

Revisión actualizada de los criterios de evaluación de respuesta en tumores cerebrales tras el tratamiento.

Antonio Sánchez Torrente, Maria del Mar Torrecillas Cabrera, Gonzalo Rodriguez Madroñal, Diego Andrés Gaitán Nievas

Hospital Clínico Universitario San Cecilio
Granada

INTRODUCCIÓN

- El tratamiento de los tumores cerebrales ha estado limitado durante décadas a la resección quirúrgica hasta la introducción de la radioterapia en la década de los 80. Durante los últimos años, la quimioterapia también ha demostrado ser efectiva y los nuevos agentes biológicos están generando elevadas expectativas
- Estas terapias novedosas y el énfasis en la inscripción en ensayos clínicos han generado la necesidad de enfoques efectivos para evaluar la respuesta a la enfermedad.
- Sin embargo, la evaluación de la eficacia de los diversos tratamientos es más compleja en tumores cerebrales que en otras neoplasias sistémicas debido a algunos aspectos diferenciales.:

Los gliomas son tumores infiltrantes, difusos, cuyo límite exacto es difícil precisar

A menudo, es difícil diferenciar el propio tumor del edema peritumoral, la gliosis postquirúrgica y los cambios post-radioterapia (suelen mostrar hiperintensidad en secuencias potenciadas en T2).

La captación de contraste viene condicionada por las alteraciones en la función de la barrera hematoencefálica (BHE) y no sólo por la actividad tumoral, que puede verse influenciada por fármacos como los corticoides o los antiangiogénicos.

En ocasiones la radioterapia induce respuestas inflamatorias cerebrales que pueden ser indistinguibles de una recaída de la enfermedad.

TRATAMIENTO GENERAL PARA TUMORES CEREBRALES

CIRUGÍA

Limitada por localización del tumor (áreas vitales o elocuentes)

RADIOTERAPIA

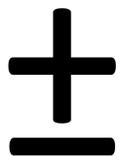
- Holocraneal
- Localizada
- Esterotaxia o radiocirugía (metástasis)



QUIMIOTERAPIA

Múltiples esquemas de dosis de varios fármacos

Tratamiento combinado QT-RT con temozolomida (TMZ) es el estándar para el glioblastoma multiforme (GBM)



GLUCOCORTICOIDES

ANTIANGIOGÉNICOS BEVACIZUMAB

PAPEL FUNDAMENTAL DEL SEGUIMIENTO POR IMAGEN PRECOZ Y SERIADO



>> TASA DE DETECCIÓN DE CAMBIOS PARENQUIMATOSOS INDUCIDOS POR TRATAMIENTO

Tras la radioterapia pueden aparecer lesiones cerebrales atribuibles a los efectos de la radiación



LESIONES CEREBRALES RADIOINDUCIDAS

1 || AGUDAS (< 1 mes)

Edema cerebral

2 || TEMPRANAS/SUBAGUDAS (1-6 meses)

Radionecrosis, leucoencefalopatía, angiopatía (microangiopatía, desarrollo de MVC...)

3 || TARDÍAS (>6 meses)

Radionecrosis, leucoencefalopatía, neuropatía óptica, síndrome SMART, tumores inducidos por Rt.

RADIONECCROSIS

Fisiopatología

DAÑO VASCULAR

Rotura barrera hematoencefálica

- 1.> permeabilidad capilar
2. Daño endotelial

- **Edema citotóxico + vasogénico**
 - **Hialinización vascular**
 - **Trombosis, hipoxia, infarto**

Necrosis (si confluyente: áreas geográficas de > tamaño).

Otros: Infiltrados inflamatorios perivasculares, hemorragia, calcificaciones distróficas, agregados vasculares que simulan malformaciones vasculares...

OLIGODENDROCITOS
Extremadamente sensibles a RT. **Desmielinización**

GLIOSIS ASTROCITARIA
(márgenes de la lesión)

NEURONAS
Pérdida neuronal en sustancia blanca.
Atrofia cerebral + hidrocefalia ex vacuo

SISTEMA FIBRINOLITICO
VASCULITIS
AUTOIMMUNE?

El riesgo depende de:

- la dosis de radiación recibida
- el volumen de tejido cerebral irradiado
- la ubicación de la lesión.

Histología: exudados fibrinosos y organización distrófica de los vasos

RADIONECRISIS

INCIDENCIA

7-9% de los pacientes

5% hay manifestaciones clínicas

A partir de >12Gy ya existe correlación.

50-70% mixto: hay radionecrosis y tumor.

La probabilidad de desarrollar radionecrosis se duplica cuando la dosis >62Gy y se cuadriplica cuando supera los 78Gy

Se puede presentar: **de 4 meses a 3 años postRt.**

¿Cómo se muestra en RM?

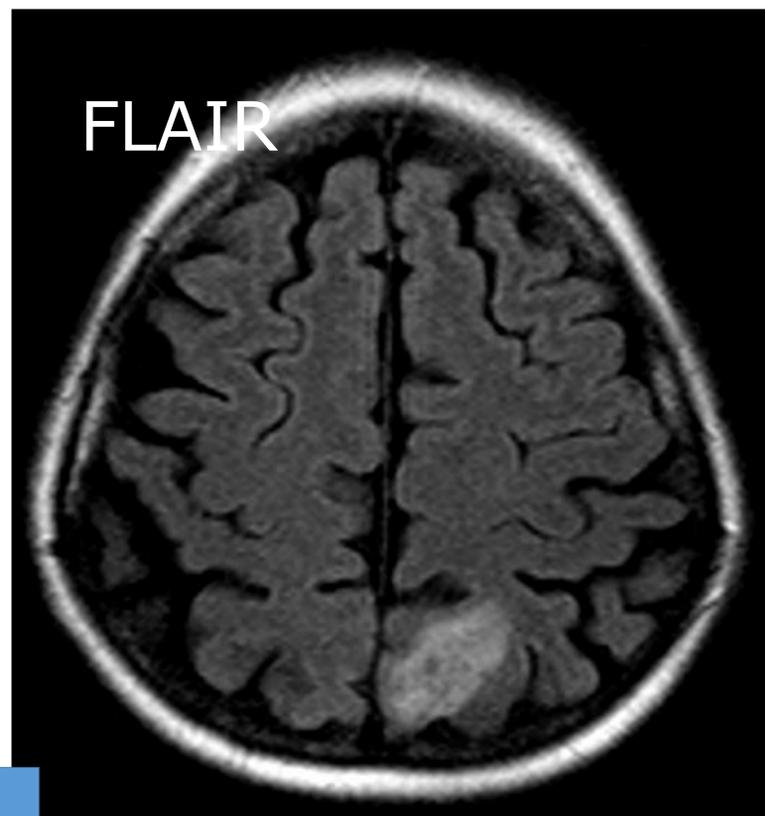
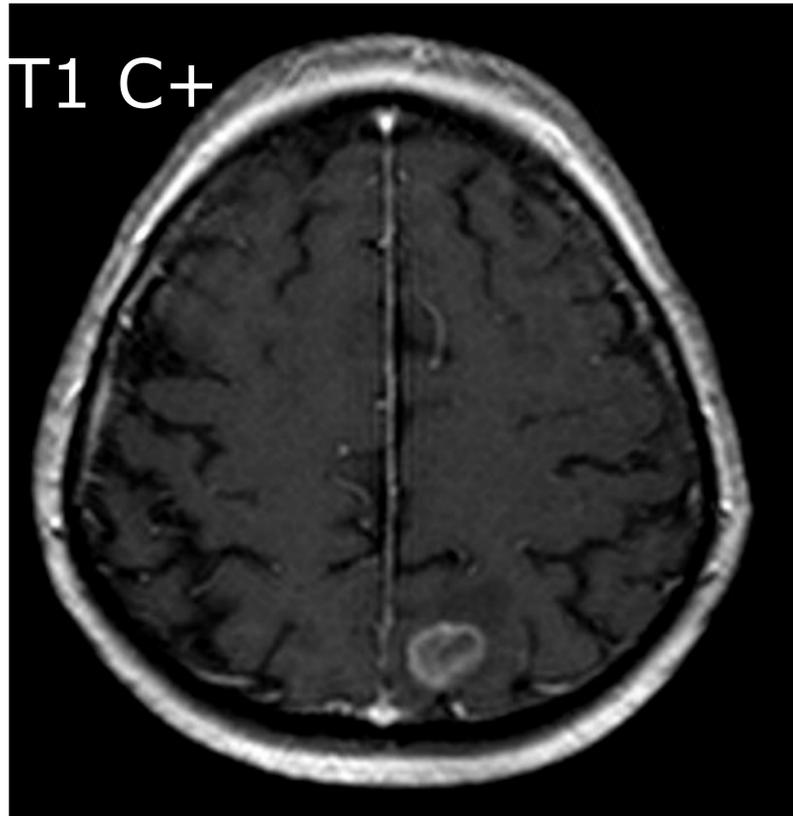
T2/FLAIR: edema de sustancia blanca. Puede tener efecto masa

T1 CON CONTRASTE: Pueden presentar captación de contraste con diferentes morfologías: focal o múltiples, nodular o curvilíneo, o con morfología en anillo

Espectroscopia: típicamente valores bajos de colina, creatina y NAA.

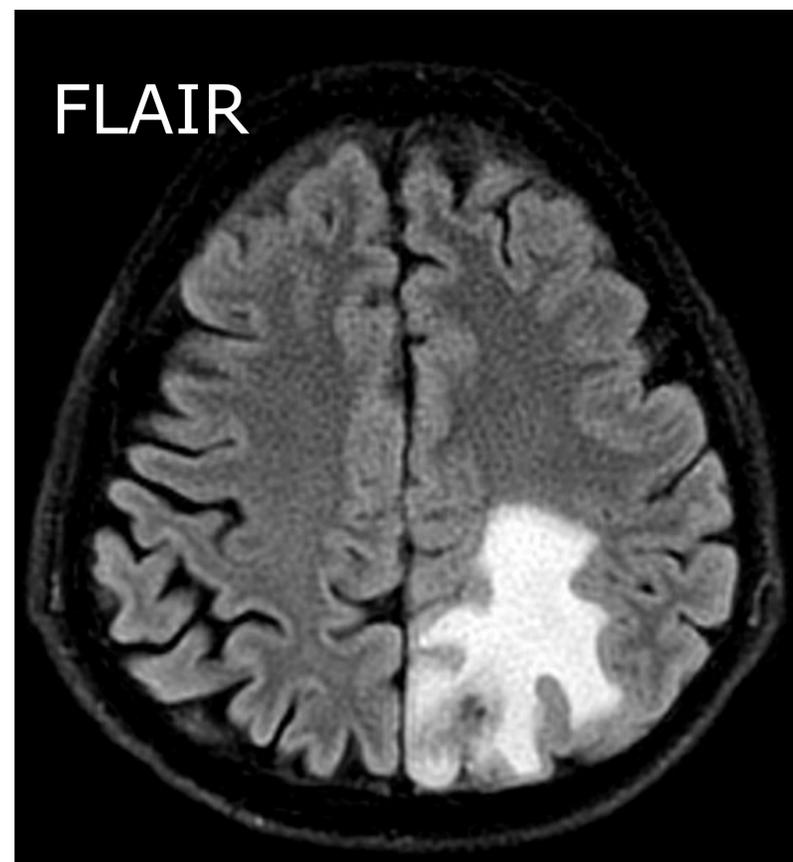
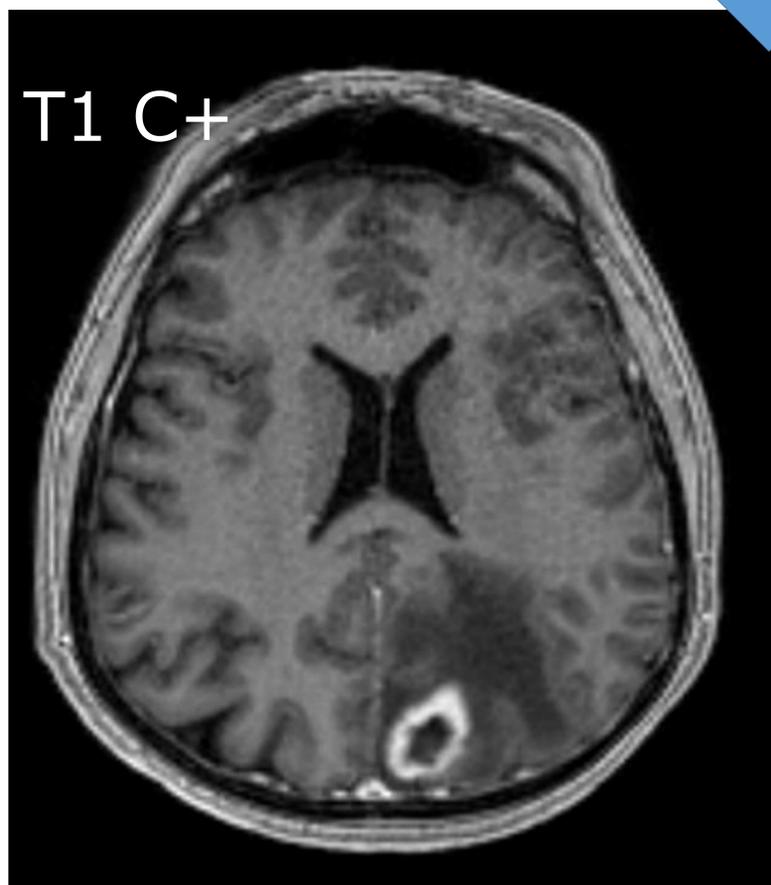
Perfusión: no suelen mostrar valores altos de volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV)

Mujer con Ca de mama en tto adyuvante con aparición de novo de lesión única cerebral sugerente de metástasis



Radiocirugia 20Gy

Control al 1 mes



¿RADIONECCROSIS o RESTO TUMORAL?

Existe **gran superposición** de hallazgos en las imágenes de resonancia magnética convencionales de estas dos entidades e incluso en el análisis histopatológico, el tumor mezclado con necrosis por radiación es un hallazgo común.

Las modalidades de imagen avanzadas como la difusión, perfusión y la espectroscopia, pueden ser útiles para pueden ser útiles para diferenciar entre tumor recurrente y necrosis por radiación, pero aun así no constituyen hallazgos definitivos.

De esta dificultad de evaluar la respuesta al tratamiento, en los ensayos clínicos han surgido diferentes criterios que han ido evolucionando a lo largo del tiempo para lograr una mayor predicción. El principal tumor que se ha evaluado en los ensayos clínicos ha sido el **glioma de alto grado**, aunque en la última actualización se ofrecen recomendaciones para otros tipos de tumores.

1990

Criterios de
McDonal

2008

Se funda el Response
assessment in neuro-
oncology (RANO)
Working Group

2010

Primeros criterios
RANO

SPECIAL REPORT

Response Criteria for Phase II Studies of Supratentorial
Malignant Glioma

By David R. Macdonald, Terrance L. Cascino, S. Clifford Schold, Jr, and J. Gregory Cairncross

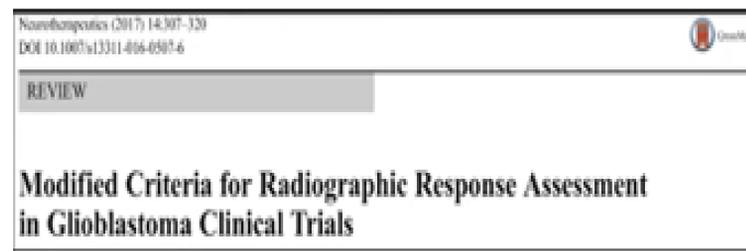
2015

iRANO
(tto con
inmunoterapia)



2017

Modificaciones
RANO



2019

Sugerencias para su uso
en otros tipos de
tumores: LLG-RANO,
RANO-BM, etc



PRINCIPALES LIMITACIONES DE LOS CRITERIOS DE Mcdonal

Únicamente mide el componente de la lesión que realza con contraste

No contempla la valoración en T2/Flair, útil para la valoración de los tumores que no realzan (tto antiangiogénico)

No establece cómo medir lesiones multifocales, ni cómo medir lesiones adyacentes a lesiones quísticas

No contempla la medición de lesiones de morfología irregular ni determinación de volúmenes

No contempla la pseudoprogresión (radionecrosis)

Con la aparición de nuevas tratamientos de quimioterapia, inmunoterapia y tratamientos antiangiogénicos surgen dos comportamientos de las lesiones:

PSEUDOPROGRESIÓN

Incremento de realce de contraste después de la RT (primeras 12 semanas).

Es un dato que no demuestra con certeza actividad tumoral y se debe confirmar posteriormente.

Con Temozolamida → hasta en el 30% en gliomas con metilación del gen MGMT

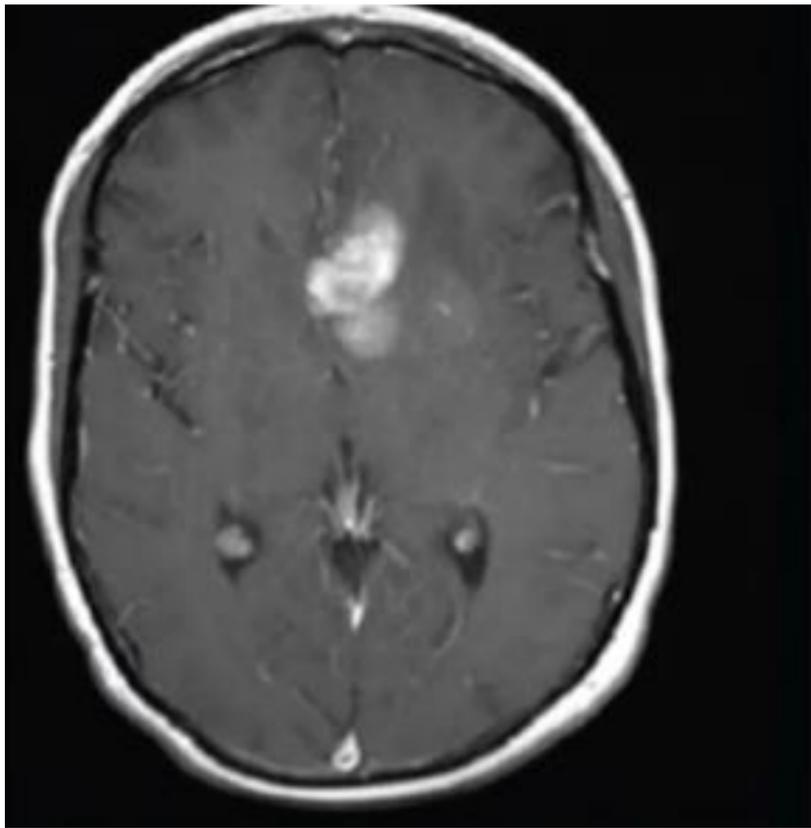
PSEUDORESPUESTA

Fenómeno de los tumores que parecen responder a un tratamiento específico según criterios de imagen cuando la lesión realmente permanece estable o incluso ha progresado.

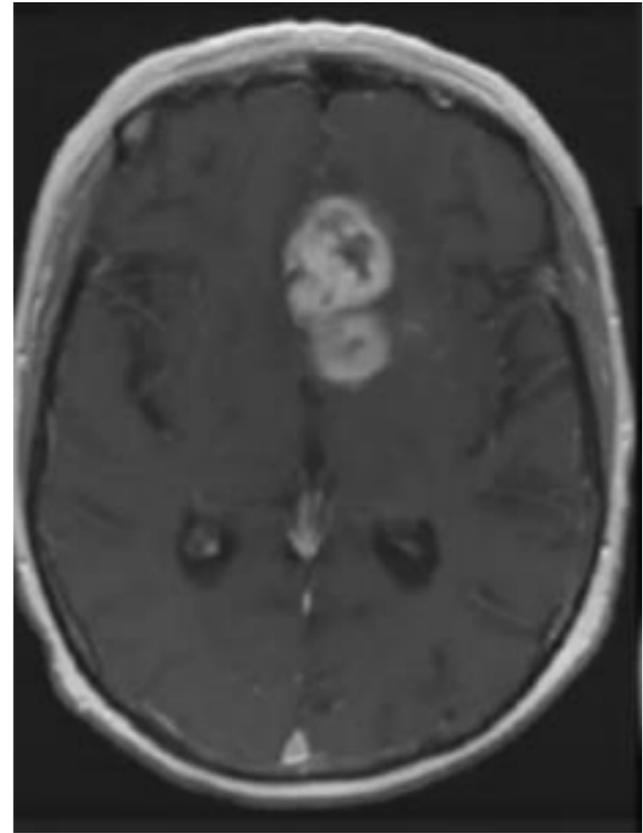
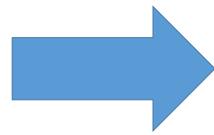
Disminución del realce del contraste así como de la intensidad de señal T2/Flair y del efecto masa.

Se debe a terapias que estabilizan la barrera hematoencefálica (1-2 días) como los antiangiogénicos (bevacizumab) o corticoides.

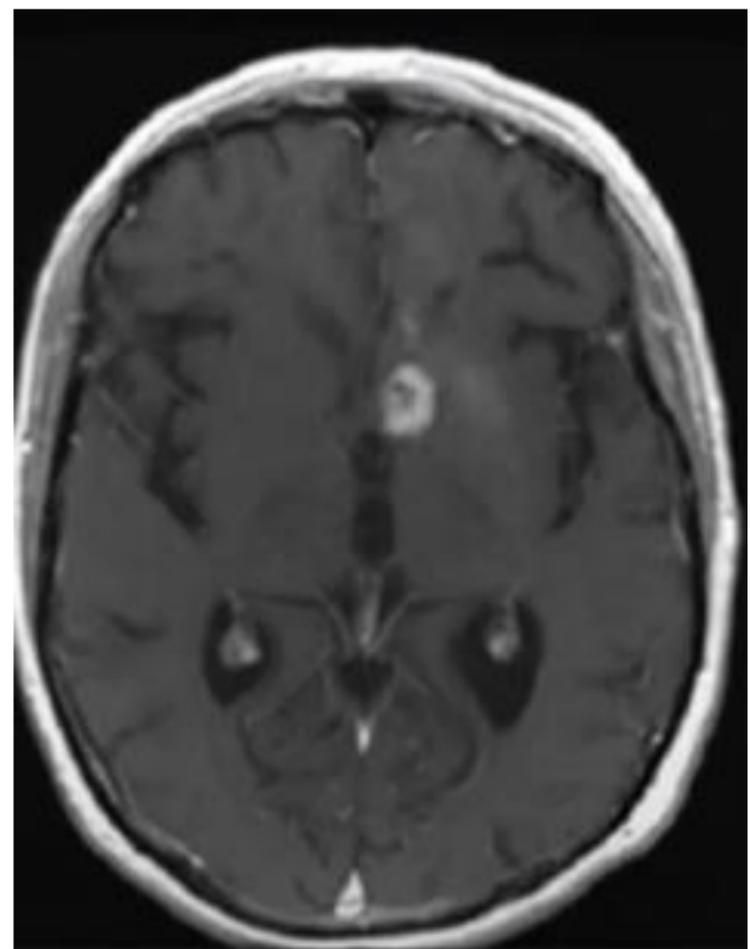
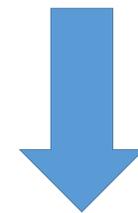
PSEUDOPROGRESIÓN



Glioblastoma
multiforme

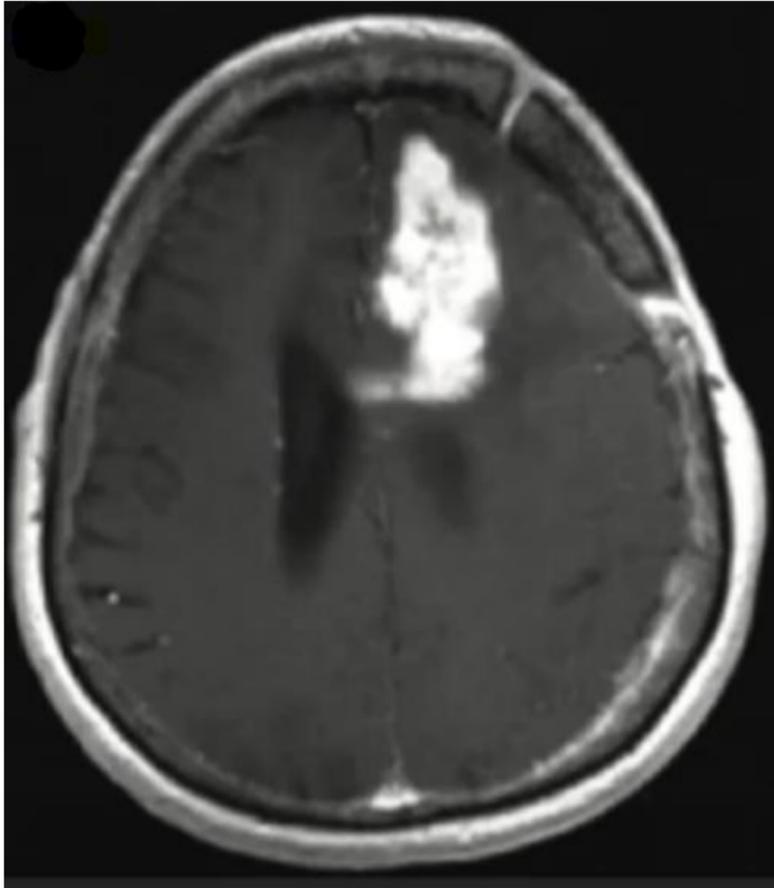


1 mes post RT + TMZ

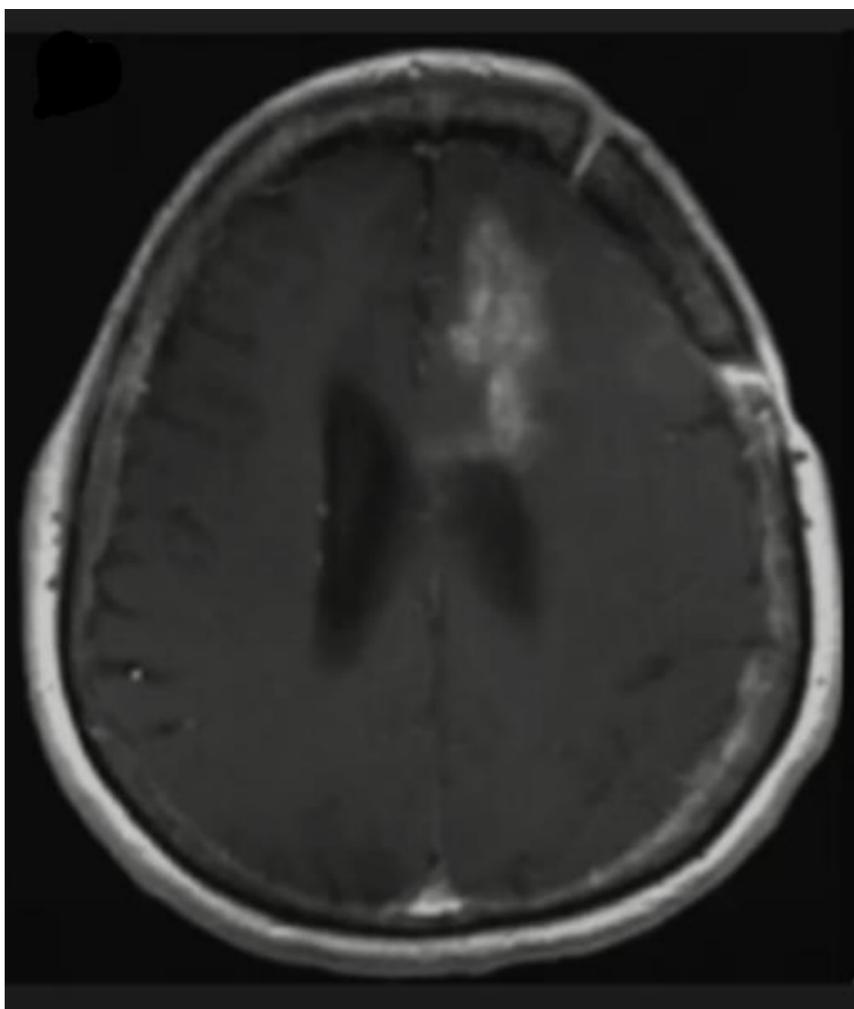
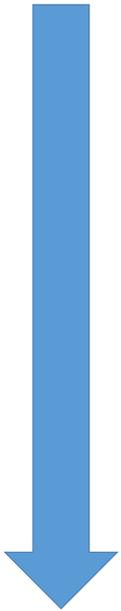


4 meses post RT +
TMZ

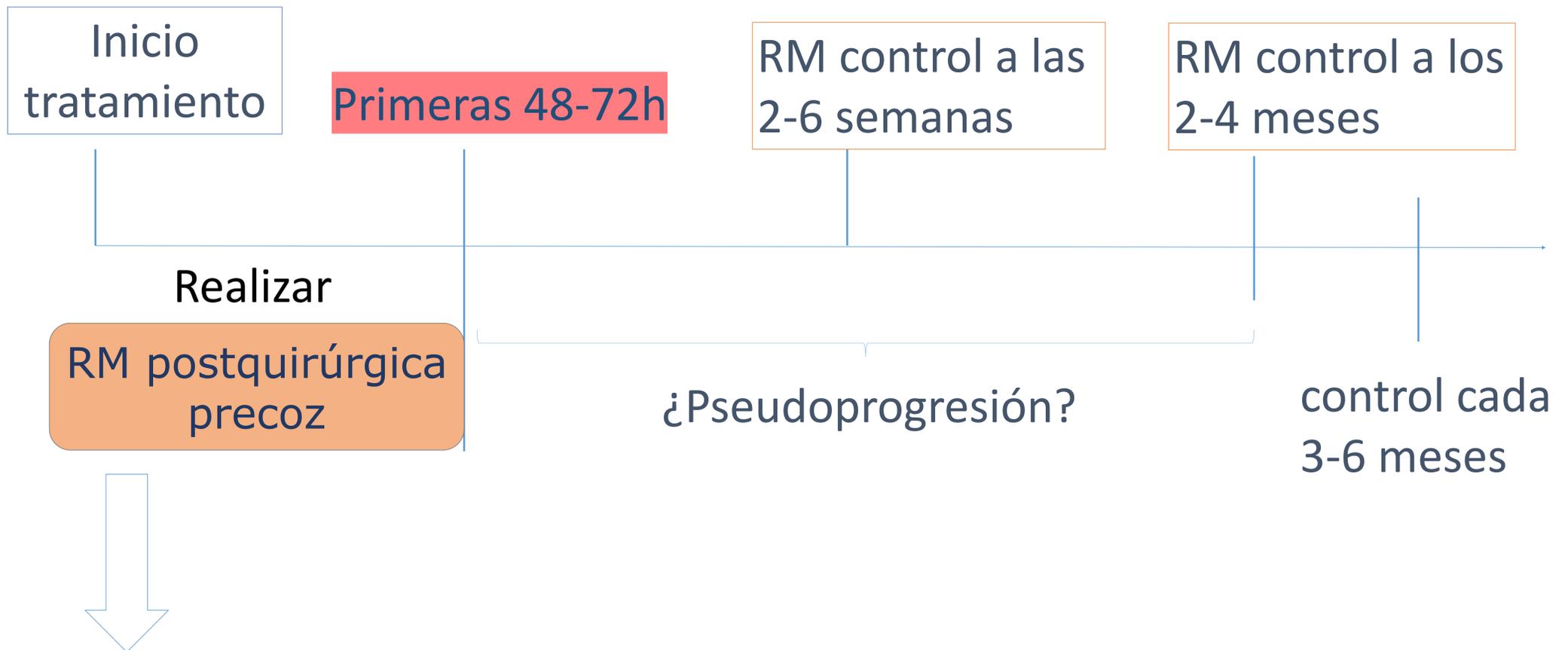
PSEUDORESPUESTA



Glioma de alto grado



Control tras 1 días
con anti VEGF
(bevacizumab)



Importancia de RM postquirúrgica precoz (en las primeras 48-72h)

- Valorar el grado de resección: Evaluación de un posible remanente tumoral previo a la aparición de áreas de captación de contraste no tumorales.
- Áreas con restricción de la difusión en el lecho quirúrgico producidas por isquemia. Posteriormente pueden presentar captación de contraste (2-4 meses), por lo que no deberían confundirse con áreas de progresión tumoral.
- Captaciones en los márgenes del lecho quirúrgico: presencia de un realce lineal fino en los márgenes de la cavidad de resección es un hallazgo común después de la resección del tumor, (lesión de la barrera hematoencefálica y formación de tejido de granulación). Suele aparecer después de 2º o 3º día. Se resuelve habitualmente en 3-5 meses. Realces de > 1 cm o claramente nodulares son indicativos de tumor residual.
- Un control por imagen posterior en 4-8 semanas puede ayudar a diferenciar el tejido de granulación de tumor residual (el tumor aumenta de tamaño con el tiempo, mientras que el tejido de granulación debe permanecer estable y, finalmente, resolverse).

CRITERIOS RANO

LESIÓN MEDIBLE	LESIÓN NO MEDIBLE
Márgenes definidos	Márgenes mal definidos
Dos diámetros perpendiculares de $\geq 10\text{mm}$	Medible en 1 solo diámetro
Visible en 2 o más cortes ($< 5\text{mm}$)	Tamaño $< 10\text{mm}$
	Cavidad quística o quirúrgica (a menos que tenga componente nodular de $> 10\text{mm}$)

Obtener la suma de los productos de las lesiones

Seguimiento máximo de 5 lesiones diana

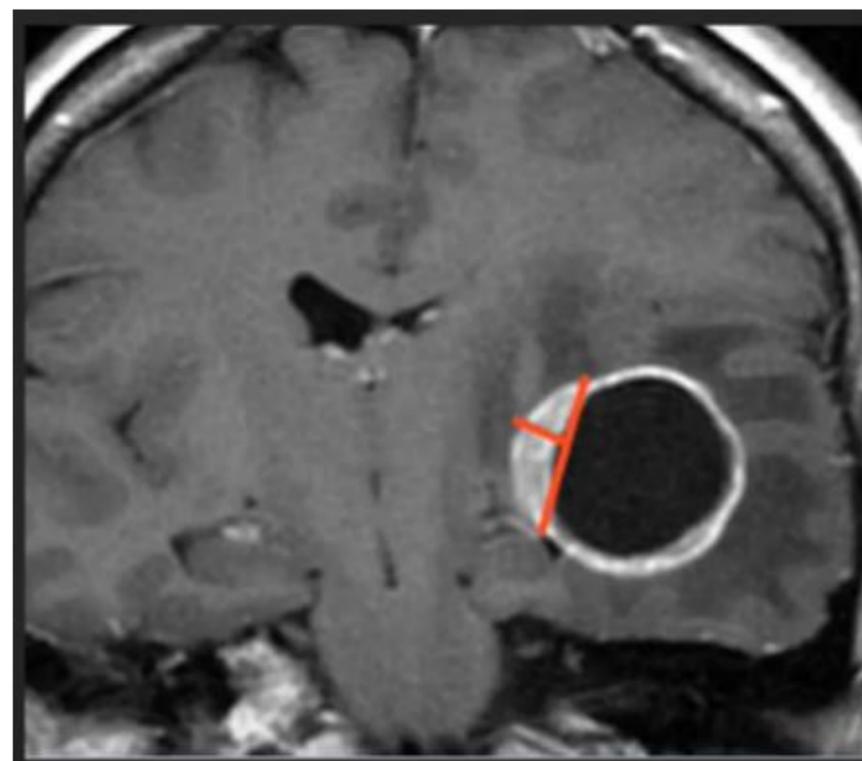
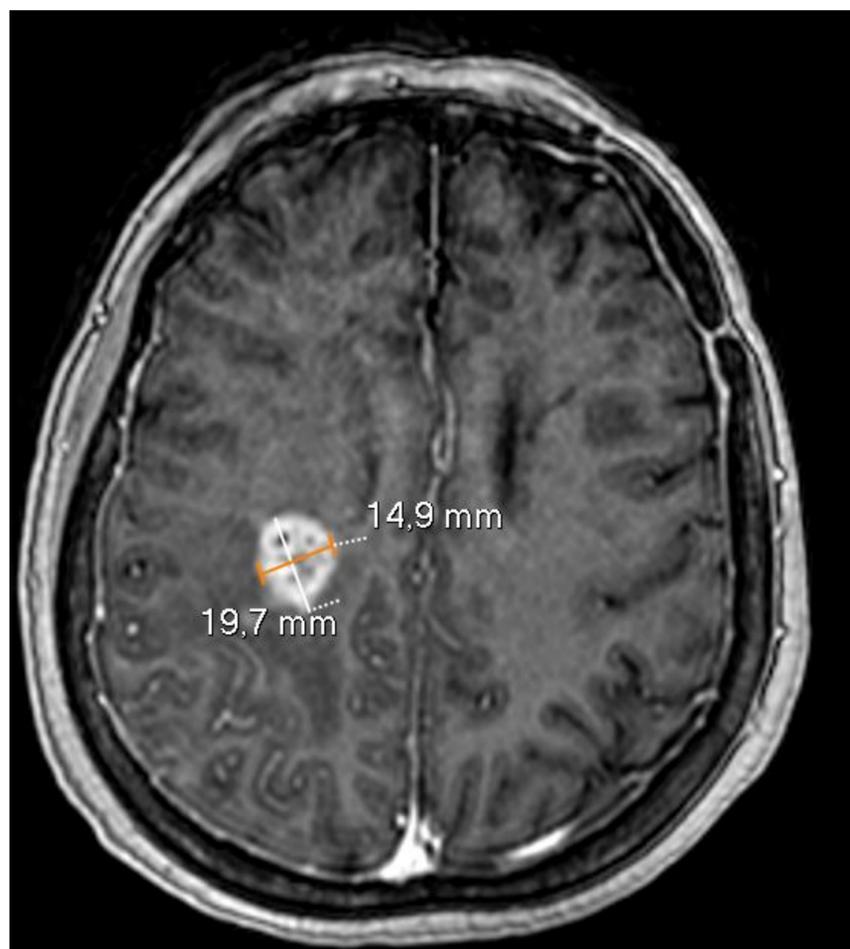
Obtener el volumen de cada lesión

Lesiones múltiples a $< 1\text{cm}$ se miden en conjunto.

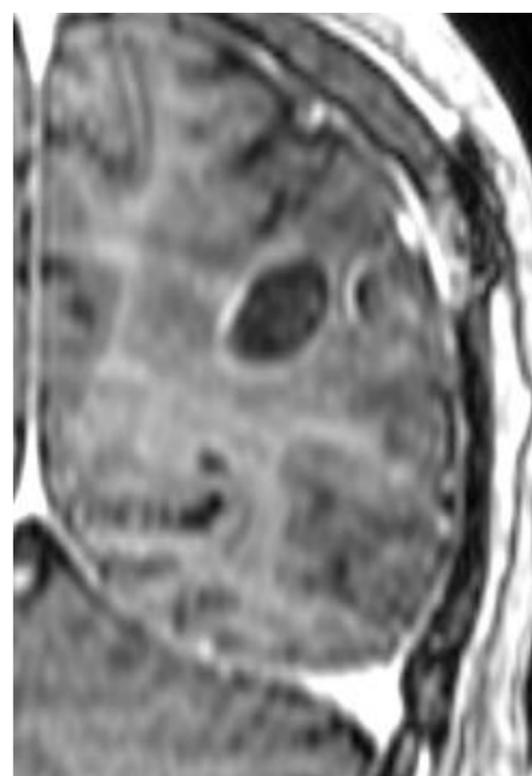
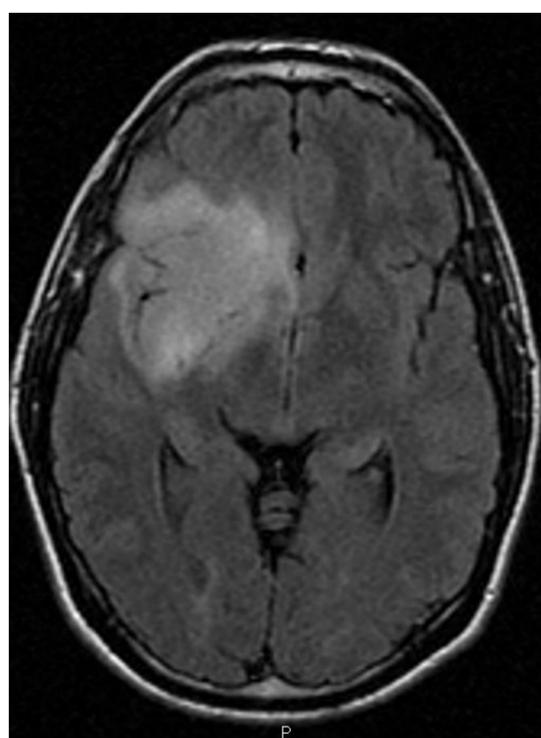
Medir, al menos, las 2 mayores

Se deben valorar las que más han crecido (aunque no fueran lesiones diana en los controles previos)

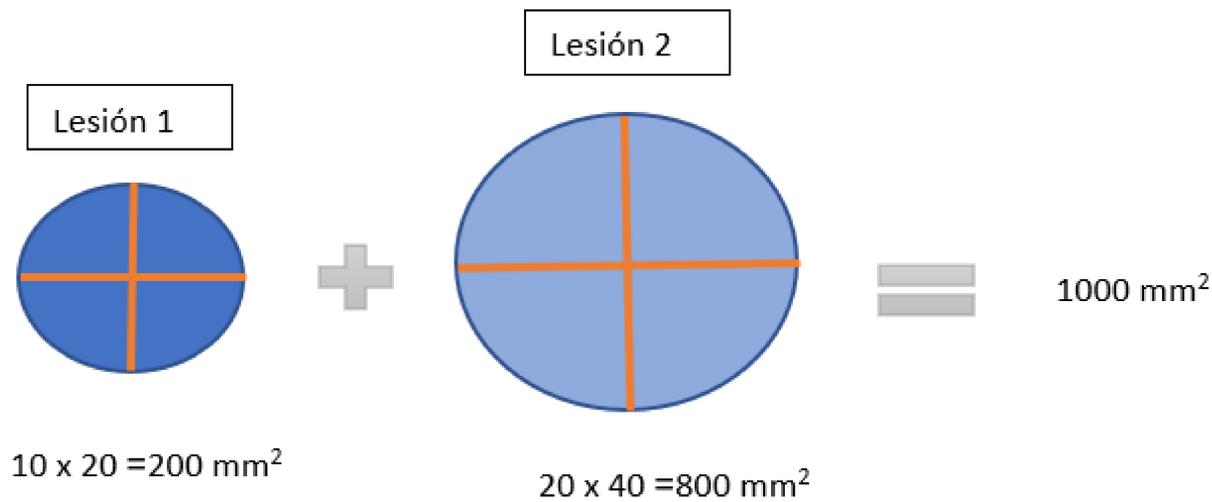
Ejemplos lesiones medibles



Ejemplos lesiones NO medibles



Suma de los productos de los diámetros perpendiculares (SPPD)



El cambio en % en el SPDD es una de las variables que determina la respuesta al tratamiento

ESTUDIOS DE CONTROL DE REFERENCIA PARA COMPARAR

Estudio basal: estudio previo al tratamiento.

Estudio nadir: lesión diana alcanza el menor tamaño de toda la serie de estudios.

- Desde el estudio *basal* (para valorar *respuesta*)

$$\frac{(\text{SPPD actual} - \text{SPPD basal})}{\text{SPPD basal}} \times 100 = \% \text{ de cambio del estudio } \textit{basal}$$

- Desde el estudio *nadir* de la lesión (para valorar *progresión*)

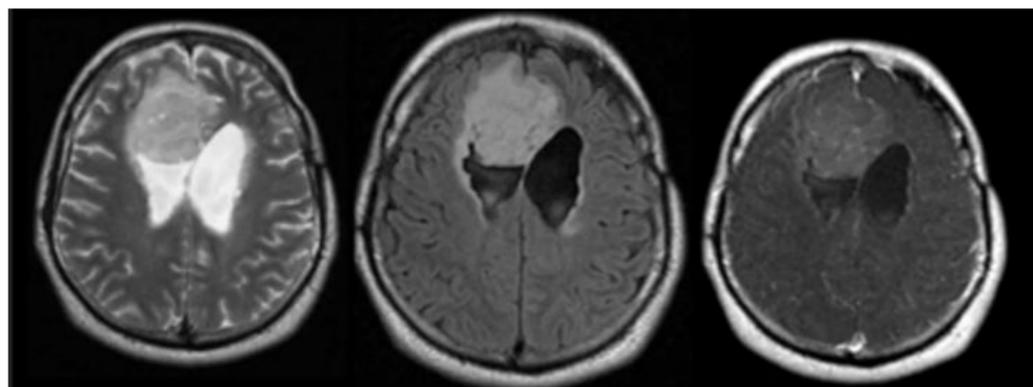
$$\frac{(\text{SPPD actual} - \text{SPPD nadir})}{\text{SPPD nadir}} \times 100 = \% \text{ de cambio del estudio } \textit{nadir}$$

CATEGORÍAS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LOS CRITERIOS RANO

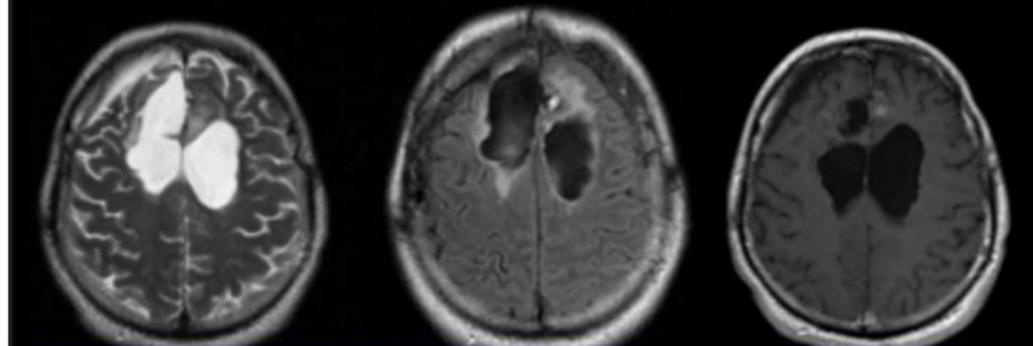
RESPUESTA COMPLETA (RC)

<p>POR IMAGEN</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1.Desaparición de todas las lesiones, sean medibles o no. Debe mantenerse al menos 4 semanas. 2.No aparición de lesiones nuevas 3.Estabilidad o reducción de las lesiones hiperintensas en T2/Flair que no captan contraste.
<p>CLÍNICOS</p>	<ol style="list-style-type: none"> 4.El paciente está mejor o estable desde el punto de vista clínico. 5.El paciente no requiere tomar corticoides o terapia fisiológica

Basal



Control postquirúrgico a los 8 meses



RESPUESTA PARCIAL (RP)

POR IMAGEN

1.Reducción > 50% SPPD o >65% volumen, comparado con la RM basal de las lesiones realizables medibles al menos 4 semanas.

2.No aparición de lesiones nuevas

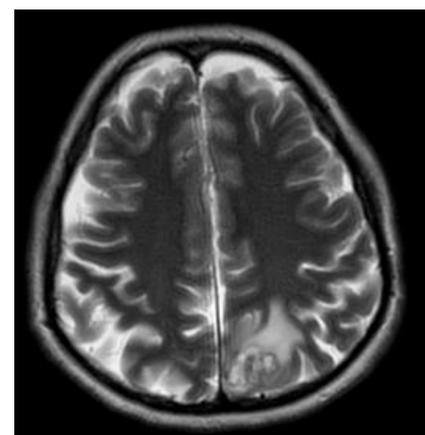
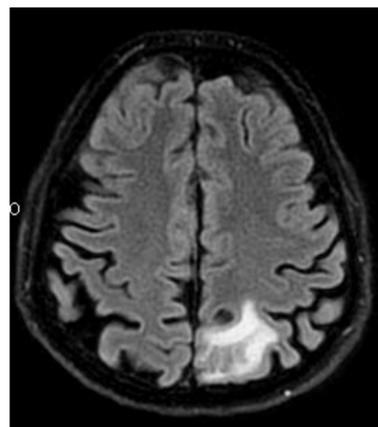
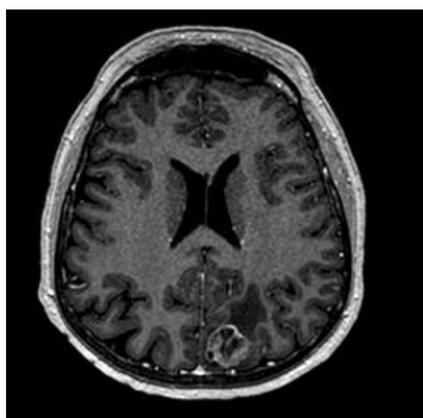
3.Estabilidad o reducción de las lesiones hiperintensas en T2/Flair no medibles.

CLÍNICOS

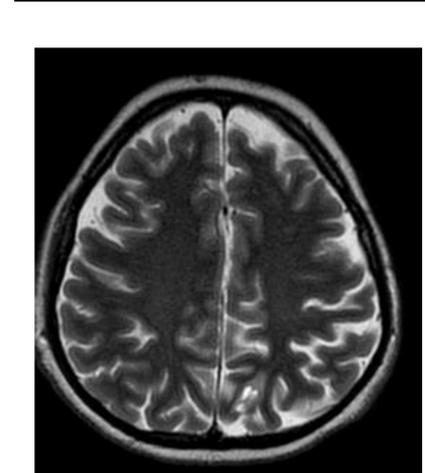
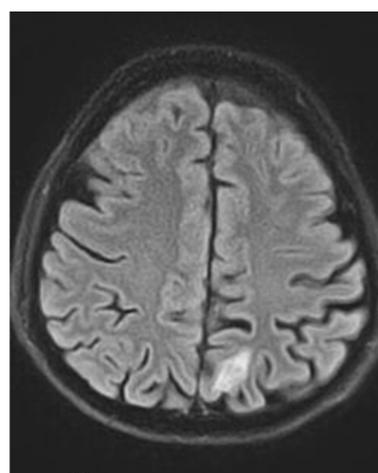
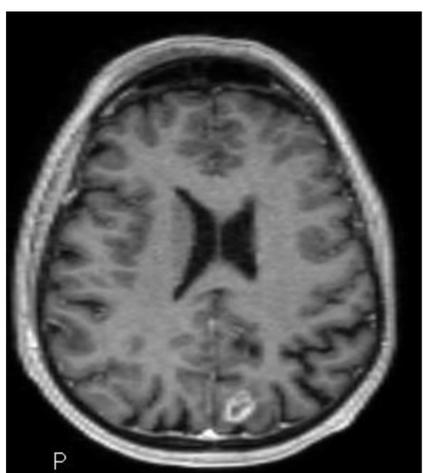
4.El paciente está mejor o estable desde el punto de vista clínico.

5.Toma una dosis de esteroides igual o inferior a la que tomaba en la RM basal.

Basal



Control
a los 6
meses
tras tto



ENFERMEDAD ESTABLE (EE)

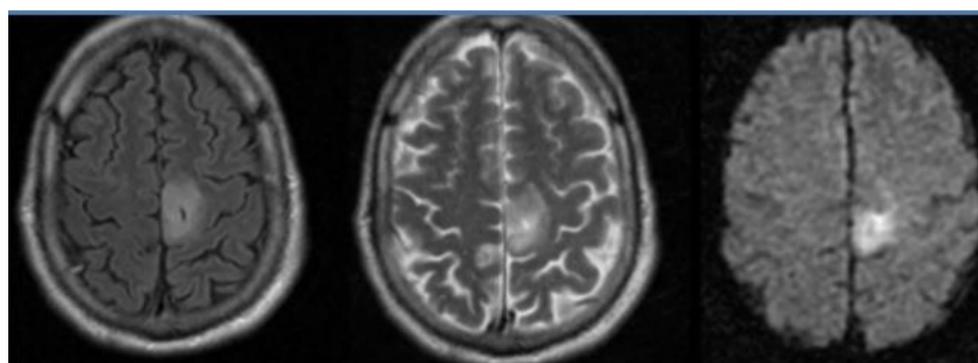
POR IMAGEN

- 1.No cumple con criterios de RC, RP, PE
- 2.No aparición de lesiones nuevas
- 3.Estabilidad o reducción de las lesiones hiperintensas en T2/Flair no medibles.

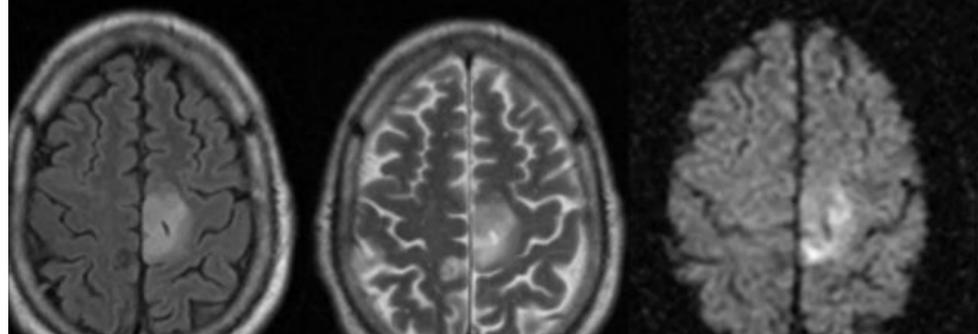
CLÍNICOS

- 4.En caso de que la dosis de esteroides haya aumentado respecto a la basal, realizar seguimiento clínico-radiológico. Si se confirma progresión radiológica, la fecha de la progresión será la RM en la que se aumentó la dosis.
- 5.Dosis de esteroides igual o inferior a la que tomaba en la RM basal.

Basal



Control a los 2 años postquimioterapia



PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD (PE)

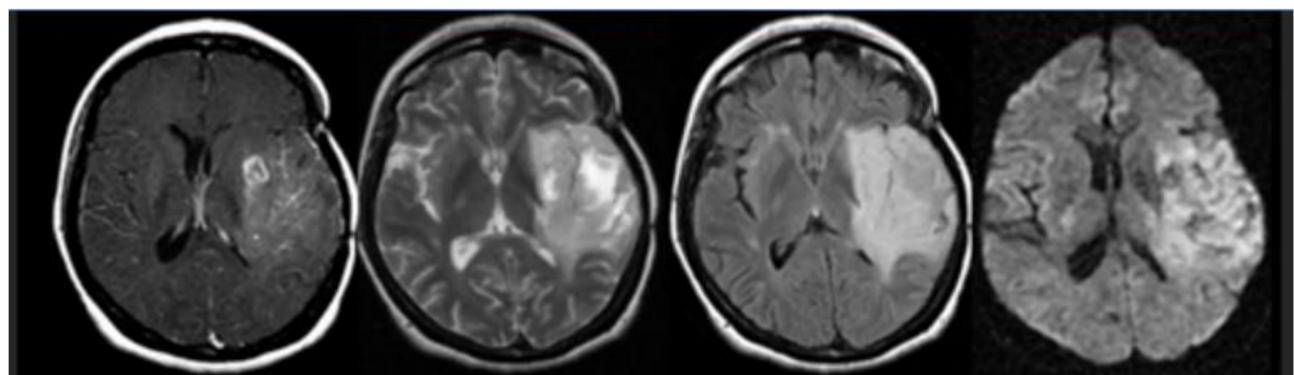
POR IMAGEN

1. Aumento $> 25\%$ SPPD o $> 40\%$ volumen respecto a estudio Nadir
2. Aparición de lesiones nuevas
3. Aumento significativo de las lesiones T2/Flair no atribuible a isquemia, RT o infección, etc

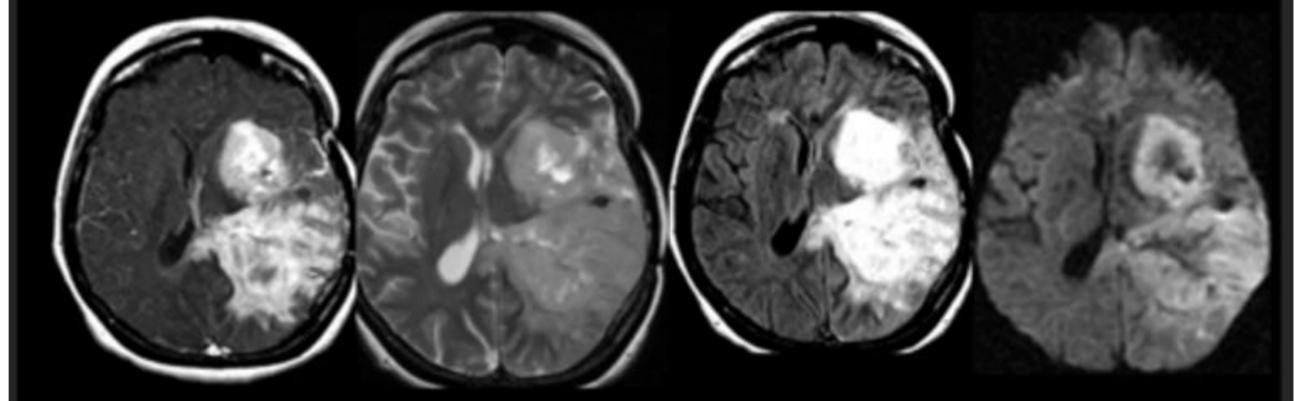
CLÍNICOS

4. Deterioro clínico severo o muerte
5. Los esteroides no son tomados en cuenta

Nadir



Control a los 6 meses



CONCLUSIONES

- La evaluación de la respuesta al tratamiento es **especialmente desafiante** en neurooncología porque la cirugía, radiación y quimioterapia pueden conducir al desarrollo de lesiones hiperintensas T2/FLAIR y con captación de contraste que simulan la progresión del tumor.
- Es de **fundamental obtener imágenes de RM dentro de las primeras 48-72 horas** después de una operación para evaluar la extensión de cualquier lesión residual. Nos va a permitir diferenciar fenómenos de isquemia, tejido de granulación o tumor residual en los controles sucesivos.
- Los hallazgos de **progresión de la enfermedad requiere confirmación en imágenes de seguimiento, a los 1-3 meses**, debido a la existencia del fenómeno de pseudoprogresión.
- Los grupos de trabajo de RANO han propuesto establecer criterios estándar para la evaluación objetiva de la respuesta al tratamiento. Dado que este es un proceso dinámico, se espera que en el futuro, a medida que se acumulen más datos, las pautas propuestas por los grupos de trabajo de RANO se vayan actualizando.

BIBLIOGRAFÍA

- Chukwueke UN, Wen PY. Use of the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria in clinical trials and clinical practice. *CNS Oncol.* 2019;8(1):CNS28. doi:10.2217/cns-2018-0007
- Greene-Schloesser D, Robbins ME, Peiffer AM, Shaw EG, Wheeler KT, Chan MD. Radiation-induced brain injury: A review. *Front Oncol.* 2012;2:73. Published 2012 Jul 19. doi:10.3389/fonc.2012.00073
- Ritu Shah et al. Radiation Necrosis in the Brain: Imaging Features and Differentiation from Tumor Recurrence. *RadioGraphics* 2012 32:5, 1343-1359
- L.C. Hygino da Cruz et al. Pseudoprogression and Pseudoresponse: Imaging Challenges in the Assessment of Posttreatment Glioma. *American Journal of Neuroradiology* December 2011, 32 (11) 1978-1985
- Ellingson BM, Wen PY, Cloughesy TF. Modified Criteria for Radiographic Response Assessment in Glioblastoma Clinical Trials. *Neurotherapeutics.* 2017 Apr;14(2):307-320. doi: 10.1007/s13311-016-0507-6. PMID: 28108885; PMCID: PMC5398984.
- Criterios de respuesta de los tumores cerebrales Diciembre 2011. Grupo Neuro-oncología. SENR