



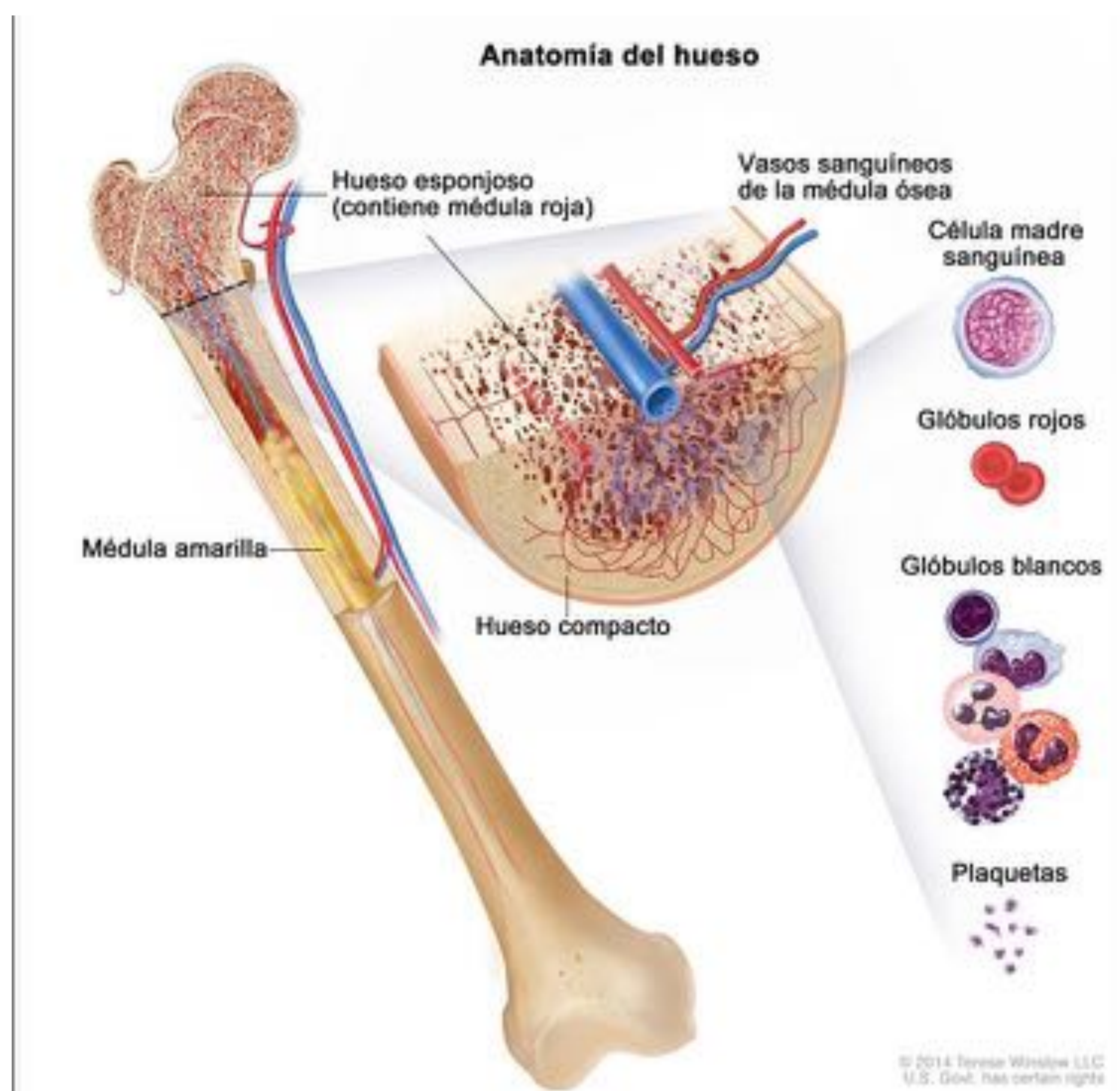


# Empezamos con un recordatorio anatómico:

## HUESO: 2 tejidos

1. Calcio

2. Médula ósea



Las células metastásicas anidan en la médula ósea que se encuentra entre las trabéculas óseas

Las células óseas (osteoblastos y Osteoclastos) van a reaccionar con destrucción (proceso lítico) y formación de hueso (proceso blástico)

El proceso metastásico óseo se considera de concepto un proceso mixto (lítico y blástico), aunque en muchas ocasiones predomine uno de los dos procesos







Además, ha aparecido recientemente en la literatura un nuevo concepto de enfermedad ósea oligometastásica

## **OLIGOMETASTÁSICOS**

- tienen un mejor pronóstico
- se les puede ofrecer terapias con intención curativa :

TDM (terapias directas sobre las metástasis)

Las TDM han aparecido paralelamente a la aparición de TÉCNICAS DE IMAGEN DE ALTA PRECISIÓN DIAGNÓSTICA : **RM cuerpo entero y PET-TC**

El éxito de estos tratamientos radica en un buen diagnóstico /estadiaje

“No tiene sentido tratar 3 lesiones si realmente el paciente tiene 9 “



¿Cuales son las técnicas de imagen que tenemos para el diagnostico de enfermedad metastásica ósea?

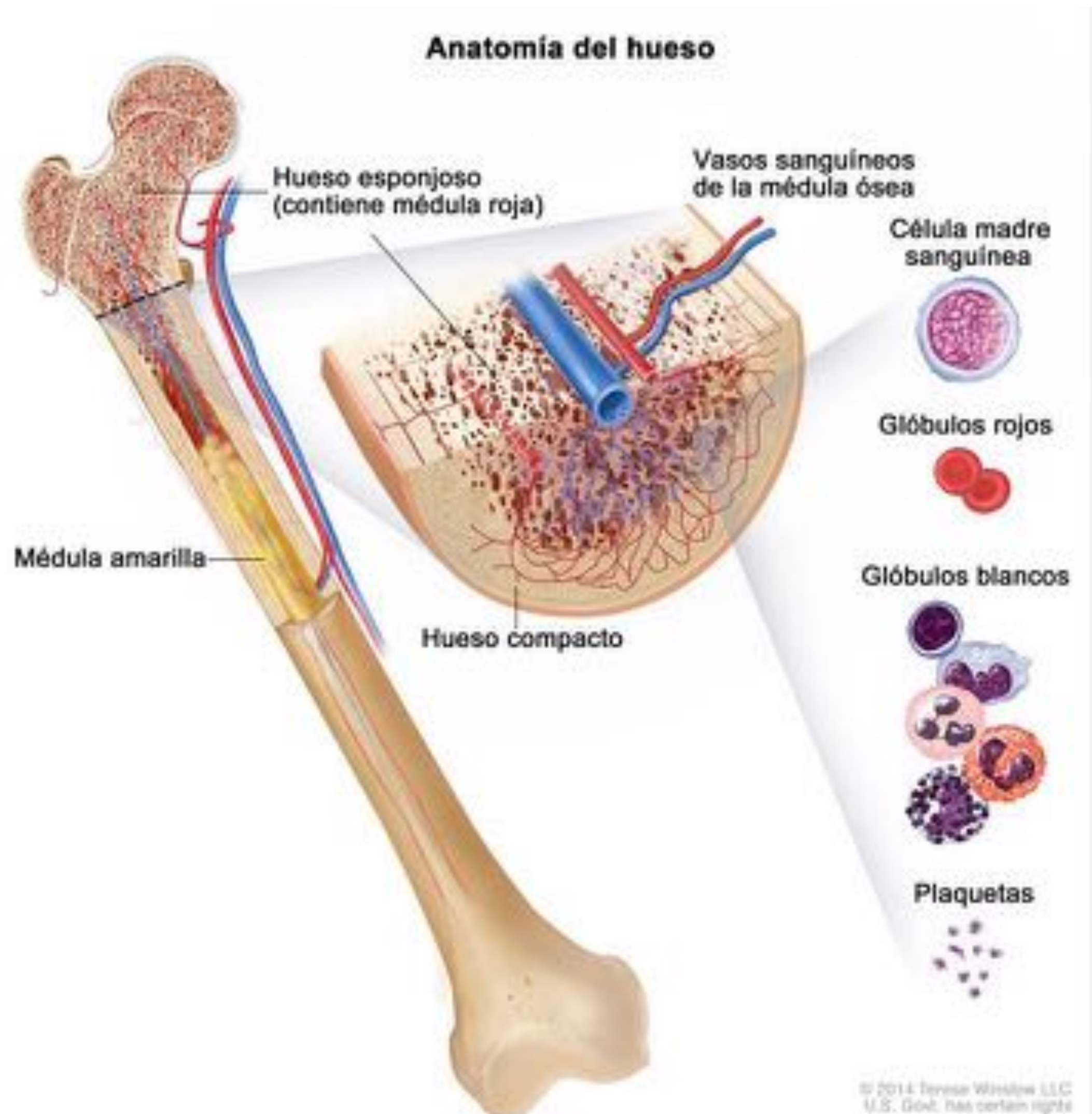
## Gammagrafía

**Hueso** : detecta actividad osteoblástica

## TAC

**Hueso** : lítico / blástico  
**Hígado, pulmón, ganglios**

**Calcio**  
Detectan que es lo que pasa en el tejido óseo



## PET-TC

Actividad metabólica de células metastásicas: **hueso, ganglios, hígado, pulmón**

**Médula Ósea**  
Detectan directamente las células tumorales y su actividad

## RM cuerpo entero

Detecta celularidad tumoral:  
Detección y respuesta  
**Hueso, ganglios, hígado, ¿pulmón? ¿cráneo?**



¿Cuales son las técnicas de imagen mas sensibles para el diagnostico de enfermedad metastásica?

- Gammagrafía
- TAC
- RMCE
- PET - TC

**TÉCNICAS DE IMAGEN AVANZADA**

Son las 2 técnicas con mayor precisión diagnóstica  
Ampliamente descrito en la literatura

Detection → MRI ≈ PET > CT > BS

• Meta-analyses including 145 studies including 15,221 patients<sup>1</sup>

	PET	MR	CT	BS
<i>Per-patient analysis</i>				
SE	89.7	90.6	72.9	86.0
SP	96.8	95.4	94.8	81.4
<i>Per-lesion analysis</i>				
SE	86.9	90.4	77.1	75.1
SP	97.0	96.0	83.2	93.6

Yang HL et al.  
Eur Radiol.  
2011

1. Yang HL et al. Eur Radiol. 2011; 21:2604-17



¿Cuales son las técnicas de imagen que empleamos en el estadiaje de enfermedad metastásica?

**Gammagrafía ósea:**

**detecta la actividad osteoblástica**

**Limitaciones:**

- no detecta proceso lítico puro**
- inespecífica (muchas veces necesita otras técnicas para confirmar naturaleza de lesiones**



# Problemas de las técnicas clásicas

Gamma



RM T2 FS



La captación gammagráfica  
corresponde a edema óseo por  
cambios degenerativos

**Gammagrafía positiva  $\neq$  M1**



# ¿Cuales son las técnicas de imagen que empleamos habitualmente en el control de enfermedad metastásica?

## 1. Gammagrafía ósea :

Limitaciones: las descritas anteriormente, y el fenómeno FLARE (aparición de nueva actividad blástica como fenómeno reparativo de lesiones líticas previas)

## 2. TC:

Detecta lesión lítica por destrucción de trabéculas (la detección tiene que ser >30% para que el TC lo pueda detectar).

Un TAC normal no excluye metástasis.

Proceso blástico: no sirve para caracterizar este proceso. No distingue lesión benigna/maligna. En el caso de tratarse de una metástasis no distingue entre proceso reparativo como respuesta al tratamiento versus lesión metastásica activa

## 3. RM columna y pelvis

Limitado anatómicamente a esas áreas.

Solo aplicamos criterios morfológicos.

## 4. RMCE

Alta sensibilidad (detecta lesiones hasta de 5mm)

Caracteriza lesiones en benigno/maligno (con la presencia de grasa y el valor ADC)

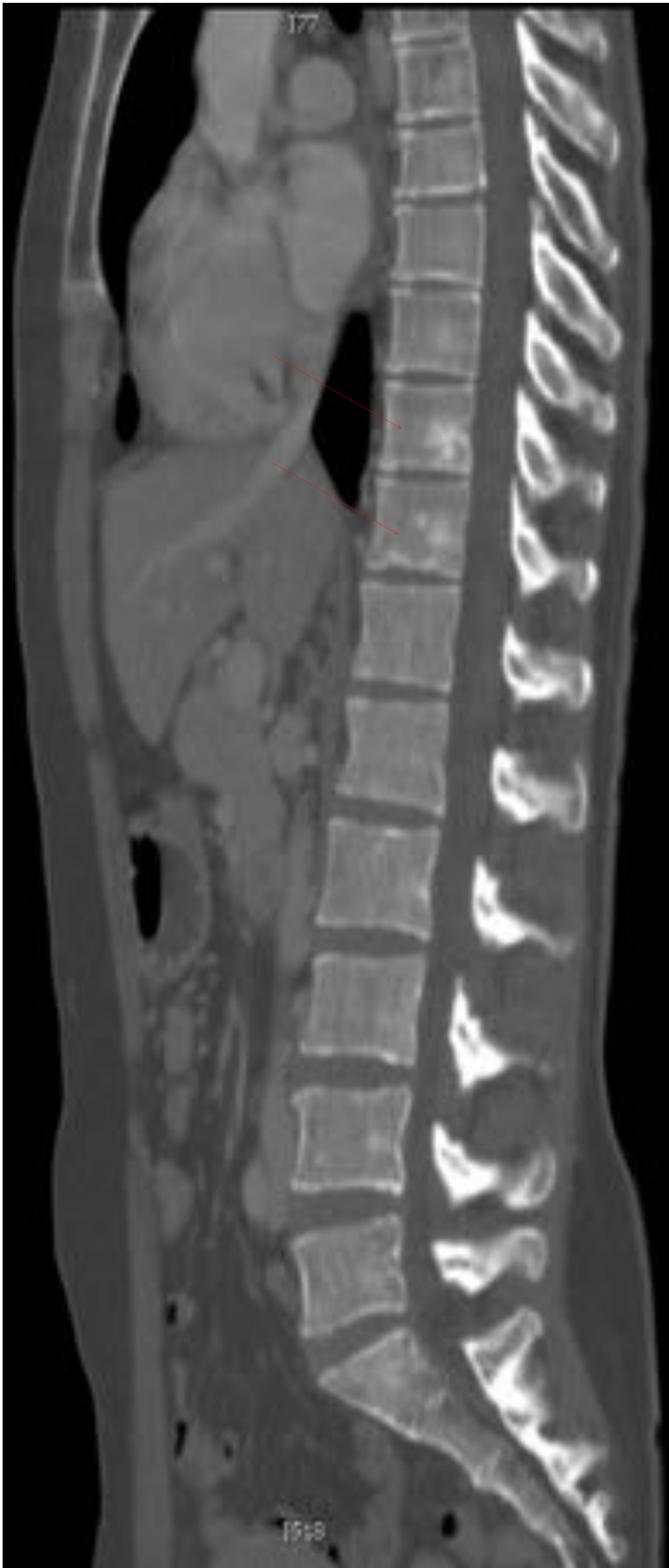
Sirve tanto para la detección de lesiones así como para la respuesta al tratamiento.

Limitaciones : caracterización de lesiones de muy pequeño tamaño, algún tipo tumoral que se presenta con ADC alto (p ej mucinoso)



# Problemas de las técnicas clásicas

TC dos áreas esclerosas



RM T1 infiltración tumoral  
Medula osea difuso severo



**TAC NORMAL ≠ MO**



# Ahora vamos a centrarnos en la RMCE:

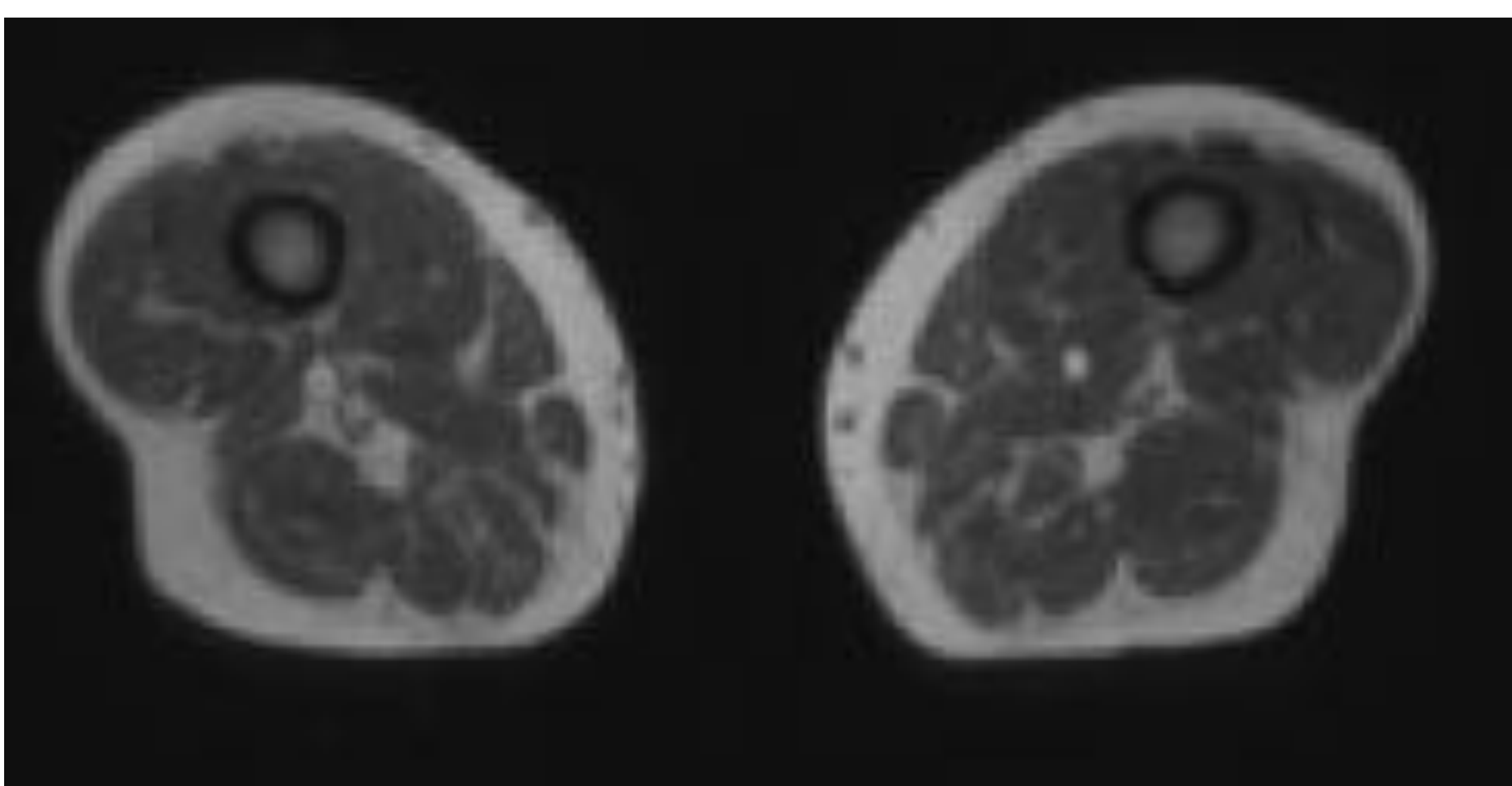
## Técnica de adquisición

Adquirimos 4 bloques AXIALES cubriendo desde la cabeza (incluida por completo) hasta aproximadamente la mitad de los muslos.

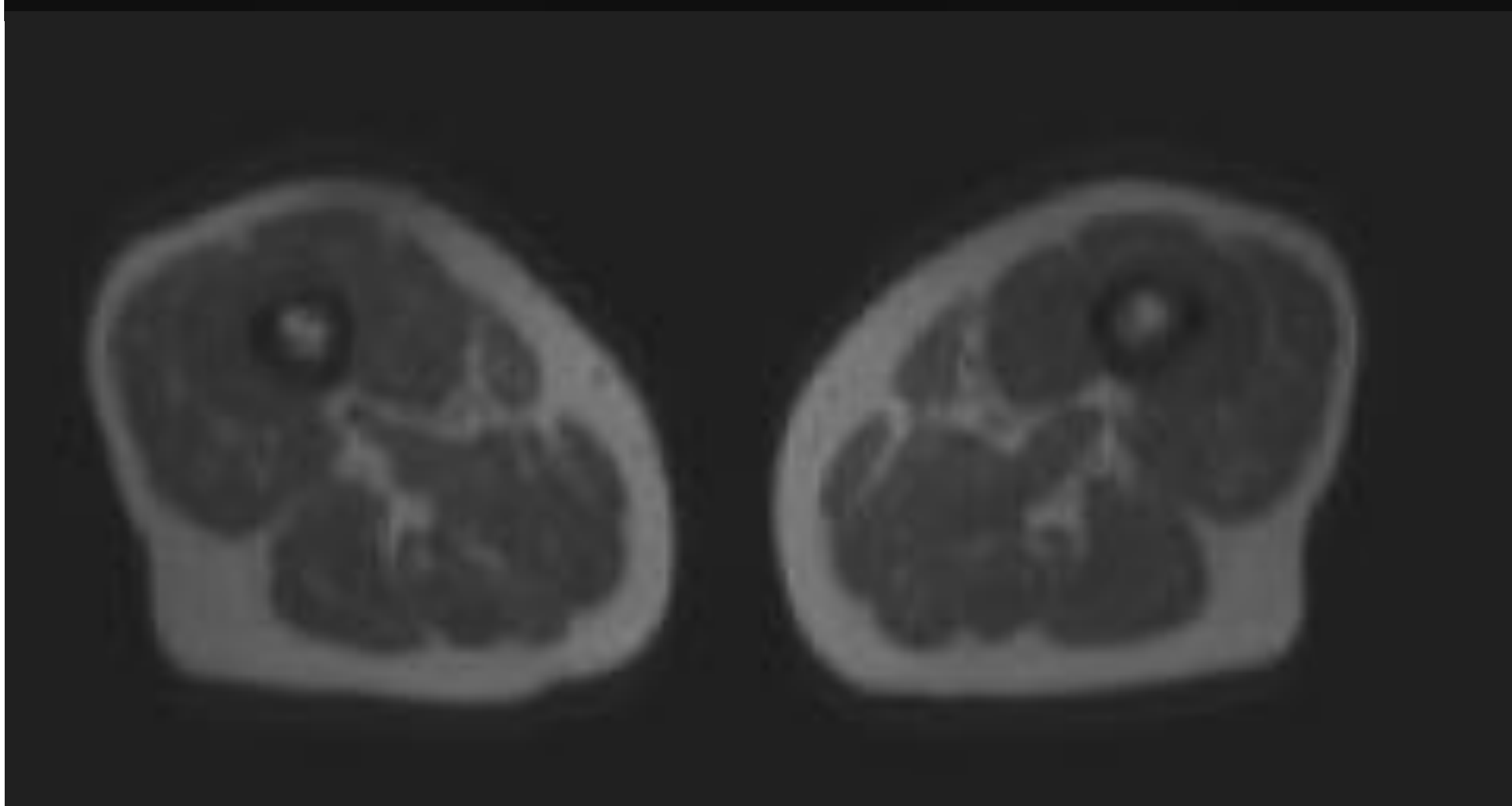
3 secuencias: Morfológicas T1\* y T2 (4mm) y Difusión con factores b800 y b50

### SEC. MORFOLÓGICAS

T1  
axial

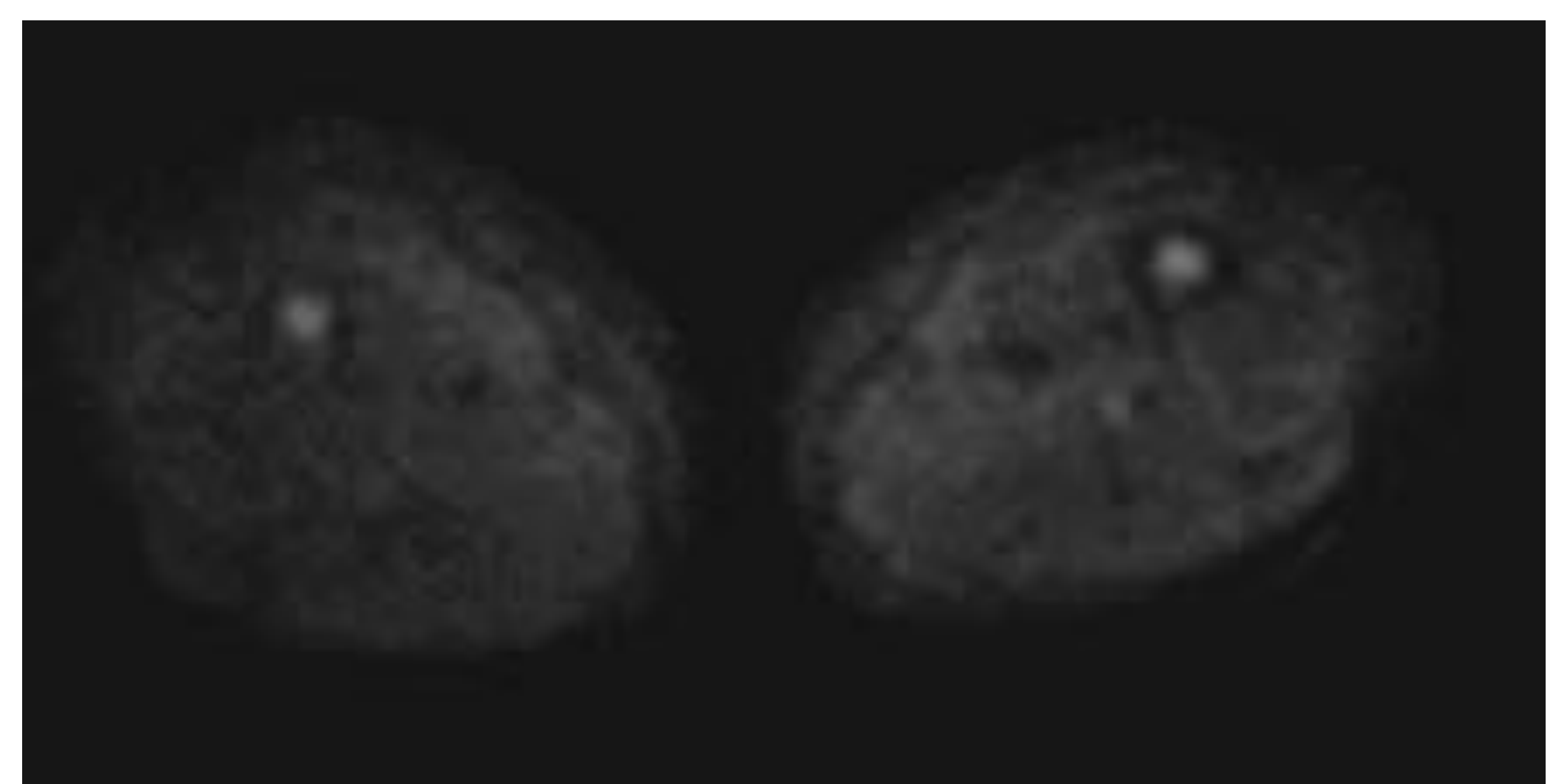


T2  
axial

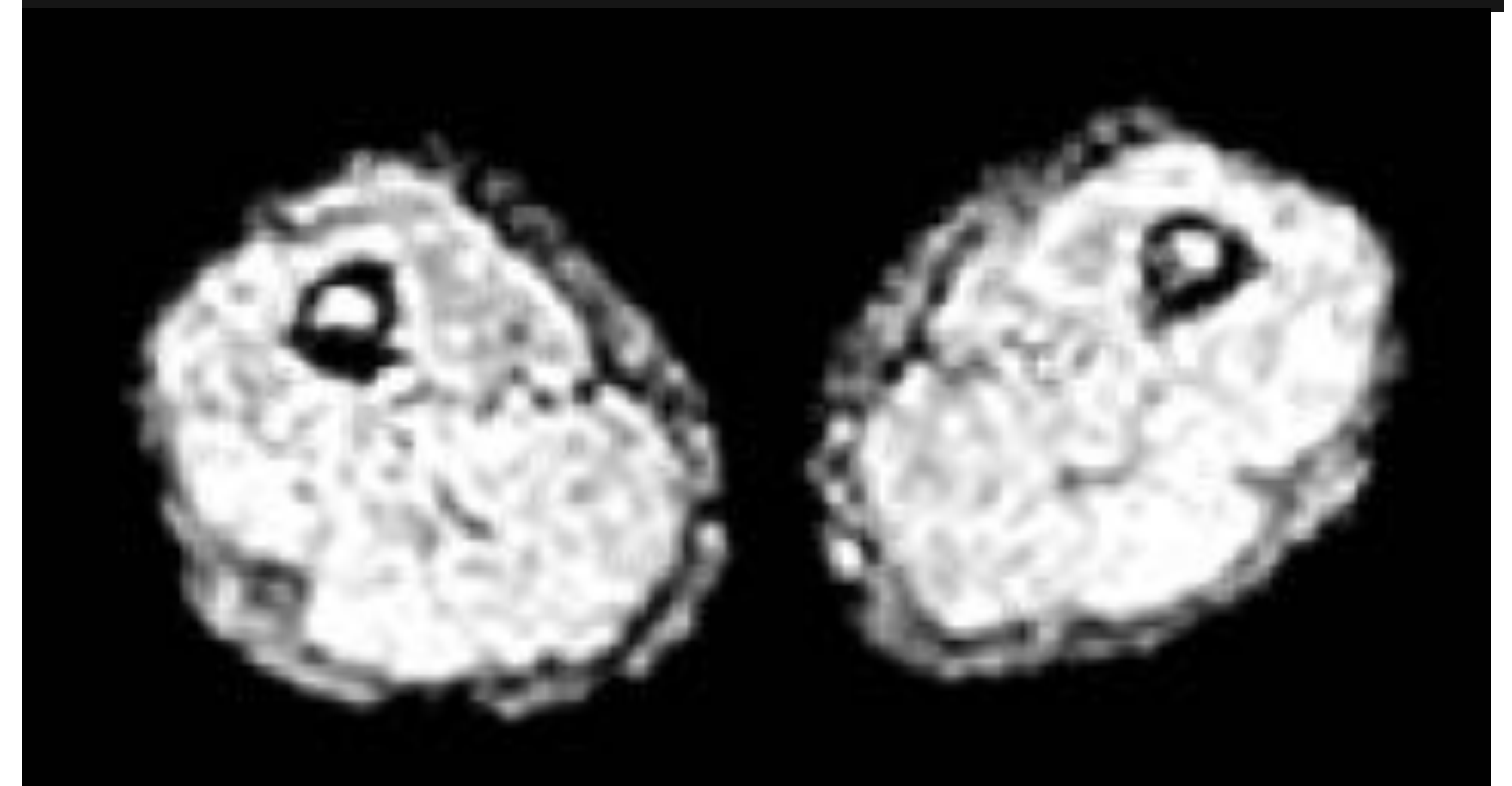


### SEC.FUNCIONAL = DIFUSIÓN

DWI  
b800



ADC



\*Protocolo recomendado T1 dixon

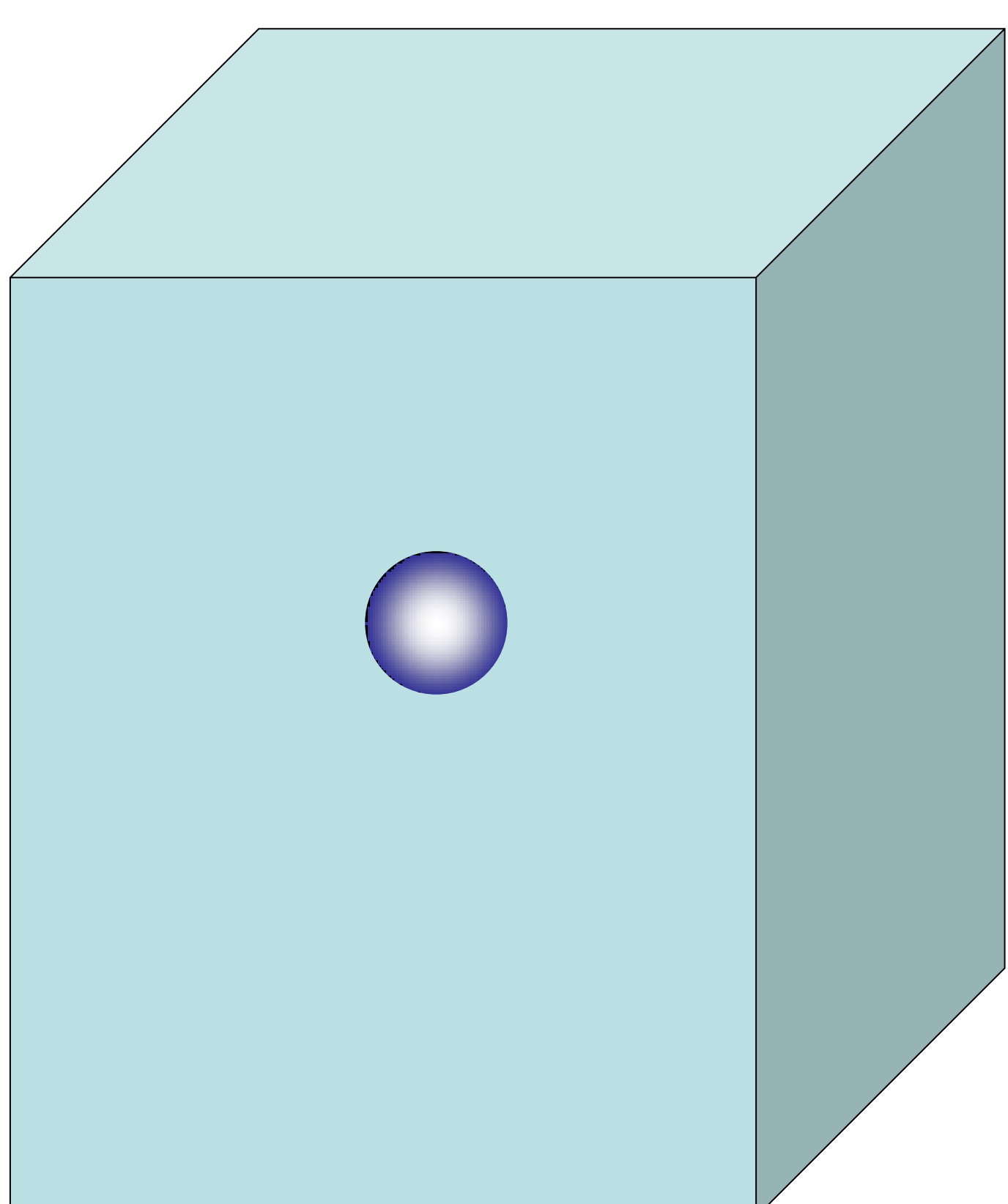


# Secuencia funcional: Difusión

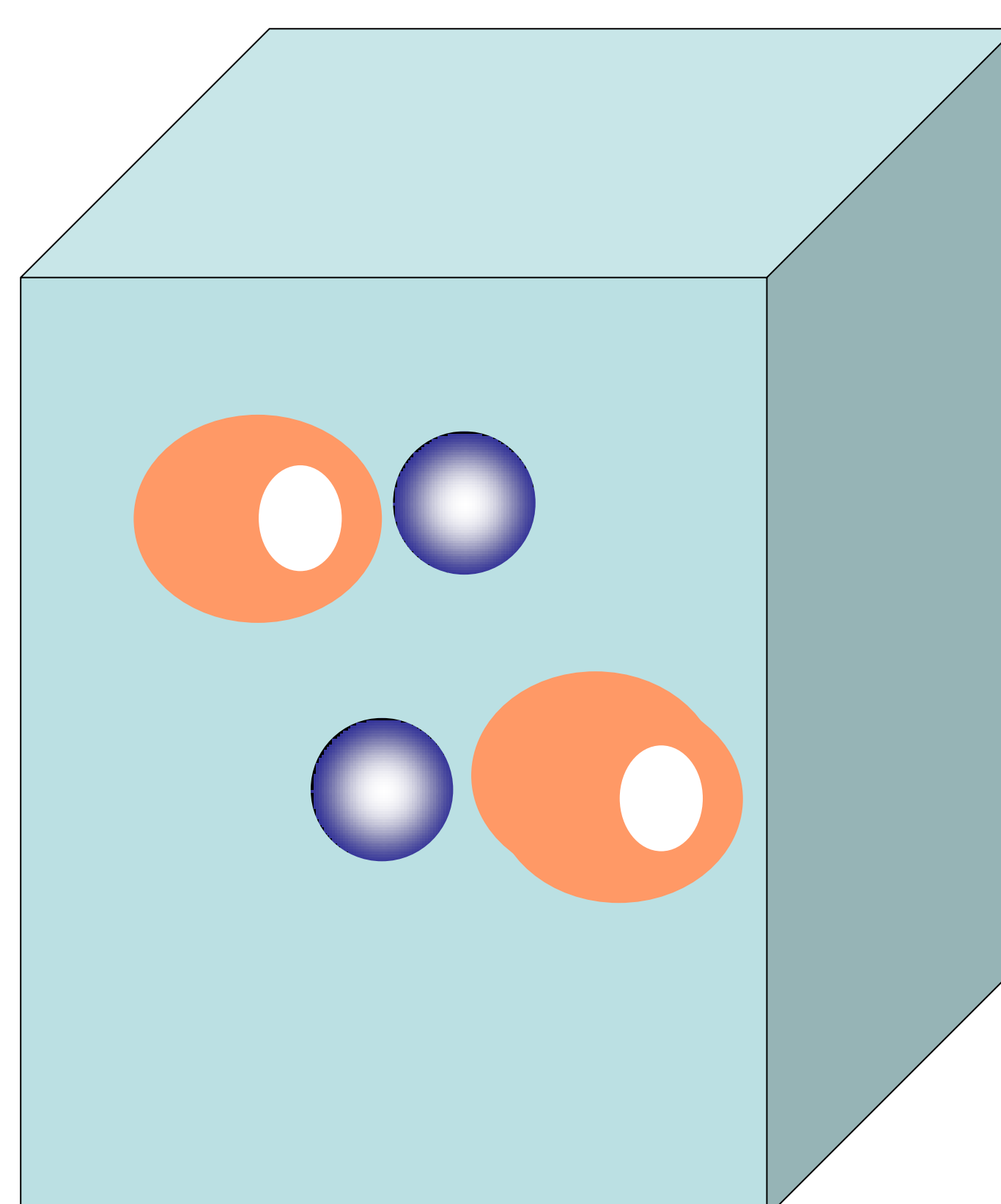
- Movilidad del agua ( $H^+$ )
- Las imágenes representan la movilidad del agua en el tejido
- La capacidad de difusión del agua se puede medir ADC (micrometros /sg)
- Se obtienen datos cuantitativos

Tumor: restricción de la difusión por aumento de la celularidad

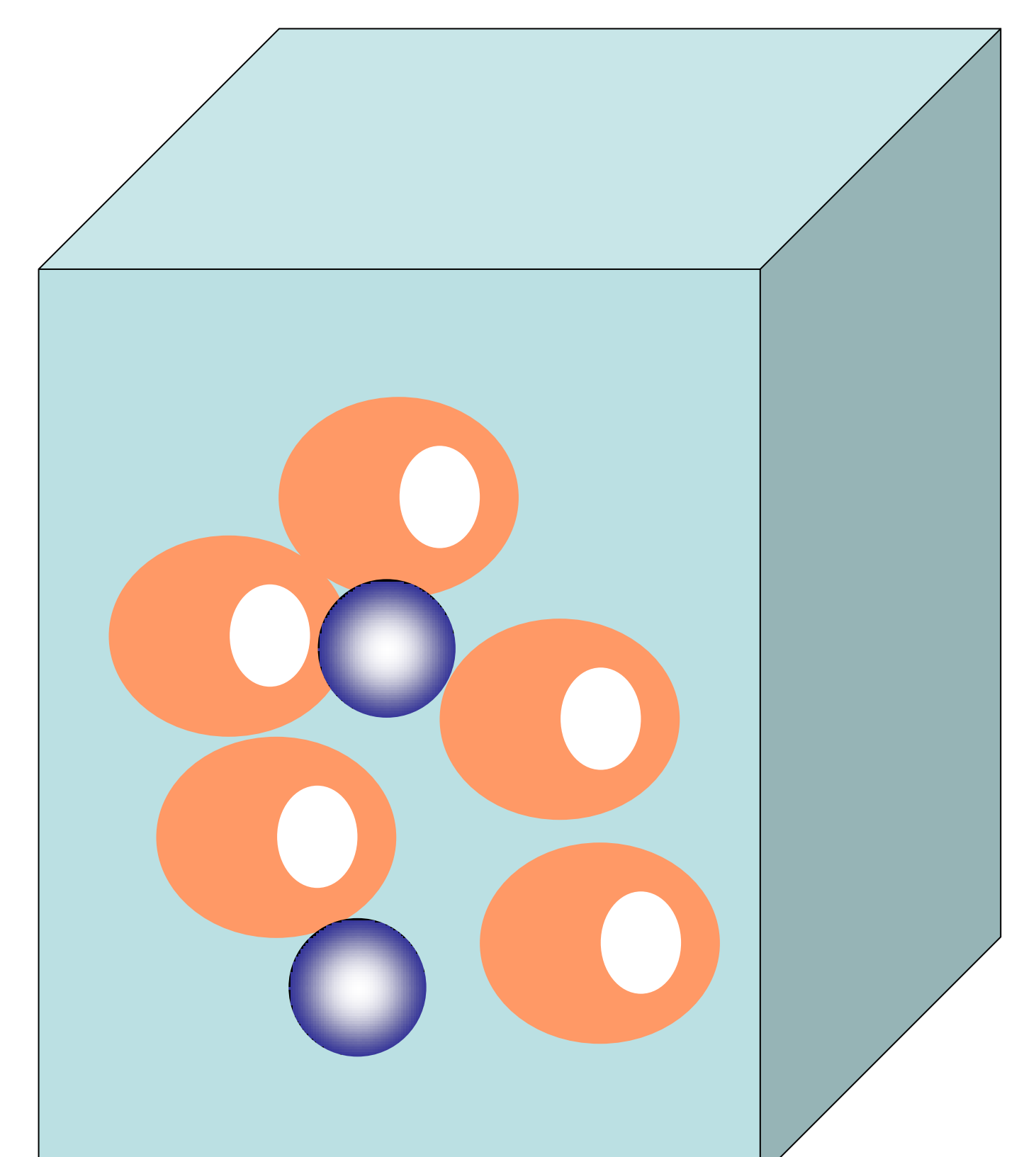
Agua



Tejido normal  
Agua y células



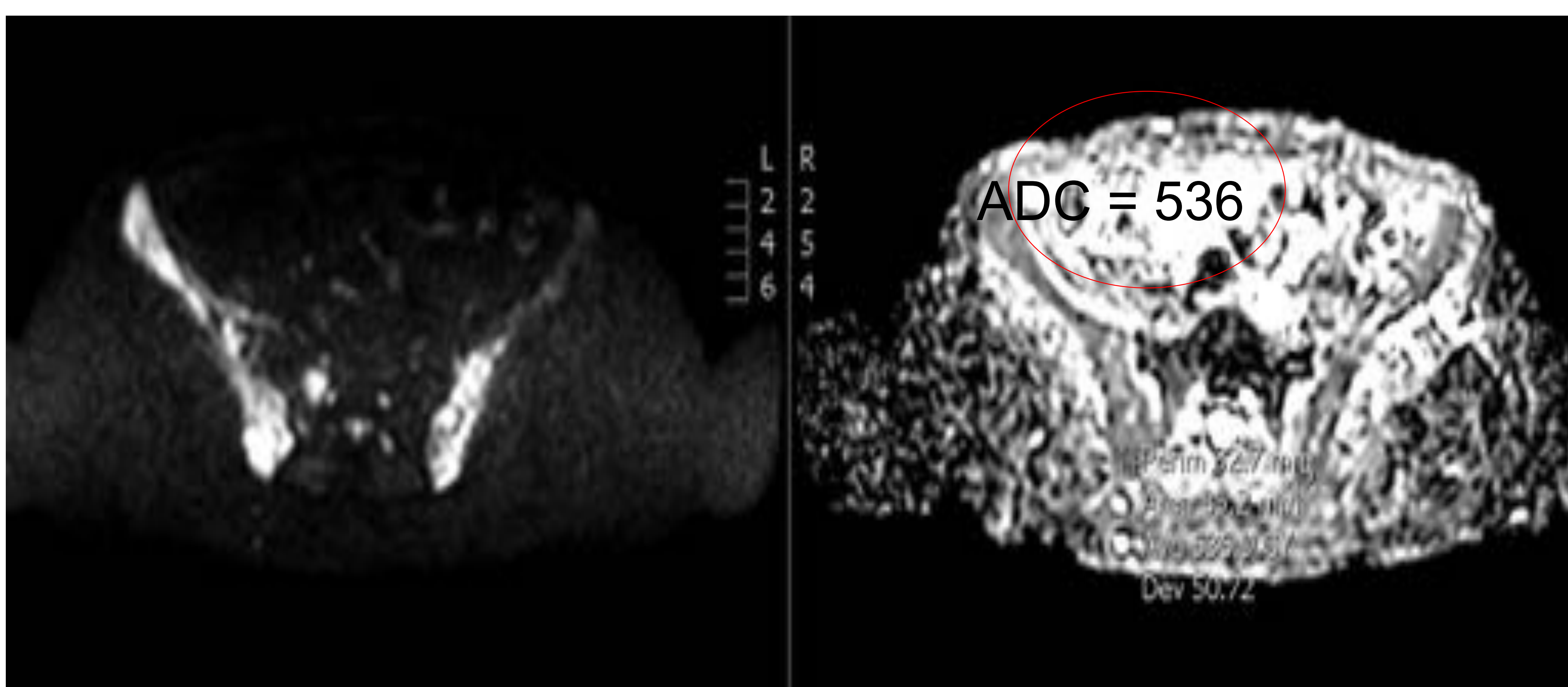
Tumor





## Difusión

La estación de PACS arroja automáticamente, dibujando un ROI en el mapa de ADC, un valor numérico, de esta forma obtenemos información CUANTITATIVA de la difusión.



**DIFUSIÓN b800**

**ADC : 536**



# RMCE: Técnica de adquisición

Secuencias sagitales de la columna

Adquirimos toda la columna en 2 bloques.

Cortes de 4mm.

Sobre todo para la evaluación de posible compresión de canal raquídeo.



Fase

Mapa de agua

**T2 Dixon:**



**T1**





Protocolo estandarizado, no contraste, no radiación

Bobina de cráneo y antenas de superficie

Tiempo total 60 minutos

A pesar de que el paciente está totalmente cubierto por las antenas y es una exploración larga, los pacientes toleran bien la exploración. Sobre todo si el paciente está bien informado sobre los beneficios de realizar esta prueba.

En caso de necesidad, una vez adquiridas las imágenes del bloque de la cabeza, podemos retirar la antena de cabeza cuello para que la exploración sea más llevadera para el paciente







# 1. Detección

- Correcto estadiaje M0 versus M1
- Clasificación oligometastásico:

Terapias SISTÉMICAS

versus

Terapias directas sobre las metástasis

Limitación:

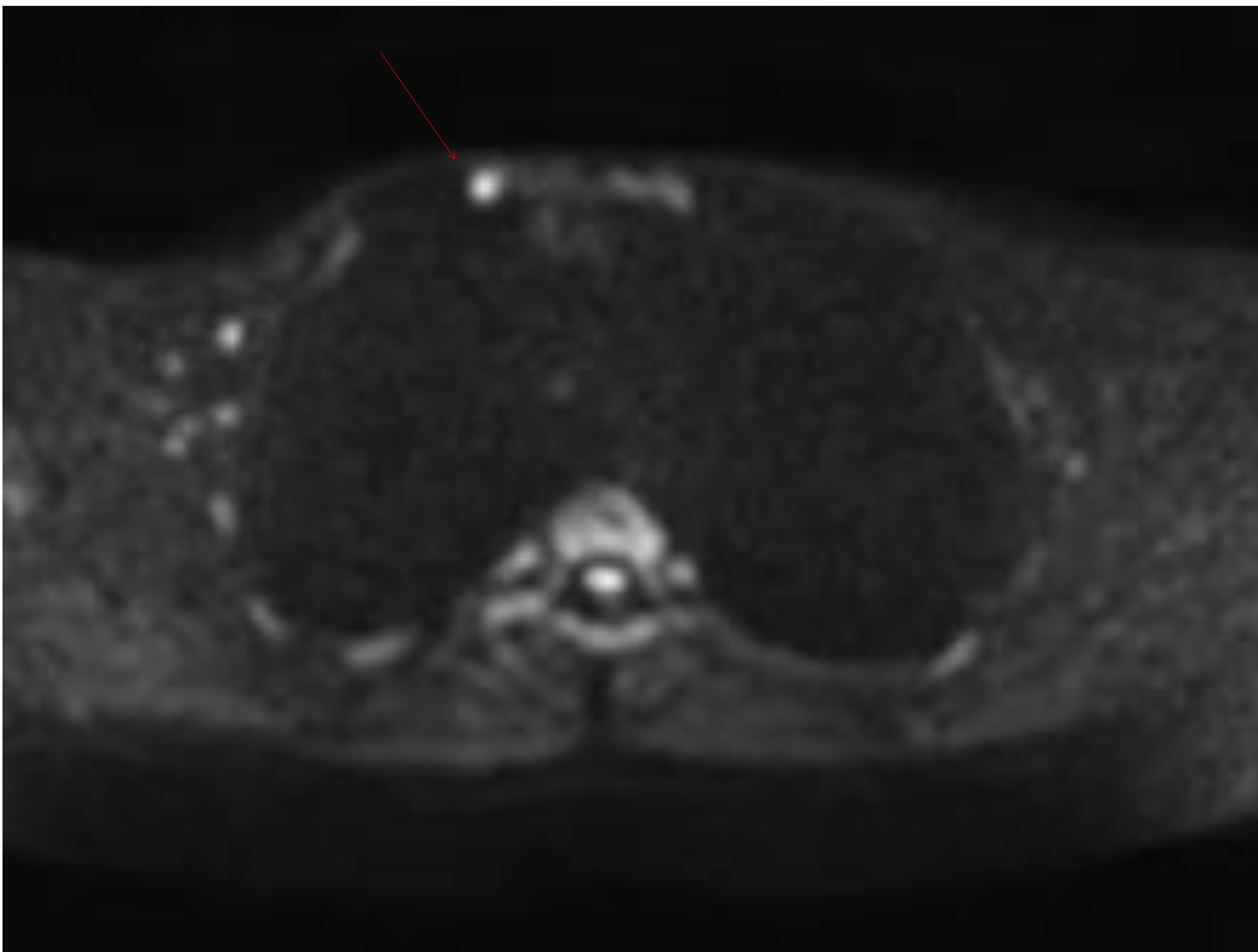
- **caracterización de lesiones de muy pequeño tamaño**

Si lesiones dudosas: Control

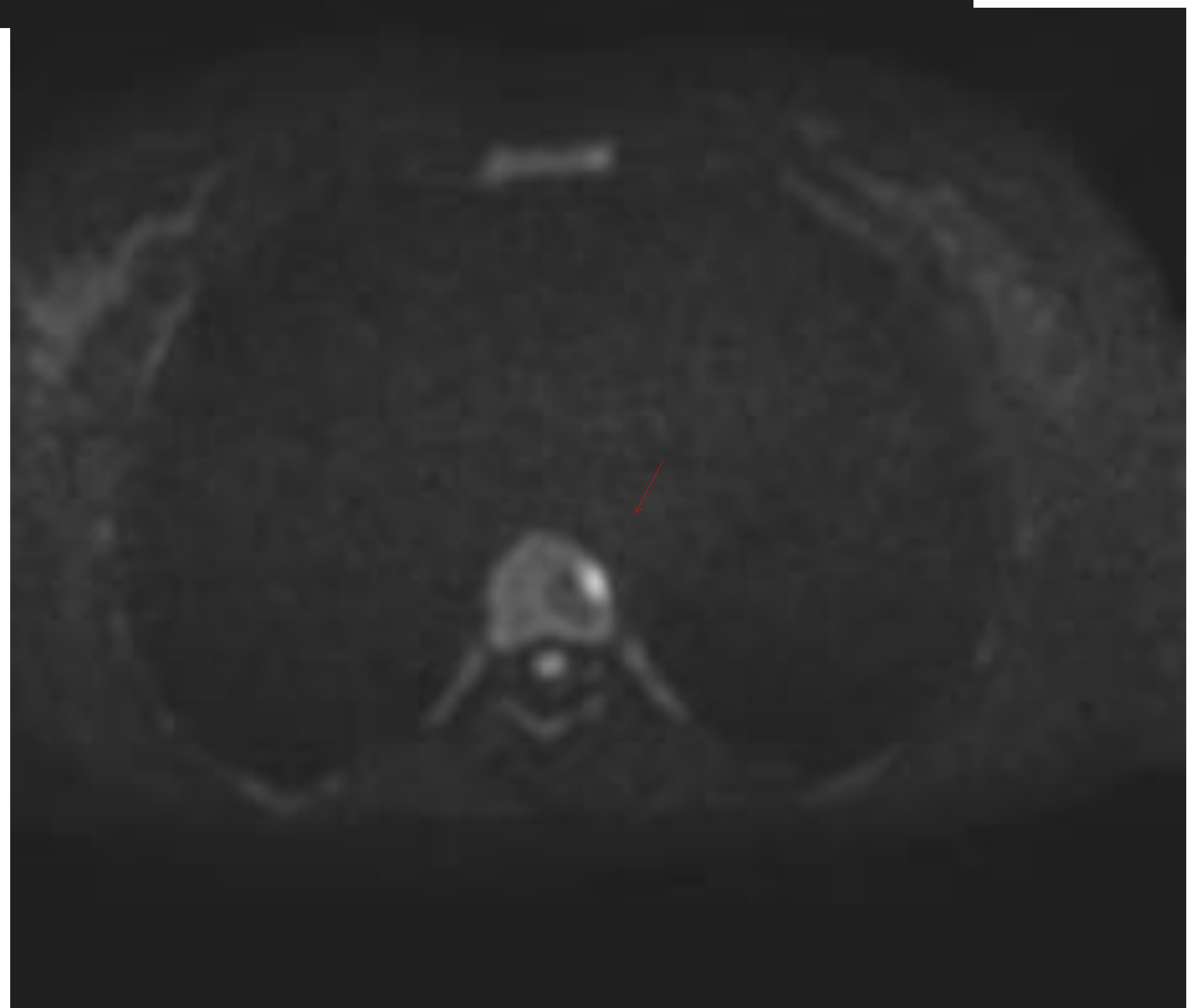
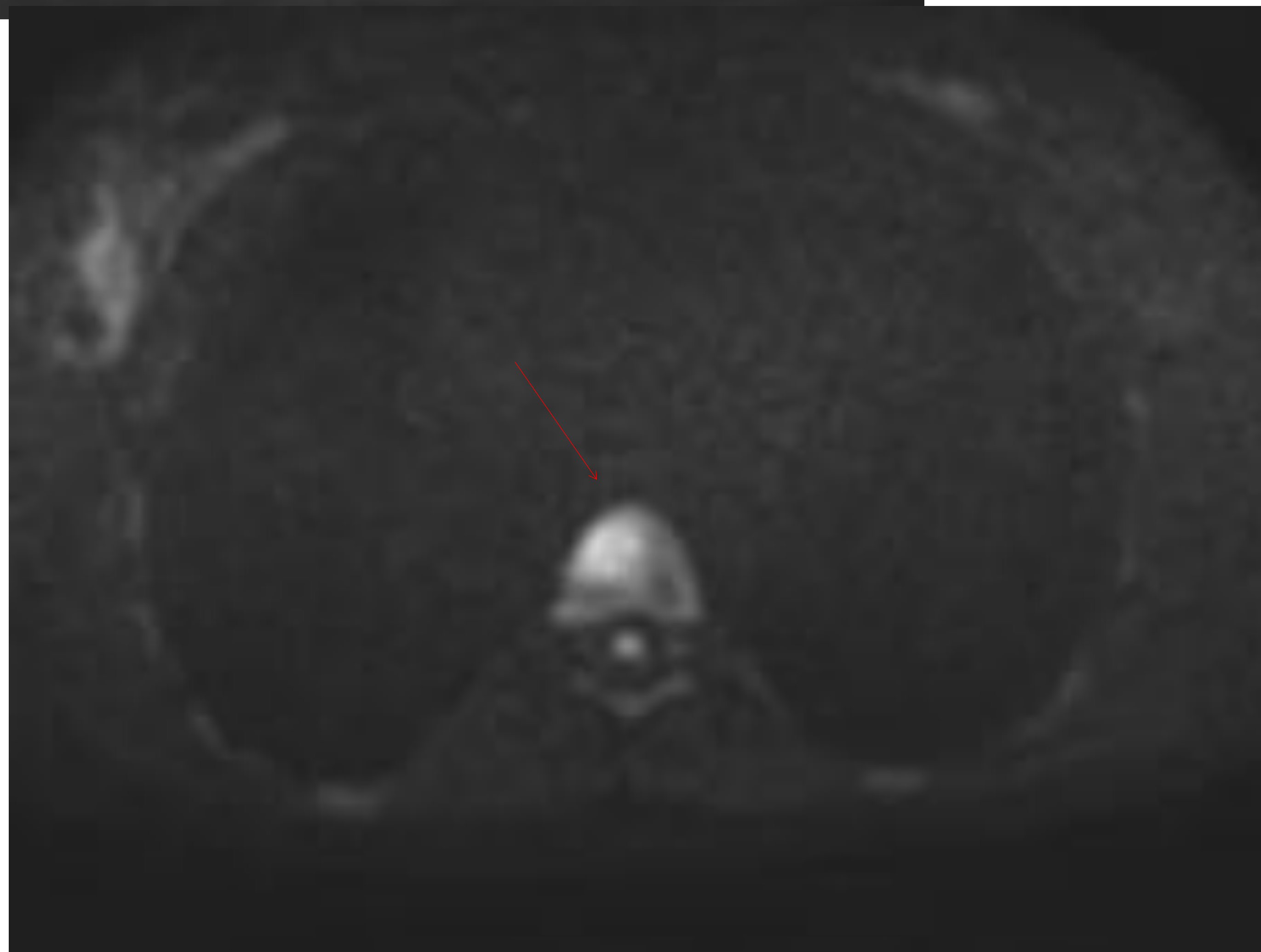
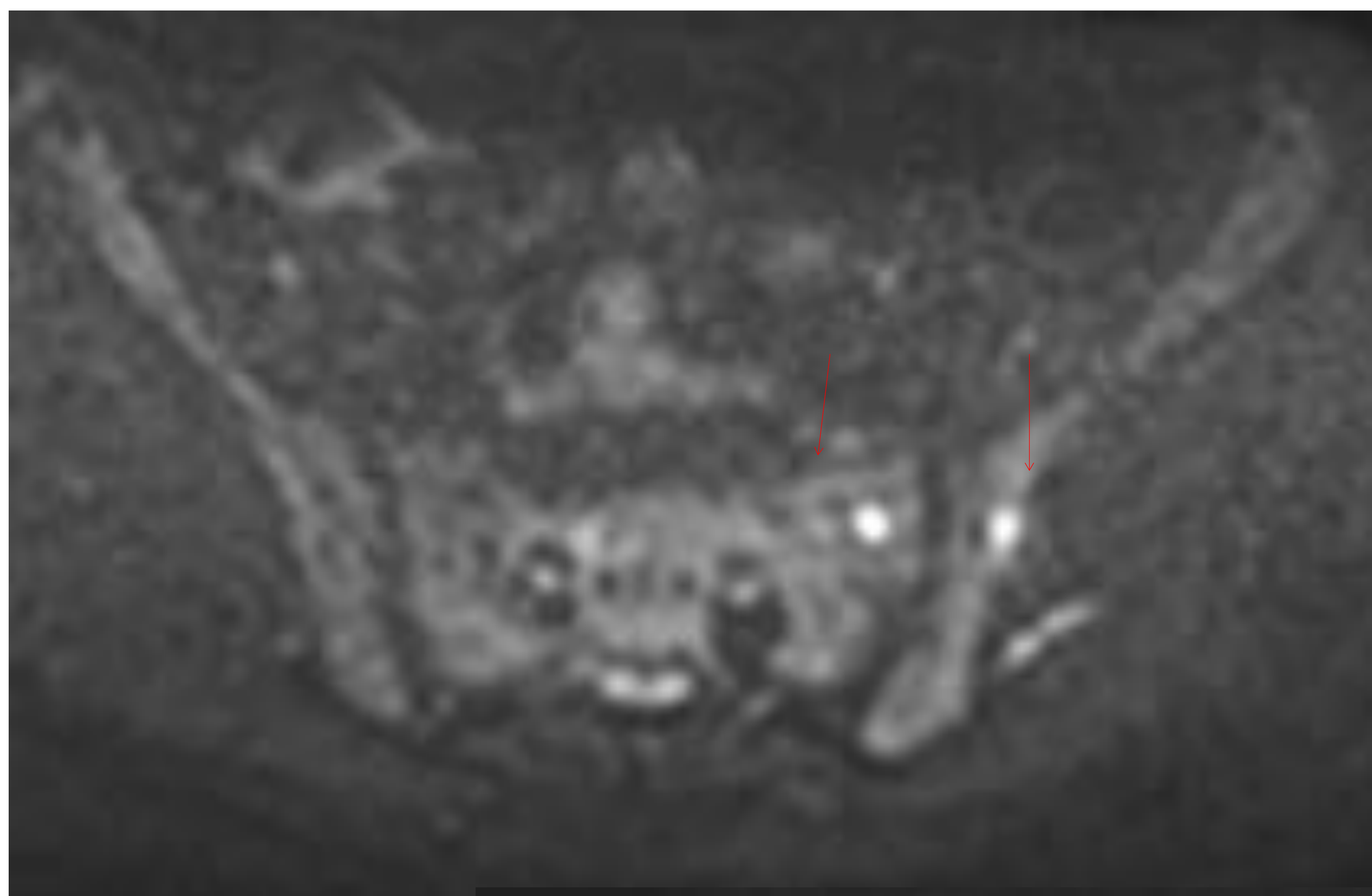
- **algún tipo tumoral que se presenta con ADC alto (ejemplo: estirpe mucinosa)**
- **Ganglios:** alta sensibilidad pero poco específicos, sólo valoramos tamaño (PET-TC mas específico que la RM)

*«Ofrecer al paciente información lo más precisa posible sobre su enfermedad con las herramientas que tenemos disponibles en nuestro ámbito hospitalario»*





Detecta lesiones de  
Pequeño tamaño  
de hasta 5mm  
DWI b 800 flecha roja





## 2. Evaluación de respuesta a tto : valoración cuantitativa

¿Qué dicen las guías sobre criterios de respuesta y progresión en la metástasis óseas? Bastante poco....

### RECIST 1.1 Modificado

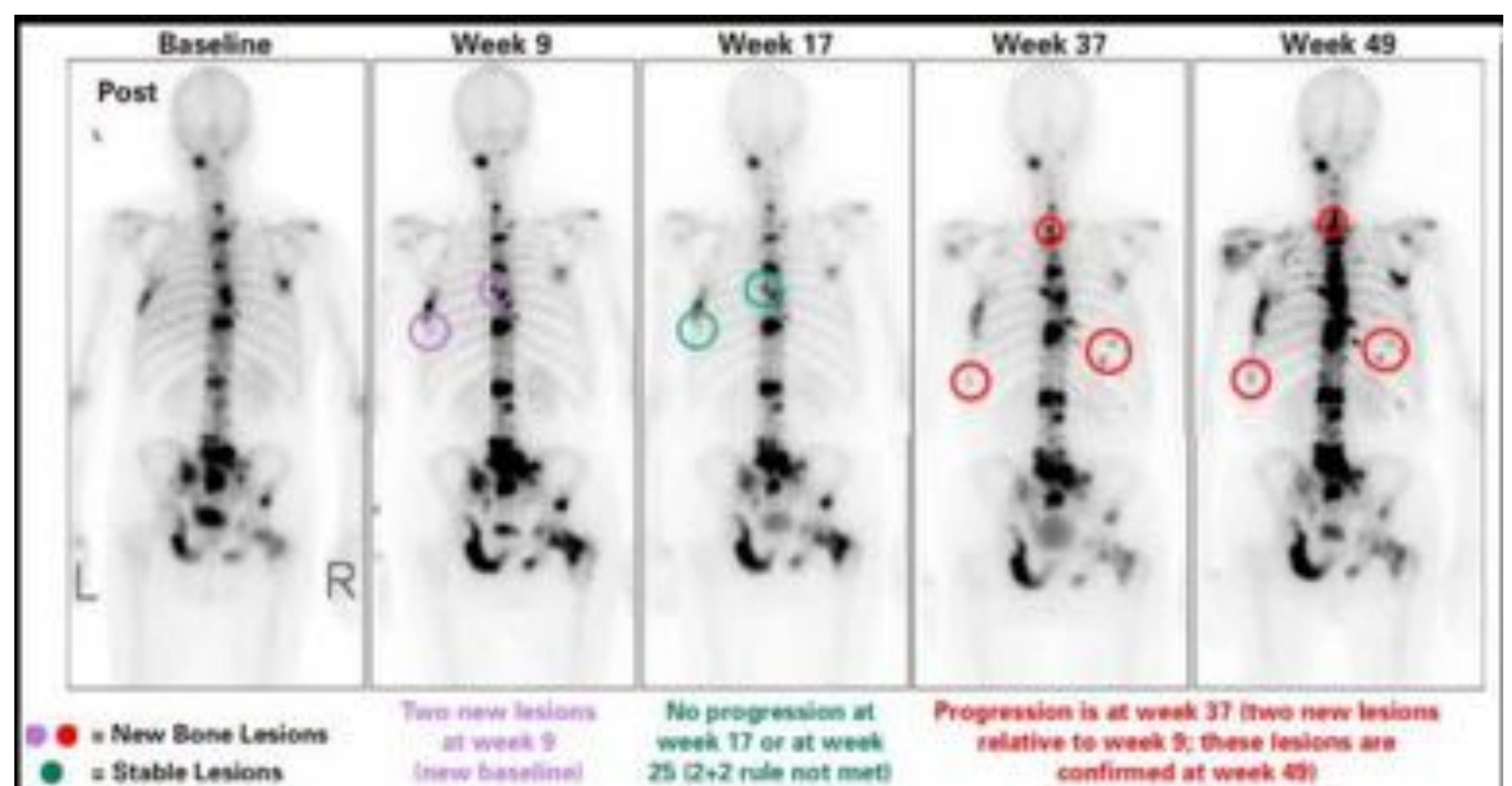
- Consideran las lesiones óseas como “no-medibles” (sólo si hay masa de partes blandas > 1 cm)
- “Skeletal-related events” (SER)
  - Consecuencias de las metas óseas en la calidad de vida de las pacientes “SER”:
    - Dolor
    - Fracturas patológicas
    - Hipercalcemia
    - Anemia
    - Compresión medular
  - Suponen:
    - cirugía ortopédica
    - radioterapia paliativa

RECIST: muy poco!

PCWG3 (Prostate Cancer Working Group :

con el criterio de gammagrafía 2+2, retraso en el diagnóstico de hasta 17 semanas!

PCWG3 : Gammagrafía 2+2





Como dice este artículo:  
“es tiempo del cambio  
en las técnicas de imagen  
en el paciente metastásico y  
empezar a utilizar  
técnicas de imagen avanzada”

EUROPEAN UROLOGY 71 (2017) 93–95

available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)  
journal homepage: [www.europeanurology.com](http://www.europeanurology.com)

**eau**  
European Association of Urology



**Platinum Priority – Editorial**

*Referring to the article published on pp. 81–92 of this issue*

## **Assessing Metastatic Disease in Advanced Prostate Cancer: It's Time to Change Imaging**

*Jelle O. Barentsz\*, Peter Mulders, Winald Gerritsen, Jurgen J. Fütterer*

*Radboud University Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands*



## 2. Evaluación de respuesta al tratamiento. Criterios morfológicos: aparición de grasa

T. neuroendocrino de páncreas con M óseas

T1



T1



Enero 2017

Octubre 2017

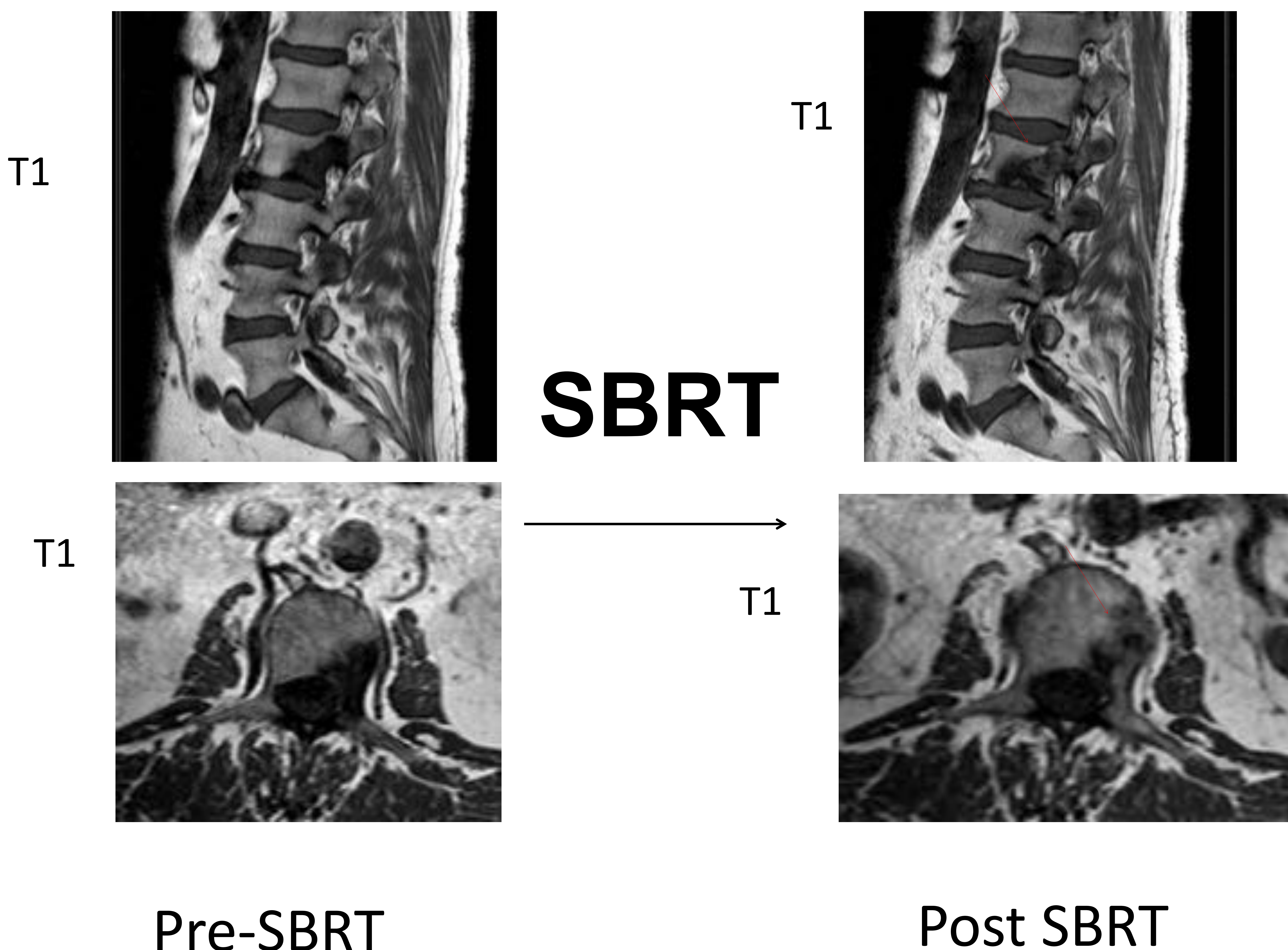
Buena respuesta al tto QT: aparición de grasa intralesional



## 2. Evaluación de respuesta al tratamiento. Criterios morfológicos: aparición de grasa

Presencia de grasa intralesional como signo de respuesta a tratamiento (flecha roja)

Neo próstata. M1osea única .  
Se decide tratamiento con SBRT





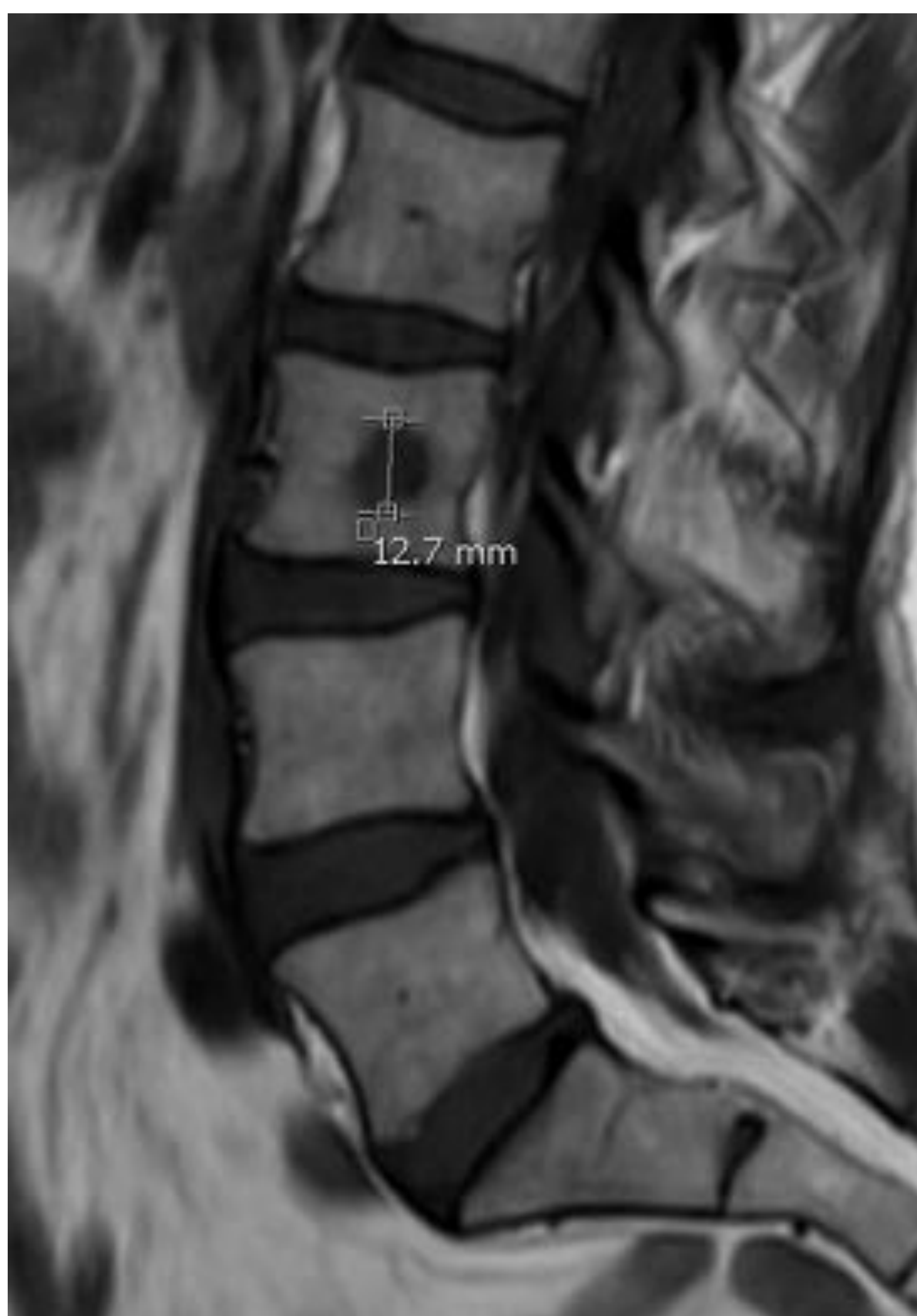
## ***2. Evaluación de respuesta al tto. Criterios Funcionales***

Neoplasia de mama con metastasis oseaS . Tratameinto con Qt

21/11/2017

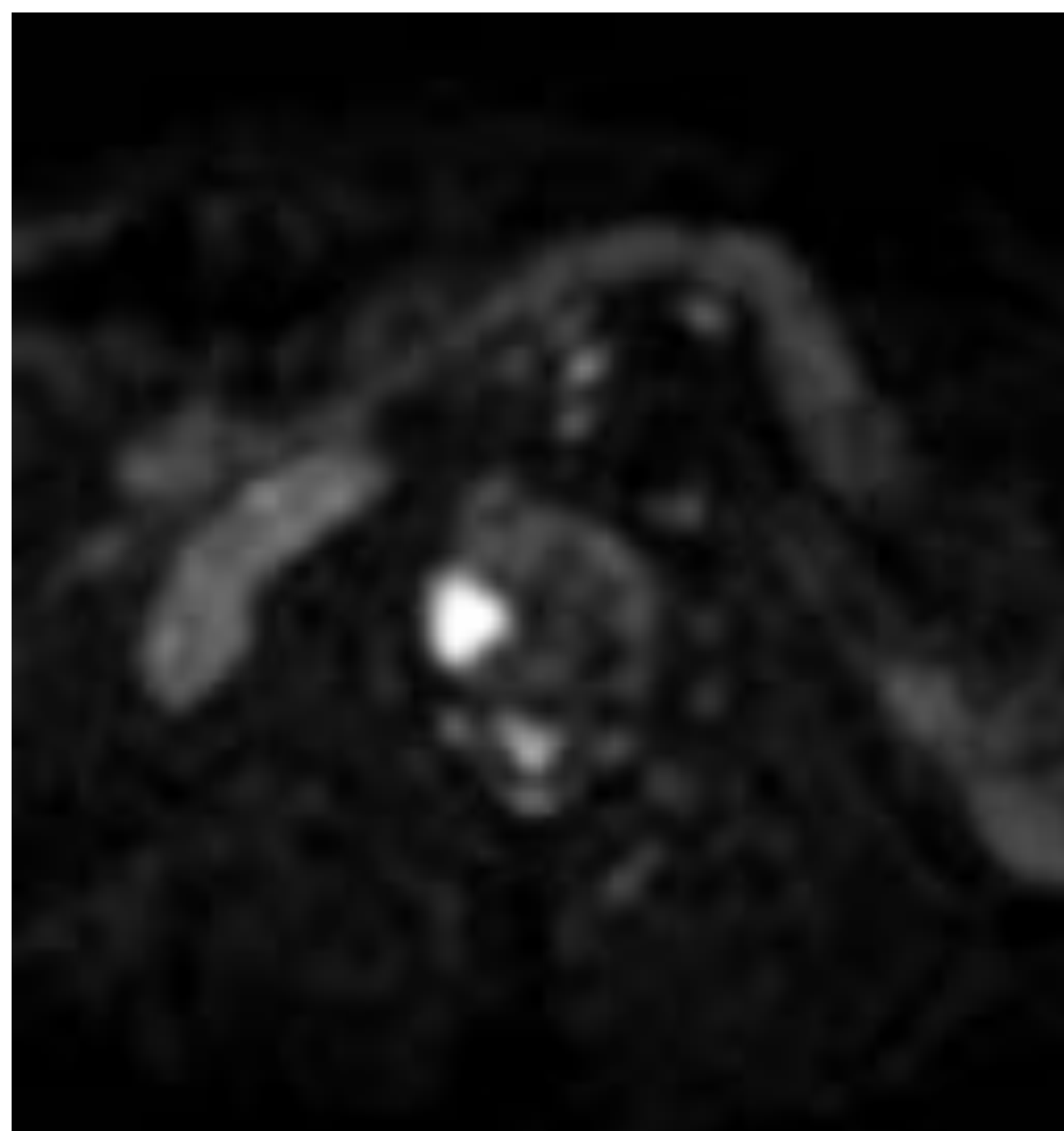
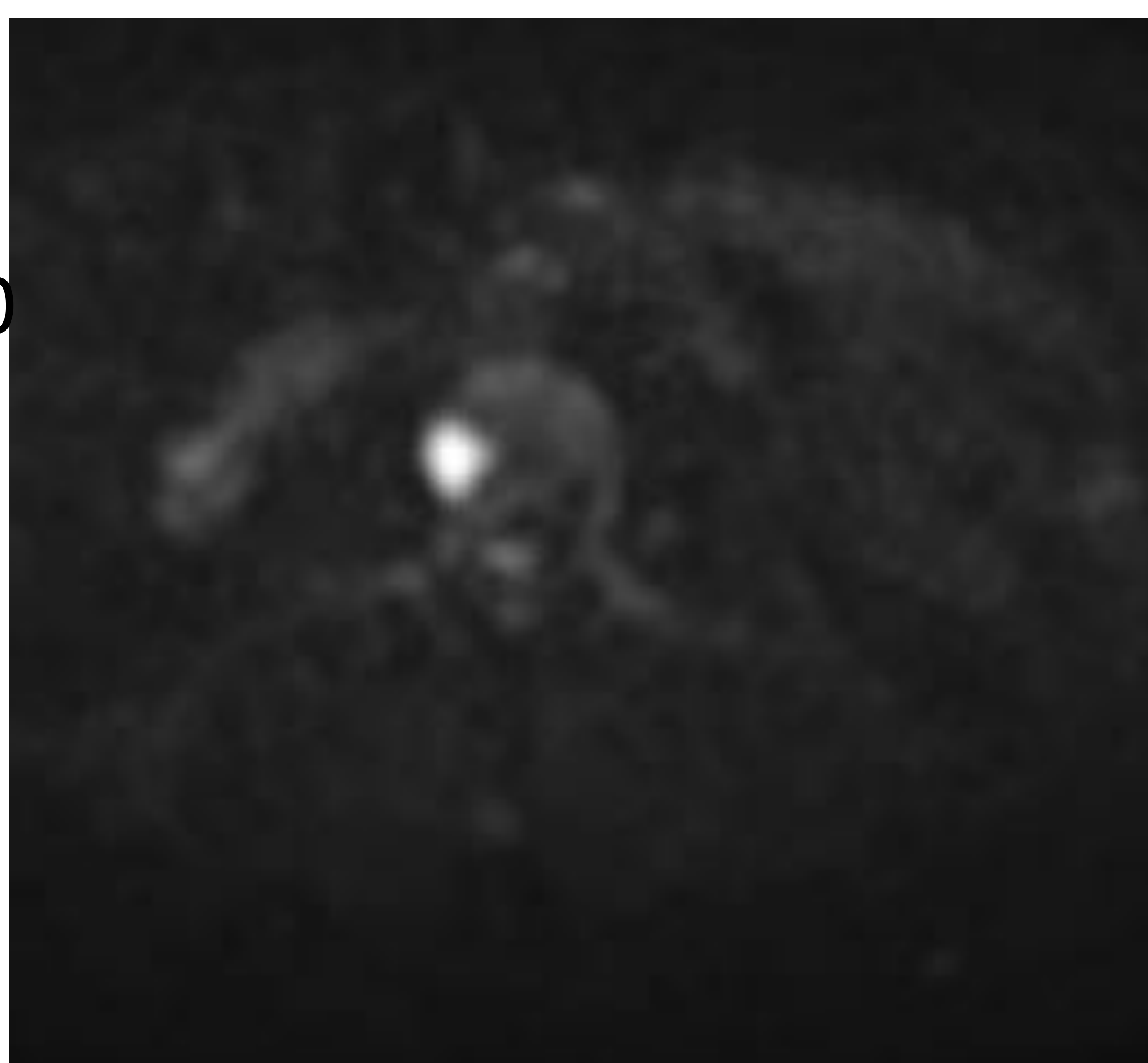
16/11/2018

T1



**Lesión estable en tamaño  
En dw estable?**

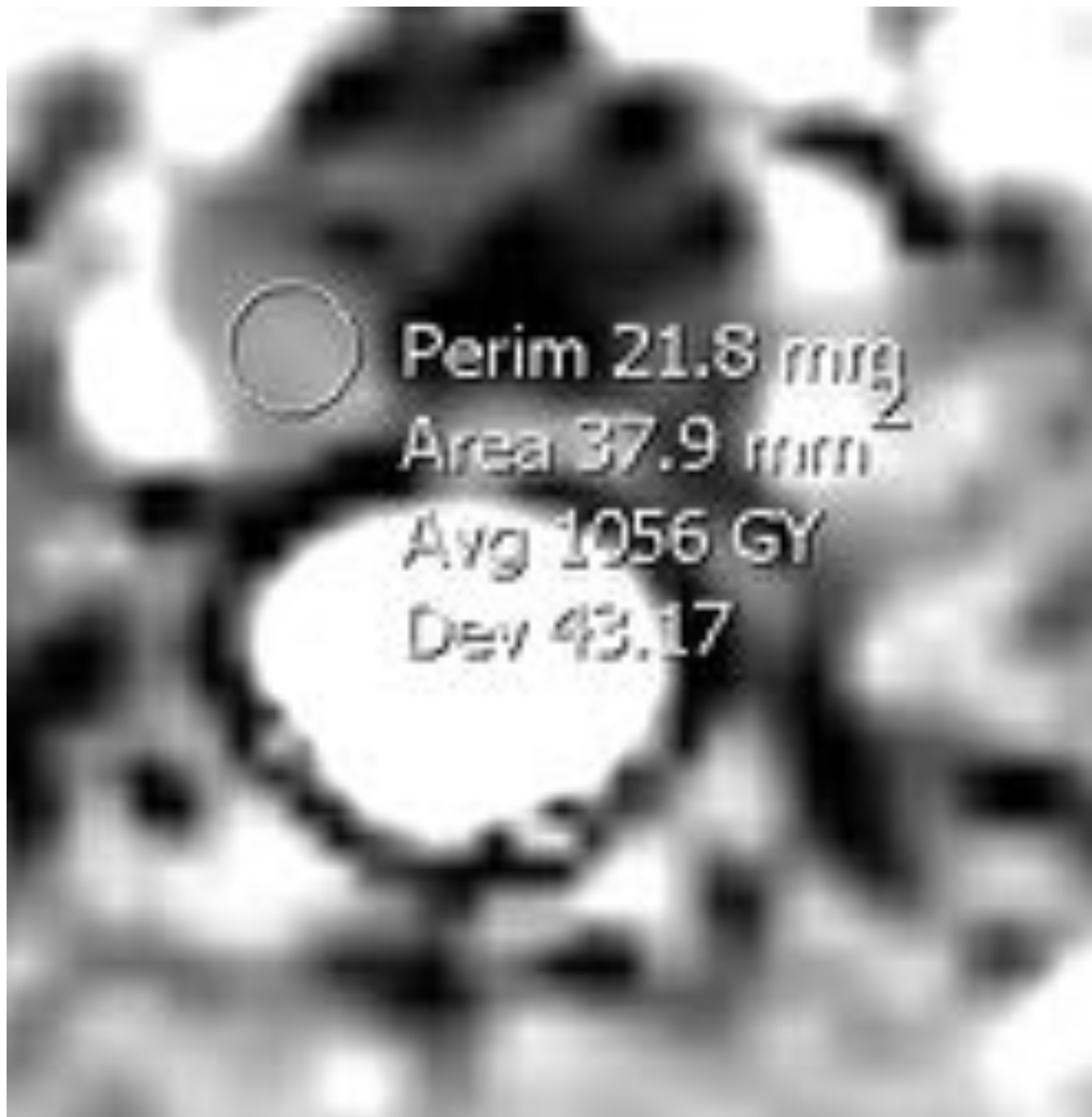
DWI  
b800





## Medimos el ADC de las lesiones en los dos estudios

21/11/2017



16/11/2018



Mapa de ADC

Vemos un aumento del valor de ADC  
> 30% que INDICA PROBABLE  
RESPUESTA a TTO

El ADC puede detectar signos de  
respuesta precoz al tto, incluso  
cuando los criterios morfológicos se  
mantienen estables



Esta descrito en la literatura que después de 12 semanas ya podemos valorar si existen signos de respuesta. Los cambios en el ADC preceden a los cambios morfológicos.

Radiology

## Diffusion-weighted Imaging as a Treatment Response Biomarker for Evaluating Bone Metastases in Prostate Cancer: A Pilot Study<sup>1</sup>

Raquel Perez-Lopez, MD, MSc  
Joaquin Mateo, MD, MSc  
Helen Mossop, MMathSci  
Matthew D. Blackledge, PhD  
David J. Collins, BMP  
Mihaila Rata, PhD  
Veronica A. Morgan, MS  
Alison Macdonald, MS  
Shahneen Sandhu, MD  
David Lorente, MD  
Pascual Rescigno, MD  
Zafeiris Zafeiriou, MD  
Diletta Bianchini, MD  
Nuria Porta, PhD  
Emma Hall, PhD  
Martin O. Leach, PhD  
Johann S. de Bono, MB, ChB, PhD  
Dae-Mu Koh, MD, FRCP, MRCP  
Nina Tunariu, MD, FRCP, MRCP

<sup>1</sup>From the Institute of Cancer Research and Royal Marsden NHS Foundation Trust, Cancer Therapeutics Division, 15 Cotswold Rd, Sutton SM2 5NG, England. Received March 16, 2015; revision requested May 3; revision received July 3; accepted July 22; final version accepted July 28. Address correspondence to N.T. in-mail: Nina.Tunariu@icr.ac.uk.

Supported by BRC (BRCA36), Stand Up to Cancer (SU2C-AACR-DT0712), ECRMC funding from Cancer Research UK and Dept of Health (CR06060), Cancer Research UK (C12540/A12626, C12546/A12226, C1401/A15955, C1401/A06095, CRUK and EP59C in association with MRC and Dept of Health (C1000/A12334, C1000/A16464), Prostate Cancer UK (PG14-016-TRC), Prostate Cancer Foundation (2013/017), the Investigator-Sponsored Study Collaboration between AstraZeneca and the National Institute for Health Research Cancer Research Network, and NHS funding to the NHR Biomedicine Research Centre and Clinical Research Facility. J.M. supported by the MRC-Prostate Cancer UK Fellowship and a PCF Young Investigator Award. M.O.L. supported by the NHR postdoctoral fellowship (NHR0116).

This work was undertaken at The Royal Marsden NHS Foundation Trust, which received a proportion of its funding from the NHS Executive; the views expressed in this publication are those of the authors and not necessarily those of the NHS Executive. M.O.L. is an NHR senior investigator.

Published under a CC BY 4.0 license.

**Purpose:** To determine the usefulness of whole-body diffusion-weighted imaging (DWI) to assess the response of bone metastases to treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC).

**Materials and Methods:** A phase II prospective clinical trial of the poly-(adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibitor olaparib in mCRPC included a prospective magnetic resonance (MR) imaging substudy; the study was approved by the institutional research board, and written informed consent was obtained. Whole-body DWI was performed at baseline and after 12 weeks of olaparib administration by using 1.5-T MR imaging. Areas of abnormal signal intensity on DWI images in keeping with bone metastases were delineated to derive total diffusion volume (tDV); five target lesions were also evaluated. Associations of changes in volume of bone metastases and median apparent diffusion coefficient (ADC) with response to treatment were assessed by using the Mann-Whitney test and logistic regression; correlation with prostate-specific antigen level and circulating tumor cell count were assessed by using Spearman correlation ( $r$ ).

**Results:** Twenty-one patients were included. All six responders to olaparib showed a decrease in tDV, while no decrease was observed in all nonresponders; this difference between responders and nonresponders was significant ( $P = .001$ ). Increases in median ADC were associated with increased odds of response (odds ratio, 1.08; 95% confidence interval [CI], 1.00, 1.15;  $P = .04$ ). A positive association was detected between changes in tDV and best percentage change in prostate-specific antigen level and circulating tumor cell count ( $r = 0.63$  [95% CI: 0.27, 0.83] and  $r = 0.77$  [95% CI: 0.51, 0.90], respectively). When assessing five target lesions, decreases in volume were associated with response (odds ratio for volume increase, 0.89; 95% CI: 0.80, 0.99;  $P = .007$ ).

**Conclusion:** This pilot study showed that decreases in volume and increases in median ADC of bone metastases assessed with whole-body DWI can potentially be used as indicators of response to olaparib in mCRPC.

Published under a CC BY 4.0 license.

Online supplemental material is available for this article.

□ We have shown that when delineating all the areas of DWI signal intensity abnormality, in keeping with bone metastases the **changes detected in tDV and median ADC after 12 weeks of treatment** allow the identification of responders in mCRPC with bone metastases.



## ***2. Evaluación de respuesta a tto : valoración cuantitativa***

Esta publicado en la literatura el **MET-RADS**  
con los criterios a emplear

### **Metastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer in Practice**



Anwar R. Padhani, MBBS, MRCP, FRCR<sup>a,\*</sup>,  
Nina Tunariu, MD, MRCP, FRCR<sup>b</sup>

#### **KEYWORDS**

- Whole-body MR imaging • MET-RADS • Prostate cancer • Imaging standard
- Systematic reporting • Therapy response

#### **KEY POINTS**

- MET-RADS provides the minimum standards for whole-body MR imaging with DWI regarding image acquisitions, interpretation, and reporting of baseline and follow-up monitoring examinations of patients with advanced, metastatic prostate cancers.
- MET-RADS is suitable for guiding patient care in practice (using the regional and overall assessment criteria) but can also be incorporated into clinical trials when accurate lesion size and ADC measurements become more important.
- MET-RADS enables the evaluation of the benefits of continuing therapy to be assessed, when there are signs that the disease is progressing (discordant responses).



## ***2. Evaluación de respuesta a tto***

Criterios morfológicos y funcionales  
Resumen breve de MET-RADS

### **MET-RADS-P in practice**

1. Muy probable respuesta
2. Probable respuesta
3. Estable
4. Probable progresión
5. Muy probable progresión

Magn Reson Imaging Clin N Am 26  
(2018) 527-542

\*CRITERIOS Y PUNTOS DE CORTE DE ADC ver artículo



# 2. Evaluación de respuesta a tto

**MET RADs**

**Resumen breve\***



**RESPUESTA A TTO**

**MET. ACTIVA  
NO RESPUESTA TTO**

**Respuesta al  
tto**

**CICATRIZ**



**rojo**



**amarillo**



**verde**

\*contamos con la suerte de conocer personal y profesionalmente a la Dra Nina Tunariu (coautora de MET-RADS), que nos ayudó a entender con este sencillo esquema los criterios del MET-RADS.



## ***2. Evaluación de respuesta a tto***

- Detecta el éxito / fracaso de tto (hasta ahora a nivel óseo sólo se podía hablar de estable/progresión)
  - disminuye el tiempo de inicio de nuevas líneas de tto ya disponibles
  - disminuye toxicidad y coste de tratamientos inefectivos

*Se dice que «Las técnicas de imagen avanzada son caras»*

*PERO.....*

*¿Cuál es el coste de tratamientos no efectivos?*



# Aplicación del MET-RADS

## **REPASO A TRAVES DE CASOS:**

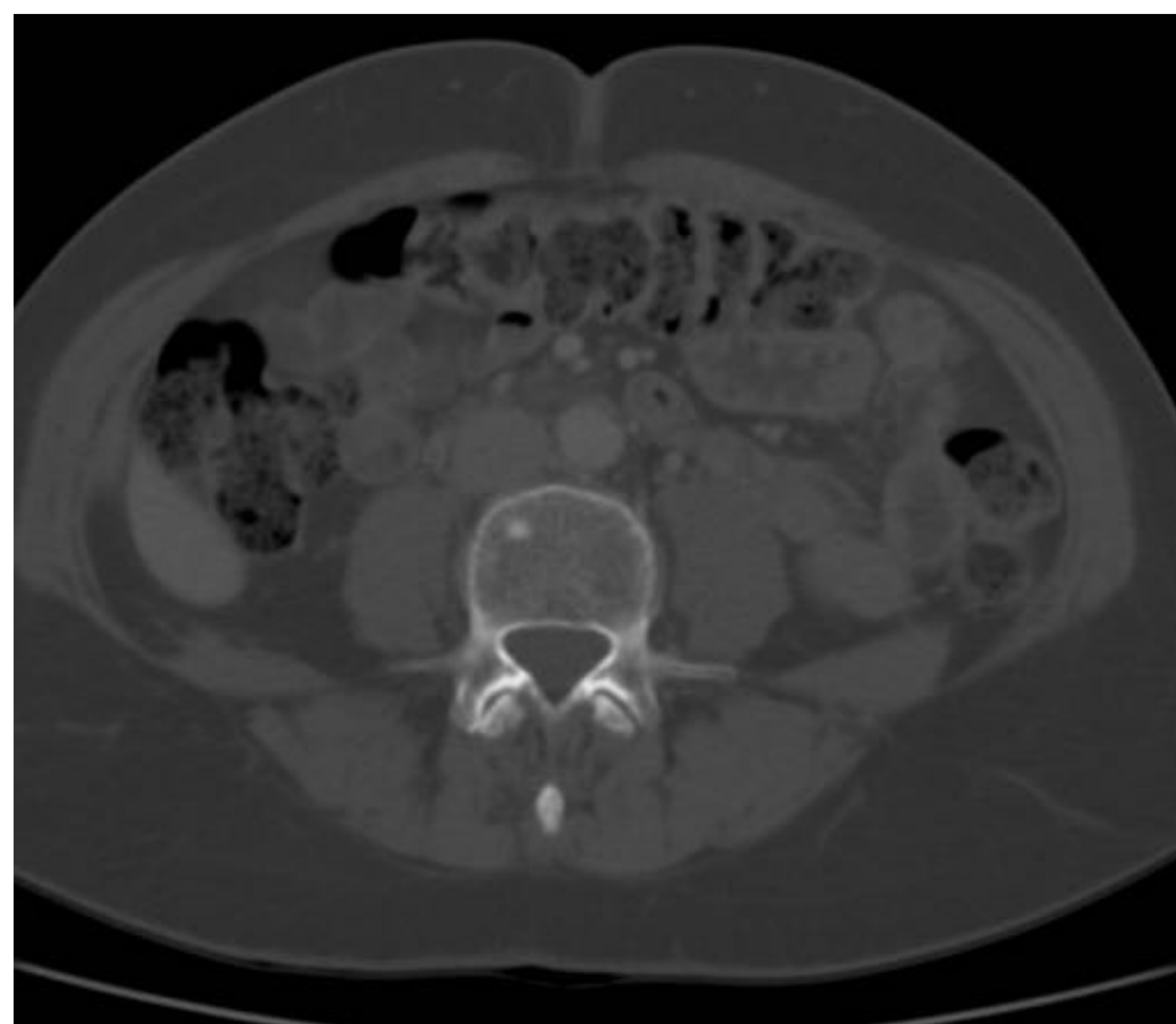


## CASO 1

Antecedente de neoplasia de mama.  
Recidiva axilar.

Gammagrafia ósea negativa

TC: pequeñas lesiones blásticas a nivel de  
la pelvis y cuerpos vertebrales,  
no visibles en TC previo



## ¿metástasis?

Se recomienda valoración con RM  
de cuerpo entero

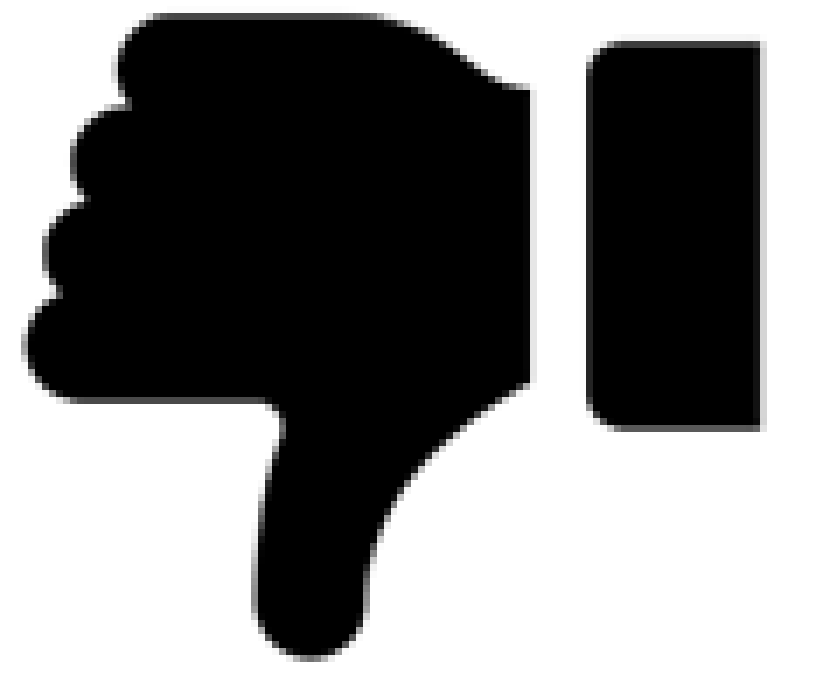




CASO 1

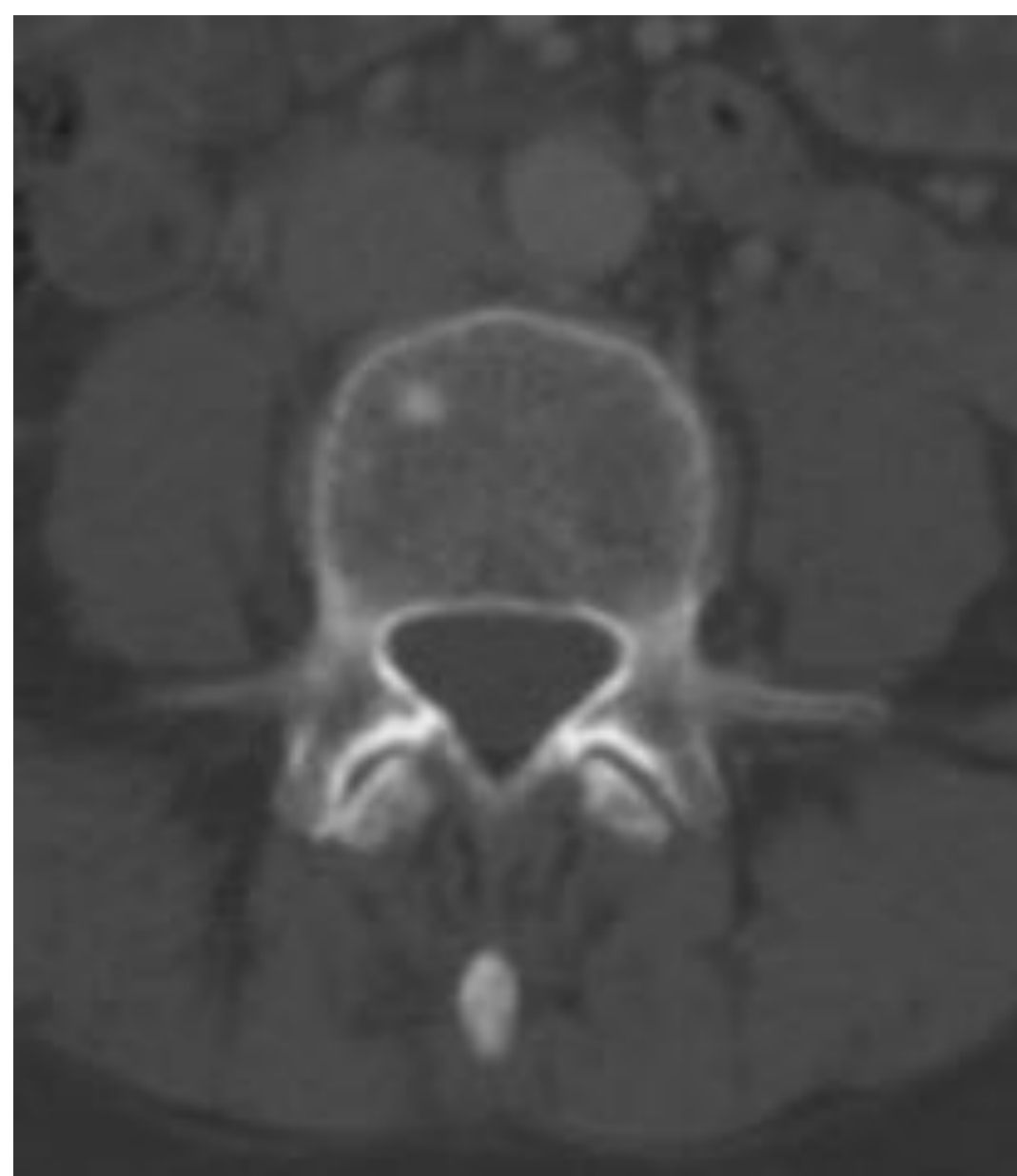


**rojo**

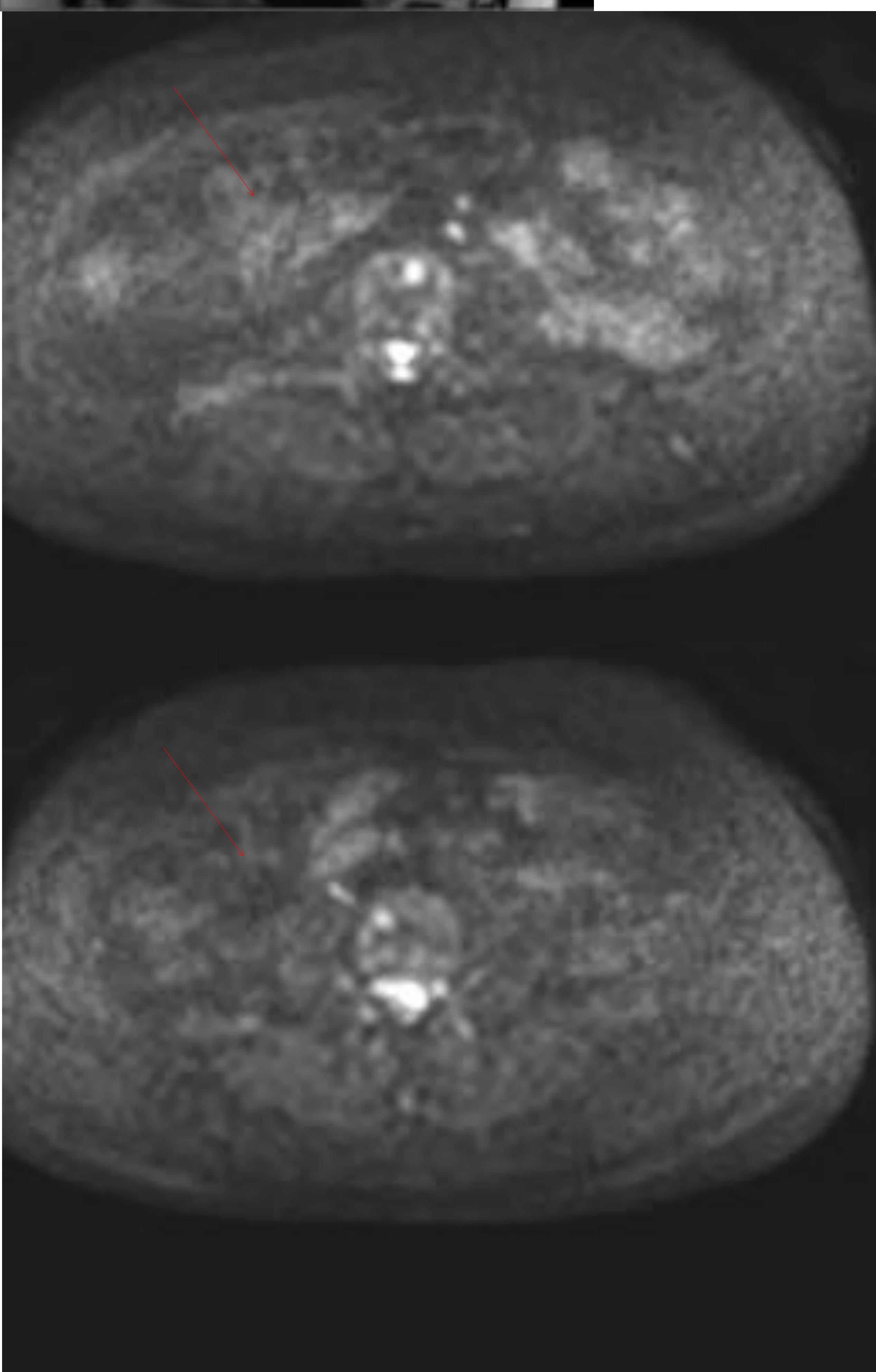
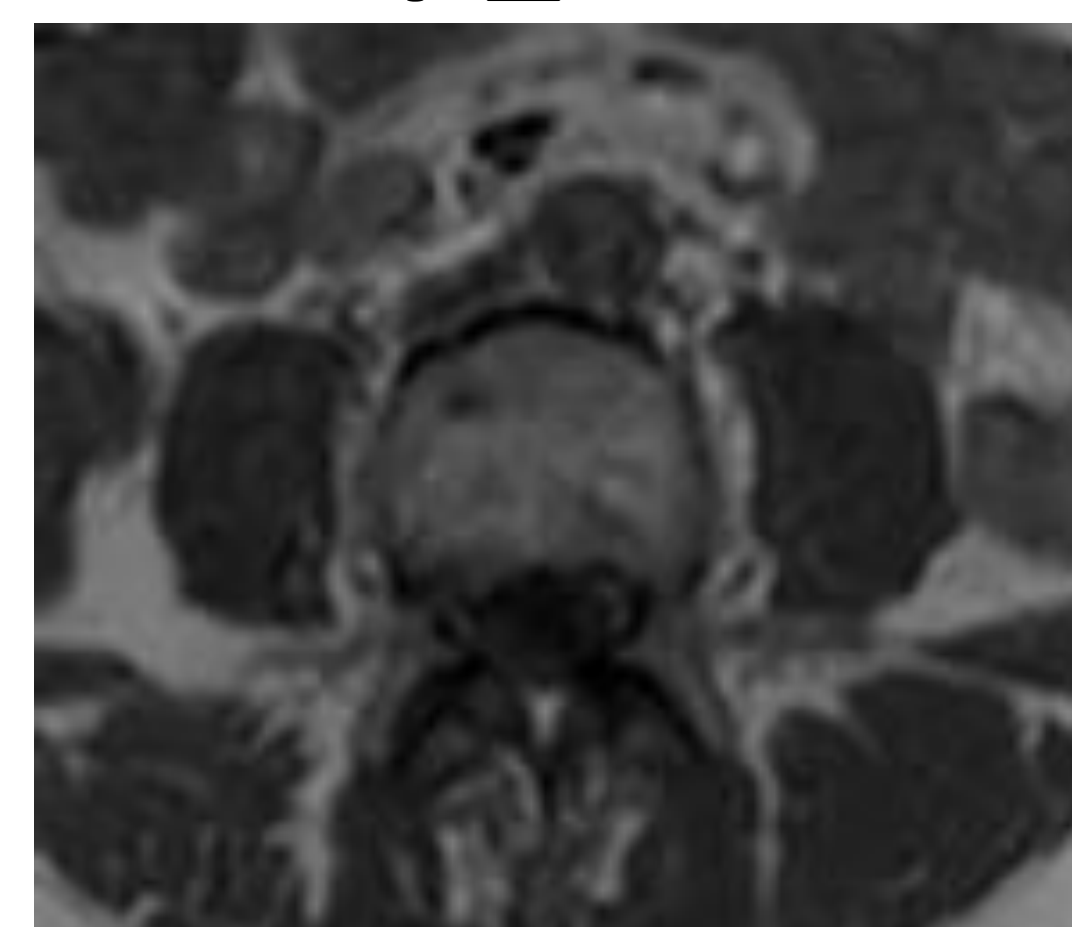


2 Lesiones focales óseas  
(flechas rojas )  
con ADC 725 (bajo):  
Metástasis

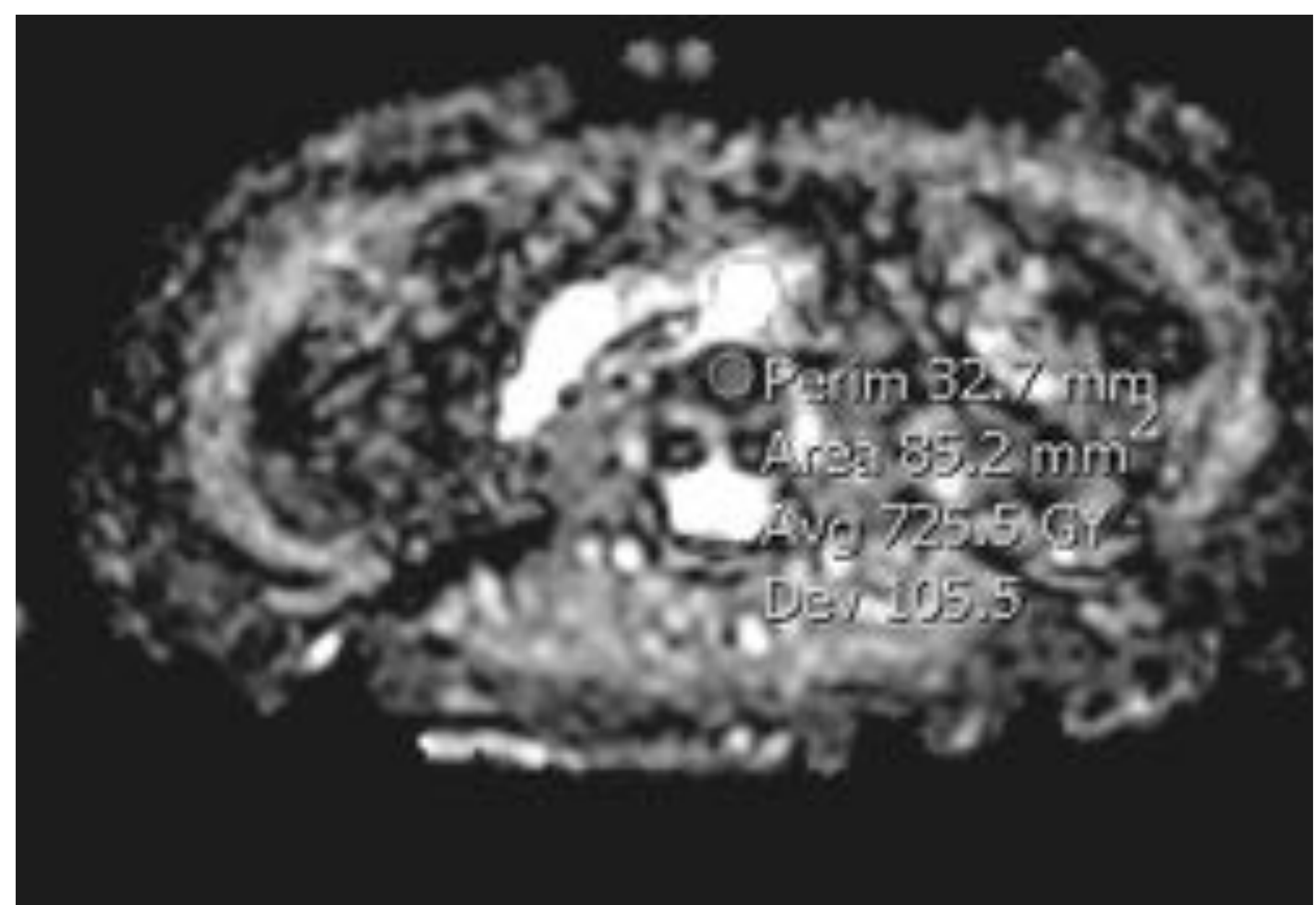
TAC



T1



DWI b800

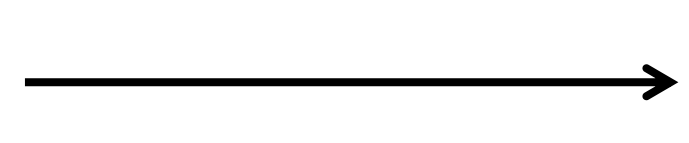


Mapa ADC: 725

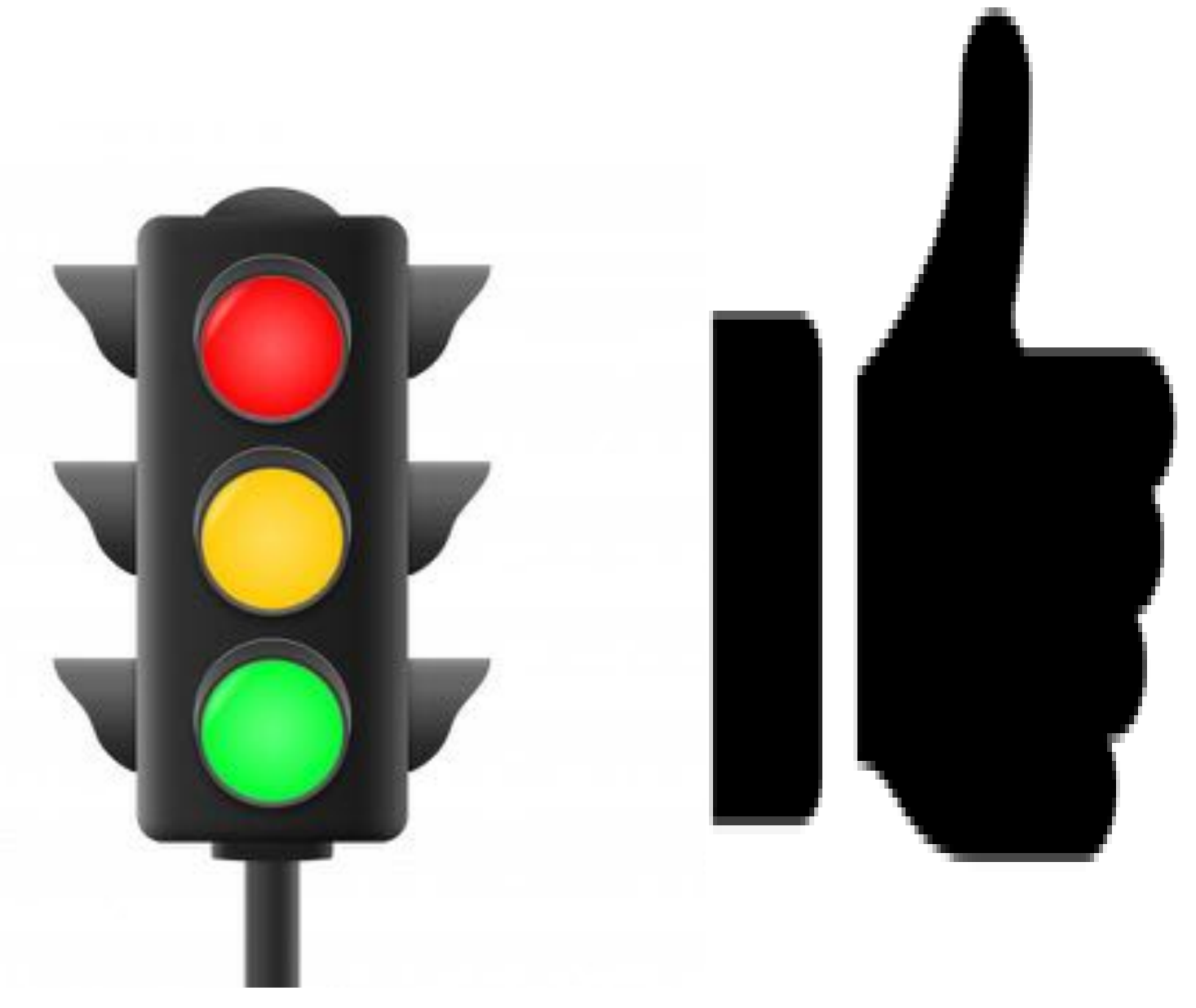


**CASO 2. Neo mama con M1 al diagnóstico en tto QT. Control.**

Nov 2017



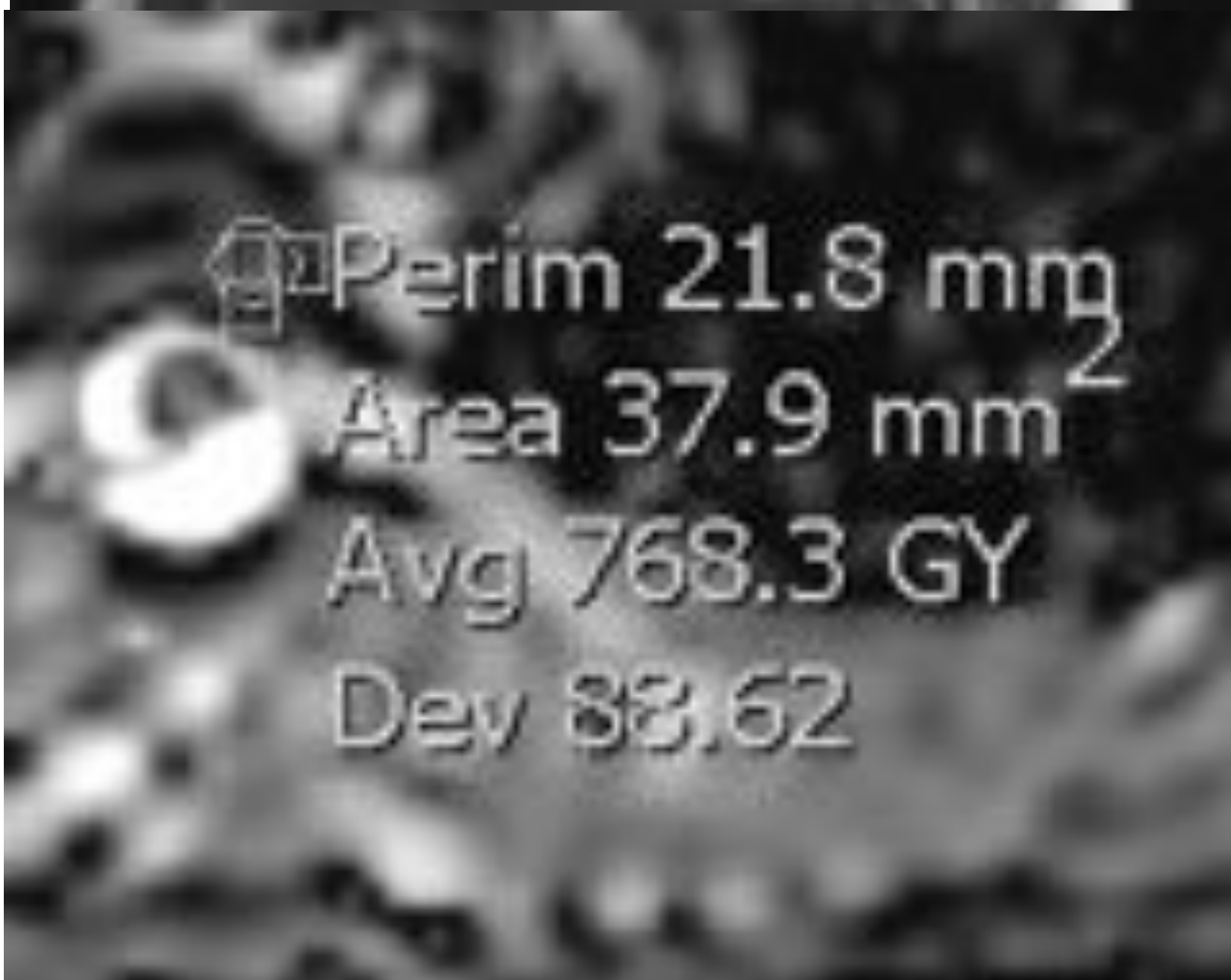
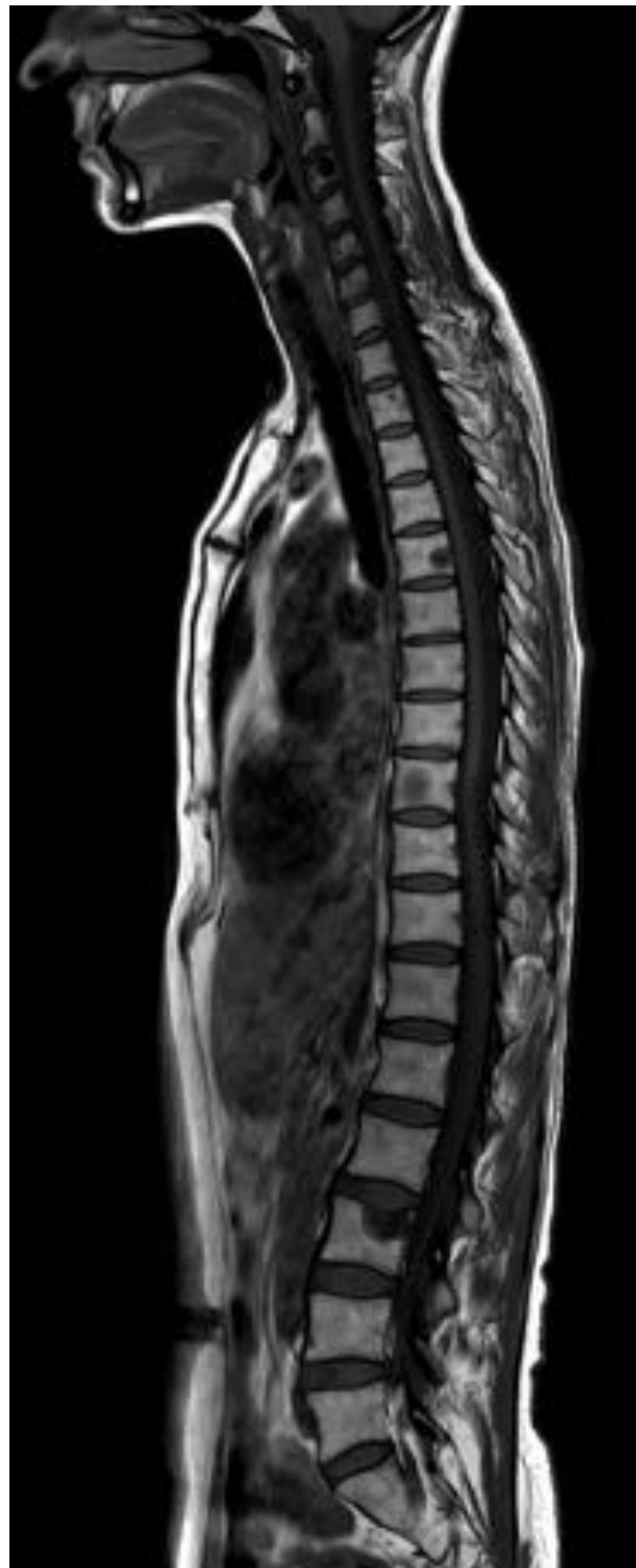
Ene 2019



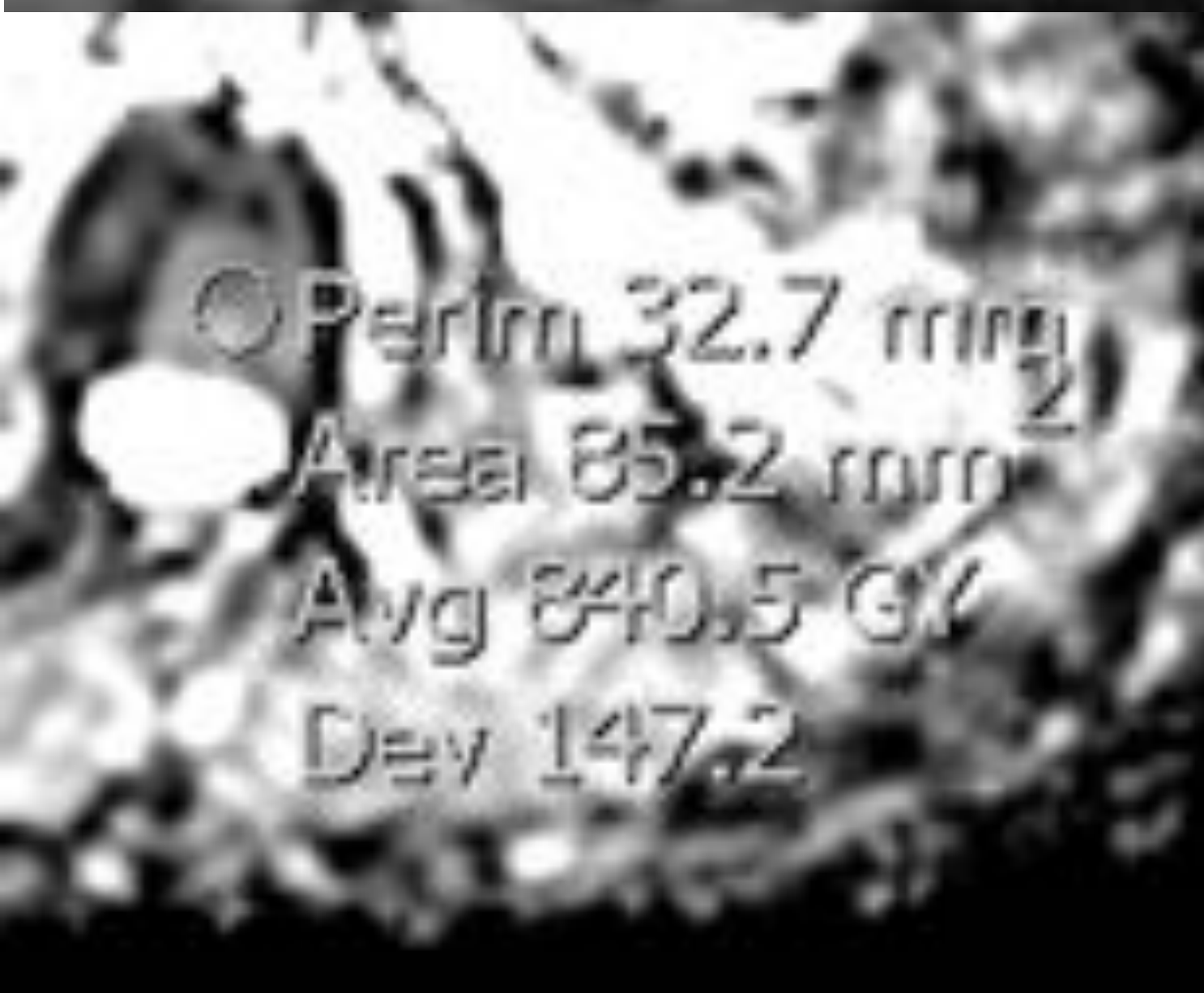
amarillo



T1



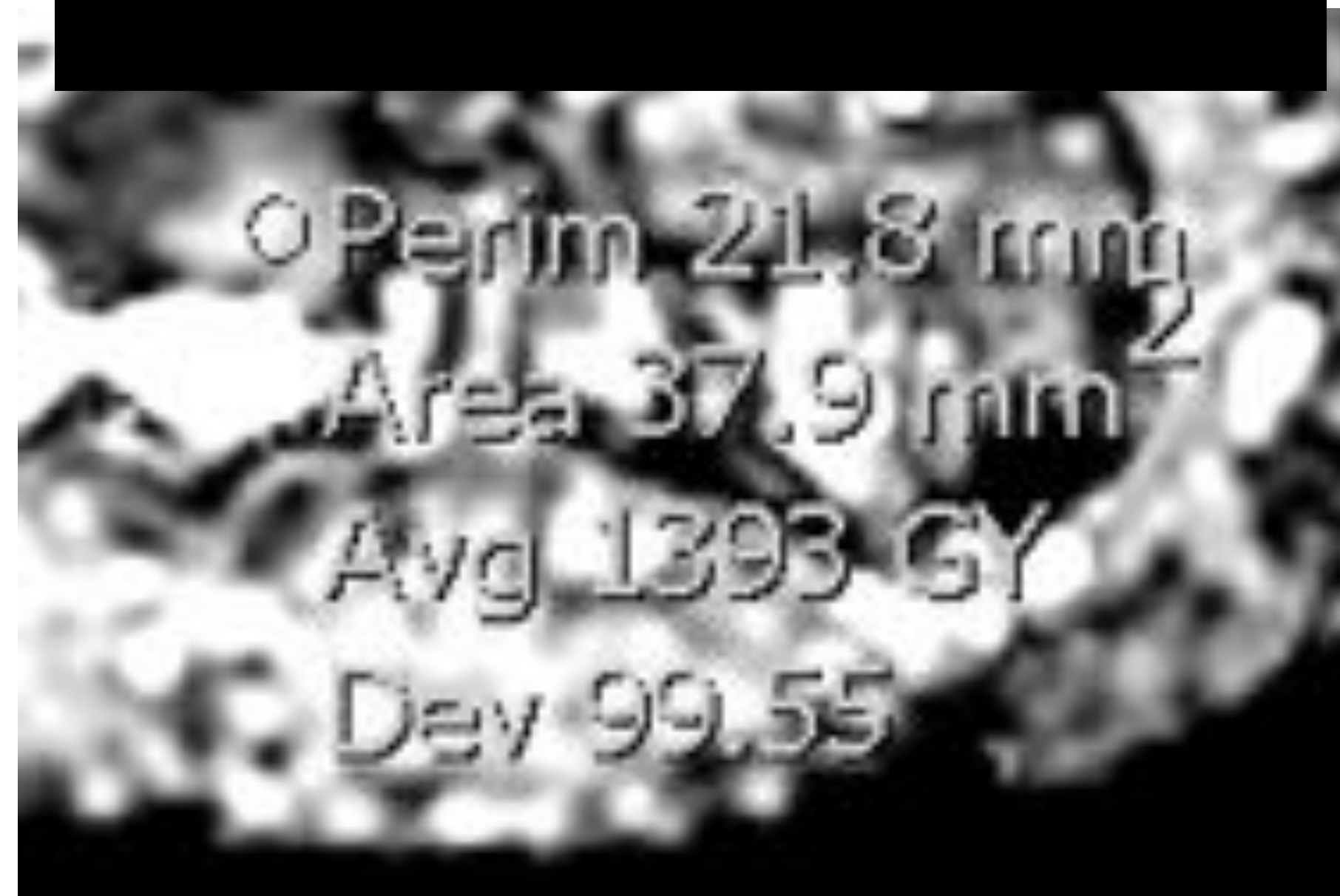
ADC



ADC



ADC



**MET RADs:**

3 lesiones focales óseas con criterios morfológicos estables pero con variación significativa en el ADC:

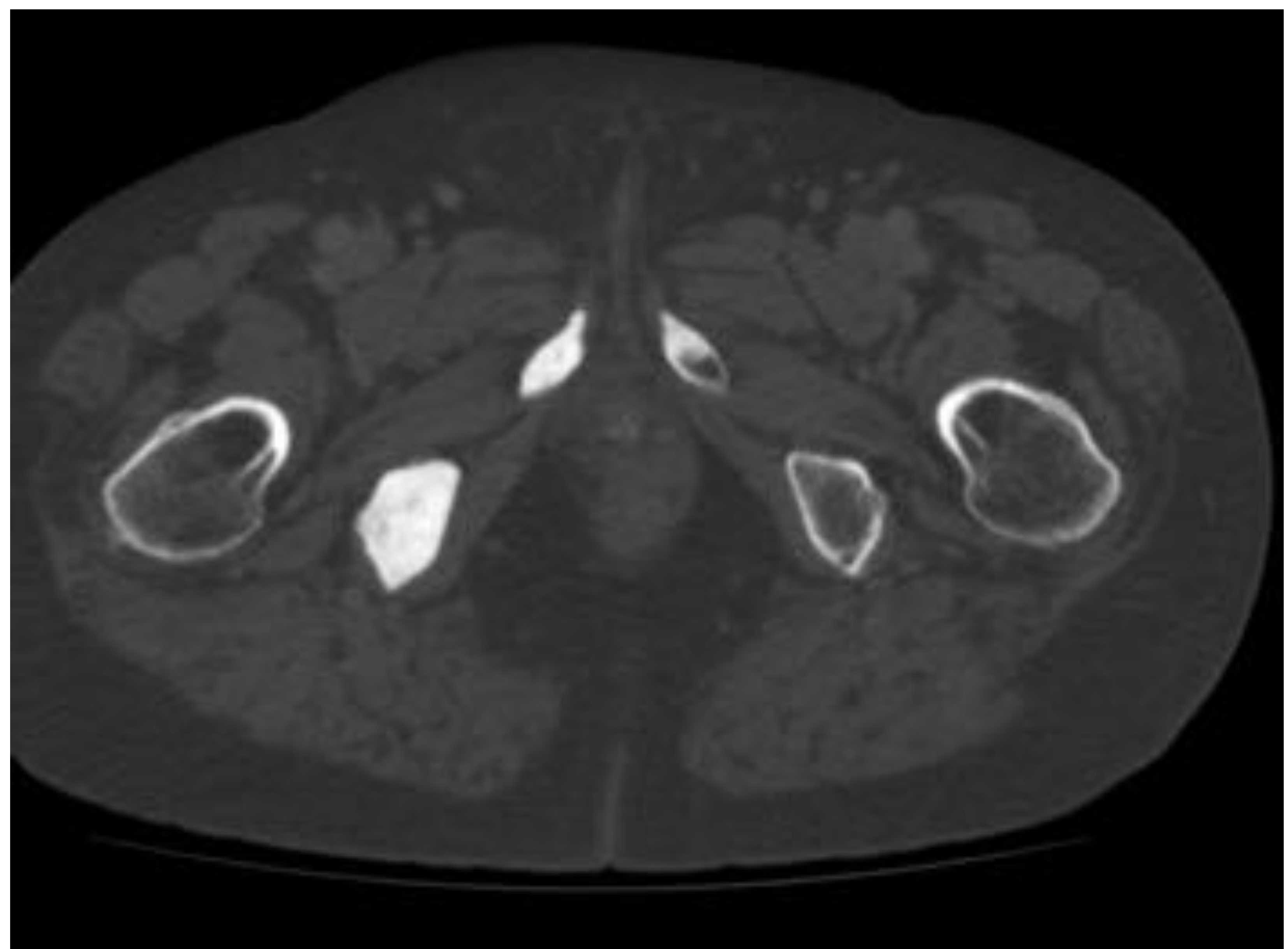
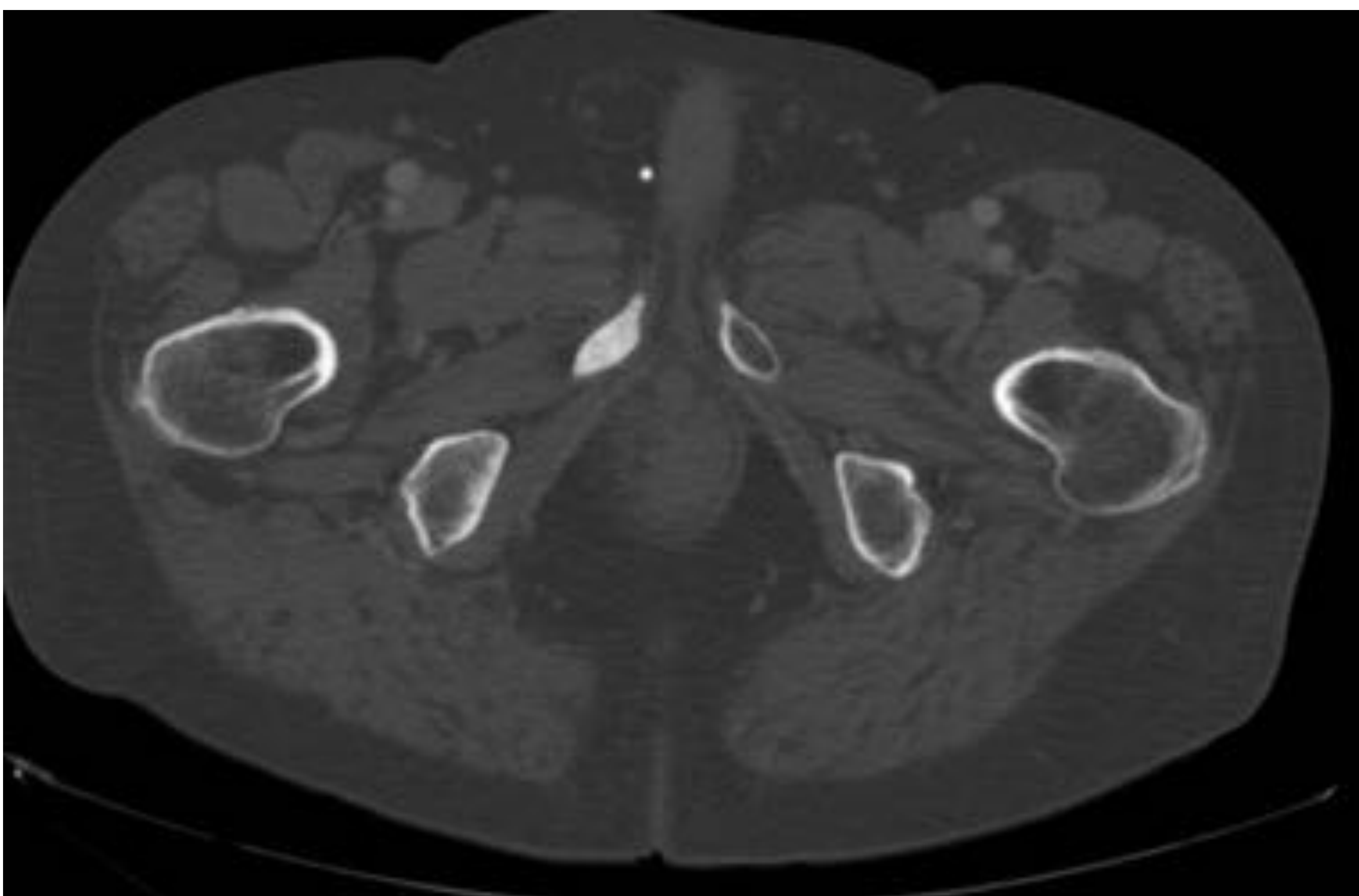
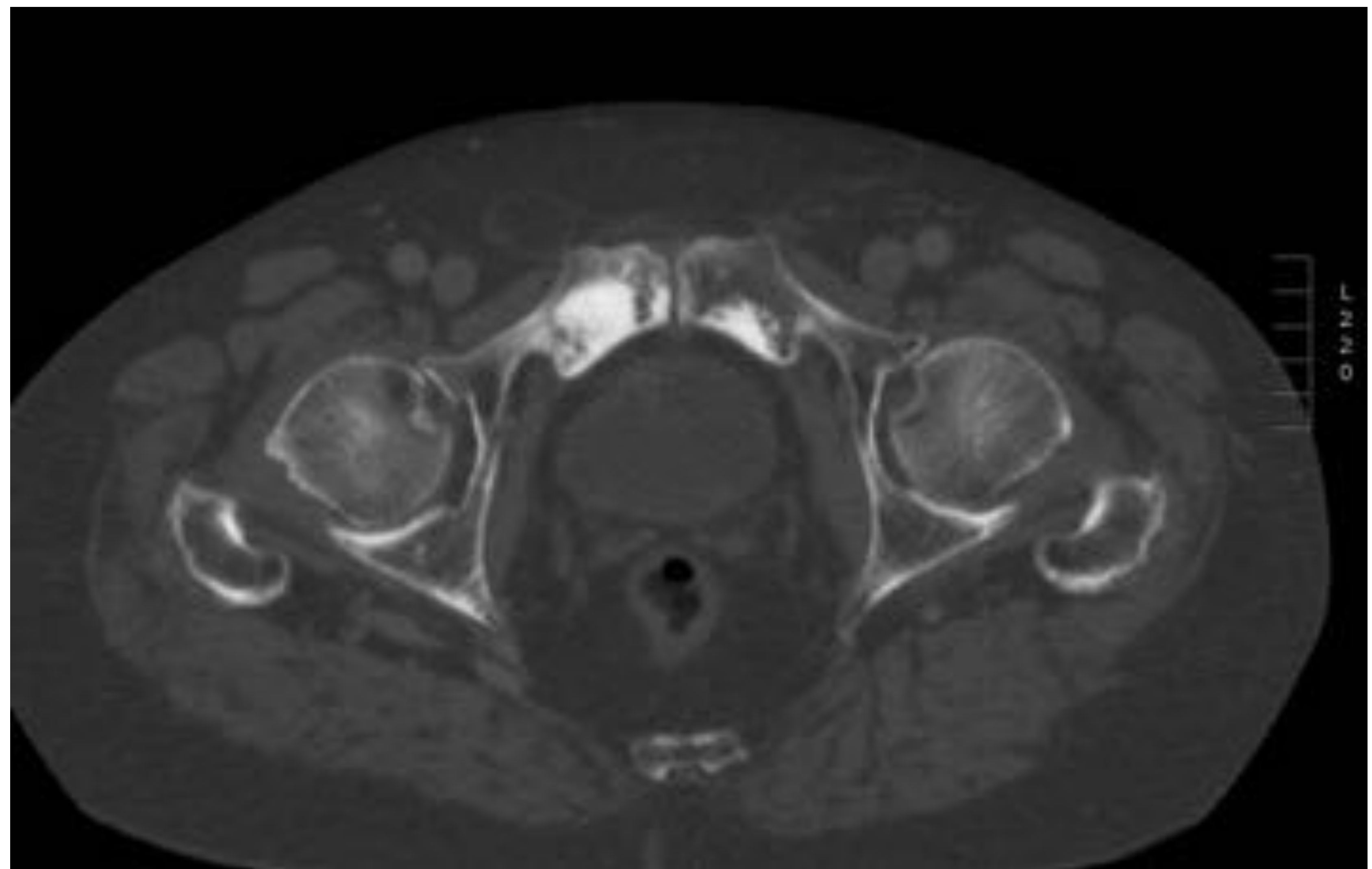
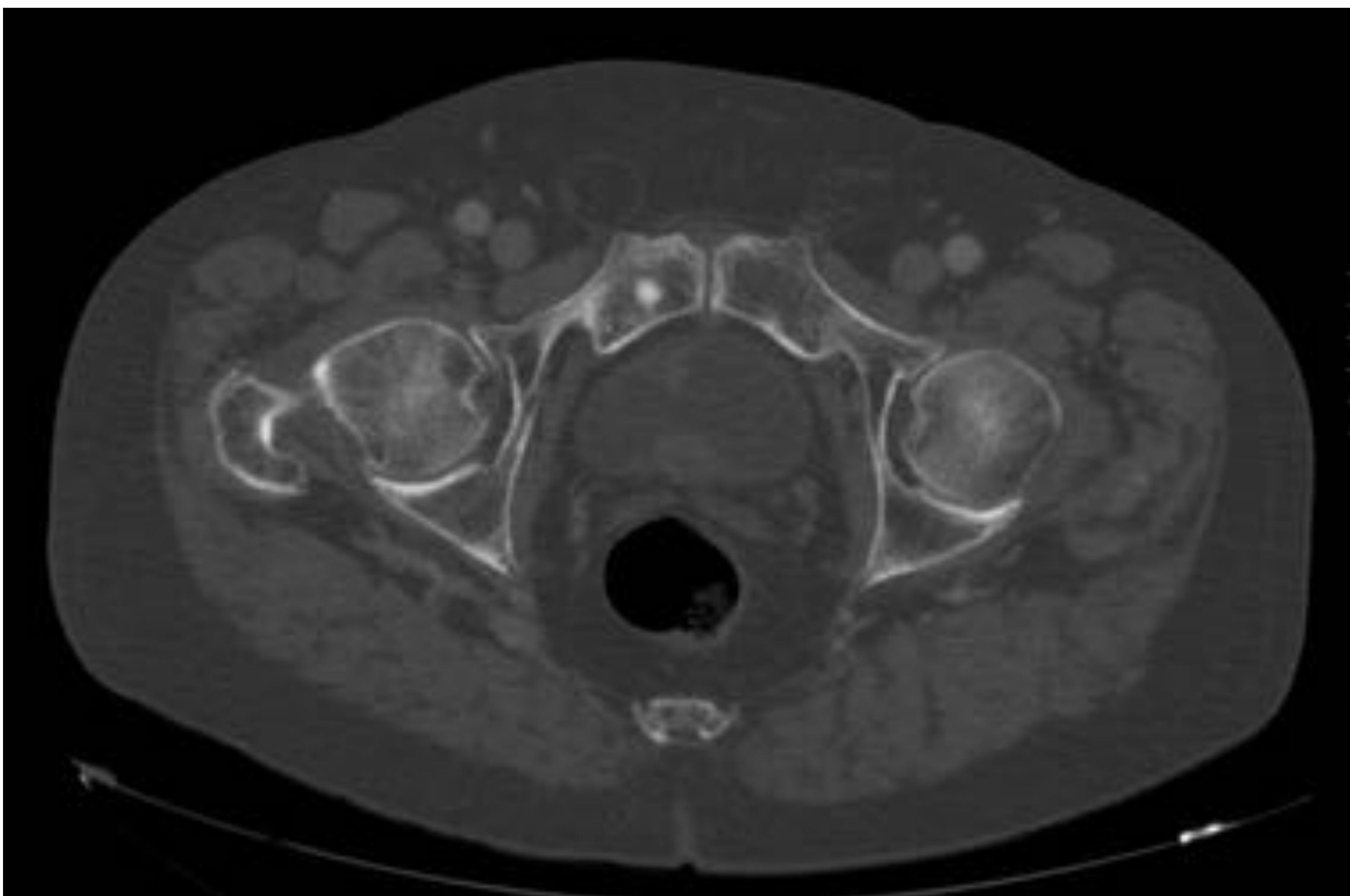
Aumento ADC > 40% : signos de muy probable respuesta



## CASO 3. Neo próstata M1

TC marzo 2018

TC septiembre 2018



Aumento del tamaño y extensión de lesiones esclerosos en TC



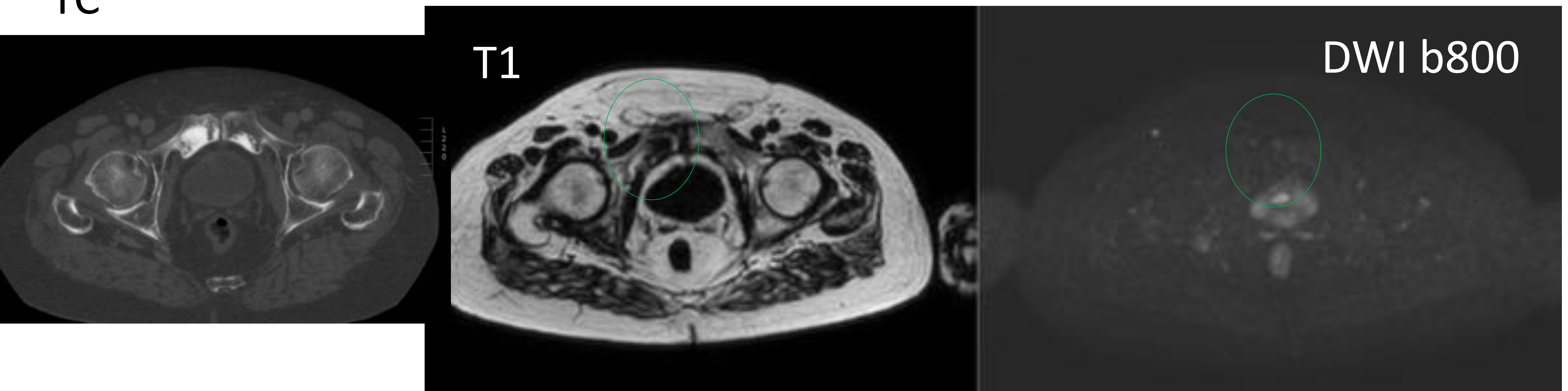
## ¿Progresión?



# CASO 3.

Correlación del TC con RMCE septiembre 2018

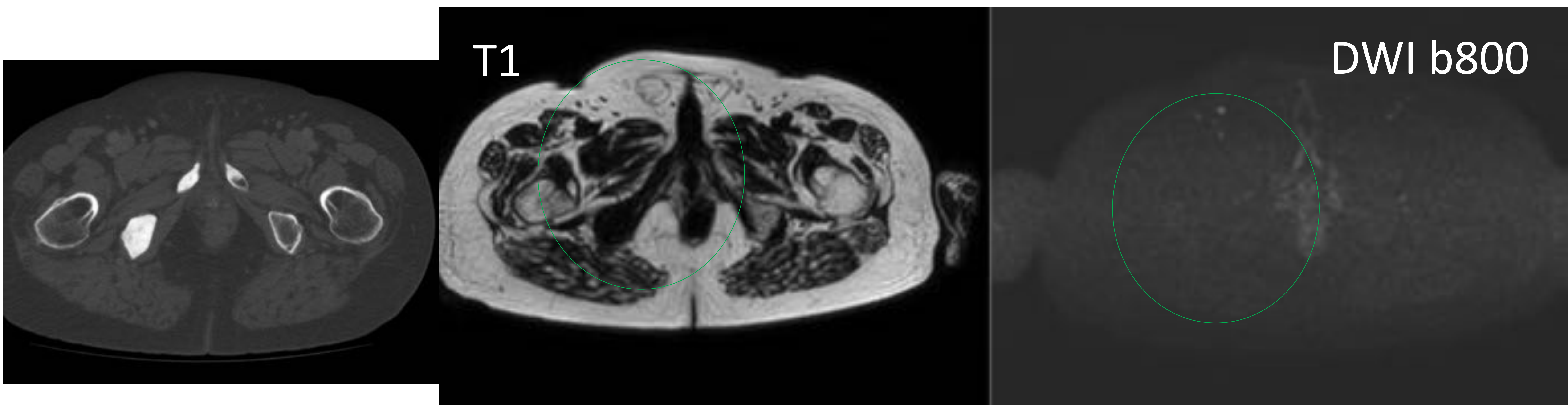
TC



Las lesiones esclerosas no presentan restricción de la difusión (círculos verdes T1 Y b800)

Se corresponde con un fenomeno flare «Lesión cicatricial»

TC



verde

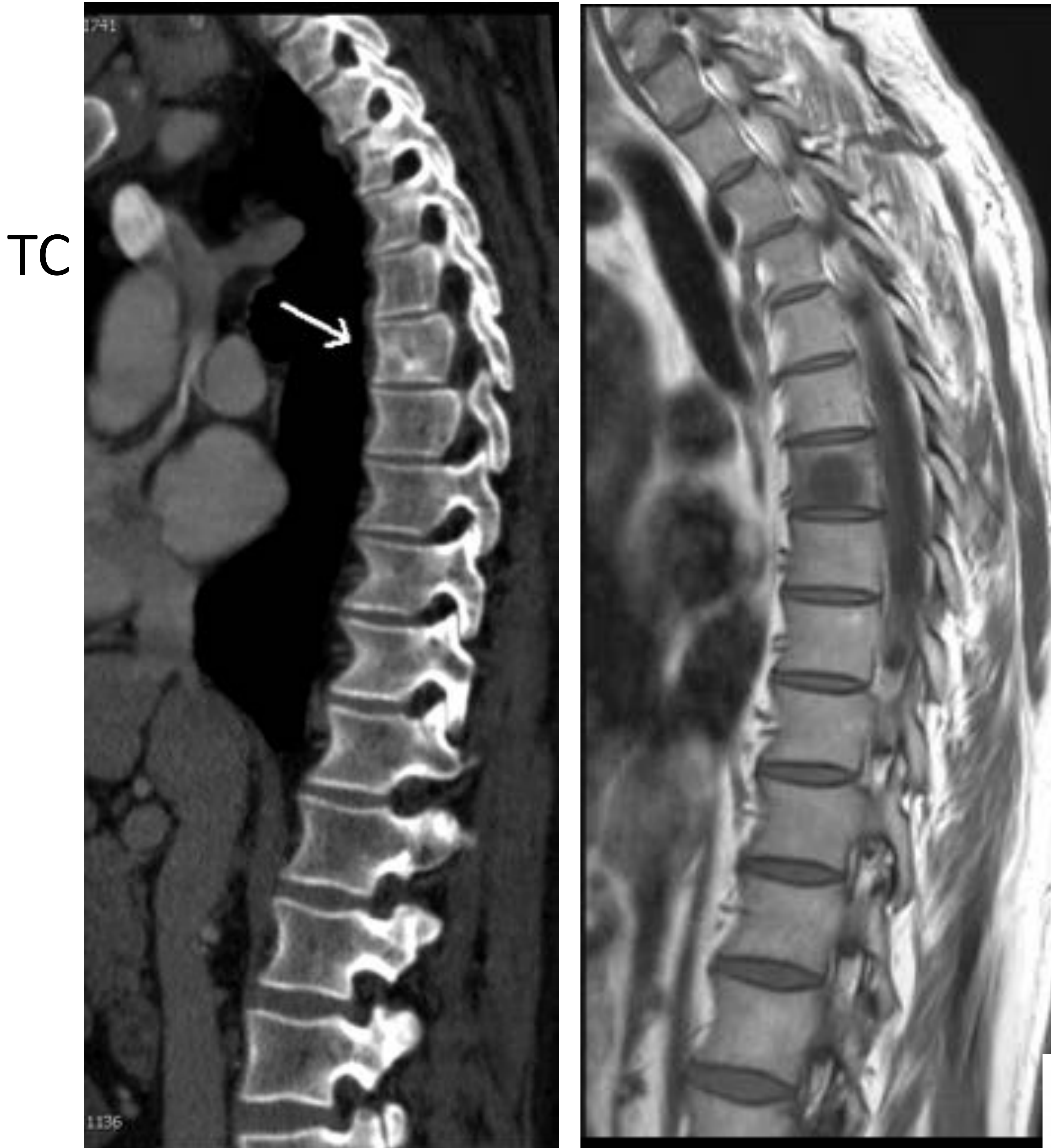




# CASO 4

## neoplasia de próstata

2015 Recidiva bioquímica. M1 lesión única . Tto hormonal



2017 Aumento PSA



Aumento de tamaño  
ADC BAJO (740)

Sigue siendo OLIGOMETASTASICO  
Le ofrecemos Tto dirigido: SBRT



CASO 4

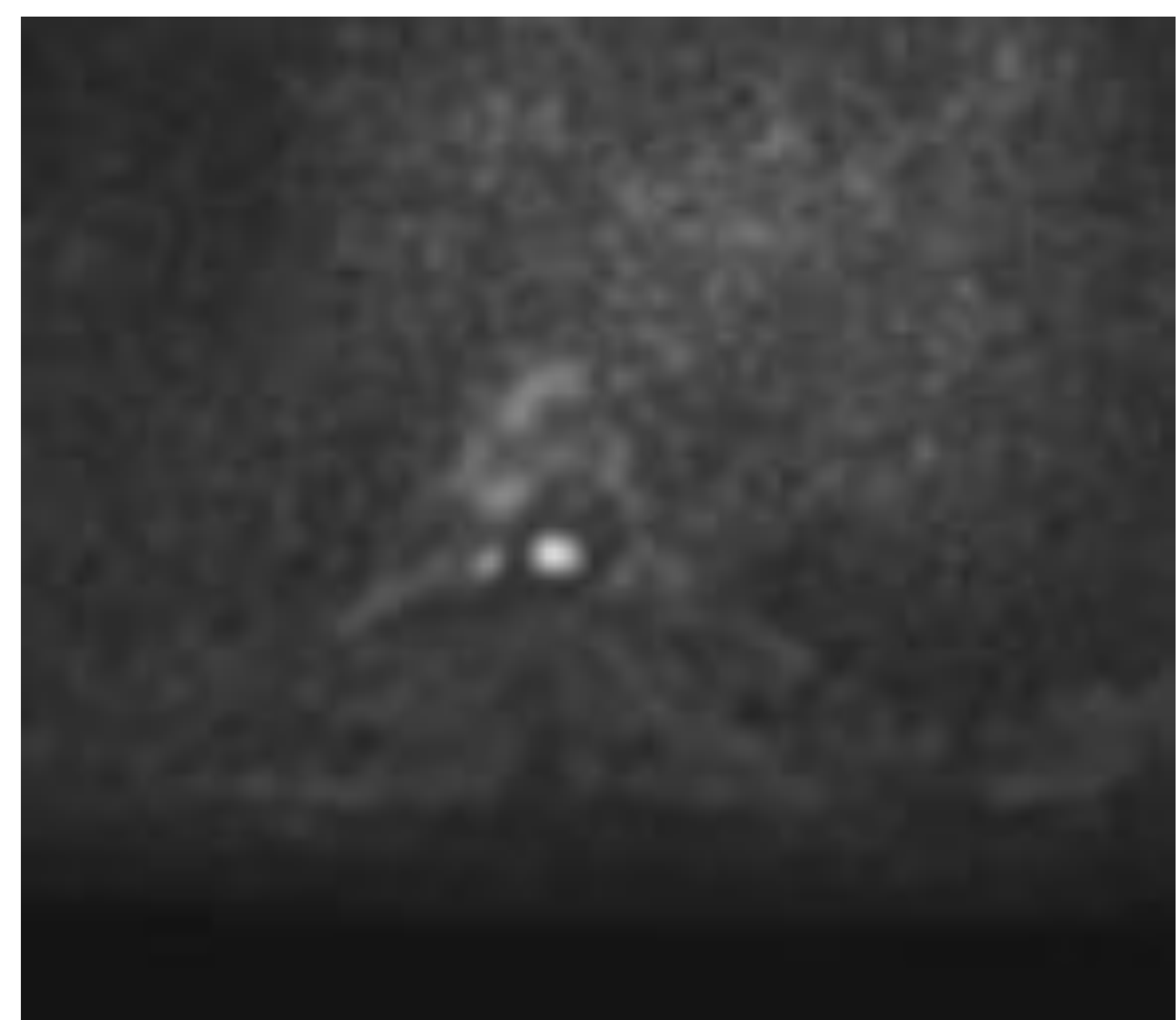
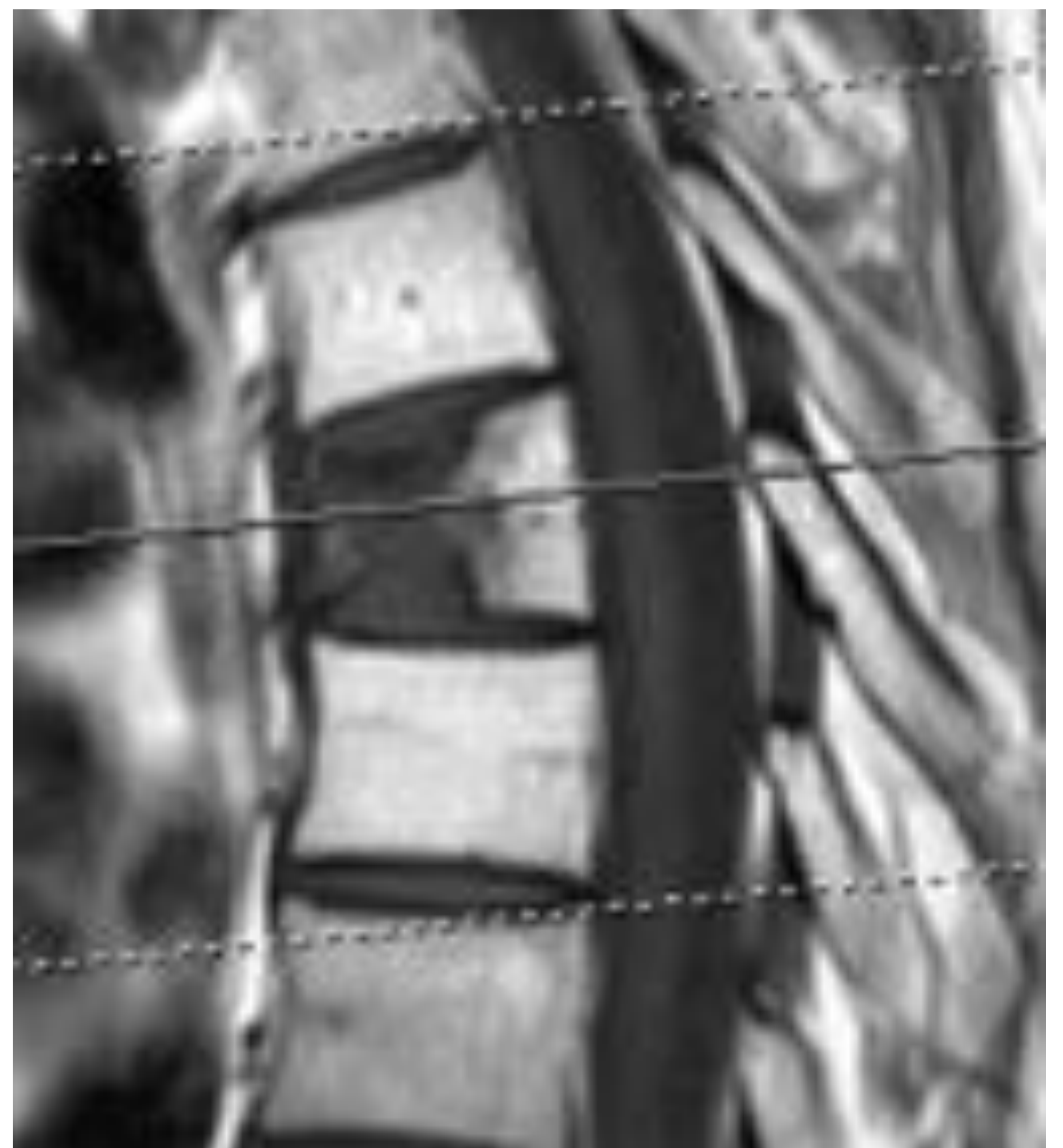
Control 2018 después de SBRT



verde



T1



DWI  
b800

MET RADs:

Vemos cambios Post RT con acúñamiento vertebral y Ausencia de celularidad tumoral : cicatriz (no brillo en DWI)

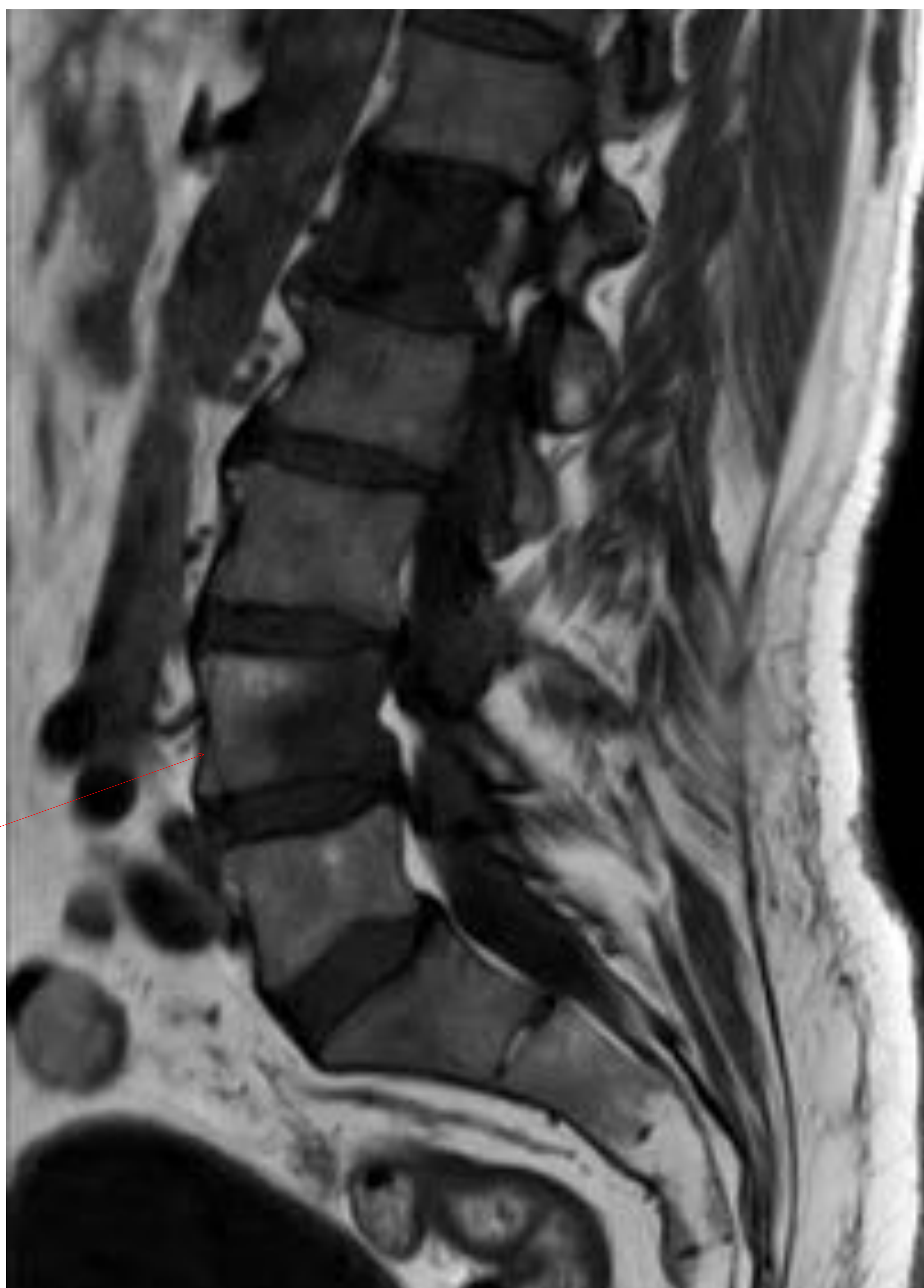


# CASO 5



Próstata con M1 óseas. Dos ciclos de QT con aumento del PSA

Nov 2018



T1

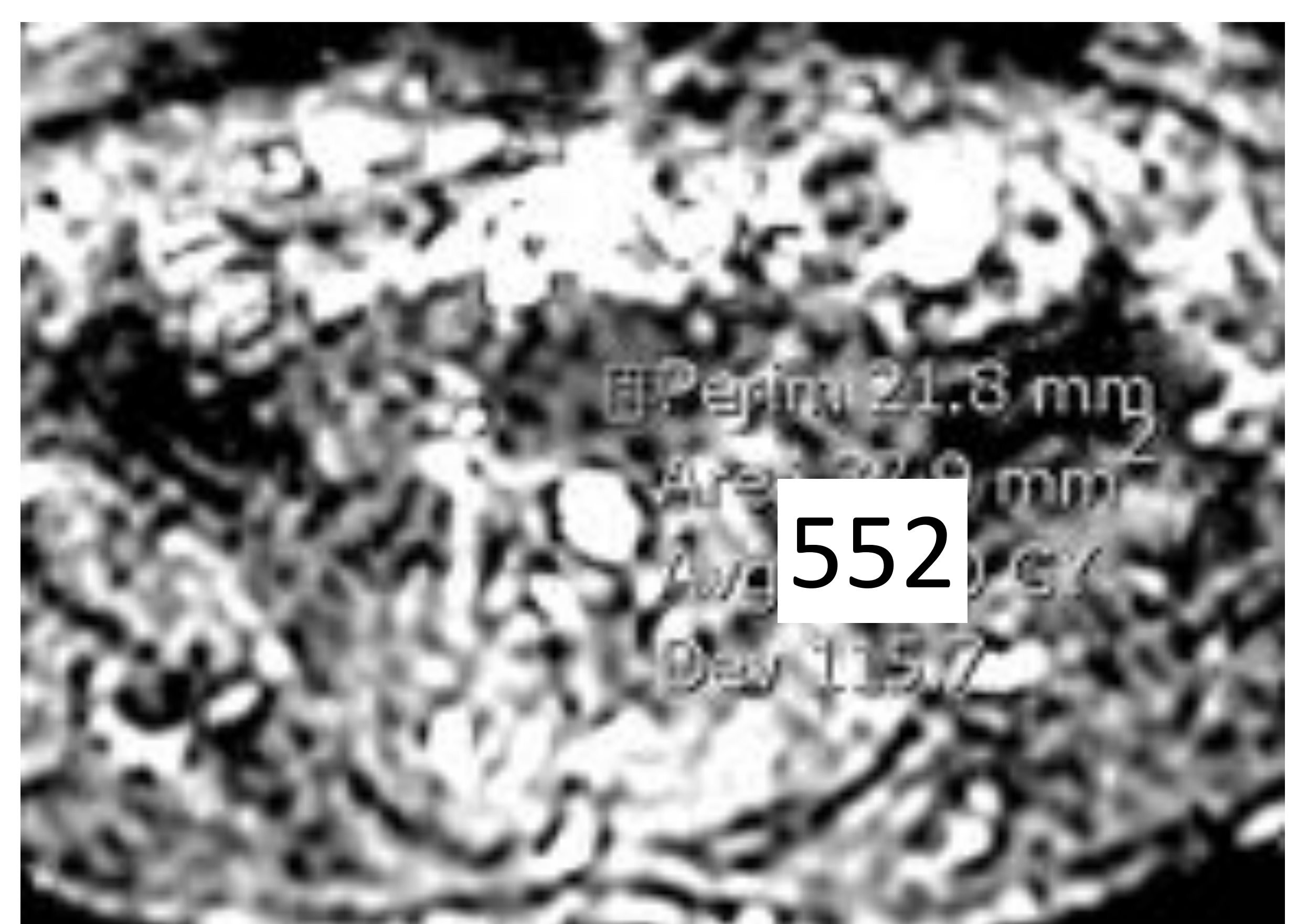
Ene 2019



T1

Aumento de tamaño y ADC bajo  
MET RADs:

Signos de muy probable progresión



ADC

**STOP TTO. CAMBIO A NUEVA LÍNEA**



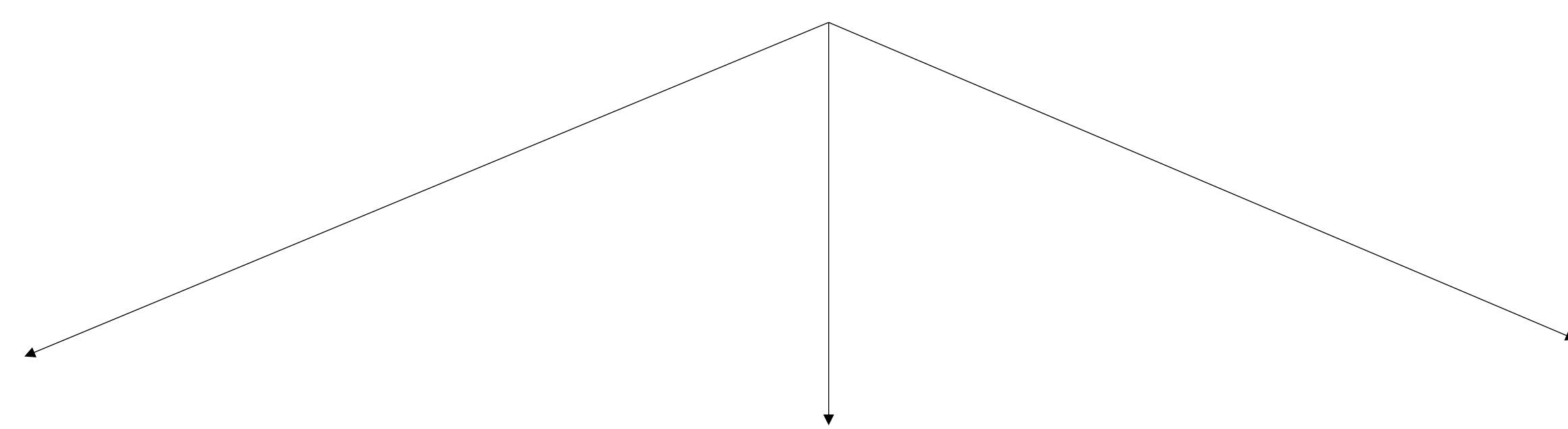
# Resumen

## 1. DETECCIÓN:

- RM es muy sensible
- Correcto estadiaje M1 y definición del Oligometastásico

## 2. VALORACIÓN DE RESPUESTA A TTO:

- Están establecidos los criterios de respuesta al tto de las M óseas (**MET RADs**)



MET. ACTIVA  
NO RESPUESTA TTO

RESPUESTA A TTO

CICATRIZ





# Resumen

## «*Es tiempo de cambio*»

Hay que empezar a utilizar técnicas de alta precisión diagnóstica en la enfermedad metastásica ósea.

Es responsabilidad de los radiólogos, según disponibilidad. Si la tenemos, tenemos que utilizarla, para convencer a los clínicos de su gran utilidad en este grupo de pacientes.

## RM CUERPO ENTERO CON DIFUSION

Queremos mostrar nuestro agradecimiento a la Dra Tunariu por ayudarnos a integrar el protocolo de adquisición de la RMCE en Osatek Donostia y por ayudarnos a integrar los criterios MET RADS en la práctica clínica.



Recomendamos completar la lectura de este póster con otras 2 presentaciones electrónicas de los mismo autores.

Los pósters son complementarios y repetimos algunos conceptos.

Los 3 pósters son:

1. BÚSQUEDA PRECOZ DE METÁSTASIS EN CÁNCER DE PRÓSTATA ¿SÍ O NO? RESONANCIA MAGNÉTICA DE CUERPO ENTERO (RMCE)

2. METÁSTASIS ÓSEAS: ¿QUÉ DICE LA LITERATURA? ¿QUÉ SE HACE? ¿QUÉ DEBERÍAMOS HACER?

3. REVISIÓN DE LA UTILIZACIÓN DE LA RESONANCIA DE CUERPO ENTERO EN ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS EN NUESTRO HOSPITAL