



Revisión de las técnicas de difusión en tumores gliales de alto grado. Valor de IVIM como biomarcador

Vicente Belloch Ripollés¹, Joan Carreres Polo¹,
Regina Teruel Coll¹, Miguel García-Junco
Albacete¹, Marialaura Mena Clavelis¹, Clàudia
Mossi Martínez¹, Fernando Aparici Robles¹

¹Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia



RESUMEN

1. Objetivos

El objetivo principal consiste en investigar el valor de IVIM como biomarcador en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de los tumores gliales de alto grado.

Como objetivos secundarios planteamos analizar las limitaciones a su implementación en la práctica clínica.

2. Material y Método

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE a través de PUBMED, de artículos publicados en los últimos 5 años, con una posterior lectura crítica de la misma. Se sintetizó, tradujo y extrajo la información relevante, resumiendo los datos más importantes en forma de tablas e ilustraciones.

3. Resultado

La técnica de difusión avanzada IVIM permite conocer aspectos de la perfusión y verdadera difusión de los tumores gliales, sin necesidad de contraste. Parámetros cuantitativos como la D , D^* y f , han demostrado en numerosos estudios su utilidad para diferenciar entre tumores gliales, linfomas primarios del SNC y metástasis; estadificar tumores gliales y predecir características moleculares relevantes como la mutación IDH-1, de forma más precisa que con técnicas de RM convencional. Estudios recientes plantean que algunos de estos parámetros sirven como factores pronósticos independientes. Se necesitan estudios futuros para estandarizar las técnicas, abreviar protocolos y decidir su lugar en la práctica clínica.

4. Conclusiones

El desarrollo de técnicas avanzadas de análisis de la difusión como IVIM permite una mejor caracterización y comprensión de los tumores del SNC. Algunos parámetros de dichos modelos de análisis podrían ser considerados como biomarcadores próximamente y tener cabida en la práctica clínica.



OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión sistemática, es investigar el estado actual en el que se encuentra IVIM como biomarcador para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de los tumores gliales de alto grado.

Como objetivo secundarios buscamos analizar las limitaciones existentes a su implementación en la práctica clínica habitual.



MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE a través de PUBMED, siguiendo las recomendaciones PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyzes) (1). Se revisaron los artículos publicados entre 2015 y 2022 incluidos en los siguientes términos de búsqueda: “Glioma”, e “IVIM”, incluyendo sinónimos y sin acotar búsqueda por idioma.

Los términos de búsqueda completos introducidos en PUBMED fueron: **((glioma) OR (tumor glial) OR (glioblastoma)) AND ((IVIM) OR (movimiento incoherente intravoxel))**.

Se obtuvieron **44 resultados** (última revisión 01/11/2022), y se revisó manualmente la idoneidad de los títulos y resúmenes.

Los **criterios de inclusión** fueron:

- IVIM se realizó en tumores gliales de alto grado (HGG) en una resonancia magnética de 3T.
- Los parámetros derivados de IVIM (D , D^* y f) se calcularon utilizando al menos diez valores b (2).

Como **criterios de exclusión**, se eliminaron:

- Textos duplicados o textos completos no disponibles.
- Artículos en idiomas distintos al inglés o español.
- Estudios realizados en animales.
- Estudios que evaluaron tumores no gliales, de bajo grado (LGG) o en edad pediátrica (por ejemplo: meduloblastomas, astrocitomas pilocíticos, tumores de cabeza y cuello o pacientes en edad pediátrica con gliomas difusos de troncoencéfalo).

Finalmente, hubo **21 artículos** para revisión (**Figura 1 y Tabla 1**). La información relevante fue sintetizada, traducida y extraída, resumiendo los datos más importantes en forma de tablas e ilustraciones.



MATERIAL Y MÉTODOS

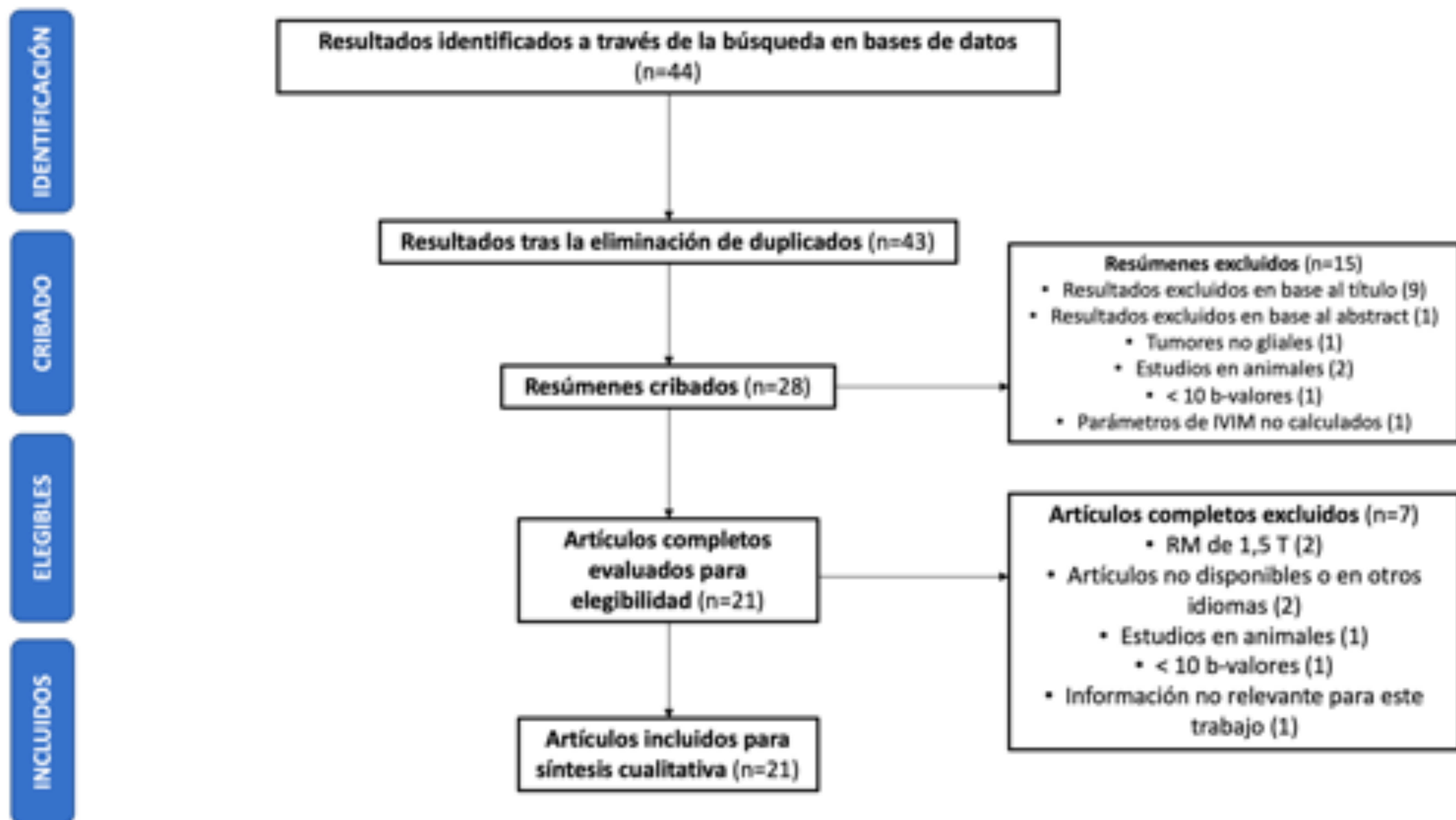
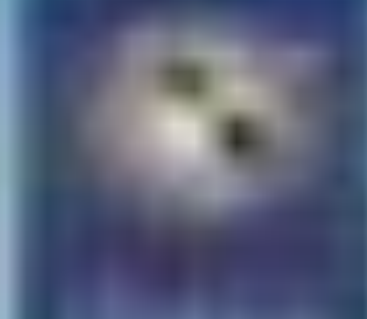


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección e identificación de literatura



MATERIAL Y MÉTODOS

ARTÍCULOS INCLUIDOS. LISTA BIBLIOGRÁFICA

1. Wang X, Chen XZ, Shi L, Dai JP. Glioma grading and IDH1 mutational status: assessment by intravoxel incoherent motion MRI. *Clin Radiol*. 2019 Aug;74(8):651.e7-651.e14. doi: 10.1016/j.crad.2019.03.020. Epub 2019 Apr 20. PMID: 31014573.
2. Miyoshi F, Shinohara Y, Kambe A, Kuya K, Murakami A, Kurosaki M, Ogawa T. Utility of intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging and arterial spin labeling for recurrent glioma after bevacizumab treatment. *Acta Radiol*. 2018 Nov;59(11):1372-1379. doi: 10.1177/0284185118759707. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29471670.
3. Shen N, Zhao L, Jiang J, Jiang R, Su C, Zhang S, Tang X, Zhu W. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging analysis of diffusion and microperfusion in grading gliomas and comparison with arterial spin labeling for evaluation of tumor perfusion. *J Magn Reson Imaging*. 2016 Sep;44(3):620-32. doi: 10.1002/jmri.25191. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26880230.
4. Shim WH, Kim HS, Choi CG, Kim SJ. Comparison of Apparent Diffusion Coefficient and Intravoxel Incoherent Motion for Differentiating among Glioblastoma, Metastasis, and Lymphoma Focusing on Diffusion-Related Parameter. *PLoS One*. 2015 Jul 30;10(7):e0134761. doi: 10.1371/journal.pone.0134761. PMID: 26225937; PMCID: PMC4520473.
5. Zhu L, Wu J, Zhang H, Niu H, Wang L. The value of intravoxel incoherent motion imaging in predicting the survival of patients with astrocytoma. *Acta Radiol*. 2021 Mar;62(3):423-429. doi: 10.1177/0284185120926907. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32551800.
6. Hino T, Togao O, Hiwatashi A, Yamashita K, Kikuchi K, Momosaka D, Honda H. Clinical efficacy of simplified intravoxel incoherent motion imaging using three b-values for differentiating high- and low-grade gliomas. *PLoS One*. 2018 Dec 27;13(12):e0209796. doi: 10.1371/journal.pone.0209796. PMID: 30589912; PMCID: PMC6307720.
7. Wang C, Dong H. Intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging in predicting IDH1 gene mutations in high-grade gliomas. *Acta Radiol*. 2021 Oct;62(10):1412-1417. doi: 10.1177/02841851211011914. Epub 2021 May 5. PMID: 33951927.
8. Li WF, Niu C, Shakir TM, Chen T, Zhang M, Wang Z. An evidence-based approach to assess the accuracy of intravoxel incoherent motion imaging for the grading of brain tumors. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(45):e13217. doi: 10.1097/MD.00000000000013217. PMID: 30407363; PMCID: PMC6250525.
9. Lin Y, Li J, Zhang Z, Xu Q, Zhou Z, Zhang Z, Zhang Y, Zhang Z. Comparison of Intravoxel Incoherent Motion Diffusion-Weighted MR Imaging and Arterial Spin Labeling MR Imaging in Gliomas. *Biomed Res Int*. 2015;2015:234245. doi: 10.1155/2015/234245. Epub 2015 Apr 5. PMID: 25945328; PMCID: PMC4402183.
10. Zou T, Yu H, Jiang C, Wang X, Jiang S, Rui Q, Mei Y, Zhou J, Wen Z. Differentiating the histologic grades of gliomas preoperatively using amide proton transfer-weighted (APTW) and intravoxel incoherent motion MRI. *NMR Biomed*. 2018 Jan;31(1):10.1002/nbm.3850. doi: 10.1002/nbm.3850. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29098732; PMCID: PMC5757627.
11. Luo H, He L, Cheng W, Gao S. The diagnostic value of intravoxel incoherent motion imaging in differentiating high-grade from low-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*. 2021 May 1;94(1121):20201321. doi: 10.1259/bjr.20201321. PMID: 33876653; PMCID: PMC8506177.



MATERIAL Y MÉTODOS

ARTÍCULOS INCLUIDOS. LISTA BIBLIOGRÁFICA

12. Wang X, Cao M, Chen H, Ge J, Suo S, Zhou Y. Simplified perfusion fraction from diffusion-weighted imaging in preoperative prediction of IDH1 mutation in WHO grade II-III gliomas: comparison with dynamic contrast-enhanced and intravoxel incoherent motion MRI. *Radiol Oncol*. 2020 Jun 19;54(3):301-310. doi: 10.2478/raon-2020-0037. PMID: 32559177; PMCID: PMC7409598.

13. Wang C, Dong H. Ki-67 labeling index and the grading of cerebral gliomas by using intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging and three-dimensional arterial spin labeling magnetic resonance imaging. *Acta Radiol*. 2020 Aug;61(8):1057-1063. doi: 10.1177/0284185119891694. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31830431.

14. Yan LF, Sun YZ, Zhao SS, Hu YC, Han Y, Li G, Zhang X, Tian Q, Liu ZC, Yang Y, Nan HY, Yu Y, Sun Q, Zhang J, Chen P, Hu B, Li F, Han TH, Wang W, Cui GB. Perfusion, Diffusion, Or Brain Tumor Barrier Integrity: Which Represents The Glioma Features Best? *Cancer Manag Res*. 2019 Nov 27;11:9989-10000. doi: 10.2147/CMAR.S197839. PMID: 31819632; PMCID: PMC6885544.

15. Jones KM, Michel KA, Bankson JA, Fuller CD, Klopp AH, Venkatesan AM. Emerging Magnetic Resonance Imaging Technologies for Radiation Therapy Planning and Response Assessment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Aug 1;101(5):1046-1056. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.03.028. Epub 2018 Mar 30. PMID: 30012524.

16. Federau C, Cerny M, Roux M, Mosimann PJ, Maeder P, Meuli R, Wintermark M. IVIM perfusion fraction is prognostic for survival in brain glioma. *Clin Neuroradiol*. 2017 Dec;27(4):485-492. doi: 10.1007/s00062-016-0510-7. Epub 2016 Apr 26. PMID: 27116215.

17. Gu T, Yang T, Huang J, Yu J, Ying H, Xiao X. Evaluation of gliomas peritumoral diffusion and prediction of IDH1 mutation by IVIM-DWI. *Aging (Albany NY)*. 2021 Mar 26;13(7):9948-9959. doi: 10.18632/aging.202751. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33795525; PMCID: PMC8064166.

18. Yamashita K, Hiwatashi A, Togao O, Kikuchi K, Kitamura Y, Mizoguchi M, Yoshimoto K, Kuga D, Suzuki SO, Baba S, Isoda T, Iwaki T, Iihara K, Honda H. Diagnostic utility of intravoxel incoherent motion mr imaging in differentiating primary central nervous system lymphoma from glioblastoma multiforme. *J Magn Reson Imaging*. 2016 Nov;44(5):1256-1261. doi: 10.1002/jmri.25261. Epub 2016 Apr 19. PMID: 27093558.

19. Togao O, Hiwatashi A, Yamashita K, Kikuchi K, Mizoguchi M, Yoshimoto K, Suzuki SO, Iwaki T, Obara M, Van Cauteren M, Honda H. Differentiation of high- grade and low-grade diffuse gliomas by intravoxel incoherent motion MR imaging. *Neuro Oncol*. 2016 Jan;18(1):132-41. doi: 10.1093/neuonc/nov147. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26243792; PMCID: PMC4677415.

20. Suh CH, Kim HS, Jung SC, Park JE, Choi CG, Kim SJ. MRI as a diagnostic biomarker for differentiating primary central nervous system lymphoma from glioblastoma: A systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2019 Aug;50(2):560-572. doi: 10.1002/jmri.26602. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30637843.

21. Lu J, Li X, Li H. Perfusion parameters derived from MRI for preoperative prediction of IDH mutation and MGMT promoter methylation status in glioblastomas. *Magn Reson Imaging*. 2021 Nov;83:189-195. doi: 10.1016/j.mri.2021.09.005. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34506909.



MATERIAL Y MÉTODOS

PRIMER AUTOR	AÑO	RM	No. DE PACIENTES	No. DE b-VALORES	OBJETIVO (VALOR DE IVIM PARA...)
<i>Wang X</i>	2019	3T	42	10	Diferenciar HGG de LGG, predecir IDH1
<i>Miyoshi F</i>	2018	3T	13	14	Predecir progresión tras Bevacizumab
<i>Shen N</i>	2016	3T	52	16	Diferenciar HGG de LGG, diferencias con ASL-RM
<i>Shim WH</i>	2015	3T	128	16	Diagnóstico diferencial con LPSNC
<i>Zhu L</i>	2021	3T	60	13	Predecir supervivencia
<i>Hino</i>	2018	3T	31	13	Diferenciar HGG y LGG
<i>Wang C</i>	2021	3T	72	13	Predecir IDH1 en HGG
<i>Li WF</i>	2018	-	-	-	Diferenciar HGG y LGG, metaanálisis
<i>Lin Y</i>	2015	3T	24	20	Diferenciar HGG y LGG, diferencias con ASL-RM
<i>Zou T</i>	2018	3T	51	10	Diferenciar HGG y LGG
<i>Luo H</i>	2021	3T	-	-	Diferenciar HGG y LGG, metaanálisis
<i>Wang X</i>	2020	3T	30	10	Predecir IDH1 en LGG y HGG
<i>Wang C</i>	2020	3T	52	13	Predecir Ki67
<i>Yan LF</i>	2019	3T	120	13	Diferenciar HGG y LGG
<i>Jones KM</i>	2018	3T	-	-	Planificación de la radioterapia. Revisión sistemática
<i>Federau C</i>	2016	3T	26	16	Predecir supervivencia
<i>Gu T</i>	2021	3T	78	12	Diferenciar HGG y LGG, predecir IDH1
<i>Yamashita K</i>	2016	3T	50	13	Diagnóstico diferencial con LPSNC
<i>Togao O</i>	2016	3T	45	13	Diferenciar HGG y LGG
<i>Suh CH</i>	2019	3T	-	-	Diagnóstico diferencial con LPSNC, metaanálisis
<i>Lu J</i>	2021	3T	71	11	Predecir IDH1 y MGMT en HGG

Tabla 1. Resumen de los artículos incluidos



RESULTADOS

El **modelo IVIM**, descrito por Le Bihan et al. en 1986 (3), fue propuesto como una técnica para evaluar la perfusión y la difusión de los tejidos al mismo tiempo.

Parte de la premisa de que existen **dos compartimentos principales dentro de un mismo voxel tisular**, el **extracelular** y el **intravascular**. IVIM aplica un **ajuste biexponencial** a la disminución de la intensidad de la señal obtenida con múltiples valores b , separando la difusión verdadera de la perfusión capilar.

Las imágenes de difusión obtenidas con niveles de b bajos (<100 s/mm²) están muy influenciadas por la microcirculación tisular, mientras que valores de b más altos permiten calcular la difusión pura (4).

El **coeficiente de difusión aparente** (ADC) generalmente se calcula a partir de solo dos valores b (0 y 1000 s/mm²) y no diferencia entre los compartimentos extracelular e intravascular. Por tanto, su valor incluye la contribución tanto de la verdadera difusión molecular como de la perfusión a través de los capilares, limitando su fiabilidad en la caracterización de la celularidad tumoral, dado que puede sobreestimarse en tumores muy vascularizados (5).

Por el contrario, IVIM calcula la perfusión y la difusión por separado y permite extraer tres parámetros cuantitativos (6) (Tabla 2):

- **Coeficiente de difusión** (D): relacionado con la restricción de la difusión molecular y, por tanto, con la celularidad de los tejidos.
- **Coeficiente de pseudodifusión** (D^*): relacionado con el movimiento de la sangre en la red capilar.
- **Fracción de perfusión** (f): representa la proporción de perfusión microcapilar en un vóxel de tejido con respecto a la difusión total.



RESULTADOS

	Parámetros derivados	Bases físicas	Significación biológica	Unidades
DWI	ADC (Coeficiente de Difusión Aparente)	Caída monoexponencial de la intensidad de señal	Desplazamiento del agua en el compartimento extracelular	mm ² /s
IVIM	Coeficiente de Difusión (D)	Caída de la intensidad de señal por encima de 150 s/mm ²	Restricción de la difusión molecular, relacionado con la celularidad de los tejidos	mm ² /s
	Coeficiente de Pseudodifusión (D*)	Caída de la intensidad de señal por debajo de 150 s/mm ²	Pseudodifusión del agua en el compartimento vascular, relacionado con el movimiento de la sangre en la red capilar	mm ² /s
	Fracción de Perfusión (f)	Densidad capilar activa	Porcentaje de moléculas de agua en el compartimento vascular de un voxel, representa la proporción de la perfusión microcapilar en un voxel de tejido con respecto a la difusión total	%

Tabla 2. Resumen de parámetros cuantitativos derivados de los estudios DWI e IVIM. Adaptado de Noguero et al (6).



RESULTADOS

VENTANAS DE IVIM

IVIM tiene múltiples **ventajas** teóricas sobre los estudios de perfusión y difusión convencionales (5).

- **No requiere contraste** a diferencia de otros estudios de perfusión como DCE-MRI y DSC-MRI. Indispensable para pacientes con contraindicaciones para la administración de gadolinio (4), pero también a considerar por su depósito cerebral en pacientes con función renal normal (7) .
- Permite la **adquisición simultánea de información de perfusión y difusión** de manera eficiente en una sola secuencia. Además, puede repetirse en caso de problemas técnicos, como por movimiento del paciente (8).
- El análisis matemático es sencillo, **los parámetros obtenidos son cuantitativos** y podrían ser útiles como biomarcadores.
- D refleja la restricción de la difusión tisular con mayor precisión que el ADC ya que elimina la influencia de la perfusión en su cálculo.



RESULTADOS

APLICACIONES DE IVIM EN TUMORES GLIAL DE ALTO GRADO

- **Valor de IVIM para diferenciar glioblastoma (GBM) de linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC)**

A pesar de ser menos frecuente que los gliomas, **la incidencia de LPSNC ha aumentado** tanto en pacientes inmunocomprometidos como inmunocompetentes. El pronóstico y tratamiento son diferentes para ambos, mientras que la terapia adecuada para los tumores gliales de alto grado es la resección quirúrgica máxima junto con quimioterapia y la radioterapia, en los linfomas la cirugía no está indicada. Además, el pronóstico es peor en el glioblastoma multiforme. Por estas razones, es importante su diferenciación prequirúrgica.

En las secuencias estándar de resonancia magnética, ambas lesiones suelen visualizarse como masas hipercaptantes rodeadas de edema vasogénico. Sin embargo, existe un proceso de **neovascularización** y destrucción de la barrera hematoencefálica en el GBM que no ocurre en LPSNC y, por otro lado, los LPSNC suelen ser tumores con una alta densidad celular; en los GBM coexisten zonas de alta **celularidad** con áreas necróticas. Las técnicas de imagen de difusión y perfusión son útiles para conocer la vascularización y celularidad de las lesiones respectivamente.

Estudios previos demuestran por un lado que el GBM tiene un mayor volumen de sangre tumoral en comparación con el LPSNC en estudios de perfusión realizados con DSC-MRI y ASL-MRI (9–12) y, por otro lado, que el LPSNC tiene valores de ADC significativamente más bajos que el GBM congruente con su teórica mayor celularidad (13,14).

En este trabajo, encontramos 3 artículos que evalúan la diferenciación entre ambos utilizando IVIM. Los resultados de Yamashita et al. (15) son consistentes con los datos previos, mostrando **el GBM valores de f_{max} y D_{min} significativamente más altos que en LPSNC**, útiles para diferenciarlos. También afirman que la combinación de f_{max} y D_{min} podría diferenciarlos mejor. Sugieren que un punto de corte óptimo para diferenciar GBM de LPSNC podría considerarse como un biomarcador en el futuro (Tabla 3).



RESULTADOS

Por el contrario, Shim et al. (16) no encontraron diferencias significativas en los valores de D_{min} entre GBM y LPSNC, pero sí entre los valores de f_{max} y ADC_{min} . Este hecho nos da una idea de la **importancia de la perfusión capilar** en el valor del ADC, y más aún **en tumores hipervascularizados**.

Finalmente, en comparación con otras técnicas (17), aquellos estudios con secuencias DSC-MRI y ASL-MRI tuvieron el mejor rendimiento diagnóstico para diferenciar GBM de LPSNC.

f_{max}				D_{min}			
GBM (f_{max} media ± SD)	LPSNC (f_{max} media ± SD)	Valor de punto de corte óptimo	ABC	GBM (D_{min} media ± SD)	LPSNC (D_{min} media ± SD)	Valor de punto de corte óptimo	ABC
16.4% ± 6.26%	11.8% ± 4.26%	12.4% (Sensibilidad: 79.3%; Especificidad: 69.2%; Precisión: 76.2%)	0.756	0.95 ± 0.22 x 10 ⁻³ mm ² /s	0.62 ± 0.14 x 10 ⁻³ mm ² /s	0.72 x 10 ⁻³ mm ² /s (Se: 82.8%; Esp: 84.6%; Pre: 83.3%)	0.905

Tabla 3. Resultados del estudio de Yamashita et al (15). Un ejemplo de parámetros cuantitativos derivados de IVIM para diferenciar entre GBM y PCNSL.



RESULTADOS

APLICACIONES DE IVIM EN TUMORES GLIAL DE ALTO GRADO

- **Valor de IVIM en el estudio prequirúrgico de tumores gliales de alto grado (HGG)**

La **proliferación celular** y la **angiogénesis** son características importantes para la clasificación histológica de los tumores gliales. La mayoría de los artículos revisados se centran en el valor de IVIM para predecir el grado y las características moleculares de los tumores gliales.

Numerosos estudios demuestran la utilidad de IVIM para diferenciar entre tumores gliales de alto y bajo grado (5,18–23). **Los HGG presentan valores cuantitativamente más bajos de D y valores más altos de f** (5,18–22) que los gliomas de bajo grado. En cuanto a D^* , los resultados fueron diferentes entre artículos.

Los metanálisis de Li WF et al (24) y Luo H et al. (25) **confirmaron la capacidad de IVIM para diferenciar entre HGG y LGG**, mostrando HGG valores de D más bajos y valores de D^* más altos que LGG. No obstante, los resultados fueron contradictorios respecto al parámetro f , mientras que Li WF et al. (24) no encontraron diferencias significativas en él entre HGG y LGG, Luo H et al. (25) afirmaron que f tenía la mayor sensibilidad y especificidad para diferenciarlos. Se necesitan más estudios al respecto.

Algunos trabajos demostraron diferencias significativas en los parámetros IVIM entre HGG y LGG, dependiendo de si tenían o no la mutación IDH-1 (Tabla 4) (18,23,26–28) o la metilación del promotor MGMT (27). **Los gliomas IDH-1 mutados tienen mayor D y f que los de tipo IDH-1 salvaje** (18,26), siendo f el mejor parámetro para diferenciarlos para Wang C et al. (28) y D^* para Lu J et al (27).



RESULTADOS

		IDH-1 _M HGG	IDH-1 _{WT} HGG	p-Valor	Valor del punto de corte
Wang X. et al (2019)	ADC x 10 ⁻³ mm ² /s	1.056 ± 0.103	0.946 ± 0.115	0.030	0.955 (Se: 89%, Sp: 71%)
	D x 10 ⁻³ mm ² /s	0.892 ± 0.130	0.822 ± 0.119	0.199	-
	D* x 10 ⁻³ mm ² /s	6.204 ± 2.121	11.999 ± 6.851	0.023	8.140 (Se: 89%, Sp: 71%)
	f	14.3% ± 2.9%	24.4% ± 6.4%	< 0.001	18.6 (Se: 100%, Sp: 93%)
Wang C. et al (2021)	ADC x 10 ⁻³ mm ² /s	1.213 ± 0.243	0.962 ± 0.251	0.010	1.060 Se: 73%, Sp: 80%)
	D x 10 ⁻³ mm ² /s	0.996 ± 0.193	0.785 ± 0.175	0.003	0.858 Se: 73%, Sp: 76%)
	D*	2.795 (2.080 – 5.660)	3.612 (1.410 – 6.760)	0.053	-
	f	49.7 (28.2 – 71.2)	26.8 (11.8 – 87.1)	0.002	0.282 Se: 100%, Sp: 56%)

Tabla 4. Parámetros cuantitativos derivados de IVIM de gliomas de alto grado de tipo IDH-1 salvaje (IDH-1_{WT} HGG) y de tipo IDH-1 mutado (IDH-1_M HGG) de dos estudios diferentes (Wang X. et al (18) y Wang C. y Dong H. (28)).

En el trabajo de Wang C et al (29), los valores de **D y f mostraron una correlación negativa con la expresión de ki-67** en la pieza quirúrgica, un marcador de proliferación de los gliomas relacionado con el grado tumoral (29) que podría ser de utilidad para estimar el grado de proliferación de los gliomas.

Los parámetros de perfusión obtenidos por IVIM mostraron una buena correlación con las imágenes de *arterial spin labeling* (ASL-MRI) (19,21). Yan LF et al. (30) compararon ASL-MRI, IVIM y DCE-MRI para clasificar los tumores gliales, obteniendo los resultados más precisos con DCE-MRI.



RESULTADOS

APLICACIONES DE IVIM EN TUMORES GLIAL DE ALTO GRADO

- **Valor de IVIM después del tratamiento de los tumores gliales de alto grado**

En la bibliografía seleccionada, solo dos artículos estudian el valor de IVIM después del tratamiento de los HGG. Algunas de las razones son el inevitable mal pronóstico a corto-medio plazo a pesar del tratamiento óptimo y que los criterios de evaluación de la respuesta (criterios RANO) (31) no contemplan el uso de difusión o perfusión.

No obstante, tal y como señalan Jones et al (32), conocer algunos aspectos biológicos del tumor, como su celularidad y vascularización, puede ayudar a planificar y controlar el tratamiento con radioterapia y quimioterapia. La **pseudoprogresión** ocurre en un porcentaje significativo de pacientes dentro del área irradiada y consiste en la aparición o aumento de la captación de contraste de la lesión, que finalmente desaparece sin cambiar el tratamiento. Solo puede evaluarse evolutivamente. La pseudoprogresión se asocia con una mayor supervivencia ya que representa la respuesta inflamatoria contra el tumor. Se requieren estudios futuros para evaluar la diferenciación entre pseudoprogresión y verdadera progresión utilizando IVIM.

Miyoshi F. et al (33), estudiaron la utilidad de IVIM para la evaluación de la recurrencia de los HGG en pacientes tratados con Bevacizumab (BEV). BEV es un anticuerpo monoclonal que neutraliza un mediador clave de la angiogénesis tumoral (VEGF). Existe un fenómeno asociado con el tratamiento con BEV conocido como **pseudorespuesta** que consiste en una disminución del realce del tumor y edema vasogénico, por la disminución de la permeabilidad vascular a los medios de contraste, en lugar de un verdadero efecto antitumoral, que a veces es difícil de diferenciar de la verdadera respuesta al tratamiento. La disminución de D fue el mejor parámetro cuantitativo para identificar la progresión tumoral después del tratamiento con BEV [33]. El aumento de la celularidad puede ser un marcador más temprano para identificar progresión en pacientes tratados con BEV que con perfusión, debido a las alteraciones que produce sobre la permeabilidad vascular.



RESULTADOS

APLICACIONES DE IVIM EN TUMORES GLIAL DE ALTO GRADO

- Valor de IVIM para predecir la supervivencia global

Zhu L. et al (34) encontraron diferencias en D^* y f relacionadas con la supervivencia global. **Aquellos pacientes que sobrevivieron por más de dos años presentaron valores significativamente más altos de D^* y f** , teniendo f la mayor sensibilidad y especificidad para predecir la supervivencia a dos años. La mayor proliferación vascular, reflejada en estos parámetros, puede explicar su peor pronóstico.

Federau C. et al (35) informaron sobre resultados similares, para los que un aumento en la f máxima se asocia con una disminución de la supervivencia en pacientes con GAG.



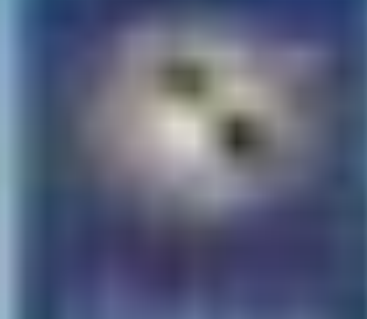
CONCLUSIONES

- IVIM proporciona información relacionada con la celularidad y la vascularización de los HGG.
- Los parámetros cuantitativos derivados de IVIM son biomarcadores prometedores para diferenciar entre GBM y LPSNC, predecir el grado y la presencia de marcadores moleculares relevantes para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico.
- Se necesitan estudios futuros para estandarizar las técnicas y decidir su lugar en la práctica clínica habitual.



BIBLIOGRAFÍA

1. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 21 de julio de 2009;6(7):e1000097.
2. Lemke A, Stieltjes B, Schad LR, Laun FB. Toward an optimal distribution of b values for intravoxel incoherent motion imaging. *Magn Reson Imaging.* 1 de julio de 2011;29(6):766-76.
3. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology.* 1 de noviembre de 1986;161(2):401-7.
4. Koh D-M, Collins DJ, Orton MR. Intravoxel Incoherent Motion in Body Diffusion-Weighted MRI: Reality and Challenges. *Am J Roentgenol.* 1 de junio de 2011;196(6):1351-61.
5. Togao O, Hiwatashi A, Yamashita K, Kikuchi K, Mizoguchi M, Yoshimoto K, et al. Differentiation of high-grade and low-grade diffuse gliomas by intravoxel incoherent motion MR imaging. *Neuro-Oncol.* enero de 2016;18(1):132-41.
6. Nogueroles T, Martínez-Barbero JP. Advanced diffusion MRI and biomarkers in the central nervous system: A new approach. *Radiol Engl Ed.* 1 de julio de 2017;59:273-85.
7. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Murray DL, Thielen KR, et al. Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology.* junio de 2015;275(3):772-82.
8. Federau C, O'Brien K. Increased brain perfusion contrast with T₂-prepared intravoxel incoherent motion (T2prep IVIM) MRI. *NMR Biomed.* enero de 2015;28(1):9-16.
9. Calli C, Kitis O, Yuntun N, Yurtseven T, Islekel S, Akalin T. Perfusion and diffusion MR imaging in enhancing malignant cerebral tumors. *Eur J Radiol.* junio de 2006;58(3):394-403.
10. Yamashita K, Yoshiura T, Hiwatashi A, Togao O, Yoshimoto K, Suzuki SO, et al. Differentiating primary CNS lymphoma from glioblastoma multiforme: assessment using arterial spin labeling, diffusion-weighted imaging, and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Neuroradiology.* febrero de 2013;55(2):135-43.
11. Weber MA, Zoubaa S, Schlieter M, Jüttler E, Huttner HB, Geletneky K, et al. Diagnostic performance of spectroscopic and perfusion MRI for distinction of brain tumors. *Neurology.* 27 de junio de 2006;66(12):1899-906.
12. Hartmann M, Heiland S, Harting I, Tronnier VM, Sommer C, Ludwig R, et al. Distinguishing of primary cerebral lymphoma from high-grade glioma with perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett.* 27 de febrero de 2003;338(2):119-22.
13. Gauvain KM, McKinstry RC, Mukherjee P, Perry A, Neil JJ, Kaufman BA, et al. Evaluating pediatric brain tumor cellularity with diffusion-tensor imaging. *AJR Am J Roentgenol.* agosto de 2001;177(2):449-54.
14. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Shigematu Y, Hirai T, et al. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging JMRI.* enero de 1999;9(1):53-60.
15. Yamashita K, Hiwatashi A, Togao O, Kikuchi K, Kitamura Y, Mizoguchi M, et al. Diagnostic utility of intravoxel incoherent motion mr imaging in differentiating primary central nervous system lymphoma from glioblastoma multiforme. *J Magn Reson Imaging JMRI.* 2016;44(5):1256-61.



BIBLIOGRAFÍA

16. Shim WH, Kim HS, Choi C-G, Kim SJ. Comparison of Apparent Diffusion Coefficient and Intravoxel Incoherent Motion for Differentiating among Glioblastoma, Metastasis, and Lymphoma Focusing on Diffusion-Related Parameter. *PloS One*. 2015;10(7):e0134761.
17. Suh CH, Kim HS, Jung SC, Park JE, Choi CG, Kim SJ. MRI as a diagnostic biomarker for differentiating primary central nervous system lymphoma from glioblastoma: A systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2019;50(2):560-72.
18. Wang X, Chen X-Z, Shi L, Dai J-P. Glioma grading and IDH1 mutational status: assessment by intravoxel incoherent motion MRI. *Clin Radiol*. agosto de 2019;74(8):651.e7-651.e14.
19. Shen N, Zhao L, Jiang J, Jiang R, Su C, Zhang S, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging analysis of diffusion and microperfusion in grading gliomas and comparison with arterial spin labeling for evaluation of tumor perfusion. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2016;44(3):620-32.
20. Hino T, Togao O, Hiwatashi A, Yamashita K, Kikuchi K, Momosaka D, et al. Clinical efficacy of simplified intravoxel incoherent motion imaging using three b-values for differentiating high- and low-grade gliomas. *PloS One*. 2018;13(12):e0209796.
21. Lin Y, Li J, Zhang Z, Xu Q, Zhou Z, Zhang Z, et al. Comparison of Intravoxel Incoherent Motion Diffusion-Weighted MR Imaging and Arterial Spin Labeling MR Imaging in Gliomas. *BioMed Res Int*. 2015;2015:234245.
22. Zou T, Yu H, Jiang C, Wang X, Jiang S, Rui Q, et al. Differentiating the histologic grades of gliomas preoperatively using amide proton transfer-weighted (APTW) and intravoxel incoherent motion MRI. *NMR Biomed*. enero de 2018;31(1).
23. Gu T, Yang T, Huang J, Yu J, Ying H, Xiao X. Evaluation of gliomas peritumoral diffusion and prediction of IDH1 mutation by IVIM-DWI. *Aging*. 26 de marzo de 2021;13(7):9948-59.
24. Li W-F, Niu C, Shakir TM, Chen T, Zhang M, Wang Z. An evidence-based approach to assess the accuracy of intravoxel incoherent motion imaging for the grading of brain tumors. *Medicine (Baltimore)*. noviembre de 2018;97(45):e13217.
25. Luo H, He L, Cheng W, Gao S. The diagnostic value of intravoxel incoherent motion imaging in differentiating high-grade from low-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*. 1 de mayo de 2021;94(1121):20201321.
26. Wang X, Cao M, Chen H, Ge J, Suo S, Zhou Y. Simplified Perfusion Fraction from Diffusion-weighted Imaging in Preoperative Prediction of IDH1 Mutation in WHO Grade II–III Gliomas: Comparison with Dynamic Contrast-enhanced and Intravoxel Incoherent Motion MRI. *Radiol Oncol*. 19 de junio de 2020;54(3):301-10.
27. Lu J, Li X, Li H. Perfusion parameters derived from MRI for preoperative prediction of IDH mutation and MGMT promoter methylation status in glioblastomas. *Magn Reson Imaging*. noviembre de 2021;83:189-95.
28. Wang C, Dong H. Intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging in predicting IDH1 gene mutations in high-grade gliomas. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. octubre de 2021;62(10):1412-7.
29. Wang C, Dong H. Ki-67 labeling index and the grading of cerebral gliomas by using intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging and three-dimensional arterial spin labeling magnetic resonance imaging. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. agosto de 2020;61(8):1057-63.



BIBLIOGRAFÍA

30. Yan L-F, Sun Y-Z, Zhao S-S, Hu Y-C, Han Y, Li G, et al. Perfusion, Diffusion, Or Brain Tumor Barrier Integrity: Which Represents The Glioma Features Best? *Cancer Manag Res.* 2019;11:9989-10000.
31. Leao DJ, Craig PG, Godoy LF, Leite CC, Policeni B. Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria for Gliomas: Practical Approach Using Conventional and Advanced Techniques. *Am J Neuroradiol.* 1 de enero de 2020;41(1):10-20.
32. Jones KM, Michel KA, Bankson JA, Fuller CD, Klopp AH, Venkatesan AM. Emerging Magnetic Resonance Imaging Technologies for Radiation Therapy Planning and Response Assessment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de agosto de 2018;101(5):1046-56.
33. Miyoshi F, Shinohara Y, Kambe A, Kuya K, Murakami A, Kurosaki M, et al. Utility of intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging and arterial spin labeling for recurrent glioma after bevacizumab treatment. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. noviembre de 2018;59(11):1372-9.
34. Zhu L, Wu J, Zhang H, Niu H, Wang L. The value of intravoxel incoherent motion imaging in predicting the survival of patients with astrocytoma. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 17 de junio de 2020;284185120926907.
35. Federau C, Cerny M, Roux M, Mosimann PJ, Maeder P, Meuli R, et al. IVIM perfusion fraction is prognostic for survival in brain glioma. *Clin Neuroradiol.* diciembre de 2017;27(4):485-92.