vasculatura del microambiente tumoral y ha demostrado buenos resultados para la evaluación de tumores cerebrales ¹⁴. Estudios preclínicos sugieren el vSCR como potencial

monitor en cambios de la vasculatura posterior a tratamiento antiangiogénico¹⁵, sin embargo, su uso como predictor a respuesta a tratamiento con BEV aun no ha sido evaluada en su totalidad. El objetivo de este estudio es analizar la relevancia del vSCR por DSC-RM como predictor a respuesta a tratamiento con BEV en pacientes con glioblastoma recurrente.

Epidemiología

El glioblastoma es de los tumores malignos primarios del SNC más frecuentes el cual comprende aproximadamente 16% de todos los tumores primarios del SNC. La incidencia es de aproximadamente 3.2 por 100,000 de la población. Este tumor ocurre exclusivamente a nivel cerebral supra tentorial sin embargo puede ocurrir a nivel del tallo cerebral, cerebelo y médula espinal. (Ostrom et al., 2015; Ostrom, Gittleman, et al., 2014). El 61% de los gliomas primarios ocurren en los cuatro lóbulos cerebrales de la siguiente manera: frontal 25%, temporal 20%, parietal 13% y occipital 3%. La presentación promedio del GB es a los 64 años sin embargo puede presentarse a cualquier edad, incluyendo en niños. Es ligeramente más frecuente en hombres que mujeres (1.6:1) y en caucásicos. (Ellor, Pagano-Young, & Avgeropoulos, 2014). Los GB pueden clasificarse en primarios o de novo, pueden surgir sin ningún precedente o de forma secundaria en el cual los tumores de bajo grado se transforman a alto grado sin embargo es más frecuente la forma primaria el cual se presenta más en adultos mayores y representa un peor pronóstico (Wilson, Karajannis, & Harter, 2014).

Factores de riesgo

Se ha intentado identificar asociaciones de esta enfermedad a exposiciones ya sea ocupacional o del ambiente sin embargo no se ha llegado a una conclusión definida ni con mucha evidencia. Lo que sabemos es que la radiación ionizada es uno de los pocos factores de riesgo conocidos que definitivamente tiene una relación y muestra un aumento en el riesgo del desarrollo del glioma. Usualmente en GB inducida por radiación se ve posterior a algunos años de exposición. Otras exposiciones estudiadas han sido los pesticidas, el cigarro, petróleo refinado entre otro. Así también se ha identificado un riesgo aumentado en ciertas enfermedades genéticas como neurofibromatosis tipo 1 y 2, esclerosis tuberosa, retinoblastoma, síndrome de Li-fraumeni, Turcot, sin embargo, solamente el 1% de los pacientes con glioma tienen una enfermedad hereditaria conocida (Ellor et al, 2014).

Tratamiento y pronóstico

Para el tratamiento del glioblastoma de reciente diagnóstico se requiere un abordaje y manejo multidisciplinario. Las terapias actuales estándares incluyen la resección quirúrgica máxima segura con posterior radiación más temozolamida. Frecuentemente la resección completa de dichos tumores es difícil ya que en ocasiones se presentan en áreas muy elocuentes. Se sabe que, a pesar del tratamiento quirúrgico y médico, el pronóstico de dichos tumores es malo, con una sobrevida media de 15 meses (Thakkar et al, 2014).

Aproximadamente el 70% de los pacientes con GB a pesar de que hayan sido sometidos a tratamiento quirúrgico y médico adecuado van a tener progresión de la enfermedad dentro del primer año de diagnóstico. Cuando esto ocurre existen algunas opciones de tratamiento, cuando no esta en área elocuente se puede hacer un re-abordaje o radiación adicional. Sin embargo, el pilar de tratamiento en estos pacientes ha sido la quimioterapia. Mas recientemente (en 2009) se aprobó el uso del anticuerpo monoclonal (Bevacizumab) para tratamiento de GB recurrente. Varios estudios y ensayos clínicos han demostrado un aumento importante en la supervivencia global de estos pacientes (Cohen, Shen, Keegan, & Pazdur, 2009). Se ha demostrado que el mecanismo de reducción tumoral con BEV es a través de la reducción de la permeabilidad vascular y edema, mejorando la oxigenación y disminuyendo radionecrosis al utilizarlo en conjunto con RT.

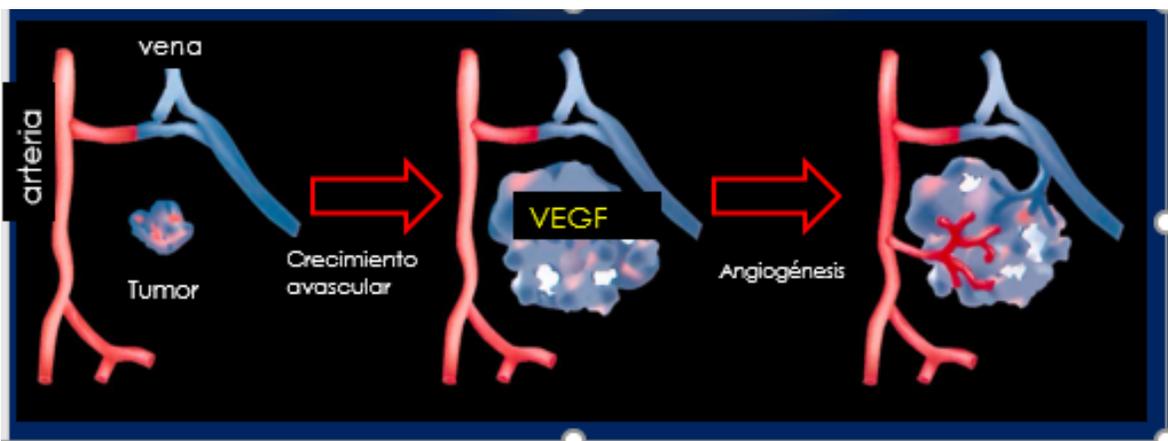
Crecimiento Tumoral y acción de Bevacizumab

El Bevacizumab es anticuerpo monoclonal el cual actúa como inhibidor del factor de crecimiento endotelial (VEGF-A) y se ha descrito de los más efectivos en varios estudios.

Se sabe que los glioblastomas tienen una alta vascularidad y dependen de la angiogénesis para su crecimiento sin embargo conforme va creciendo, la vasculatura tumoral es mal conformada por lo que se crea más VEGF-A para el crecimiento de ellas. Debido a este crecimiento anormal y avascular, se genera

mayor hipoxia lo que produce expresión de HIF1 haciendo que se genere cada vez más VEGF-A y así sucesivamente (Das & Marsden, 2017).

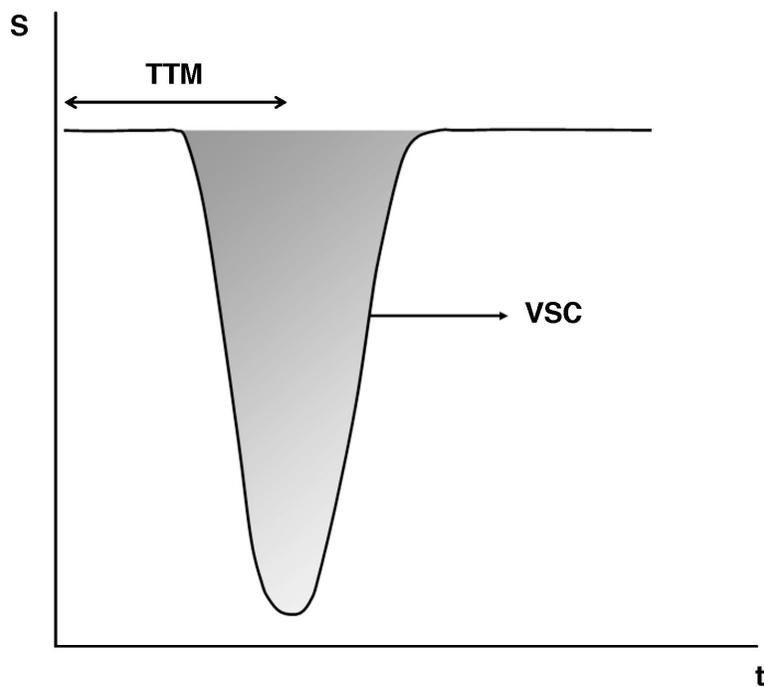
El BEV actúa a nivel de la angiogénesis inhibiéndola y produciendo normalización de la vasculatura consecuentemente disminuyendo el edema. El anticuerpo monoclonal se unirá al factor de crecimiento endotelial haciendo neutralización de la actividad biológica produciendo regresión de la vascularización e inhibiendo la neovascularización tumoral (Das & Marsden, 2017).



Resonancia magnética y vSCR

La resonancia magnética con susceptibilidad dinámica y perfusión ha sido la herramienta más útil para diagnóstico y seguimiento de los pacientes con glioblastoma recurrente. Se sabe que este tipo de tumores es vascular- dependiente por lo que se han estudiado técnicas especiales por imagen para determinar esto.

El volumen sanguíneo cerebral relativo es un método indirecto para valorar la cantidad de vasculatura existente en dicho tumor. Este índice se obtiene a través de la inyección del medio de contraste mediante imagen por perfusión, se saca el tiempo de transito medio y el volumen sanguíneo cerebral que es la cantidad de volumen que pasa por dicho tejido (en este caso el medio de contraste) se compara con el tejido contralateral sano y se saca un índice. Se ha descrito ya en varias series el valor de vSCR como predictor de distintos tumores, y se ha descrito que cuando mayor a 2 es alto y sugerente de glioblastoma (Pilar López, 2009).



Asociación del vSCR y predicción de respuesta a tratamiento con BEV en otras series

Se ha utilizado ya durante un par de años la medición de este índice (vSCR) como diagnóstico y pronóstico a respuesta a tratamiento en pacientes con glioblastoma recurrente sin embargo no se ha estudiado la supervivencia.

Se han publicado algunos estudios incluyendo un meta-análisis publicado en neuro-oncología en 2016 en donde analizaron 13 artículos que estudiaron la RM por perfusión y susceptibilidad dinámica como predictor de respuesta a tratamiento utilizando BEV en pacientes con glioblastoma recurrente. Solo 7 de estos estudios utilizaron el vSCR como predictor de respuesta a tratamiento, los demás estudios utilizaron otras técnicas de RM. En estos estudios lo que se encontró fue un cambio favorable en el grupo de pacientes que utilizaron BEV con un aumento en la sobrevida. En otro estudio (Kickingeder's¹⁹ et al in 2015 también publicado en neuro-oncología) demostró el punto de corte para vSCR como predictor de respuesta a tratamiento de 3.9 también con un aumento en la sobrevida.

HIPOTESIS

Pregunta de investigación:

¿El vSCR puede predecir la respuesta a tratamiento con Bevacizumab en pacientes con glioblastoma recurrente?

Hipótesis: En pacientes con glioblastoma recurrente, el cual sabemos es un tumor altamente vascularizado probablemente el valor de vSCR pueda predecir respuesta a tratamiento con BEV, a mayor vSCR menor respuesta a tratamiento con antiangiogénicos.

Hipótesis nula: En pacientes con glioblastoma recurrente, el cual sabemos es un tumor altamente vascularizado probablemente el valor de vSCR pueda predecir respuesta a tratamiento con BEV, a menor vSCR menor respuesta a tratamiento con antiangiogénicos.

Objetivo principal

Determinar la confiabilidad y rentabilidad del índice de volumen sanguíneo cerebral como predictor de tratamiento con BEV en pacientes con GB y evaluar la sobrevida de estos pacientes.

Objetivos secundarios

1. Determinar el punto de corte del vSCR como predictor de respuesta a tratamiento con BEV
2. Determinar la supervivencia global en pacientes con glioblastoma recurrente en tratamiento con BEV
3. Determinar la respuesta a tratamiento con BEV mediante el RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology)
4. Describir y determinar las características demográficas de los pacientes

JUSTIFICACIÓN

La incidencia del glioblastoma dentro de la presentación de tumores del SNC es muy alta y sabemos que es la más frecuente. Así mismo sabemos que es la que representa un peor pronóstico y prácticamente es una regla que todos van a recurrir. En casos de recurrencia el tratamiento es muy limitado sin embargo se ha visto que el BEV es el de primera elección en estos pacientes. Este anticuerpo monoclonal es de los que más tienen impacto en cuanto a la supervivencia global sin embargo es un tratamiento de por vida y muy costoso. Debido a estos factores, es importante seleccionar adecuadamente los pacientes que se benefician de dicho tratamiento.

En nuestro medio, el cual el sistema de salud tiene muchas limitantes para brindar tratamiento a esta población, este marcador del vSCR (el cual es muy efectivo y tiene bajo costo) puede ser de mucho beneficio para seleccionar a los pacientes que responderán a terapia antiangiogénica. La ausencia de evidencia de la relación entre vSCR y supervivencia global en pacientes con BEV hace que surja dicho proyecto ya que sería de mucha utilidad poder evaluar esto para una adecuada selección de pacientes, poderles brindar más información en cuanto a su pronóstico y tratamiento.

METODOLOGÍA

Pacientes y métodos

Se evaluarán pacientes con diagnóstico de GB primario que hayan recibido tratamiento con BEV en su recurrencia de un periodo desde 2012-2017 en dos centros (INNN y en centro médico ABV).

Diseño del estudio

El registro de los pacientes se hará de una forma retrospectiva observacional donde se captarán a los pacientes con diagnóstico de GB primario con recurrencia y que hayan recibido tratamiento con BEV en su recurrencia. Se valorará las imágenes directamente de resonancia magnética por perfusión al inicio del tratamiento y

posterior al tratamiento con BEV y se valorará el expediente para ver la supervivencia de cada uno de los pacientes.

Población

Pacientes con diagnóstico de GB primario recurrente que hayan sido sometidos a tratamiento con BEV en su recurrencia dentro de los años 2012-2018.

Variables

Se utilizarán las variables independientes que en este caso serán las características clínicas y demográficas de los pacientes; como por ejemplo la edad, género, edad de diagnóstico de GB, características de imagen por RM por perfusión previo a tratamiento y posterior a tratamiento, número de ciclos empleados de BEV.

Las principales variables dependiente (de desenlace) serán, determinar el punto de corte del vSCR como predictor de respuesta a tratamiento con BEV, determinar la supervivencia global en pacientes con glioblastoma recurrente en tratamiento con BEV, determinar la respuesta a tratamiento con BEV mediante el RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology).

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de GB confirmado por patología con recurrencia basada en RM en periodo comprendido de enero 2012- junio 2018 solamente considerando GB primario.
- Previamente haber sido tratado con radioterapia y temozolamida de manera concomitante
- Tratamiento con BEV en la recurrencia ya sea con monoterapia: BEV 15mg/kg cada tercera semana por ciclo.
- Disponibilidad de estudios de resonancia magnética nuclear previo a tratamiento con quimioterapia.

Criterios de exclusión:

- Pacientes sin diagnóstico histopatológico de GB
- Pacientes que hayan recibido tratamiento con alguna otra terapia antiangiogénica durante el trascurso de su enfermedad
- Pacientes que no cuenten con imagen de resonancia magnética previo a tratamiento y posterior a este
- Estudios de resonancia magnética que no sean de buena calidad (es decir que el método de perfusión no de información válida) o por haberlo realizado de manera manual y no con inyectores.

Consideraciones éticas

Por el tipo de estudio a realizar, no habrá interacción directa con los pacientes, este es un estudio retrospectivo y todos los datos de se tomarán serán de los expedientes y de las imágenes realizadas previo al tratamiento y posterior. Se buscará la aprobación de los Comités de ética y de Investigación. La información solicitada, será únicamente utilizada para fines del protocolo y por los miembros que participarán en la función de recopilación de datos. Solo se divulgará en función de variables de resumen nunca dando a conocer datos privados o particulares de un paciente específico. La privacidad y anonimato de los pacientes se mantendrá en resguardo.

Imagen por Resonancia magnética

Las imágenes fueron obtenidas de los estudios realizados de rutina utilizando un sistema de resonancia magnética de 3 Tesla (Magnetom Verio/trio TIM, Siemens Health-care). Para obtener las imágenes de secuencia por susceptibilidad dinámica contrastada se realizó de la manera descrita previamente mediante perfusión. Previo a la imagen dinámica, se utilizó una dosis pre bolo de 0.1mmol/kg de gadoterato meglumina (Gd-DOTA, DOTAREM, Guerbet, France) que fue administrada para disminuir efectos T1 que pudieran ser resultado de extravasación del agente. Imágenes de resonancia magnética con perfusión por susceptibilidad dinámica contrastada (DSC-PWI) se obtuvieron mediante secuencias de eco de gradiente en T2 durante la inyección del bolo en dosis estándar (0.1mmol/kg) de

gadoterato meglumina intravenoso. Se obtuvieron 26 a 28 cortes con supresión grasa de aproximadamente 5mm de grosor (TE $\frac{1}{4}$ 36 milisegundos [ms], TR $\frac{1}{4}$ 2220 ms, FA $\frac{1}{4}$ 908, campo de visión $\frac{1}{4}$ 240× 240 mm, matriz de imagen $\frac{1}{4}$ 128 × 128 mm) con un total de 50 – 75 mediciones dinámicas. Posteriormente se obtuvieron imágenes post-contraste ponderadas en T1 con magnetización en 3D eco de gradiente (cT1; TI $\frac{1}{4}$ 1100 ms, TE $\frac{1}{4}$ 4 ms, TR $\frac{1}{4}$ 1710ms, and FA $\frac{1}{4}$ 158), y en FLAIR (TI $\frac{1}{4}$ 2400 ms; TE $\frac{1}{4}$ 85 ms; TR $\frac{1}{4}$ 8500 ms; grosor, 5 mm; interslice gap, 5%).

Post procesamiento de imagen y análisis

Los datos obtenidos del post procesamiento de las imágenes en DSC-MRI, T1c y FLAIR fue realizado mediante el software data was (Olea Sphere v 2.3, Olea Medical). Primero se realizó segmentación tumoral en imágenes de T1c y en FLAIR al inicio y posteriormente en la primera visita posterior a recibir tratamiento con quimioterapia (BEV) acorde al método semi-automatizado de segmentación de crecimiento tumoral. Esta segmentación examina voxeles vecinos del voxel inicial y determina si los voxeles vecinos deben de ser sumados a la región de interés (ROI). Se utilizaron múltiples puntos iniciales para lesiones multifocales o discontinuas, posteriormente se realizó una iteración de este proceso en cada corte de imágenes en T1c hasta que se incluyera todas las porciones del tumor que captaron contraste. Se excluyeron del tumor segmentado lesiones con necrosis macroscópica, quísticas y vasos sanguíneos normales. De la misma forma, se realizó la segmentación del

tumor en imágenes de FLAIR en cada corte hasta la inclusión total de la lesión hiperintensa excluyendo aquellas lesiones secundarias a leucoaraiosis. El volumen tumoral (cm³) se calculó como la suma de todos los cortes de (área del ROI x [grosor de cortes + brecha]). El post procesamiento de los datos del DSC-MRI se incluyeron en el registro de cuerpo rígido para corregir artefactos por movimiento. Se determinó una función de entrada arterial (AIF) de forma automática utilizando técnicas de análisis en racimos. Se corrigió matemáticamente la fuga del material de contraste, se generaron mapas de mediciones del volumen sanguíneo cerebral relativo de todo el encéfalo utilizando un modelo de rastreo cinético aplicado a los primeros datos con valores del vSCR computarizado por pixeles como la concentración en el área bajo la curva (AUC) dividido entre AUC del AIF. Los pixeles del AIF se asumen que son compuesto de sangre al 100% si los efectos del volumen parcial son descuidados. Este abordaje elimina la necesidad de trazar un ROI de referencia en la sustancia blanca sana contralateral para normalización del volumen sanguíneo cerebral. Posterior al registro de mapas automatizados de vSCR correspondientes a imágenes en T1c que incluyeron los ROIS en T1c previamente segmentados se realizó una media de rCBV (calculado como la media de la segmentación tumoral de los voxels de rCBV obtenidas por imágenes en T1c). Se determinó este valor al inició y posterior a la primera visita después de inicio de tratamiento con BEV.

Pacientes y Métodos

Se evaluó mediante un estudio retrospectivo a pacientes con GB que recibieron tratamiento con BEV en la recurrencia en un período de tiempo desde 2012 a 2017 en 2 centros de la Ciudad de México (INNN Y CMABC). Todos los pacientes reunieron los siguientes criterios: a). Confirmación mediante estudio patológico de GB con recurrencia basada en RMN en el período de diciembre 2011 a Diciembre 2017 (considerando únicamente GB primario); b) Previamente tratados con radioterapia y adyuvante con Temozolamida; c) Tratamiento regular para la recurrencia de GB con BEV ya sea en monoterapia (Bevacizumab; 15mg/kg) cada 3 semanas por ciclo; d) disponibilidad de estudios de resonancia magnética de perfusión previo al inicio de tratamiento con quimioterapia.

Evaluación de respuesta a tratamiento con BEV

Para la evaluación grupal, utilizamos los criterios de RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology)¹⁶. Se definió específicamente enfermedad progresiva (PD) como un incremento de $\geq 25\%$ en el área transversal tumoral en imágenes de T1 contrastado o FLAIR o la aparición de nueva lesión captante de contraste. La respuesta completa se definió como la desaparición del 100% de la lesión en T1 contrastado. La respuesta parcial se definió como la reducción de más del 50% y menor al 100%. La presencia de respuesta parcial o completa se definió como respuesta radiológica.

CRITERIOS RANO	Características por imagen	Características clínicas
Respuesta Completa	<ul style="list-style-type: none"> - Desaparición de todas las lesiones captantes de contraste (medibles y no medibles) - Sostenido por lo menos 4 semanas - Mejoría o estabilidad de lesiones que no capten contraste en FLAIR/T2W - Sin nuevas lesiones 	<ul style="list-style-type: none"> - No corticoesteroides (dosis admitidas de remplazo fisiológico) - Clínicamente estable o con mejoría
Respuesta Parcial	<ul style="list-style-type: none"> - 50% o mayor aumento de enfermedad de todas las lesiones medibles que capten contraste - Sostenido por al menos 4 semanas - Sin progresión de lesiones no medibles - Estable o con mejoría de las lesiones que no captan contraste en FLAIR/T2W - Sin lesiones nuevas 	<ul style="list-style-type: none"> - Estable o disminución de dosis de corticoesteroides en comparación inicial - Clínicamente estable o con mejoría
Enfermedad Estable	<ul style="list-style-type: none"> - No califica para respuesta completa, parcial o progresión - Lesiones estables que no capten contraste en FLAIR/T2W 	<ul style="list-style-type: none"> - Estable o disminución de dosis de corticoesteroides en comparación inicial - Clínicamente estable
Progresión	<ul style="list-style-type: none"> - 25% o > incremento en las lesiones que 	<ul style="list-style-type: none"> - Deterioro clínico (no atribuible a otra causa enfermedad)

	<p>captan contraste a pesar de dosis estable o en aumento de corticoesteroides</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumento significativo en las lesiones que no captan contraste en FLAIR/T2W que no sean atribuibles a otra enfermedad no tumoral - Cualquier otra lesión 	<p>no tumoral y que no tenga relación al decremento de esteroides)</p>
--	---	--

Análisis Estadístico

Utilizamos tablas con recuentos y porcentajes para la descripción de la población previo al tratamiento. Para la correlación entre el valor del vSCR y supervivencia global se utilizó el coeficiente de correlación y se calculó el punto de corte para predecir respuesta a tratamiento con antiangiogénicos utilizando la curva de ROC. La supervivencia global (OS) fue estimada utilizando el método de Kaplan- Meier. El resultado significativo fue $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 35 pacientes en total. La edad promedio fue de 48.8 años, 28.6% fueron mujeres y 71.4% fueron hombres. La cantidad promedio de número de ciclos fue 6.3 ciclos (rango de 1 al 15). La respuesta radiológica estuvo presente en 16/35 casos y 19/35 casos fueron no respondedores. El vSCR previo al tratamiento fue de 4.5. Se dividieron los pacientes en dos grupos: los respondedores a BEV (ya sea respuesta parcial o completa de acuerdo a los criterios de RANO) y los no respondedores con BEV (progresión o enfermedad estable de acuerdo a los criterios de RANO); en el grupo de los respondedores el valor del vSCR fue de 3.5 y en el grupo de los no respondedores fue de 5.4 ($p=0.0001$, 95% CI, -2.4606 to -0.9822). Para buscar el punto de corte predictivo de respuesta a tratamiento con BEV se utilizó el análisis de ROC, este mostró que con un valor de vSCR de 3.7, la sensibilidad fue de 81.2% (95% CI 54.3 - 95.7) y una especificidad del 100% (95% CI 75.1 - 99.2) Figure1 y Tabla 1. Utilizamos el coeficiente de correlación entre el vSCR y la supervivencia (figura2), el HR= -0.6588, $p < 0.0001$ (95CI -0.8368 to -0.4378) Figura 2. Se analizó la supervivencia global entre los respondedores y los no respondedores (Figura 3), en el grupo de los respondedores el OS fue de 12 meses y de los no respondedores fue de 5.9 meses ($p=0.0005$, 95% CI 1.9636 to 11.4320). Ilustramos los dos casos representativos de estos hallazgos (Figura 4).

N=	35
Edad (Promedio)	48.8
Hombres y mujeres (n)	25 y 10
vSCR previo BEV (media)	4.5
Ciclos de BEV (media)	6.3
Respondedores (n)	16
No Respondedores (n)	19
OS de No Respondedores (meses)	5.9
OS de Respondedores (meses)	12

Tabla 1. Características generales de la población al inicio del tratamiento

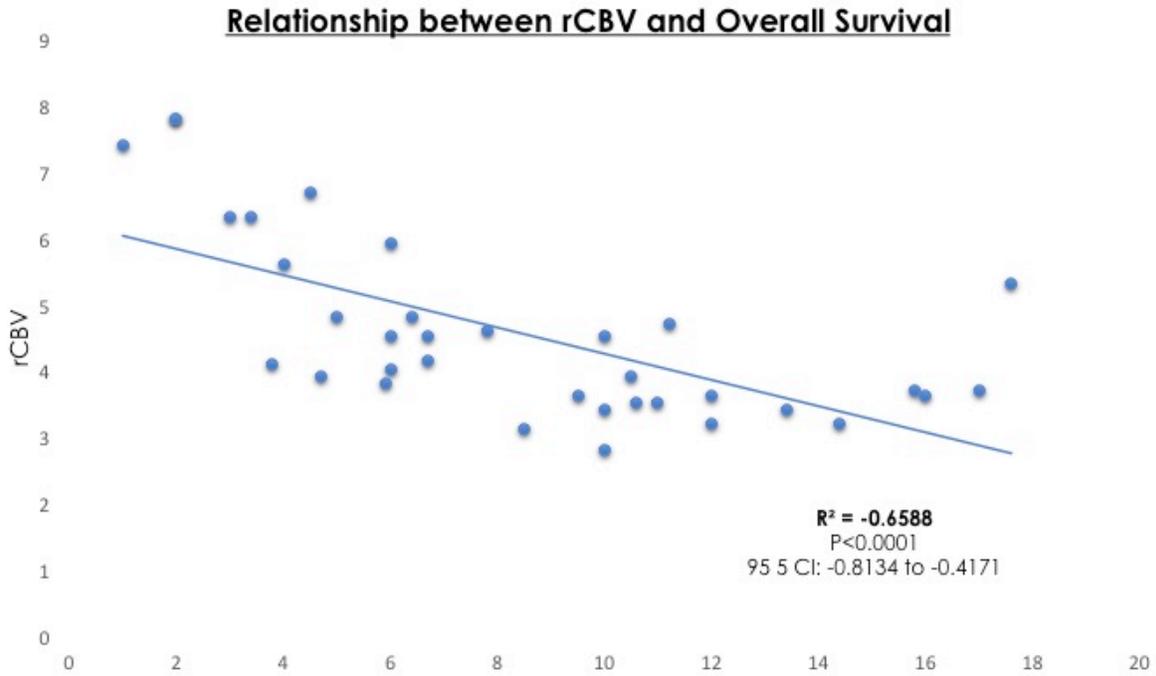


Figura 1. Coeficiente de correlación, para la evaluación el valor de vSCR y supervivencia. Los resultados muestran una correlación negativa entre el vSCR y supervivencia.

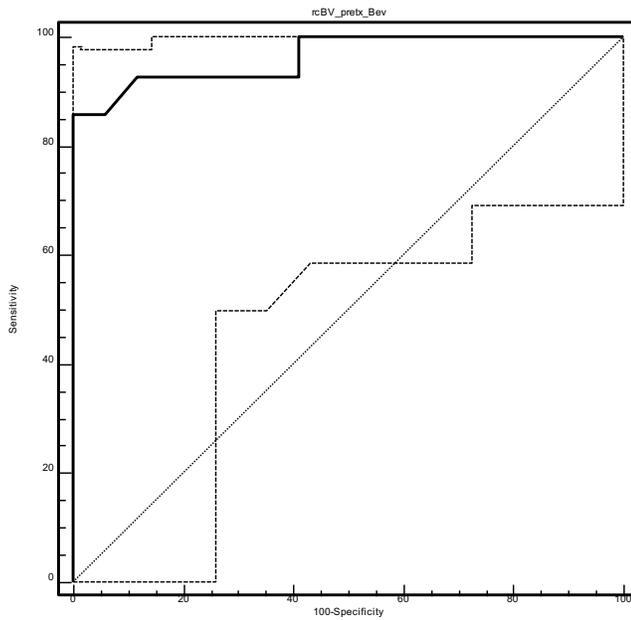


Figura 2. Curva ROC sobre el nivel de vSCR y su relación con respuesta radiológica en glioblastoma

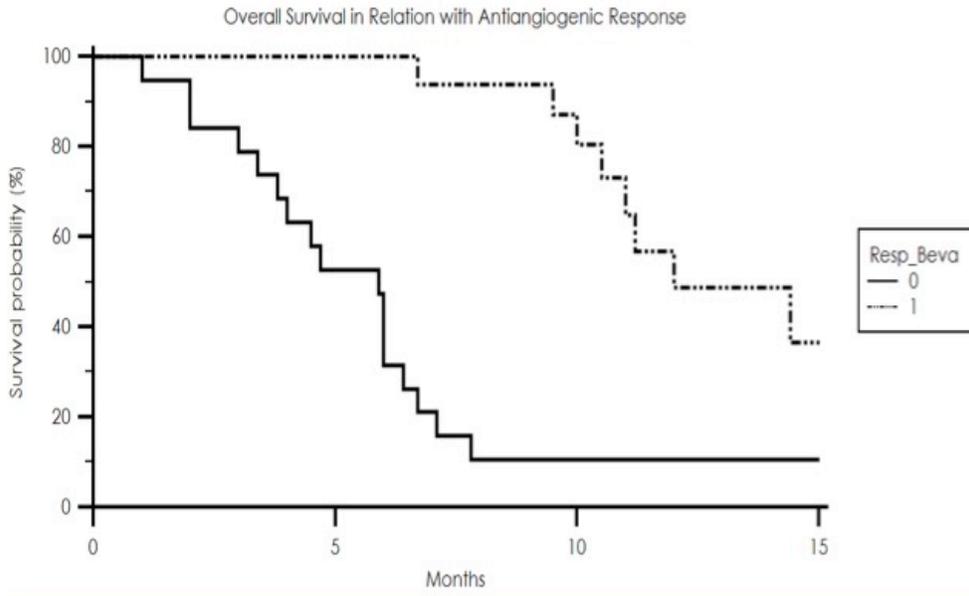


Figura 3. Curva de Kaplan Meier evaluando la supervivencia de pacientes respondedores vs los no respondedores a Bevacizumab.

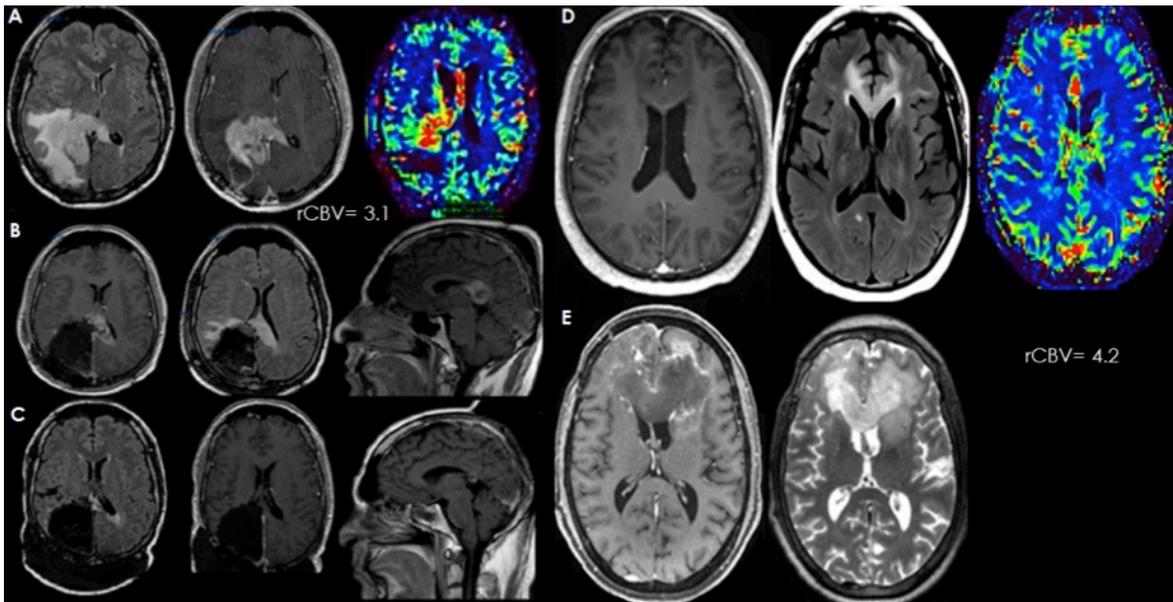


Figura 4. Casos representativos de la utilidad de vSCR como predictor a respuesta a tratamiento antiangiogénico. A. Paciente con recurrencia en el splenio del cuerpo calloso; B Imagen de paciente postoperado, donde se observa tumor residual, valor de vSCR 3.1; C. Posterior a 4 ciclos de BEV se observa una respuesta completa. De 4 D-E imágenes muestran una recurrencia en el cuerpo calloso sin captación de

contraste sin embargo en imagen por perfusión, en el mapa observamos una pequeña área de hiperperfusión. 4.2 del vSCR posterior a 3 ciclos con BEV observamos una marcada disminución en la diseminación.

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI
< 2.8	0.00	0.0 - 20.8	100.00	82.2 - 100.0
<=3.7 *	81.25	54.3 - 95.7	100.00	82.2 - 100.0
<=3.8	81.25	54.3 - 95.7	94.74	73.9 - 99.1
<=3.9	87.50	61.6 - 98.1	89.47	66.8 - 98.4
<=4.1	87.50	61.6 - 98.1	78.95	54.4 - 93.8
<=4.2	93.75	69.7 - 99.0	78.95	54.4 - 93.8
<=4.6	93.75	69.7 - 99.0	57.89	33.5 - 79.7
<=4.7	100.00	79.2 - 100.0	57.89	33.5 - 79.7
<=7.8	100.00	79.2 - 100.0	0.00	0.0 - 17.8

Tabla 2. Sensitividad y especificidad de los valores con respecto al vSCR

Study	No. of Patients	Perfusion Parameters (rCBV)	Odds Ratio (95% CI)
Aquino (2014)	42	Change of rCBV	0.30 (0.12, 0.75)
Harris (2015)	45	Change of rCBV	0.49 (0.25,0.98)
Kickingereeder's (2015)	71	Post-treatment rCBV	0.76 (0.65, 0.89)
Leu (2014)	32	Change of rCBV	0.57 (0.10,3.2)
Schmainda (2014)	36	Post-treatment rCBV	0.26 (0.11, 0.63)
Schimainda (2015)	21	Change of rCBV	0.22 (0.02, 2.56)
Gonzalez A, Breda M (2016)	31	Change of rCBV	-0.68(-0.83,0.43)

Tabla 3. Supervivencia global en nuestro estudio en comparación con otros reportes.

DISCUSION

Se analizó en este estudio un total de 35 pacientes con diagnóstico de glioblastoma recurrente en tratamiento con BEV. En un meta-análisis publicado en neurooncología en 2016 ¹⁷⁻¹⁸, se analizó 13 artículos en los cuales estudiaron la DCE-MRI como predictor de respuesta a tratamiento utilizando BEV en pacientes con glioblastoma recurrente sin embargo solo 7 utilizaron valores de vSCR como predictor de respuesta a tratamiento mientras que los otros 6 utilizaron múltiples parámetros de resonancia magnética con perfusión. En dicho meta-análisis por los 5 estudios evaluaron un total de 226 pacientes (con un máximo de 71 pacientes los cuales se incluyeron en el de Kickingereders¹⁹) y el HR comparando la supervivencia libre de progresión con los respondedores y los no respondedores fue de 0.46 y para la supervivencia global fue de 0.47 en comparación a nuestro estudio que fue de 0.68, lo que indica que pacientes con respuesta a tratamiento tuvieron mayor supervivencia que el otro grupo. En el desenlace primario, en el análisis de ROC se concluyó que el punto de corte para predecir la respuesta a tratamiento con BEV fue con un vSCR de 3.7, con una sensibilidad y especificidad muy elevada (100 y 81.2% respectivamente)²⁰. Encontramos resultados comparables en otros estudios, por ejemplo en el de Kickingereder's¹⁹ et al publicado en la revista de neuro-oncología en 2015 encontraron que el punto de corte como predictor de respuesta a tratamiento fue de 3.9, con una $P < 0.01$, con un resultado similar en nuestra población de estudio con un punto de corte de 3.7.

Así mismo analizamos la supervivencia global utilizando el coeficiente de correlación el cual demostró que en el grupo de los respondedores se extendió a 12

meses en comparación de los no respondedores el cual fue de 5.9 meses con una p significativa de $P < 0.005$ y CI 1.96. En el estudio de Kickingeder et al demostraron que el análisis de vSCR predijo de manera correcta la supervivencia global de 12 meses en el 80% de los pacientes tratados con BEV y 6 meses libre de progresión.

Se han utilizado múltiples técnicas de resonancia magnética por perfusión para analizar la respuesta a tratamiento antiangiogénico en pacientes con glioblastoma²⁷. Varios estudios (Aquino et al 2014, Harris et al 2015, Kickingeder et al 2015, Schimainda et al 2015) analizaron esto y encontraron resultados prometedores sin embargo solo pocas series de estudios (7) analizaron el punto de corte de vSCR como predictor de respuesta a tratamiento con BEV en estos pacientes, todos reportaron resultados similares a los nuestros. A pesar de los resultados que encontramos en nuestro estudio, hay que tomar en cuenta que es un estudio retrospectivo, por lo que tiene ciertas limitaciones. Una de las limitaciones es que no contamos con la biología molecular de los pacientes al inicio y el estudio histopatológico en la recurrencia, ya que esto sería el gold estándar. Otra de las limitaciones encontradas es que se trata de un estudio no aleatorizado. Estos resultados con prometedores para realizar siguientes estudios y de forma prospectiva. Este biomarcador (vSCR) como pronóstico/predictivo ha sido utilizado ampliamente y actualmente es el parámetro más útil para medir la respuesta a tratamiento con antiangiogénicos.

La medición del vSCR previo a tratamiento es potencial biomarcador en pacientes con GB recurrente tratados con BEV, especialmente en nuestro medio, en donde el sistema de salud tiene muchas limitaciones para proporcionar tratamiento a los

pacientes, este biomarcador puede ser de gran utilidad para poder seleccionar de forma adecuada a los que pudieran beneficiarse de dicho tratamiento.

CONCLUSION

Sabemos que la medición de vSCR es un valor indirecto del flujo sanguíneo cerebral mediante el paso de medio de contraste por ende este es un método efectivo, de bajo costo que puede ser utilizado con facilidad para seleccionar adecuadamente que pacientes se beneficiarán de tratamiento con BEV. Potencialmente es un biomarcador predictivo de respuesta a tratamiento. Sin embargo, se requieren más estudios para demostrar estos resultados, particularmente, estudios prospectivos.

Referencias

1. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352(10):987–996.
2. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis--correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med.* 1991 Jan 3; 324(1):1-8.
3. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science.* 1987 Jan 23;235(4787):442-7.
4. Jain RK, di Tomaso E, Duda DG, et al. Angiogenesis in brain tumours. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8(8):610–622.
5. Plate KH, Breier G, Weich HA, Risau W. Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo. *Nature.* 1992 Oct 29;359(6398):845-8
6. Plate KH, Breier G, Risau W. Molecular mechanisms of developmental and tumor angiogenesis. *Brain Pathol.* 1994; 4(3):207–218.
7. Winkler F, Kozin SV, Tong RT, et al. Kinetics of vascular normalization by VEGFR2 blockade governs brain tumor response to radiation: role of oxygenation, angiopoietin-1, and matrix metalloproteinases. *Cancer Cell.* 2004; 6(6):553–563.
8. Wong ET, Brem S. Antiangiogenesis treatment for glioblastoma multiforme: challenges and opportunities. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008;6(5):515–522.
9. Bennett IE, Field KM, Hovens CM, Moffat BA, Rosenthal MA, Drummond K, Kaye AH, Morokoff AP. Early perfusion MRI predicts survival outcome in patients with recurrent glioblastoma treated with bevacizumab and carboplatin. *J Neurooncol.* 2017 Jan;131(2):321-329
10. Boxerman JL, Schmainda KM, Zhang Z, Barboriak DP. Dynamic susceptibility contrast MRI measures of relative cerebral blood volume continue to show promise as an early response marker in the setting of bevacizumab treatment. *Neuro Oncol.* 2015 Nov;17(11):1538-9
11. Stadlbauer A, Pichler P, Karl M, Brandner S, Lerch C, Renner B, Heinz G. Quantification of serial changes in cerebral blood volume and metabolism in patients

with recurrent glioblastoma undergoing antiangiogenic therapy. *Eur J Radiol.* 2015 Jun;84(6):1128-36

12. Ellingson BM, Sahebjam S, Kim HJ, et al. Pretreatment ADC histogram analysis is a predictive imaging biomarker for bevacizumab treatment but not chemotherapy in recurrent glioblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35:673–79

13. Gahramanov S, Muldoon LL, Li X, Neuwelt EA. Improved perfusion MR imaging assessment of intracerebral tumor blood volume and antiangiogenic therapy efficacy in a rat model with ferumoxytol. *Radiology.* 2011 Dec;261(3):796-804.

14. Hu LS1, Eschbacher JM, Dueck AC, Heiserman JE, et al. Correlations between perfusion MR imaging cerebral blood volume, microvessel quantification, and clinical outcome using stereotactic analysis in recurrent high-grade glioma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 Jan;33(1):69-76

15. Law M, Young RJ, Babb JS, 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):490–498.

16. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, Degrout J, Wick W, Gilbert MR, Lassman AB, Tsien C, Mikkelsen T, Wong ET, Chamberlain MC, Stupp R, Lamborn KR, Vogelbaum MA, van den Bent MJ, Chang SM. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 10;28(11):1963-72

17. Choi SH, Jung SC, Kim KW, Lee JY, Choi Y, Park SH, Kim HS. Perfusion MRI as the predictive/prognostic and pharmacodynamic biomarkers in recurrent malignant glioma treated with bevacizumab: a systematic review and a time-to-event meta-analysis. *J Neurooncol.* 2016 Jun;128(2):185-94

18. Daniels D, Guez D, Last D, Hoffmann C, Nass D, Talianski A, Tsarfaty G, Salomon S, Kanner AA, Blumenthal DT, Bokstein F, Harnof S, Yekutieli D, Zamir S, Cohen ZR, Zach L, Mardor Y. Early Biomarkers from Conventional and Delayed-Contrast MRI to Predict the Response to Bevacizumab in Recurrent High-Grade Gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016 Jul 7

19. Kickingreder P, Wiestler B, Burth S, Wick A, Nowosielski M, Heiland S, Schlemmer HP, Wick W, Bendszus M, Radbruch A. Relative cerebral blood volume

is a potential predictive imaging biomarker of bevacizumab efficacy in recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2015 Aug;17(8):1139-47

20. Sawlani RN, Raizer J, Horowitz SW, Shin W, Grimm SA, Chandler JP, Levy R, Getch C, Carroll TJ. Glioblastoma: a method for predicting response to antiangiogenic chemotherapy by using MR perfusion imaging--pilot study. *Radiology.* 2010 May;255(2):622-8

21. Kim BS, Kim SK, Choi SH, Lee SH, Seol HJ, Nam DH, Lee JI, Park CK, Kong DS. Prognostic implication of progression pattern after anti-VEGF bevacizumab treatment for recurrent malignant gliomas. *J Neurooncol.* 2015 Aug;124(1):101-10

22. Wang Y, Xing D, Zhao M, Wang J, Yang Y. The Role of a Single Angiogenesis Inhibitor in the Treatment of Recurrent Glioblastoma Multiforme: A Meta-Analysis and Systematic Review. *PLoS One.* 2016 Mar 23;11(3): e0152170

23. Schmainda KM, Zhang Z, Prah M, Snyder BS, Gilbert MR, Sorensen AG, Barboriak DP, Boxerman JL. Dynamic susceptibility contrast MRI measures of relative cerebral blood volume as a prognostic marker for overall survival in recurrent glioblastoma: results from the ACRIN 6677/RTOG 0625 multicenter trial. *Neuro Oncol.* 2015 Aug;17(8):1148-56

24. Schmainda KM, Prah M, Connelly J, Rand SD, Hoffman RG, Mueller W, Malkin MG. Dynamic-susceptibility contrast agent MRI measures of relative cerebral blood volume predict response to bevacizumab in recurrent high-grade glioma. *Neuro Oncol.* 2014 Jun;16(6):880-8

25. Batchelor TT, Reardon DA, de Groot JF, Wick W, Weller M. Antiangiogenic therapy for glioblastoma: current status and future prospects. *Clin Cancer Res.* 2014 Nov 15;20(22):5612-9

26. Prados M, Cloughesy T, Samant M, Fang L, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, Yung WK, Paleologos N, Nicholas MK, Jensen R, Vredenburgh J, Das A, Friedman HS. Response as a predictor of survival in patients with recurrent glioblastoma treated with bevacizumab. *Neuro Oncol.* 2011 Jan;13(1):143-51

27. Aquino D, Di Stefano AL, Scotti A, Cuppini L, Anghileri E, Finocchiaro G, Bruzzone MG, Eoli M. Parametric response maps of perfusion MRI may identify recurrent glioblastomas responsive to bevacizumab and irinotecan. *PLoS One.* 2014 Mar 27;9(3): e90535

