



Aplicación de los criterios RANO a la práctica habitual del neuro-radiólogo

Carmen Trejo Gallego¹, Guillermo Alías Carrascosa¹, Maxililiano Suazo Aravena¹, Cristina Jiménez Pulido¹, Carlos Vázquez Olmos¹, Nuria Isabel Casado Alarcón¹

¹Hospital General Universitario Morales Meseguer,
Murcia.

Aplicación de los criterios RANO a la práctica habitual del neuro-radiólogo

Objetivo docente:

Revisión de los criterios RANO (*Response Assessment in Neuro-oncology*) para caracterizar el tipo de respuesta al tratamiento de pacientes con gliomas de alto grado, bajo grado y metástasis, aportando ejemplos de nuestro centro.

Revisión del tema:

Los tumores primarios cerebrales tienen una incidencia de 21,42 por 100000 habitantes (hab) y los tumores secundarios de 10 por 100000 hab. Sin embargo, si se analizan los datos por grupos histológicos, las metástasis cerebrales son los tumores más frecuentes con la incidencia recién mencionada, seguida por los meningiomas (7,79-8,05 por 100000 hab) y glioblastoma (2,42-3,26 por 100000 hab). Los gliomas son los tumores cerebrales primarios malignos más frecuentes en adultos, y se clasifican en cuatro grados según la Organización Mundial de la Salud (OMS), siendo considerados de “bajo grado” tumores con clasificación I y II, y de “alto grado” los clasificados como III y IV. Esta clasificación permite establecer un pronóstico en cuanto a mortalidad teniendo, en general, los grado I mayor sobrevida y los grado IV, menor sobrevida.

El radiólogo, juega un papel crucial en el manejo de los pacientes con glioma desde el diagnóstico inicial al seguimiento postratamiento, que puede resultar bastante difícil en algunas situaciones. La interpretación de los hallazgos que aparecen tras el tratamiento de la neoplasia requiere un conocimiento en profundidad sobre la biología del tumor, y los cambios esperables tras un tratamiento determinado.

Respecto a la evaluación por imagen de la respuesta tumoral, los criterios de MacDonald fueron publicados en 1990, como la primera herramienta objetiva para la evaluación de la respuesta al tratamiento en gliomas de alto grado (GAG). Estos criterios, se basaban en la evaluación del realce tumoral por TC con contraste, incluyendo información sobre el tratamiento corticoideo y la clínica neurológica. En las siguientes décadas, la RM aportó información fundamental acerca del componente no realzante del tumor en las secuencias FLAIR y T2, y se posicionó como la modalidad de imagen de elección para la evaluación de la respuesta en estos tumores.

Los criterios RECIST, utilizados actualmente para la valoración de la respuesta en tumores sólidos, proponen una sola medida para delimitar la lesión, lo cual no parece lo más indicado en tumores intracraneales teniendo en cuenta que los GAG suelen presentar márgenes irregulares. Por otro lado, los criterios MacDonald, sí toman dos medidas de la porción realzante del tumor, aunque la utilización de terapias que alteran la permeabilidad vascular y el realce del tejido, como las terapias antiangiogénicas, supuso una limitación más a la aplicación de los mismos.

Los RANO working group aparecieron en 2010, en un intento de estandarizar los criterios de respuesta y resolver las dudas y limitaciones planteadas previamente intentando aclarar conceptos como la pseudoprogresión, pseudorespuesta y progresión en áreas de tumor no realzante.

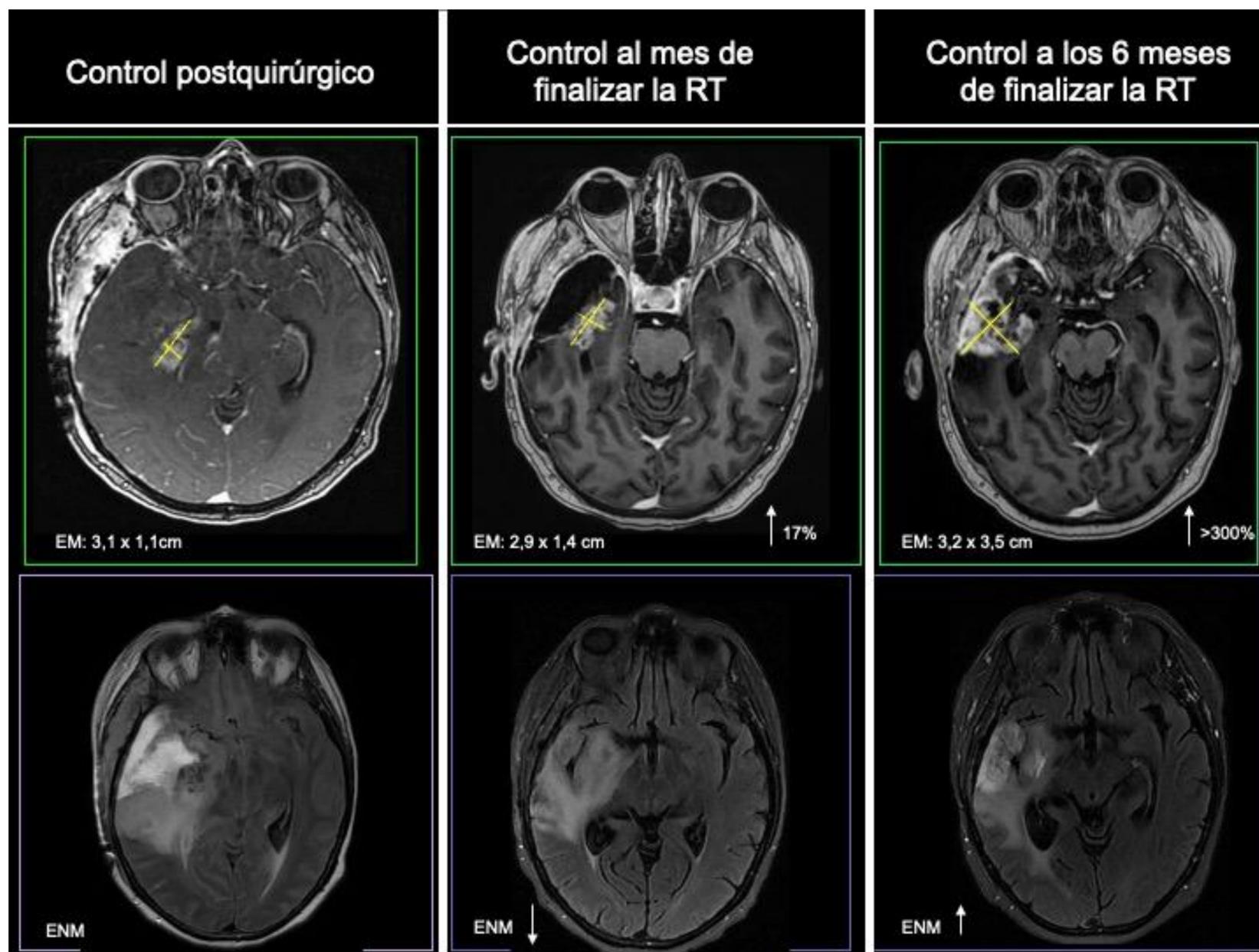
Si bien, es importante recordar que estas guías se realizaron orientadas a ensayos clínicos, con las limitaciones que ello supone a la hora de aplicarlas a la toma de decisiones de la práctica clínica habitual.

En primer lugar, es preciso aclarar algunos conceptos clave para evaluar la respuesta a un tratamiento según los RANO working group.

-Enfermedad medible: lesiones realzantes bidimensionales con márgenes bien definidos y dos diámetros perpendiculares de al menos 1 cm. Si existen múltiples lesiones realzantes se seleccionarán un mínimo de 2 y un máximo de 5 lesiones diana, que deberán ser representativas de la carga tumoral. Las lesiones diana son las que se incluyen en la carga tumoral, la cual se calculará a partir de la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de las lesiones. Se debe de dar prioridad a incluir lesiones de mayor tamaño y cuyas medidas sean reproducibles.

Las lesiones alrededor de un quiste o una cavidad quirúrgica suponen un reto a la hora de realizar las medidas, es por ello que se considera como enfermedad no medible, a menos que exista un componente nodular que mida 1 cm o más. La cavidad quística quirúrgica no debería de tenerse en cuenta para determinar si existe o no respuesta.

-Enfermedad no medible: incluye las lesiones unidimensionales, masas con márgenes mal delimitados (como ocurre en los márgenes de una resección), o lesiones con diámetros máximos perpendiculares de menos de 1 cm. Las lesiones hiperintensas en T2/FLAIR, también se consideran enfermedad no medible y representan el hallazgo por imagen más frecuente de los gliomas de bajo grado (GBG). Es preciso aclarar, que aquellos pacientes que solo tienen enfermedad no medible, no pueden alcanzar la categoría de respuesta completa ni parcial. La categoría de mejor respuesta que pueden alcanzar, es la de enfermedad estable. Los pacientes con enfermedad no medible realzante, pueden progresar y pasar a enfermedad medible. Esta situación se considerará progresión siempre y cuando ese incremento sea significativo (más de 5 mm de diámetro máximo o mayor o igual al 25% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de la lesión realzante).



Caso 1: Glioblastoma multiforme IDH no mutado, al que se realizó control postquirúrgico, tras la radioterapia (RT) y a los 5 meses de haberla recibido. En nuestro centro, utilizamos el estudio post-quirúrgico como estudio basal. La enfermedad medible (cuadros verdes) en el estudio basal se correspondía con los restos de tejido tumoral realzante localizados en el lóbulo temporal medial derecho, la enfermedad no medible (cuadros violeta) está representada por una hiperintensidad de la sustancia blanca profunda peritumoral.

El control tras la RT mostró una mejoría de la hiperintensidad de sustancia blanca, junto a un ligero aumento de la lesión realzante, que no llegó a ser mayor o igual al 30 % respecto al basal, por lo que se caracterizó como enfermedad estable.

En el control a los 6 meses de la RT, se comprobó un incremento de la enfermedad medible, que triplicó su volumen respecto al basal, siendo la enfermedad no medible mayor que en el previo aunque menor que en el basal (post-quirúrgico). Hallazgos que se categorizaron como progresión. Enfermedad medible (EM): verde. Enfermedad no medible (ENM): morado.

En el seguimiento de estos pacientes podremos hablar de cuatro categorías: progresión, respuesta parcial, respuesta completa y estabilidad. La categoría de respuesta se deberá de evaluar comparando con el estudio pretratamiento o estudio basal, excepto para la determinación de progresión, donde se deberá de comparar con el estudio en el que se llegó a obtener la menor carga tumoral hasta ahora con ese tratamiento o *best overall response* en la literatura anglosajona. El seguimiento de los pacientes debería de realizarse en la misma RM con el objetivo de minimizar los cambios en el tumor atribuibles a los parámetros técnicos.

CATEGORÍA DE RESPUESTA	CRITERIOS
Respuesta Completa	<p>Todos los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Lesiones realzantes: desaparición completa de todas las lesiones medibles y enfermedad no medible durante al menos 4 semanas. -No nuevas lesiones -Lesiones no realzantes: estables o mejoría -No tratamiento corticoideo -Estabilidad o mejoría clínica
Respuesta Parcial	<p>Todos los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Disminución del 50% o más comparado con el estudio basal, de la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones medibles realzantes que se mantenga durante 4 semanas. -Ausencia de progresión de la enfermedad no medibles -No lesiones nuevas -Lesiones no realzantes: estables o mejoría -Dosis de corticoides igual o menor a la que tenía en el estudio basal. -Estabilidad o mejoría clínica.
Enfermedad Estable	<p>Todos los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -No cumple criterios para respuesta completa, parcial ni progresión. -Lesiones no realzantes: estables con una dosis de corticoides igual o menor a la que recibía en el estudio basal. -Estabilidad clínica.
Progresión	<p>Al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Aumento del 25% o más, en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de las lesiones realzantes comparado con el estudio basal*. La dosis de corticoides debe ser estable o haber aumentado respecto al estudio basal* -Clara progresión de lesiones no medibles -Lesiones nuevas -Lesiones no realzantes: Aumento significativo con tratamiento corticoideo estable o en ascenso respecto al basal*. -Deterioro clínico**

Tabla de criterios de la respuesta en pacientes con Glioma de alto grado

*Si ha habido una respuesta previa del tumor a esa terapia se deberá de comparar con el estudio en el que se alcanzó la mejor respuesta BOR "Best Overall Response"

**No atribuibles a otras causas distintas a la progresión tumoral o debidas a la reducción de la dosis de corticoides.

CATEGORÍA DE RESPUESTA	CRITERIOS
Respuesta Completa	<p>Todos los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Lesiones realzantes: desaparición completa de todas las lesiones medibles y enfermedad no medible durante al menos 4 semanas. -No nuevas lesiones -Lesiones no realzantes: estables o mejoría -No tratamiento corticoideo -Estabilidad o mejoría clínica
Respuesta Parcial	<p>Todos los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Disminución del 50% o más comparado con el estudio basal, de la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones medibles realzantes que se mantenga durante 4 semanas. -Ausencia de progresión de la enfermedad no medibles -No lesiones nuevas -Lesiones no realzantes: estables o mejoría -Dosis de corticoides igual o menor a la que tenía en el estudio basal. -Estabilidad o mejoría clínica.
Respuesta Parcial leve	<p>Todos los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Disminución de menos del 50% y más del 25% comparado con el estudio basal, de la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones medibles realzantes que se mantenga durante 4 semanas. -Ausencia de progresión de la enfermedad no medibles -No lesiones nuevas -Lesiones no realzantes: estables o mejoría -Dosis de corticoides igual o menor a la que tenía en el estudio basal. -Estabilidad o mejoría clínica.
Enfermedad Estable	<p>Todos los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -No cumple criterios para respuesta completa, parcial, parcial leve, ni progresión. -Lesiones no realzantes: estables con una dosis de corticoides igual o menor a la que recibía en el estudio basal. -Estabilidad clínica.
Progresión	<p>Al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Aumento del 25% o más, en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de las lesiones realzantes comparado con el estudio basal*. La dosis de corticoides debe ser estable o haber aumentado respecto al estudio basal* -Clara progresión de lesiones no medibles -Lesiones nuevas -Lesiones no realzantes: Aumento significativo con tratamiento corticoideo estable o en ascenso respecto al basal*. -Deterioro clínico**

Tabla de criterios de la respuesta en pacientes con Glioma de bajo grado

*Si ha habido una respuesta previa del tumor a esa terapia se deberá de comparar con el estudio en el que se alcanzó la mejor respuesta BOR "Best Overall Response" o NADIR.

**No atribuibles a otras causas distintas a la progresión tumoral o debidas a la reducción de la dosis de corticoides.

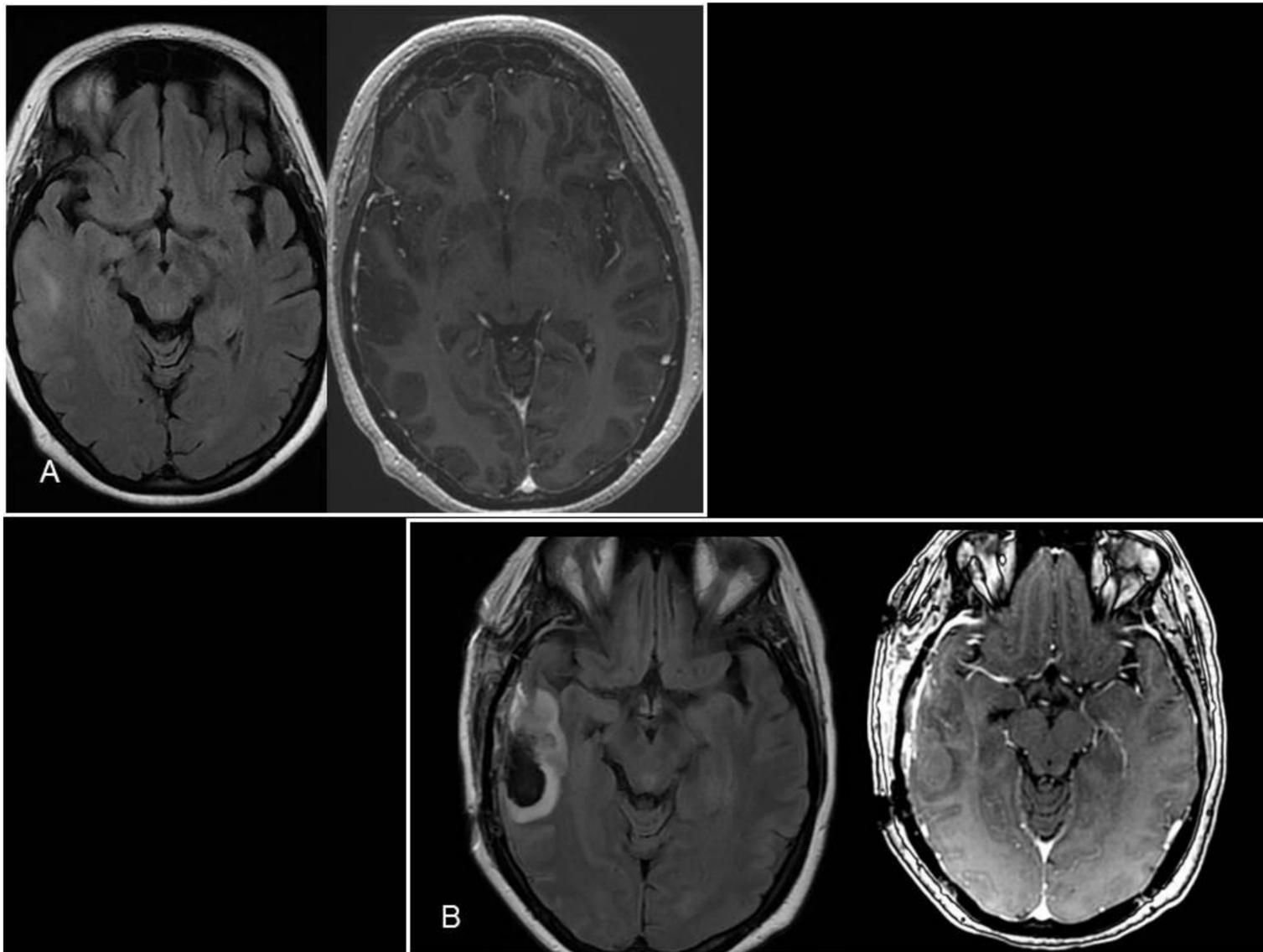
CATEGORÍA DE RESPUESTA	CRITERIOS
Respuesta Completa	<p>Todos los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Lesiones diana: No hay -Lesiones no diana: No hay -Nuevas lesiones: No hay -Corticoides: No -Estado Clínico: Mejoría o estabilidad
Respuesta Parcial	<p>Todos los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Lesiones diana: Descenso de $\geq 30\%$ en la suma de los diámetros mayores en relación con el estudio basal. -Lesiones no diana: Mejoría o estabilidad. -Nuevas lesiones: ninguna -Corticoides: dosis estables o en descenso -Estado clínico: Mejoría o estabilidad
Enfermedad Estable	<p>Todos los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Lesiones diana: Descenso de $< 30\%$ o incremento de $< 20\%$ en la suma de los diámetros mayores en relación con NADIR. -Lesiones no diana: mejoría o estabilidad -Nuevas lesiones: ninguna -Corticoides: dosis estables o en descenso Estado clínico: Mejoría o estabilidad
Progresión	<p>Al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Lesiones diana: aumento \geq al 20% de la suma de los diámetros máximos en relación con NADIR. -Lesiones no diana: Progresión inequívoca. -Nuevas lesiones*: sí -Corticoides: No se tienen en cuenta de forma aislada. -Estado clínico: Empeoramiento

Tabla de criterios de la respuesta en pacientes con metástasis cerebrales

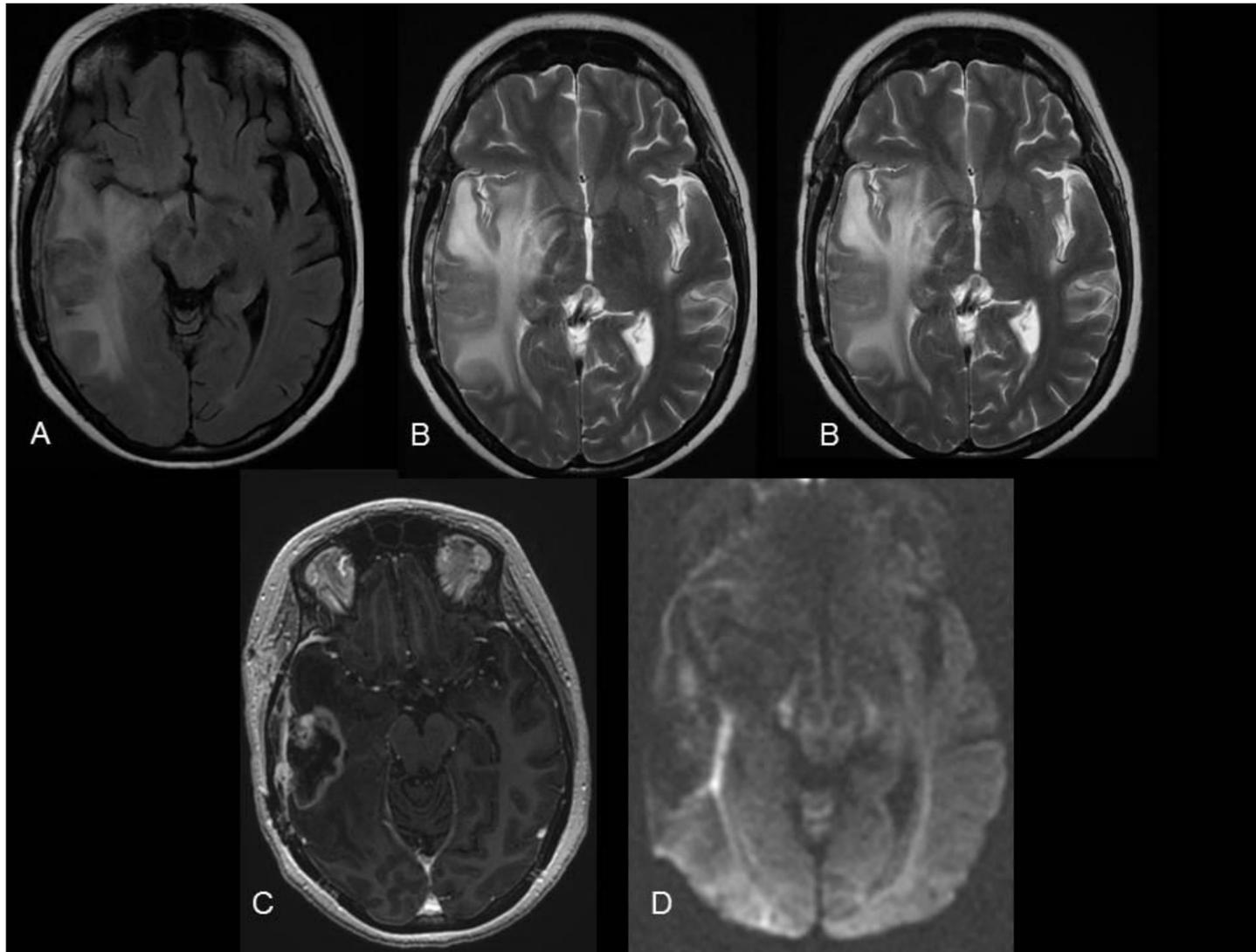
*Las lesiones nuevas son aquellas que no eran visibles en estudios previos y que aparecen en al menos dos proyecciones. En caso de lesiones que generen dudas, por ejemplo por ser de pequeño tamaño, se podrá mantener la terapia y hacer controles para aclarar su naturaleza. En caso de que la nueva lesión se confirme en controles posteriores, la fecha de la progresión se establecerá en el estudio en el que fue inicialmente sospechada. NADIR se corresponde con el estudio en el que se alcanzó la mejor respuesta en ese tratamiento, *best overall response* en la literatura anglosajona.

Las categorías “pseudoprogresión” y “pseudorespuesta” son situaciones especiales en las que la terapia recibida juega un papel crucial en la apariencia por imagen.

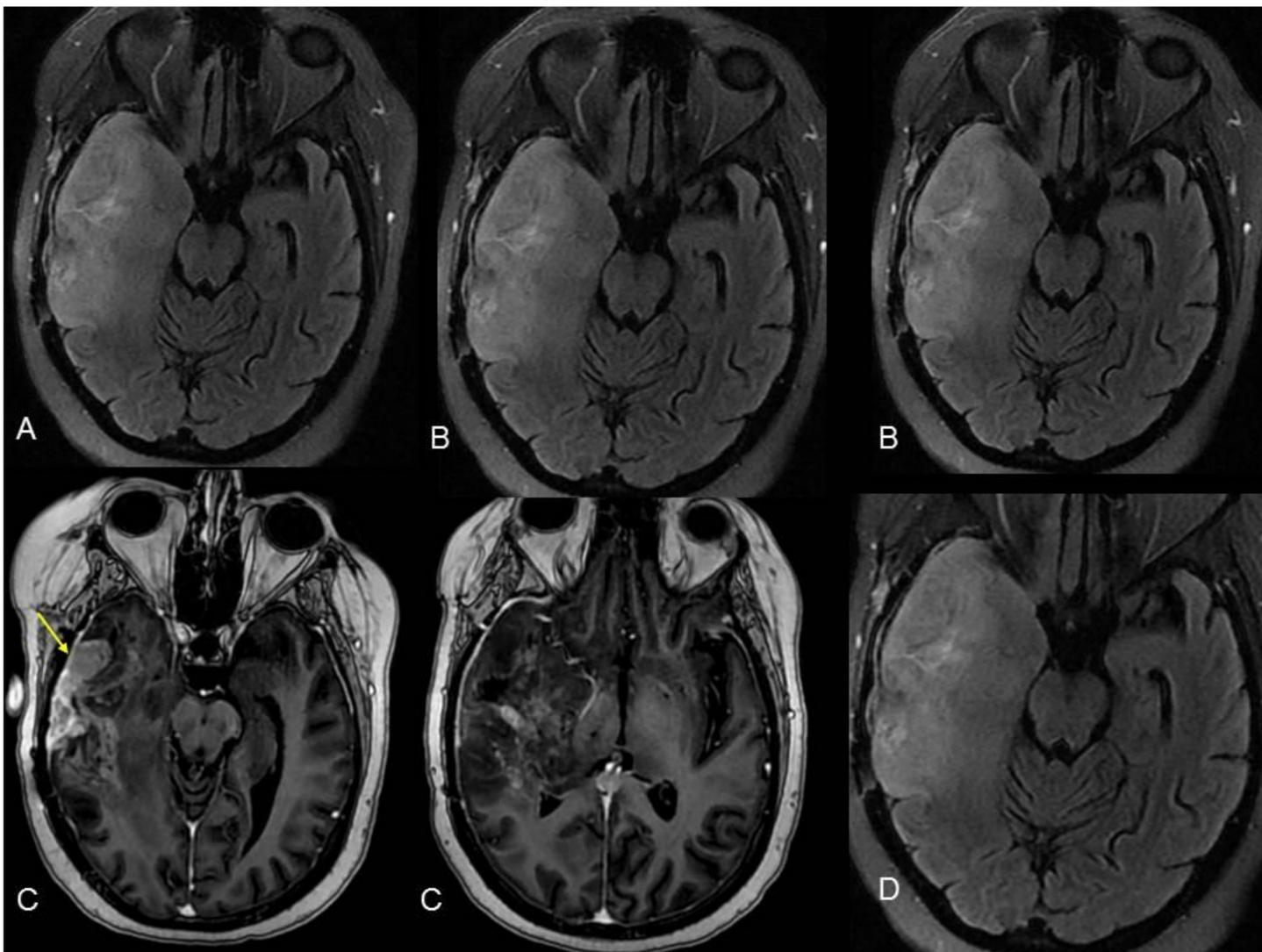
-Pseudoprogresión: aumento del realce tumoral en ausencia de progresión real y que generalmente ocurre tras recibir tratamiento radio-quimioterápico. A la hora de diferenciar ambas posibilidades, el seguimiento y la evaluación clínica son esenciales. En caso de confirmarse la progresión en estudios posteriores, la fecha de progresión será aquella en la que primero se planteó la sospecha. Como alternativa a la biopsia no existen modalidades de imagen que puedan diferenciar ambas situaciones, aunque se ha visto que las secuencias de perfusión parecen aportar información a este respecto. Un metaanálisis (*Abbasi AW et al.*) que utilizó una definición más amplia de pseudoprogresión, incluyendo la estabilidad de la lesión realzante, reportó que la incidencia de pseudoprogresión en los GAG es de hasta el 36%. Además, la pseudoprogresión también se ha descrito en GBG (*van West SE et al.*).



Caso 2: Paciente de 39 años con síndrome de Lynch, que ingresa por crisis comicial . A) RM previa al tratamiento. Lesión cortico-subcortical en el lóbulo temporal derecho, hiperintensa en FLAIR (izquierda) y leve restricción difusa a la difusión (secuencia no incluida en las imágenes), sin realce tras la administración de contraste (derecha). Los hallazgos son sugestivos de tumor glial de bajo grado. En el estudio de perfusión, se apreció un ligero aumento del volumen cerebral en la región lesional.
B) Estudio de RM realizado a las 24-48 de la resección donde se observa un área de hiperseñal FLAIR (izquierda) en los márgenes de la cavidad , en probable relación con edema-infarto postquirúrgico con restricción a la difusión (secuencia no incluida). No se observan claros realces patológicos tras la administración de contraste (derecha).

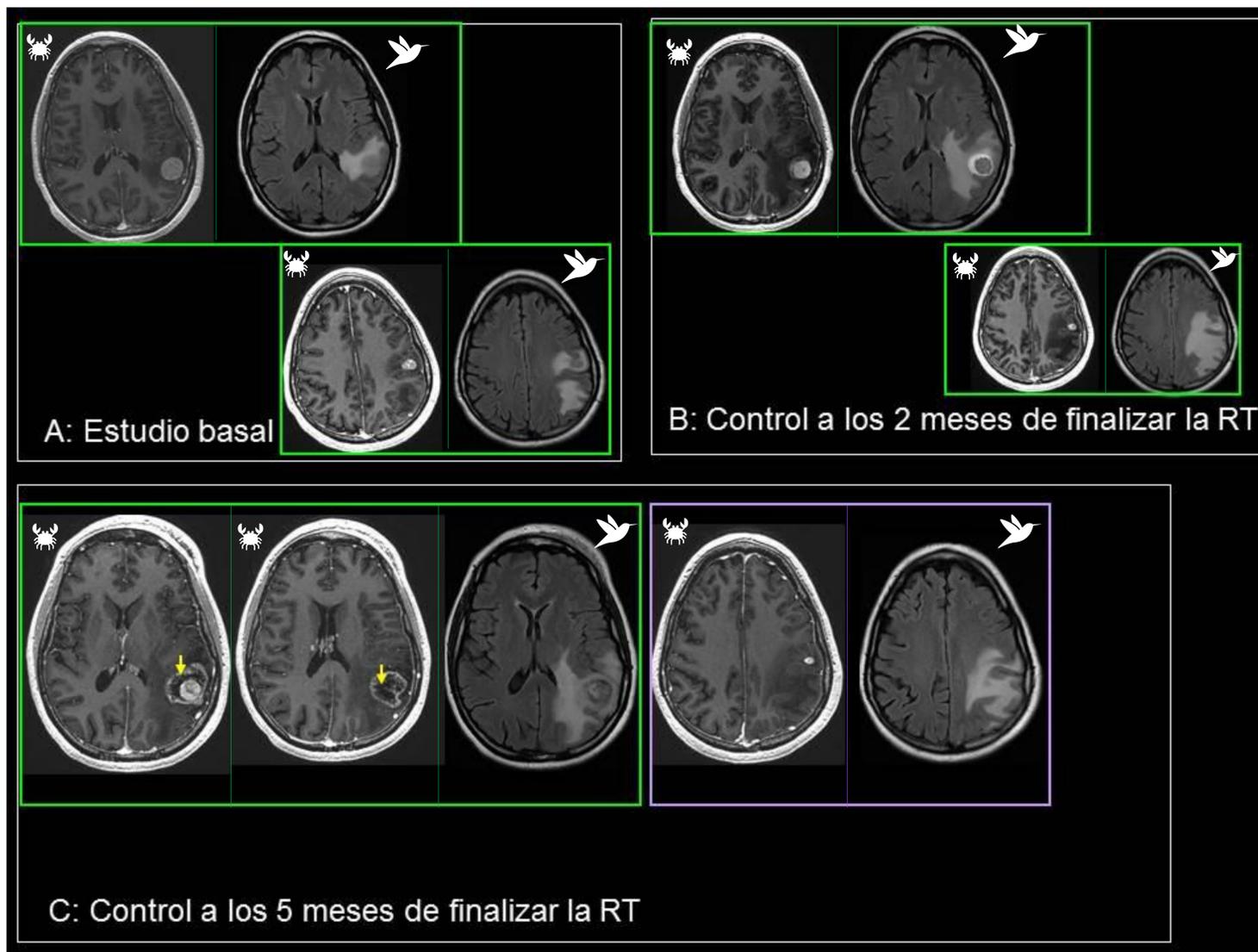


Caso 2 continuación. La paciente recibió RT adyuvante realizándose una nueva RM de control a las tres semanas tras la finalización de la misma. En esta, se observa un aumento de la intensidad de señal en la zona irradiada en las secuencias FLAIR (A) y T2 (B) y de la sustancia blanca circundante temporoparietal derechas, con efecto masa asociado. El estudio post-contraste (C) muestra un realce periférico e irregular, que restringe en la difusión (D). Dado que habían pasado menos de 12 semanas desde el fin de la radioterapia, se categorizó como pseudoprogresión vs progresión.



Caso 2 continuación. En el control por RM a los 4 meses del fin de la radioterapia, se aprecia una extensa lesión infiltrante que afecta de forma difusa a la corteza y sustancia blanca temporo-fronto-parietal derecha y se extiende a regiones profundas (A y B). El patrón de realce (C) es muy heterogéneo y se encuentra centrado en la región insular y temporal, con algunas zonas de realce pseudonodular en la duramadre adyacente (flecha amarilla).

En la secuencia de DWI (D), se observa una hiperintensidad asimétrica respecto al contralateral. Estudio de perfusión con aumento del volumen cerebral sanguíneo relativo del área afecta (secuencia no mostrada). Los hallazgos confirman la progresión, cuya fecha se establecerá en el primer estudio en que se sospechó.

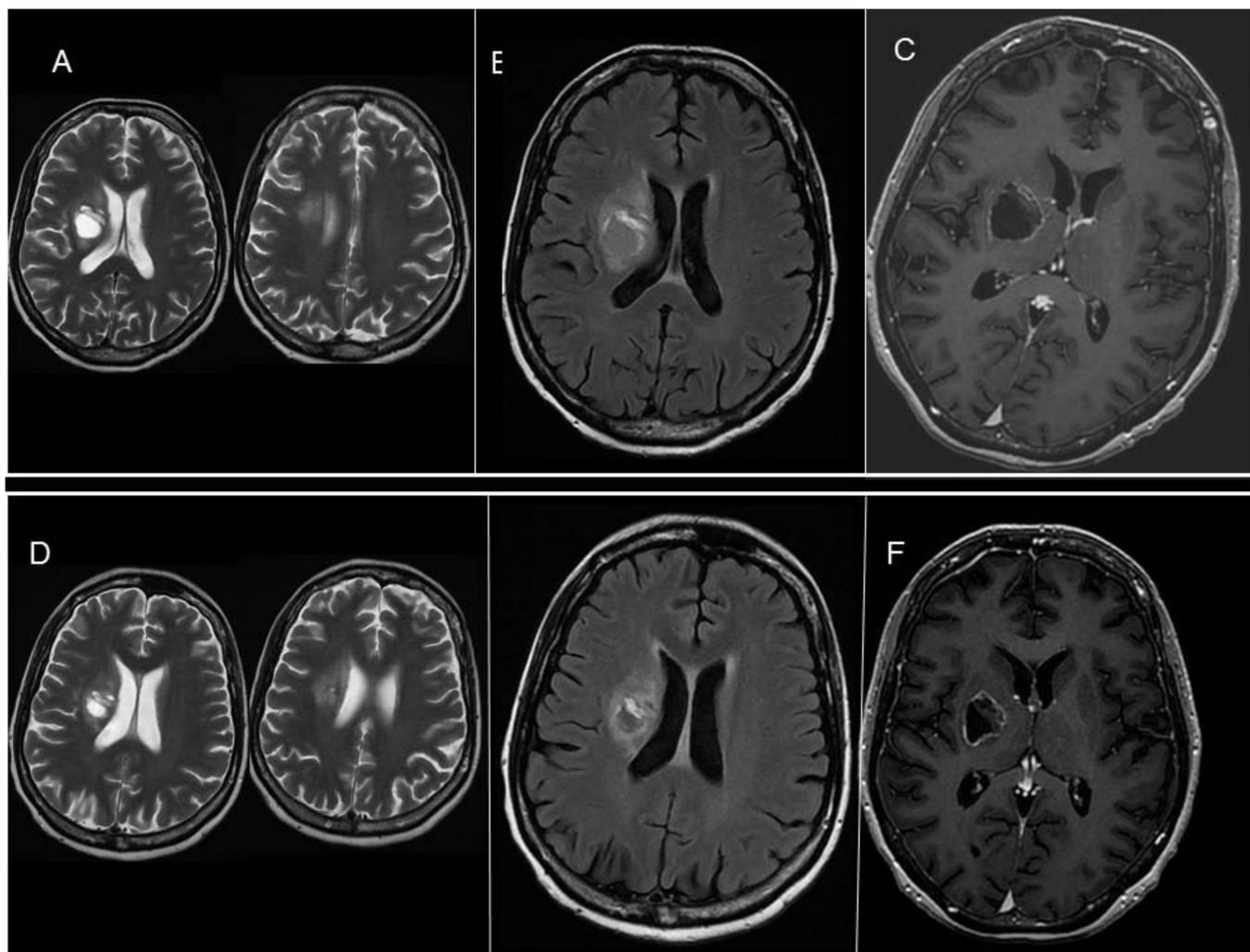


Caso 3: Paciente con melanoma metastático en tratamiento con inmunoterapia. Respuesta completa de la enfermedad metastásica a nivel sistémico y recaída cerebral con múltiples lesiones en ambos hemisferios. Las dos lesiones de mayor tamaño, temporal y frontal izquierdas, son las únicas medibles (2,1 cm y 1,4 cm) en el estudio basal (A). La paciente recibió tratamiento radioterápico en varias de ellas.

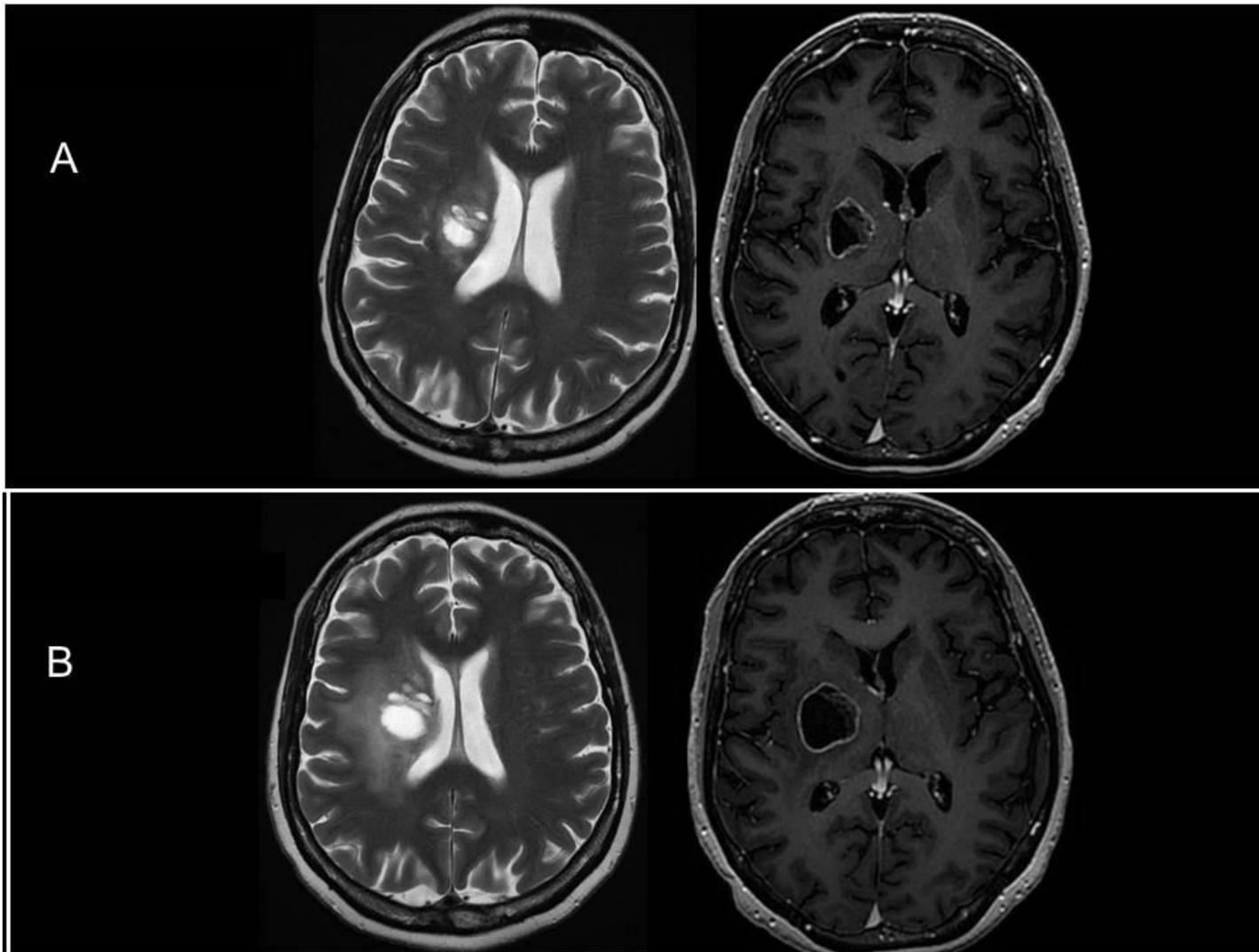
B: Control a los dos meses con disminución de las lesiones realzantes medibles (1,7 y 1,2 cm) de menos del 30% y aumento del edema vasogénico asociado a las mismas (enfermedad no medible). El estudio de difusión demostró la presencia de una difusión restringida limitada a la periferia de la lesión temporal, siendo previamente difusa y que coincidía con un descenso del volumen sanguíneo cerebral (secuencias no incluidas). El resto de lesiones no medibles redujeron su tamaño ligeramente o se mantuvieron estables. Los hallazgos se describieron como pseudoprogresión vs progresión, por el aumento de la enfermedad no medible en las lesiones tratadas.

C: Nuevo control a los 5 meses de finalizar la radioterapia donde se aprecia una disminución del componente sólido realzante de la lesión temporal izquierda (1,5 cm) de menos del 30% respecto al basal, pasando la frontal ipsilateral a medir menos de 1 cm (enfermedad no medible). Aparición de un área periférica de apariencia pseudoquistica y aspecto necrótico en la lesión temporal, muy sugestiva de radionecrosis (flecha). Realce anular y heterogéneo alrededor de este área y edema vasogénico circundante sin cambios. Aunque las lesiones tratadas cumplían criterios de enfermedad estable, la aparición de nuevas lesiones intracraneales (no incluidas en las imágenes) hizo que se caracterizase como progresión tumoral. Cuadros verdes: enfermedad medible; Cuadro morado: enfermedad no medible; Cangrejo: secuencia T1post-contraste. Colibrí: secuencia T2 FLAIR.

-Pseudorespuesta: con la aparición de las terapias antiangiogénicas, los cambios en el tamaño de la lesión realzante podrían ser secundarios a alteraciones de la permeabilidad vascular y no a una reducción real del tamaño del tumor. Para evitar malinterpretar este cambio como una respuesta a la terapia, los criterios RANO requieren que las respuestas en estos pacientes, deben de confirmarse con una nueva RM a las 4 semanas. La utilización de terapia antiangiogénica también añade la posibilidad de que exista progresión tumoral del componente no realzante. Se ha observado como en el 40% de los pacientes tratados con Bevacizumab, a pesar de que la enfermedad realzante parecía estable, existía progresión de la porción no realzante del tumor observada en las secuencias T2/FLAIR. La enfermedad no realzante también supone un problema en pacientes con tratamiento inmunoterápico, pues estos agentes son propensos a aumentar el edema peritumoral por fenómenos inflamatorios, lo cual no se puede diferenciar fácilmente de progresión real.

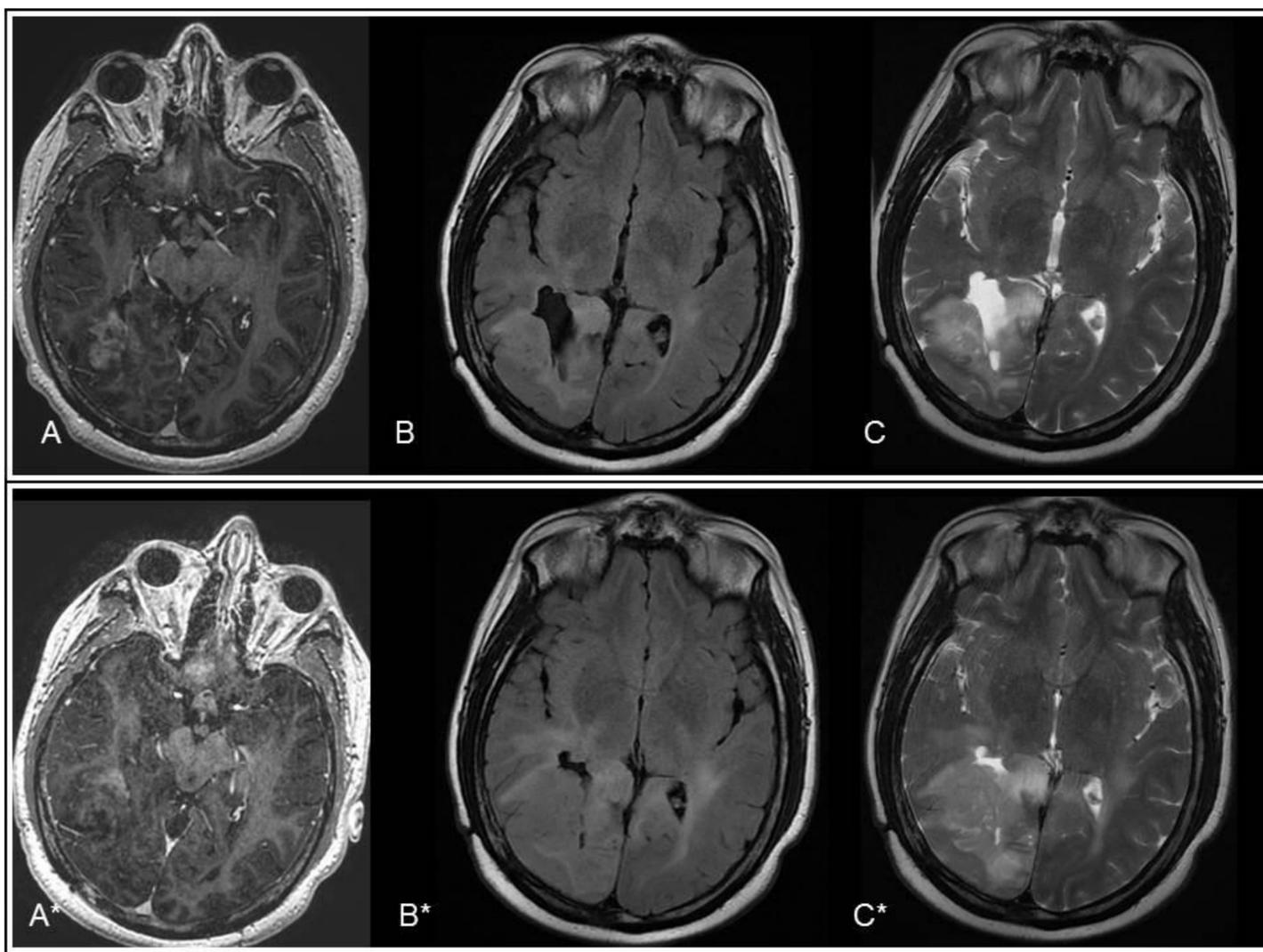


Caso 4: Paciente con glioma de alto grado irreseccable en ganglios basales derechos que recibió radioterapia, y en tratamiento con temozolamida y bevacicumab. Imágenes de RM potenciadas en T2 (A y D), FLAIR (B y E) y T1 postcontraste (C y F). Control al mes de la radioterapia con enfermedad estable (A, B y C). El estudio a las 8 semanas de finalizar la terapia con bevacicumab en (D, E y F) que muestra la lesión tumoral conocida en la corona radiada, tálamo y brazo posterior de la cápsula interna derecha de tamaño discretamente menor a la resonancia previa, fundamentalmente por leve disminución del componente quístico/necrótico. Realce fino periférico estable (F). La hiperintensidad en T2 del parénquima que rodea globalmente estas lesiones desde corona radiada hasta mesencéfalo-protuberancia ha disminuido ligeramente respecto al estudio previo. Los hallazgos se interpretaron preliminarmente como enfermedad estable, por un ligero descenso de la enfermedad no medible.



Caso 4 continuación. Imágenes de RM con secuencias FLAIR a la izquierda y T1 postcontraste a la derecha. Mismo paciente en el que se le realiza RM de control a los dos meses (B), con un aumento de tamaño de la lesión necrótica del 26%. Aunque el realce era similar al estudio previo (A), se observa un aumento significativo de la hiperseñal en las secuencias en T2 de la sustancia blanca que rodea la lesión.

No se aprecian lesiones de nueva aparición. El aumento evidente de la enfermedad no medible, hizo que se clasificara como progresión tumoral.



Caso 5: Paciente con glioma de alto grado tratado con cirugía y radioterapia. Actualmente en tratamiento con bevacizumab. En el control previo (arriba) se aprecia una lesión con realce heterogéneo (A) adyacente a la cavidad quística postquirúrgica con hiperseñal FLAIR y T2 (B y C respectivamente) alrededor de la lesión. El control a los 3 meses (abajo) muestra una progresión de la enfermedad no realzante, con un incremento de la extensión en la hiperintensidad perilesional en FLAIR y T2 (B* y C* respectivamente) y del efecto masa asociado a esta en surcos y en la propia cavidad quística que ha disminuido de tamaño respecto al previo. Es de resaltar que el componente realzante de la lesión (A*) se mantenía estable o incluso había disminuido ligeramente. Hallazgos probablemente justificados por la alteración de la permeabilidad vascular derivada del tratamiento con un fármaco antiangiogénico. Los hallazgos son compatibles con progresión, por aumento evidente de la enfermedad no realzante.

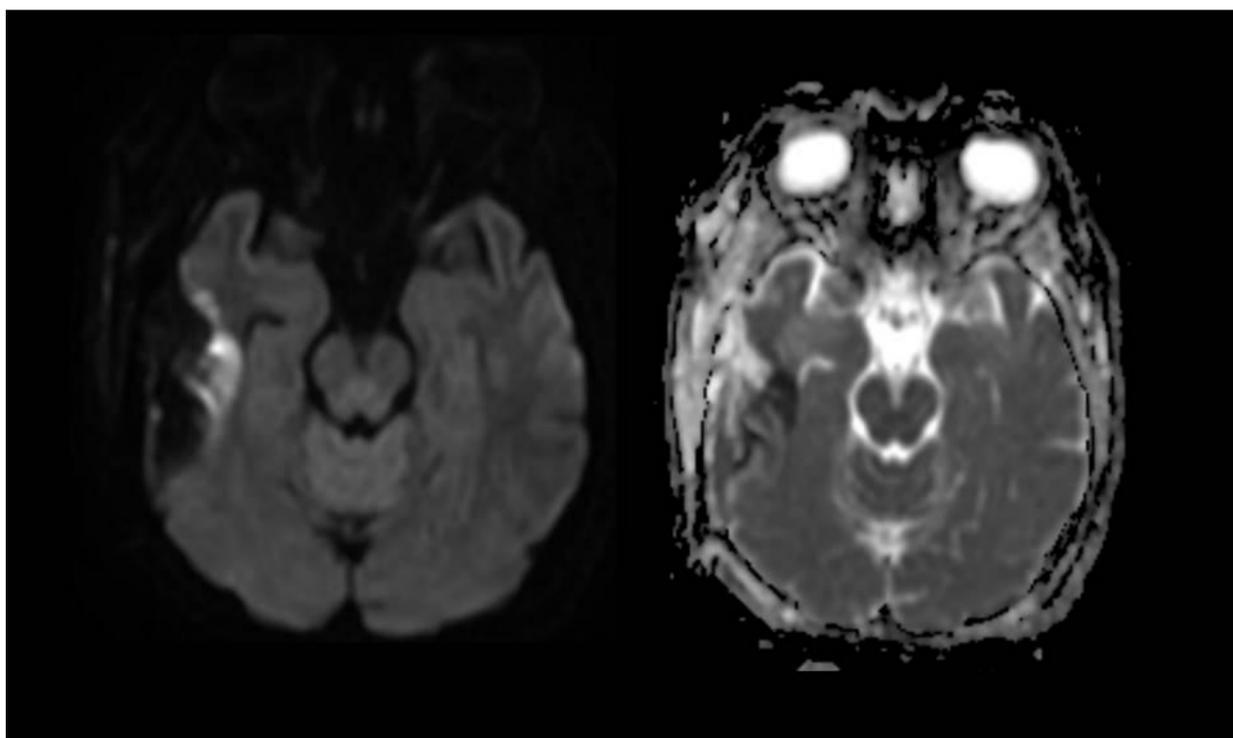
Aspectos específicos en función de la lesión tratada

CRITERIOS RANO GAG

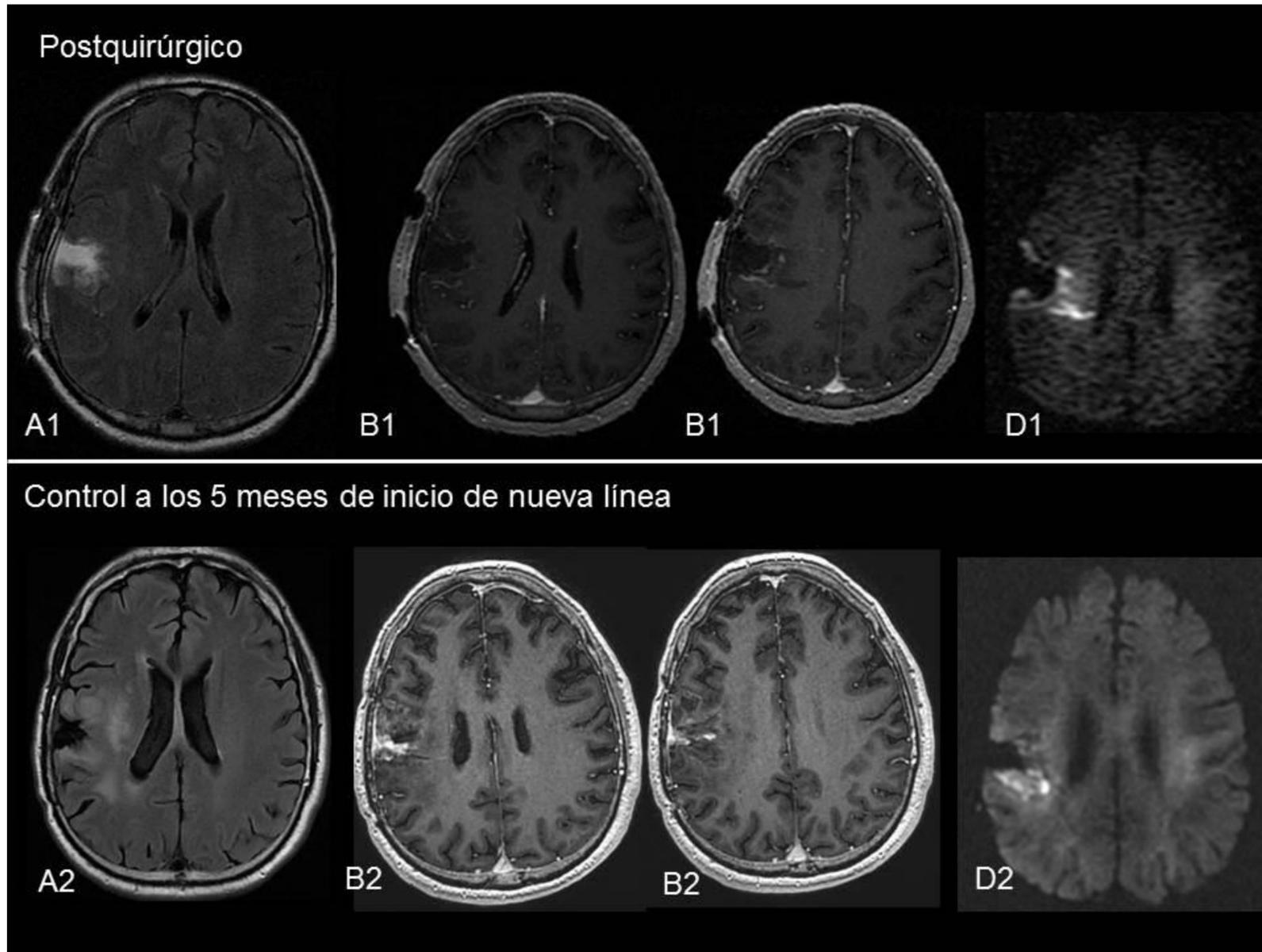
-Necesidad de estudio basal en las primeras 48h tras la resección quirúrgica para evaluar la extensión de cualquier lesión residual:

La RM difusión puede detectar edema citotóxico en los márgenes de la resección lo que se considera normal en el contexto de un postoperatorio. Al igual que tras un infarto, la mayoría de estas áreas de restricción pueden realzar más allá de las 48 horas en relación con la presencia de tejido de granulación. Es posible diferenciar el tejido de granulación normal y la presencia de tumor residual en los márgenes de la lesión, si la imagen se obtiene en las primeras 48 horas tras la intervención. De lo contrario, si se adquiere después de esas 48 horas, el realce tumoral puede ser malinterpretado como tumor residual y sesgar la evaluación posterior de la recurrencia tumoral. La secuencia de DWI en el control postoperatorio inmediato permitirá saber si la aparición de áreas de realce en los estudios sucesivos, son debidas a las secuelas de isquemia en el lecho de la cirugía o una recurrencia.

-El tiempo transcurrido desde la radioterapia también debe de tenerse en cuenta a la hora de evaluar estos pacientes. Los criterios RANO sugieren que en los 3 meses después de recibir la quimio-radioterapia, la presencia de un aumento del realce no debería de definir el diagnóstico de progresión. Existen excepciones a este criterio como son: la aparición de nuevas áreas de realce fuera de área irradiada, o si existe confirmación histológica inequívoca de tumor. Dada la dificultad a la hora de diferenciar pseudoprogresión de progresión algunos equipos sugieren que se utilice la primera RM postradioterapia como estudio basal en lugar de utilizar la primera RM postquirúrgica.

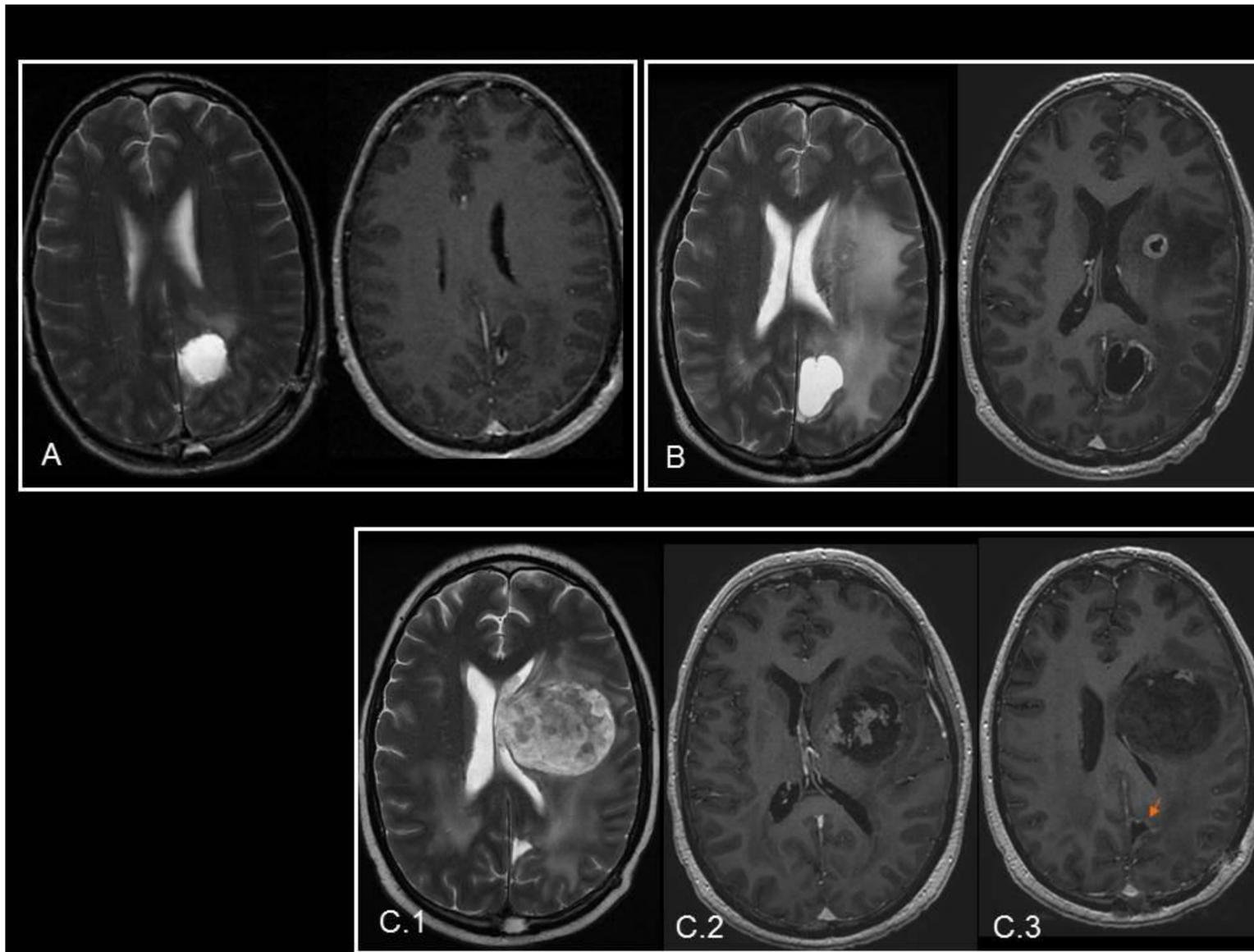


Caso 6: Foco de restricción a la difusión y caída de señal en mapas ADC en el control postquirúrgico, en relación con infarto postquirúrgico adyacente al lecho de la resección



Caso 7: Paciente de 54 años diagnosticado de GB frontoparietal grado IV IDH-*wild type*. Progresión tras la quimiorradioterapia, por lo que se inició tratamiento con bevacicumab. RM a los 5 meses de inicio del tratamiento con bevacicumab (imágenes de abajo). Comparamos con el estudio en el que se hizo el diagnóstico de progresión (imágenes de arriba).

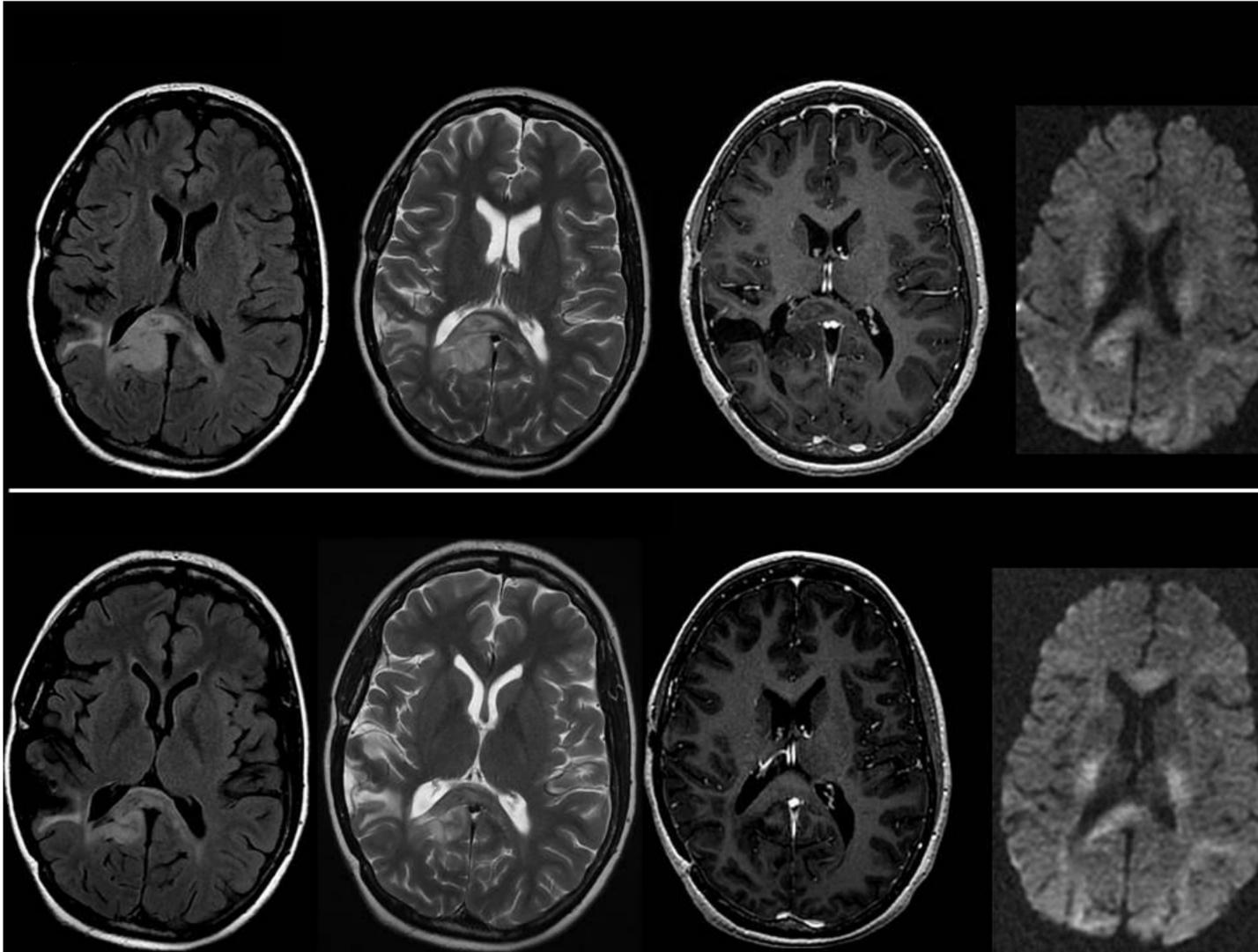
El control actual (imágenes de abajo) muestra una disminución del componente quístico del lecho quirúrgico en la secuencia FLAIR (A2). Persistencia del realce lineal en la periferia de la cavidad (B2), que en el estudio actual es más grosero en su vertiente caudal y anterior y coincide con focos de restricción a la difusión (D2). Además, se aprecia un aumento de la hiperintensidad de sustancia blanca profunda adyacente al área tratada (A2). Los hallazgos sugieren un aumento de la enfermedad no medible (realzante y no realzante), sin aparición de nuevas lesiones. Los hallazgos son compatibles con progresión.



Caso 8: Paciente de 39 años con GB tratado con cirugía, radioterapia y quimioterapia. Estudio postquirúrgico a las 48 horas (A), a la izquierda secuencia T2 y a la derecha T1 postcontraste. Cavity postquirúrgica parietal izquierda con persistencia de áreas de realce periférico lineal e hiperintensidad perilesional en T2.

Control al año (B). Secuencia T2 (izquierda) y T1 con contraste (derecha). Aumento de la cavidad quística localizada en el lóbulo parietal izquierdo con realce periférico, grueso e irregular. Aparición de una afectación difusa de la sustancia blanca frontoparietal izquierda que produce efecto masa sobre las circunvoluciones de ese hemisferio. Lesión frontal de nueva aparición en la corona radiada izquierda, con componente quístico/necrótico y realce de la porción sólida. Se realiza el diagnóstico de progresión tumoral y se inicia tratamiento con un antiangiogénico (Bevacicumab).

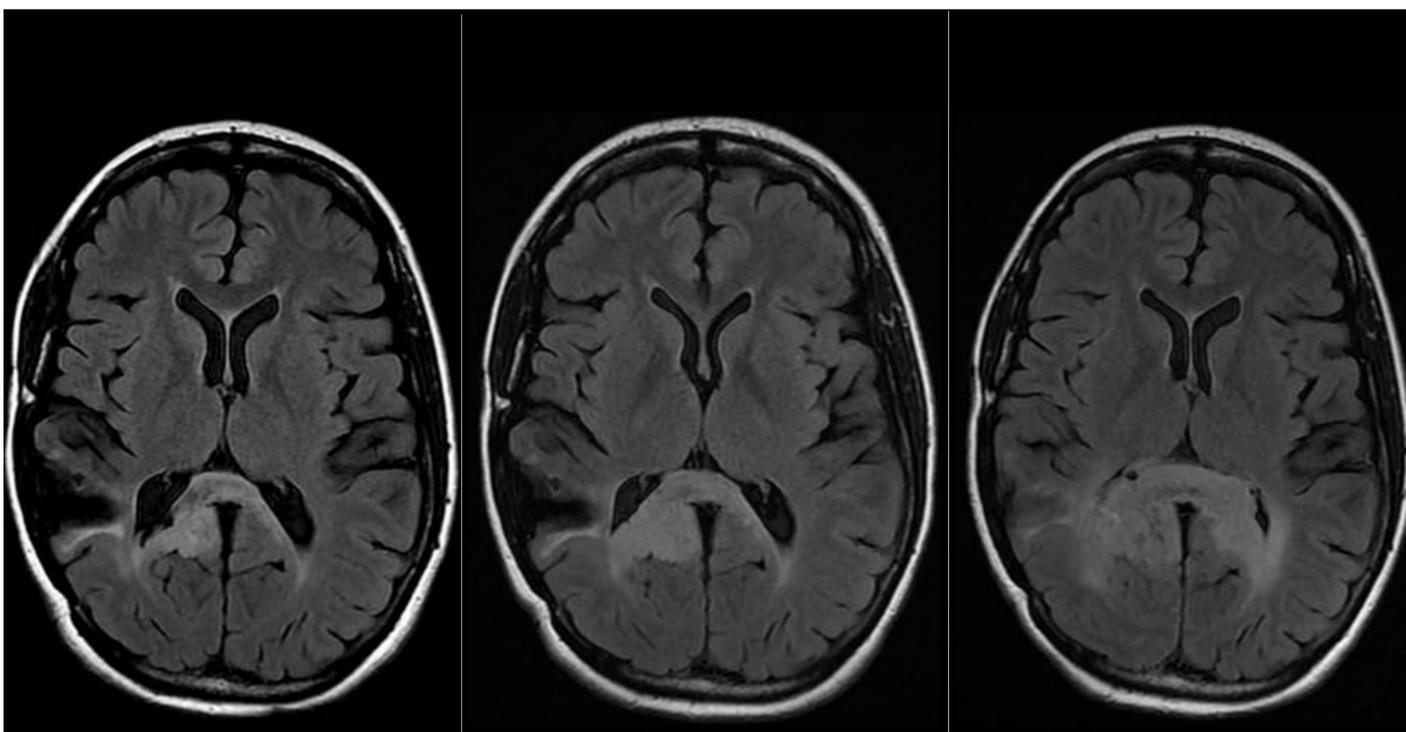
Control a los 3 meses (C) con secuencias T2 (C.1) y T1 post-contraste (C.2 y C.3). Para determinar la categoría de respuesta, comparamos con el estudio basal, es decir, el estudio previo al inicio del tratamiento con Bevacicumab (B). Aumento de más del 25% de la lesión en corona radiada izquierda (C.1) que realza de forma heterogénea (C.2 y C.3). La cavidad quística residual parietal izquierda ha perdido el componente quístico casi por completo, persistiendo la porción sólida realzante (flecha roja). Los hallazgos compatibles con progresión.



Caso 9: Paciente con astrocitoma anaplásico grado III temporal derecho. Cirugía, quimio y radioterapia adyuvante. Actualmente en tratamiento con bevacicumab por progresión. Se realiza RM de control (imágenes de arriba) donde se observa progresión. Se inicia nueva línea de tratamiento con fotemustina.

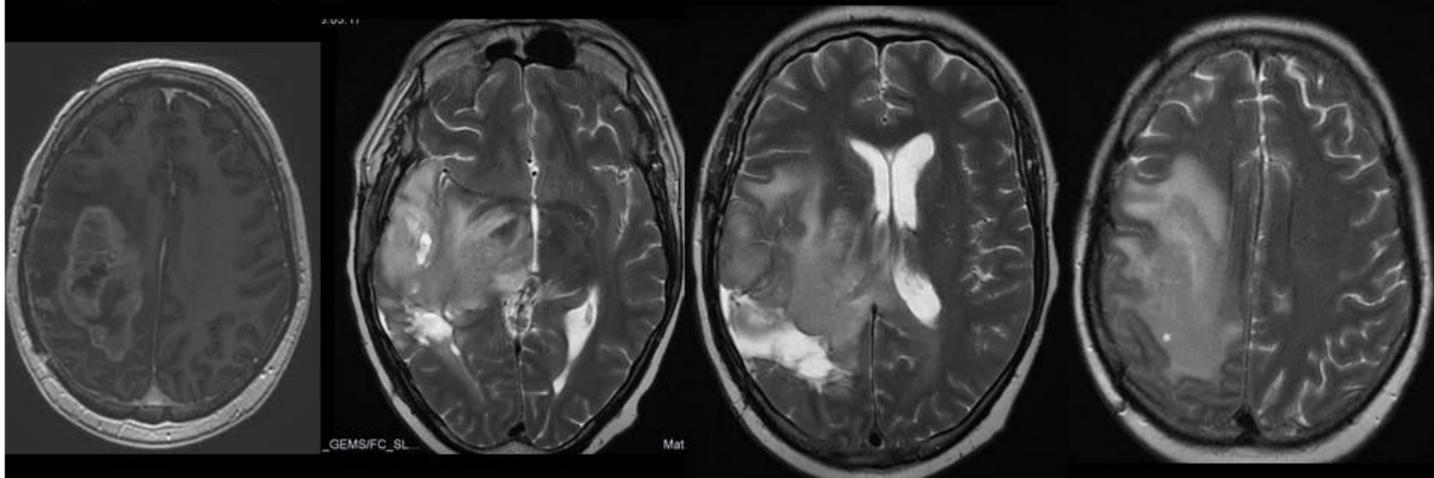
RM de control a los 3 meses (imágenes de abajo) que se comparó con el estudio en el que se identificó la progresión antes de comenzar con el nuevo tratamiento (imágenes de arriba).

Disminución de la hiperintensidad de señal en cíngulo posterior, cuerpo calloso y lóbulo temporal medial. Desaparición del foco de realce en el esplenio del cuerpo calloso presente en el control previo. Hallazgos compatibles con enfermedad estable.

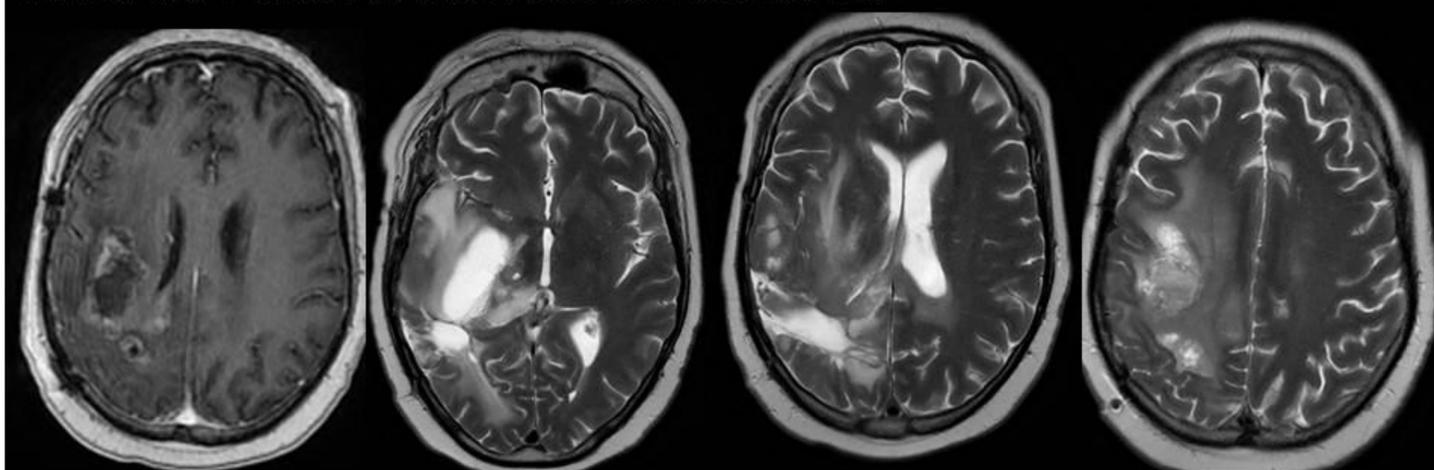


Caso 9 continuación: Controles posteriores de RM cada 3 meses donde se aprecia una progresión lenta de la enfermedad no medible.

Diagnóstico de progresión



Control tras 4 meses de tratamiento con Bevacicumab



Caso 10: Paciente con GB *wild type* derecho con resección subtotal, que presenta deterioro clínico brusco por progresión tumoral. Se inicia tratamiento con bevacicumab.

En la RM de control a los 4 meses se observa una pérdida del componente realzante de la lesión frontoparietal derecha, que se ha fragmentado en el estudio actual, persistiendo un componente predominantemente no realzante. La masa presenta áreas de mayor tamaño de degeneración quístico necrótica con persistencia de áreas heterogéneas y periféricas que restringen en la parte más craneal de la lesión.

Persiste el aumento de señal en T2 y FLAIR por edema vasogénico circundante a la lesión, que ha aumentado en el lóbulo temporal y occipital derechos. Los hallazgos son compatibles con progresión por un aumento de la enfermedad no realzante (enfermedad no medible).

CRITERIOS RANO PARA GBG

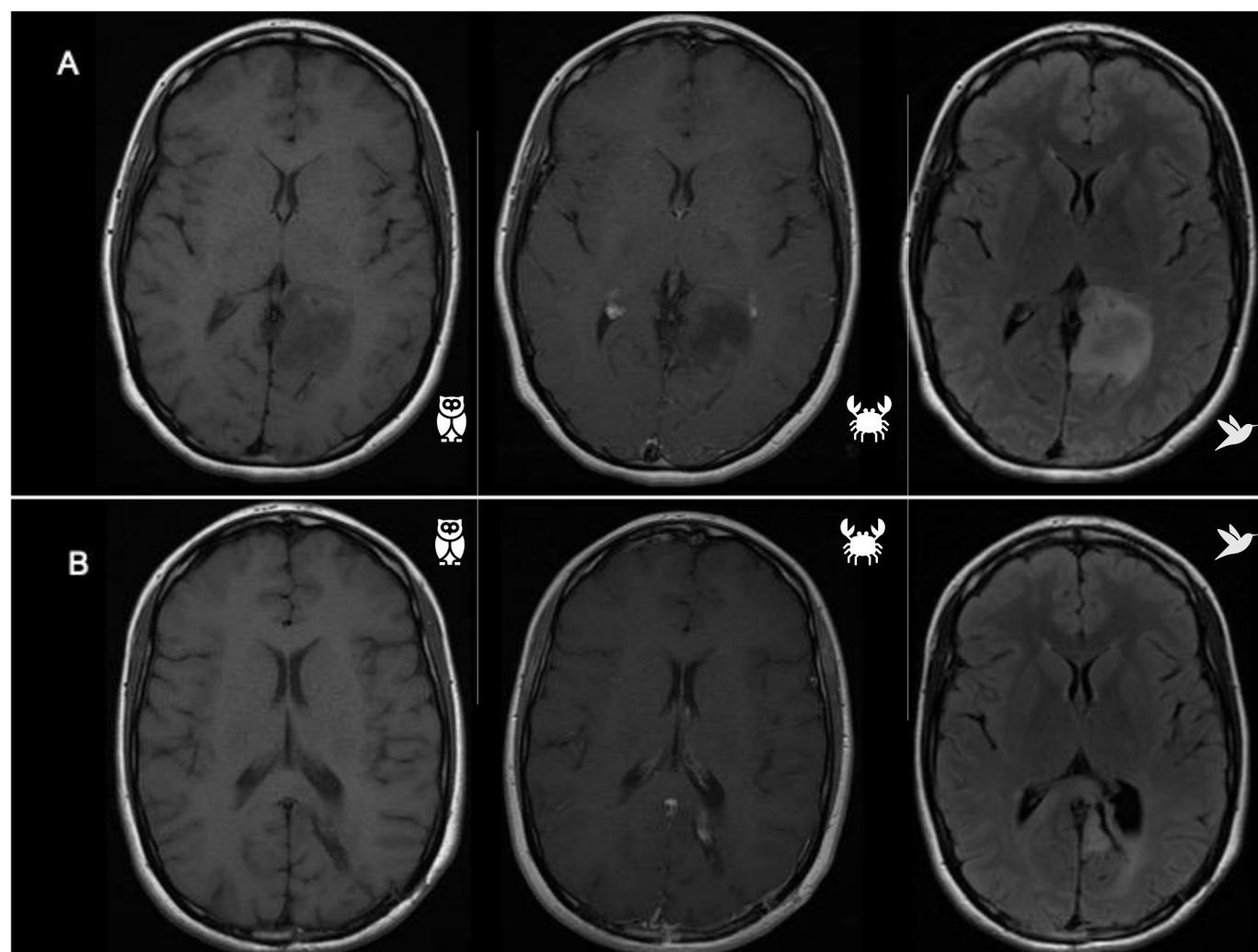
El término gliomas de bajo grado se utiliza generalmente para referirse a los dos tipos más frecuentes, el astrocitoma difuso y el oligodendroglioma difuso.

Los gliomas de bajo grado se clasifican actualmente en base a criterios histológicos y moleculares. Estos se han considerado tumores de lento crecimiento y con características radiológicas distintas a GAG. Clásicamente el realce es mínimo o ausente, suelen ser lesiones hiperintensas en las secuencias T2/FLAIR con márgenes mal definidos. Los criterios RANO utilizan los cambios porcentuales en la señal T2/FLAIR en lugar del realce, para determinar la respuesta al tratamiento. Además, dado que la respuesta con un descenso de más del 50% en el área de la lesión es poco común se introdujo una nueva categoría de respuesta. La "respuesta menor" supone un descenso del área de >25% pero <50%. Al igual que los criterios RANO para GAG, se tiene en cuenta el estado clínico del paciente y la toma de corticoides a la hora de evaluar la respuesta.

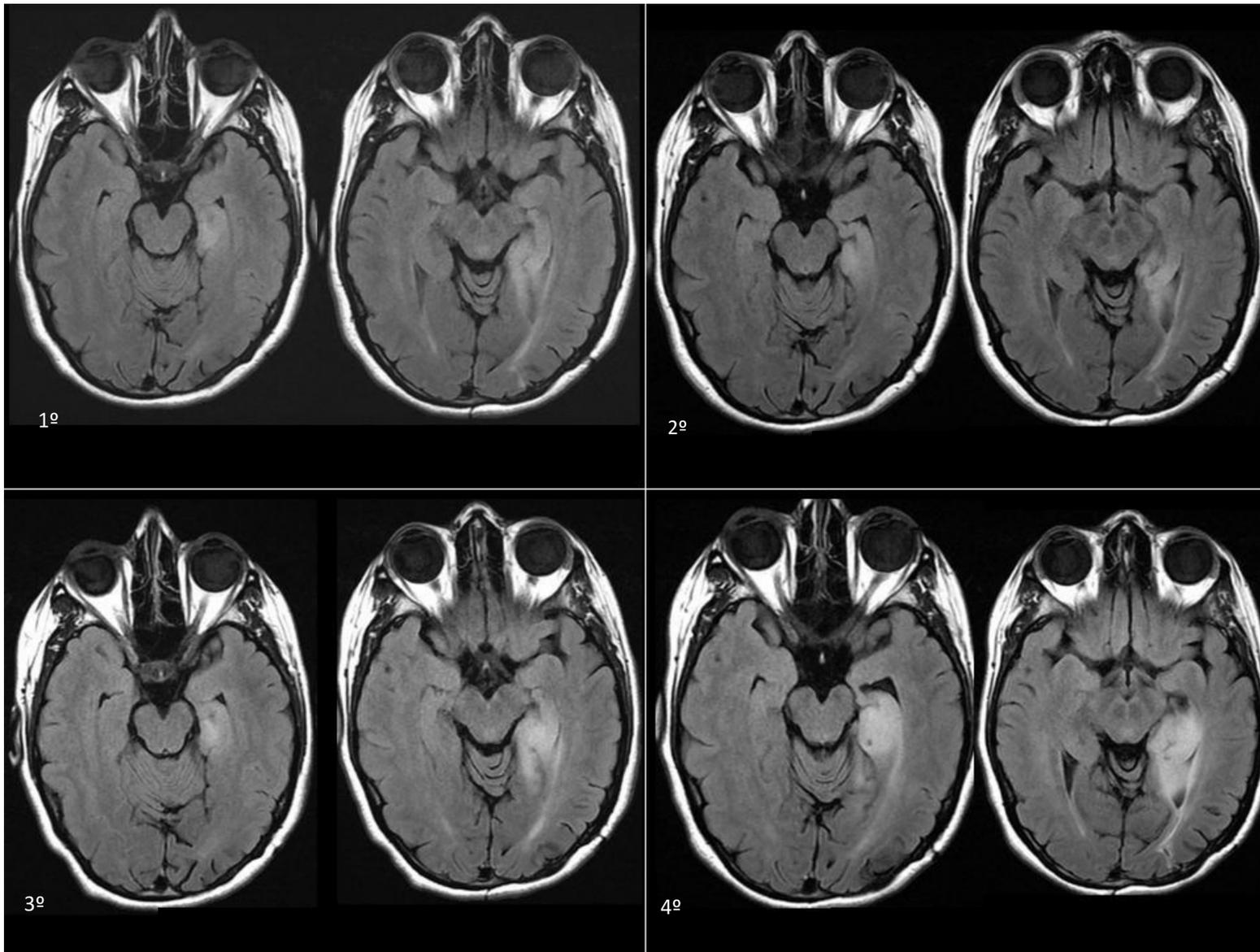
La principal dificultad a la hora de evaluar la respuesta de los GBG es la realización de las medidas. Existen autores que proponen la utilización del volumen de la lesión por su aparente mayor precisión a la hora de analizar cambios en su crecimiento en controles sucesivos.

-Significado de las lesiones hiperintensas en T2/FLAIR:

La correlación anatómo-patológica parece apuntar a que esta hiperintensidad se traduce en edema vasogénico e infiltración tumoral, sin embargo, tras recibir un tratamiento (cirugía, radioterapia o quimioterapia), los efectos inflamatorios podrían ser los responsables del cambio en la intensidad de señal del parénquima sin que exista infiltración tumoral asociada. El signo más distintivo de infiltración neoplásica es la pérdida de la diferenciación de la sustancia blanca con la sustancia gris y el aumento del efecto masa. Cuando existen dudas a la hora de evaluar la pérdida de la diferenciación sustancia gris-sustancia blanca se deben de revisar las imágenes de T2 en lugar de FLAIR donde el contraste entre ambas estructuras es más evidente. Por lo tanto, los principales criterios de progresión en GBG son la aparición de áreas de realce en una lesión previamente no realzante y, el aumento de la hiperintensidad T2/FLAIR.



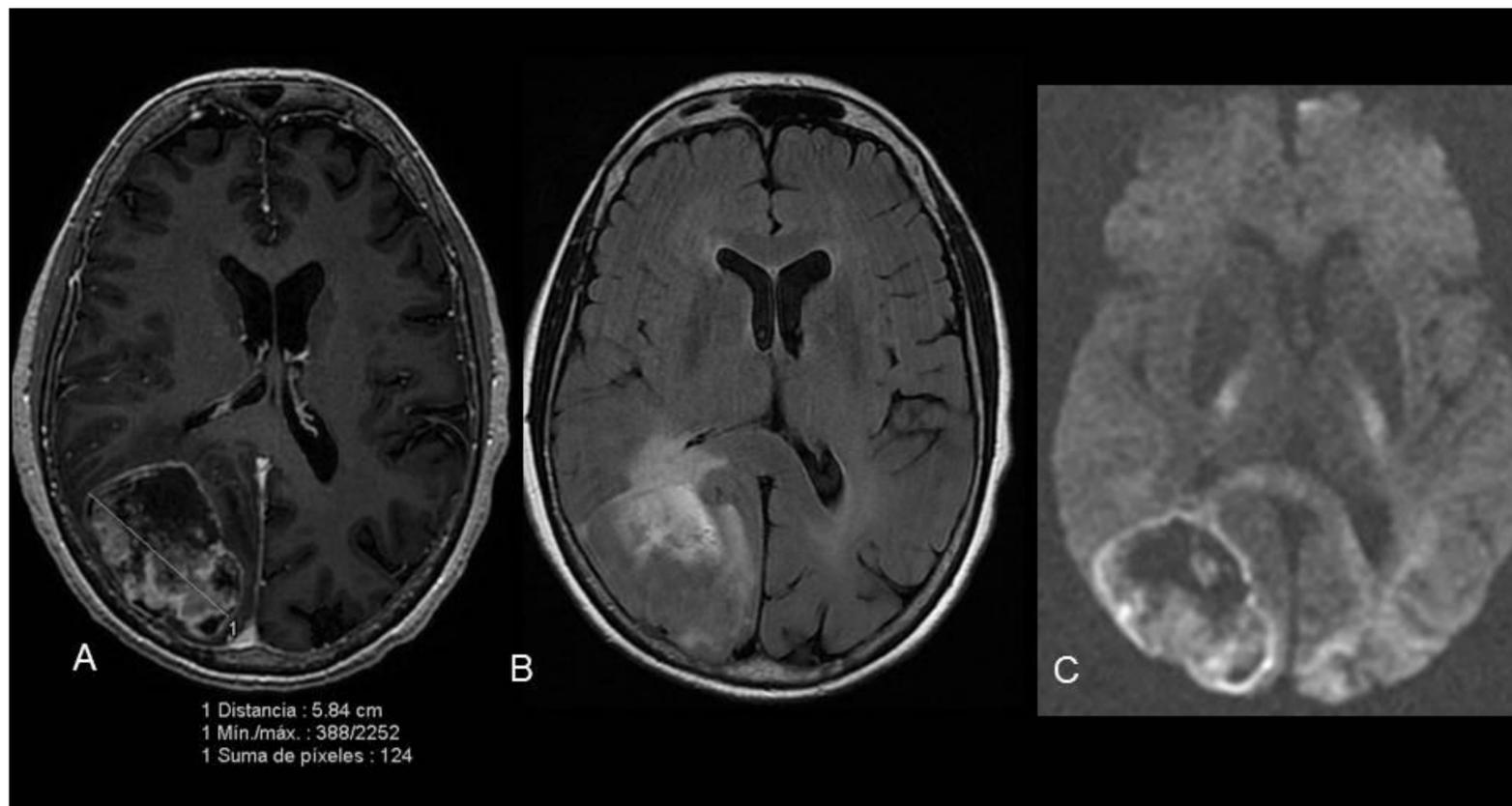
Caso 11: Glioma de bajo grado en la circunvolución del cíngulo posterior. A) Estudio al diagnóstico. B) Estudio a los 3 meses de la cirugía cumpliendo criterios de respuesta parcial por la persistencia de una hiperintensidad FLAIR residual en el lecho quirúrgico. Estructura de apariencia vascular en el lecho de la resección, visible en la secuencia con contraste. Búho: Secuencia T1 sin contraste. Cangrejo: Secuencia T1 post-contraste iv. Colibrí: Secuencia T2 FLAIR.



Caso 11 continuación: El paciente recibió quimioterapia adyuvante con criterios de estabilidad radiológica durante años. A los 9 años de la resección, los controles sucesivos (1º, 2º, 3º y 4º) ponen de manifiesto un crecimiento progresivo de la lesión en las secuencias FLAIR, con aumento del efecto masa sobre el asta temporal izquierda. Alcanzando finalmente criterios de progresión por la enfermedad no medible.

CRITERIOS RANO PARA METÁSTASIS

Los criterios de respuesta propuestos por RANO working group para metástasis cerebrales se obtuvieron a partir de los aplicados a los GAG y los criterios RECIST. La medida que se requiere es única, ya que las metástasis suelen ser más redondeadas respecto a los primarios. Como en RECIST, se considera progresión un aumento del 20% o más en la suma de las medidas lineales comparando con las medidas de las lesiones en el estudio basal o en el estudio en el que se objetivase la mejor respuesta alcanzada hasta ese momento. La respuesta parcial, se define como la reducción de la suma de medidas lineales del 30% o más comparado con el basal. Según los criterios RANO, el cerebro se debe de considerar un compartimento estanco, por lo que la carga de enfermedad a nivel sistémico e intracraneal se deben de evaluar de forma separada. Los RANO working group proponen la utilización de la RM perfusión, espectroscopia y la PET, para evaluar la respuesta de estas lesiones a terapias locales.



Caso 12: Paciente con cáncer de endometrio y metástasis cardíaca. Lesión parieto-occipital derecha compatible con metástasis cerebral única. La lesión asocia realce heterogéneo y edema vasogénico en el parénquima circundante. La carga tumoral basal, que se utilizará para determinar la respuesta al tratamiento en los controles posteriores, será la suma de los diámetros máximos de las lesiones medibles (≥ 1 cm), que en este caso se corresponde con el diámetro máximo de la lesión que aparece en A. A: Secuencia potenciada en T1 postcontraste iv ; B: Secuencia potenciada en T2 FLAIR; C: Difusión $b=3000$.

Conclusión:

La aplicación correcta de los criterios RANO en la evaluación de la respuesta de neoplasias primarias y secundarias cerebrales es indispensable para el neuroradiólogo, ya que, junto con los parámetros clínicos y terapias adyuvantes, será determinante para continuar con esa línea de tratamiento.

Bibliografía

1. Contreras L E. Epidemiología de tumores cerebrales. Revista Médica Clínica Las Condes. 2017; 28(3): 332-38.
2. Quinn T Ostrom, Gino Cioffi, Kristin Waite, Carol Kruchko, Jill S Barnholtz-Sloan, CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018, Neuro-Oncology, Volume 23, Supplement 3, October 2021. doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab200>
3. Chukwueke UN, Wen PY. Use of the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria in clinical trials and clinical practice. CNS oncology. 2019 Mar 1;8(1):CNS28.
4. Abbasi AW, Westerlaan HE, Holtman GA, Aden KM, van Laar PJ, van der Hoorn A. Incidence of Tumour Progression and Pseudoprogression in High-Grade Gliomas: a Systematic Review and Meta-Analysis. Clinical Neuroradiology. 2018 Sep 1;28(3):401–11.
5. van West SE, de Bruin HG, van de Langerijt B, Swaak-Kragten AT, van den Bent MJ, Taal W. Incidence of pseudoprogression in low-grade gliomas treated with radiotherapy. Vol. 19, Neuro-Oncology. Oxford University Press; 2017. p. 719–25.
6. 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. Vol. 41, American Journal of Neuroradiology. American Society of Neuroradiology; 2020. p. 10–20.