Correlación entre los coeficientes de difusión aparente y los criterios RANO en la evaluación de lesiones neoplásicas gliales de alto grado

Correlation between apparent diffusion coefficients and RANO criteria in the evaluation of high grade glial neoplasms

Mario R. Prada-Bonilla*

Departamento de Radiología e Imagen, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México, México

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la correlación entre los coeficientes de difusión aparente (ADC) y los criterios RANO (*Response Assessment in Neuro-Oncology*) en la evaluación de lesiones neoplásicas de alto grado. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo. Se incluyeron 15 pacientes que cumplieron los criterios de selección y con diagnóstico de neoplasia glial de alto grado, a quienes se les había realizado un estudio de resonancia magnética con secuencias de difusión específica para la realización de mapeo basal del coeficiente de difusión aparente y a las 12 semanas de completar tratamiento con quimioterapia y radioterapia. Se midieron las variables ADC basal, ADC de control y los criterios de respuesta RANO. **Resultados:** Los valores de ADC obtenidos en el estudio de control tuvieron una correlación negativa moderada con los criterios RANO, con un valor de la Rho de Spearman de -0.63 y una p de 0.011 . **Conclusión:** Hay una correlación negativa entre los ADC y los criterios RANO, por lo que es posible que los mapas ADC puedan emplearse en el seguimiento de lesiones neoplásicas gliales de alto grado tratadas con quimiorradioterapia.

Palabras clave: Neoplasia glial de alto grado. Coeficiente de difusión aparente. Criterios RANO. Correlación.

Correspondencia:

*Mario R. Prada-Bonilla

E-mail: mariopradamim@gmail.com

1665-2118/© 2019 Sociedad Mexicana de Radiología e Imagen, AC. Publicado por Permalyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Recibido: 30-05-2019

Aceptado: 06-08-2019

DOI: 10.24875/ARM.19000142

ABSTRACT

Objective: To evaluate the correlation between the apparent diffusion coefficients (ADC) and the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) en criteria in the evaluation of high-grade neoplastic lesions. **Materials and methods:** A descriptive, longitudinal, retrospective study was carried out. We included 15 patients who met the selection criteria and with diagnosis of high-grade glial neoplasia, who had undergone an magnetic resonance imaging study with specific diffusion sequences for baseline mapping of the ADC and after the 12 weeks of completing treatment with chemotherapy and radiotherapy. The baseline ADC, control ADC, and RANO response criteria were measured. **Results:** The ADC values obtained in the control study had a moderate negative correlation with the RANO criteria, with a Spearman's Rho value of -0.63 and a p of 0.011 . **Conclusion:** There is a negative correlation between the ADC and the RANO criteria, so it is possible that ADC maps can be used in the follow-up of high-grade glial neoplastic lesions treated with chemoradiotherapy.

Key words: High-grade glial neoplasia. Apparent diffusion coefficient. Response assessment in neuro-oncology criteria. Correlation.

INTRODUCCIÓN

La resonancia magnética (RM) se ha convertido en la modalidad primaria de imágenes diagnósticas en la evaluación de tumores cerebrales. Las secuencias convencionales de RM proveen importante información referente a la localización, intensidades de señal y características de realce de las lesiones tumorales, sin embargo, en muchos pacientes se requieren secuencias avanzadas para un adecuado diagnóstico diferencial, para un adecuado plan de manejo o para valorar la respuesta al tratamiento, lo cual incluye imágenes de difusión (ID) y mapas de coeficiente de difusión aparente (ADC).

Los gliomas son la forma más común de tumor cerebral primario en adultos, con una incidencia anual de aproximadamente 4 a 5 por 100,000 personas¹. Aunque tradicionalmente se considera que estos tumores comienzan de

células gliales normales, su origen permanece indeterminado. Más recientemente, células o progenitores del tallo neural son propuestos con la fuente de gliomas².

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica los tumores del sistema nervioso central (SNC) en tipos histológicos y grados de malignidad. El tipo histológico hace referencia a la célula normal del SNC a la que remeda la célula tumoral. El grado de malignidad va del grado I (más benigno) al grado IV (más maligno)³. Estos grados se basan en las características histológicas, que incluyen: celularidad, atipia nuclear, actividad mitótica, vascularidad y necrosis, observadas en microscopia de luz e inmunohistoquímica.

Los glioblastomas son tumores pleomórficos y densamente celulares con alta actividad mitótica, proliferación endotelial y necrosis (grado IV). La gran mayoría son primarios (> 90%)

comenzando *de novo*, con una historia clínica reciente y sin tumor precedente. Los glioblastomas secundarios (< 10%), se transforman de un astrocitoma de menor grado en un periodo de varios años⁴. Sin embargo, el aspecto histológico del glioblastoma primario y secundario es el mismo.

Las imágenes por RM tienen gran importancia en el diagnóstico de gliomas, incluyendo su caracterización, seguimiento y monitoreo terapéutico. La tomografía computarizada (TC) ha sido gradualmente reemplazada por la RM como la modalidad primaria en el diagnóstico de estas entidades⁵. Los gliomas en general son lesiones de alto grado de apariencia y expresión genética heterogénea, de bordes mal definidos⁶. La ruptura de la barrera hematoencefálica puede llevar a realce incrementado con el medio de contraste endovenoso y a edema vasogénico⁷.

Protocolos de RM convencionales con secuencias T1, T2 y realce con gadolinio proveen alta resolución de la estructura multiplanar y substancialmente mejoran la caracterización del tejido comparado con la TC. Sin embargo, la señal de RM no presenta especificidad biológica. Por ejemplo, las anormalidades visualizadas en secuencias con información T2 son principalmente tejidos con contenido de agua, y el realce con el medio de contraste endovenoso representa un incremento inespecífico en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Las ID consisten en una técnica ecoplanar de RM que mapea la cantidad de moléculas de agua extracelular que se difunden a través de un tejido⁸. La movilidad del agua es determinada por la celularidad del ambiente y la

agitación térmica. La intensidad de cada vóxel en las ID refleja un estimado del porcentaje de difusión de agua. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) no hay impedancia al flujo de agua y, por lo tanto, no hay restricción a la difusión. Sin embargo, en el tejido cerebral, los porcentajes de difusión son menores debido a que los componentes del parénquima cerebral normal dificultan el movimiento del agua. Además, los procesos tumorales pueden restringir la difusión y, por lo tanto, reducir el ADC⁹.

En años recientes, el uso de ID para la evaluación de neoplasias intracraneales se ha incrementado, como por ejemplo para diferenciar tumores con realce en anillo o necróticos de abscesos. Las cavidades centrales de los tumores necróticos contienen agua y no demuestran restricción a la difusión. De otro lado, las cavidades de los abscesos presentan restricción a la difusión y reducción significativa en los valores ADC¹⁰. Comparado con el parénquima cerebral normal, los tumores de alta celularidad con frecuencia presentan valores de ADC reducidos o mayor restricción a la difusión, ocasionado por disminución de espacios extracelulares¹¹.

La evaluación del tratamiento de gliomas de alto grado (grado III o IV de la clasificación de la OMS) actualmente se basa en la duración de la sobrevida del paciente o más comúnmente en pacientes con enfermedad recurrente, en el porcentaje de respuesta imagenológica o la sobrevida libre de progresión. La terapia estándar para glioblastoma incluye resección segura del tumor, seguida por radioterapia con quimioterapia coadyuvante. El 20 a 30% de los pacientes a los que se les realiza una RM después de su primera

radioterapia muestran lesiones tumorales con incremento del realce con el medio de contraste endovenoso, que eventualmente disminuye sin ningún cambio en la terapia. Este fenómeno, denominado *pseudoprogresión*, es el resultado de la permeabilidad transitoria incrementada de la vasculatura tumoral por radioterapia y que puede ser mayormente incrementada por la quimioterapia, lo cual complica la determinación de progresión tumoral inmediatamente después de completar la radioterapia. Por lo tanto, los nuevos criterios de respuesta sugieren que dentro de las primeras 12 semanas de completar la radioterapia (cuando la pseudoprogresión es más prevalente), la progresión puede ser únicamente determinada si la mayoría del realce está por fuera del campo de irradiación o si hay confirmación patológica de progresión de la enfermedad. En la histopatología, los cambios relacionados al tratamiento son caracterizados por dilatación vascular, necrosis fibrinoide y daño endotelial de la vasculatura cerebral normal. Por otro lado, los tumores recurrentes están caracterizados por la presencia de células tumorales, celularidad incrementada y proliferación vascular¹².

Hay claras diferencias histológicas entre neoplasia recurrente y parénquima cerebral alterado por tratamiento agresivo. Las neoplasias gliales de alto grado, que incluyen: glioblastoma multiforme (grado IV de la OMS), astrocitoma anaplásico (grado III de la OMS), oligodendroglioma anaplásico (grado III de la OMS), glioma mixto anaplásico (grado III de la OMS), entre otros, están representadas por áreas de células viables con núcleo pleomórfico y red densa de procesos citoplasmáticos, mientras que necrosis postratamiento muestra únicamente escasez de células viables¹³.

Las ID sirven para diferenciar características morfológicas, incluyendo edema, necrosis y tejido tumoral, utilizando diferencias de medidas en ADC causadas por alteraciones en la movilidad de los protones¹⁴. Por lo tanto, tienen el potencial de diferenciar recurrencia o progresión tumoral de daño al parénquima cerebral inducido por radioterapia.

Recurrencia y no recurrencia tumoral pueden diferenciarse utilizando valores de ADC. El grupo de recurrencia demostró niveles de ADC significativamente más bajos ($1.18 \pm 0.13 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$), comparados con el grupo de no recurrencia ($1.40 \pm 0.17 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$). La diferencia alcanzada es estadísticamente significativa $p < 0.006$. Los valores de ADC promedio están en el rango de 0.96 a $1.48 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$ en el grupo de recurrencia y de 1.11 a $1.55 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$ en el grupo de no recurrencia¹⁴.

Los resultados de este estudio preliminar sugieren que la valoración del ADC en lesiones realzantes en seguimiento para el tratamiento de tumores gliales de alto grado permite la diferenciación de lesiones recurrentes de efectos inducidos por la terapia. Los valores absolutos de ADC en el grupo de recurrencia son similares a los encontrados en estudios previos. Los valores reportados previamente varían de 1.1 a $1.37 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$ para neoplasias gliales de alto grado¹⁵.

Otro estudio demostró que los valores de ADC en tumores sólidos realzantes son una técnica simple y confiable en la diferenciación preoperatoria de tumores cerebelosos en pacientes pediátricos, con valores de corte de $1.4 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$ para astrocitoma pilocítico juvenil y valores de $< 0.9 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$ para meduloblastoma, con una especificidad del 100%¹⁶.

FIGURA 1. Respuesta completa. De izquierda a derecha, se muestran secuencias de resonancia magnética potenciadas en T1 con contraste, T2, difusión y mapa de coeficientes de difusión aparente. **A-D:** imágenes previas al tratamiento; **E-H:** imágenes posteriores al tratamiento. Se identifica una lesión tumoral heterogénea en la amígdala izquierda con edema perilesional, la cual realza con el gadolinio y presenta restricción en la difusión. Posterior al tratamiento, la amígdala no presenta lesión residual, ni zonas de realce, ni de restricción en la difusión.

El grupo de trabajo de neurooncología RANO (*Response Assessment in Neuro-Oncology*) introdujo los criterios de la respuesta de tumores y su implicación clínica. La creación de esta plataforma y su primer informe representa un importante paso en la evaluación del tratamiento de lesiones tumorales en la práctica rutinaria diaria. De igual manera, los nuevos criterios RANO tienen en cuenta parámetros clínicos como el uso de esteroides y

presencia de síntomas neurológicos. La respuesta de las lesiones medibles se clasifican en cuatro categorías: respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y enfermedad progresiva¹⁷:

- Respuesta completa: Se define como desaparición de todas las lesiones que realzan con el contraste, tanto las medibles como las no medibles, durante al menos 4 semanas. Ninguna lesión nueva. Sin

FIGURA 2. Respuesta parcial. De izquierda a derecha, se muestran secuencias de resonancia magnética potenciadas en T1 con contraste, T2, difusión y mapa de coeficientes de difusión aparente. **A-D:** imágenes previas al tratamiento; **E-H:** imágenes posteriores al tratamiento. En la región frontal derecha se identifica una lesión extensa con componente sólido y quístico rodeado por edema, que realza con el gadolinio y con un área de restricción a la difusión, la cual después del tratamiento se reduce en más del 50% de su tamaño.

corticoesteroides. Clínicamente estable o en mejoría (Fig. 1).

- Respuesta parcial: Se define como reducción mayor o igual al 50% de la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones captantes medibles con respecto del estudio basal (mantenida durante 4 semanas). Ninguna lesión nueva. Dosis de corticoesteroides reducida o estable. Clínicamente estable o en mejoría (Fig. 2).
- Enfermedad estable se encuentra entre quienes no cumplen los criterios de respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad progresiva con tres condiciones: estabilidad de lesiones captantes en T2 y

FLAIR, dosis estable de esteroides, estabilidad o mejoría clínica (Fig. 3).

- Enfermedad progresiva se define como incremento mayor o igual al 25% de la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones captantes, en comparación con el último estudio en que se hubiera encontrado un menor tamaño del tumor. Cualquier lesión nueva. Deterioro clínico (Fig. 4).

Se consideran lesiones medibles¹⁸:

- Lesiones que realzan con el contraste
- Tamaño mínimo: dos diámetros perpendiculares ≥ 10 mm.

FIGURA 3. Enfermedad estable. De izquierda a derecha, se muestran secuencias de resonancia magnética potenciadas en T1 con contraste, T2, difusión y mapa de coeficientes de difusión aparente. **A-D:** imágenes previas al tratamiento; **E-H:** imágenes posteriores al tratamiento. Se observa una lesión heterogénea que involucra el esplenio del cuerpo calloso en su hemicomponente izquierdo con extenso edema perilesional, realza con el contraste y restringe en la difusión. En el control postratamiento hay una disminución en el tamaño de la lesión, pero es menor al 50%, por lo que no cumple criterio para respuesta parcial.

Si el grosor de corte es mayor de 5 mm, el tamaño mínimo es dos veces el total.

- No se incluye en la medida: cavidades, quistes o necrosis.

Se consideran lesiones no medibles¹⁸:

- Lesiones que son muy pequeñas < 10 mm, en cualquiera de los diámetros perpendiculares.
- Lesiones que no presentan realce con el contraste (únicamente visualizadas en T2 y FLAIR).

- Lesiones con márgenes pobremente delimitados.

La aplicación de criterios RANO es útil para:

- Estandarización de protocolos para planeamiento, adquisición e interpretación de estudios de RM en la valoración de respuesta al tratamiento de gliomas de alto grado.
- Mayor exactitud en la interpretación de imágenes de RM en relación con el estado clínico actual del paciente, tratamientos

FIGURA 4. Progresión. De izquierda a derecha, se muestran secuencias de resonancia magnética potenciadas en T1 con contraste, T2, difusión y mapa de coeficientes de difusión aparente. **A-D:** imágenes previas al tratamiento; **E-H:** imágenes posteriores al tratamiento. Se visualiza lesión frontal izquierda con realce heterogéneo con edema perilesional y desplazamiento de las estructuras de la línea media, la cual presenta en el estudio de control aumento del tamaño mayor al 25%, que se extiende al lóbulo frontal contralateral y con aumento en las áreas de restricción a la difusión.

recibidos e intervalos de tiempo entre eventos clínicos relevantes del paciente, con criterio uniforme y enfocado clínicamente.

- Reducción de diagnósticos falsos positivos de progresión posquimiorradioterapia y de diagnósticos falsos positivos de respuesta a tratamiento en pacientes que reciben fármacos antiangiogénicos¹⁹.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo. Se incluyeron los datos

obtenidos de los expedientes imagenológicos y clínicos de 15 pacientes que cumplieron los siguientes criterios de selección: hombre o mujer, mayores de 18 años, con diagnóstico de neoplasia glial de alto grado (III y IV de la clasificación de la OMS) confirmado por histopatología en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de agosto de 2018, a quienes se les había realizado estudio de RM con secuencias de difusión con técnica ecoplanar y valores de b de 1,000 s/mm², específica para la realización de mapeo basal del ADC y a las 12 semanas de completar tratamiento quirúrgico, con quimioterapia y/o radioterapia.

FIGURA 5. Distribución de los casos clasificados por criterios RANO (*Response Assessment in Neuro-Oncology*) en pacientes con neoplasias cerebrales gliales de alto grado.

Los datos fueron transferidos a una estación de trabajo y analizados con un programa comercial (FuncTool; GE Healthcare). Se seleccionaron imágenes de RM en T1 contrastadas, que mostraran el diámetro máximo del tejido anormal realzante. Posteriormente se realizó la medición manual colocando la ROI (región de interés), excluyendo vasos sanguíneos, áreas de apariencia hemorrágica, quística o necrótica. La ROI se transfirió al mapa ADC y el valor promedio se registró como ADC de la lesión. Se realizó la comparación de los valores obtenidos con los criterios RANO de respuesta parcial o completa, enfermedad estable o progresión.

Se utilizó la estadística descriptiva mediante medidas de resumen como la proporción en la variable: criterios RANO; para las variables cuantitativas edad, ADC basal, ADC de control, se calculó la media y su medida de

dispersión, desviación estándar (DS). Se compararon las medias de ADC basal y de control mediante la prueba T de Student, y se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor de 0.05. La correlación entre la ADC de control y los criterios RANO se realizó mediante la prueba de correlación de Spearman, para el análisis se empleó el paquete estadístico SPSS versión 22.

RESULTADOS

El 73.33% de los registros se obtuvieron de pacientes del sexo femenino y el 26,7% de pacientes del sexo masculino. El promedio de edad fue de $49.6 \pm DS 11.59$ años, con una edad mínima de 27 y máxima de 72 años. El promedio de ADC basal fue de $0.99 \pm DS 0.42$ y el ADC de control fue de $1.21 \pm DS 0.66$.

FIGURA 6. Comparación de los valores de coeficientes de difusión aparente basales y de control, distribuidos por criterios RANO, en pacientes con neoplasias cerebrales gliales de alto grado.
RANO: *Response Assessment in Neuro-Oncology*.

El 33.3% de los casos analizados (5 casos) presentaron lesiones nuevas en el estudio de control y fue posible medir el porcentaje de respuesta que va del 25 al 95%. En el 26.6% de los casos analizados (4 casos) fue posible medir el porcentaje de progresión que va del 19 al 61%.

De acuerdo con los criterios RANO, en la evaluación después de 12 semanas de concluido el tratamiento de quimioterapia y radioterapia, se observó un paciente con respuesta completa (6,7%), tres pacientes con respuesta parcial (20%), tres pacientes con enfermedad estable (20%) y ocho pacientes con enfermedad progresiva (53.3%) (Fig. 5).

Al comparar la diferencia observada entre la media de los valores ADC basales con los valores ADC control mediante la prueba

estadística T de Student, se obtuvo un valor de la prueba de -1.54 y una p de 0.168 , por lo que aunque existe diferencia en los valores ADC, esta no es estadísticamente significativa.

Al comparar los valores ADC basal y control distribuidos por criterio RANO, podemos observar como la mayor diferencia entre los valores de ADC basal y control se presentaron en los casos de respuesta parcial y respuesta completa, en tanto que las menores diferencias se observan en los casos de enfermedad estable y enfermedad progresiva (Fig. 6).

En la correlación de Spearman para el ADC control con los criterios RANO, observamos que existe una correlación negativa con un valor Rho de -0.63 y una p de 0.011 , es decir,

a mayor valor de ADC, el paciente presenta un menor criterio RANO (1 = respuesta completa).

DISCUSIÓN

Los valores ADC como método para diferenciar recidiva tumoral de cambios inducidos por el tratamiento en neoplasias de alto grado concuerdan con los valores observados en la literatura en otros estudios, como el de Hein, et al.¹³ y Prager, et al.¹², en los que se demuestra que el grupo de recurrencia presenta valores de ADC significativamente menores comprado con el grupo de no recurrencia.

La correlación del ADC de control con los criterios RANO no había sido medida en estudios previos. En el presente estudio, el valor Rho obtenido mediante la prueba de Spearman muestra que hay una correlación negativa que, aunque resultó menor de -0.8 (necesario para hablar de buena correlación o aceptable correlación), se debe aceptar que el diseño de estudio y el tamaño de la población estudiada no son los más potentes para llegar a conclusiones con validez externa, sin embargo, puede servir de base para el planteamiento de nuevas hipótesis explicativas de la correlación observada, y es posible que en estudios analíticos prospectivos con una población mayor puedan obtenerse resultados con mayor validez externa.

CONCLUSIONES

Existe una correlación negativa entre los ADC y los criterios RANO, lo cual significa que encontrar un mayor valor de ADC en la

porción sólida del tumor en los estudios de control se puede correlacionar con respuesta parcial según los criterios RANO. Esto es un indicador de que el tratamiento está siendo efectivo y que el pronóstico del paciente es mejor en comparación con aquellos en los que se encontraron valores menores de ADC y que se correlacionaron con progresión tumoral.

Este es un estudio inicial que sienta las bases para un análisis posterior con mayor número de pacientes, en donde se demuestra que los mapas ADC pueden emplearse en el seguimiento de lesiones neoplásicas gliales de alto grado.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no hay conflictos de intereses con otras personas u organizaciones.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Kao HW, Chiang SW, Chung HW, Tsai FY, Chen CY. Advanced MR imaging of gliomas: an update. *Biomed Res Int*. 2013; 2013:970586.
3. Grisold W, Soffietti R. ed. *Neuro-Oncology Part I: Handbook of Clinical Neurology* (Series Editors: Aminoff, Boller and Swaab). Vol. 104. Elsevier; 2012.
4. Kleihues P, Ohgaki H. Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. *Neuro-oncology*. 1999;1(1):44-51.
5. Upadhyay N, Waldman AD. Conventional MRI evaluation of gliomas. *Brit J Radiol*. 2011; 84 Spec No 2:S107-11.
6. Pope WB, Sayre J, Perlina A, Villablanca JP, Mischel PS, Cloughesy TF. MR imaging correlates of survival in patients with high-grade gliomas. *Ame J Neuroradiol*. 2005; 26(10):2466-74.
7. Pronin IN, Holodny AI, Petraikin AV. MRI of high-grade glial tumors: correlation between the degree of contrast enhancement and the volume of surrounding edema. *Neuroradiology*. 1997;39(5):348-50.
8. Yang E, Nucifora PG, Melhem E R. Diffusion MR imaging: basic principles. *Neuroimaging Clin North Am*. 2011;21(1):1-25.
9. Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, Arita K, Sugiyama K, Ohtaki M, et al. Apparent Diffusion Coefficient of Human Brain Tumors at MR Imaging 1. *Radiology*. 2005;235(3):985-91.
10. Schwartz KM, Erickson BJ, Lucchinetti C. Pattern of T2 hypointensity associated with ring-enhancing brain lesions can help to differentiate pathology. *Neuroradiology*. 2006;48(3):143-9.
11. Wang LL, Leach JL, Breneman JC, McPherson CM, Gaskill-Shipley MF. Critical role of imaging in the neurosurgical and radiotherapeutic management of brain tumors. *Radiographics*. 2014;34(3):702-21.
12. Prager AJ, Martinez N, Beal K, Omuro A, Zhang Z, Young RJ. Diffusion and perfusion MRI to differentiate treatment-related changes including pseudoprogression from recurrent tumors in high-grade gliomas with histopathologic evidence. *Am J Neuroradiol*. 2015;36(5):877-85.
13. Hein PA, Eskey CJ, Dunn JF, Hug EB. Diffusion-weighted imaging in the follow-up of treated high-grade gliomas: tumor recurrence versus radiation injury. *Am J Neuroradiol*. 2004;25(2):201-9.
14. Castillo M, Smith JK, Kwok L, Wilber K. Apparent diffusion coefficients in the evaluation of high-grade cerebral gliomas. *Am J Neuroradiol*. 2001;22(1):60-4.
15. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Shigematu Y, Hirai T, Ushio Y. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magnetic Resonance Imaging*. 1999;9(1):53-60.
16. Rumboldt Z, Camacho DL. A., Lake, D., Welsh, C. T., & Castillo, M. Apparent diffusion coefficients for differentiation of cerebellar tumors in children. *Am J Neuroradiol*, 2006;27(6):1362-9.
17. Useche N, Bermudez-Muñoz S, Cardona-Zorrilla A, Jimenez E, Hakim-Daccach F, Peña-Quiriones G, et al. RANO, más que ficción. *Revista Colombiana de Hematología y Oncología*. 2013;2:34-44.
18. The RANO Criteria (2010). ICON A symbol of excellence. Medical Imaging. 2010. Disponible en: <http://www.iconplc.com>
19. Facal de Castro F, Mirón Mombiola R, Severino Rondón W, Morales A, Forner J, Mata Escolano F, et al. Assessment of treatment response in high grade gliomas: RANO criteria usage for an accurate radiology report. *European Congress of Radiology*, 2014;C-2167.