

# VALORACIÓN DE RESPUESTA TUMORAL EN ASTROCITOMAS IDH-MUTADO GRADO 4: Comparación criterios mRANO y RANO 2.0.



Valèria Richart<sup>1</sup>, Camilo Pineda<sup>1</sup>, Sofía González<sup>1</sup>, Teresa Pujol<sup>1</sup>, Miren Olondo<sup>1</sup>,  
Sebastián Capurro<sup>1</sup>, Laura Oleaga<sup>1</sup>, Nuria Bargalló<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clinic de Barcelona

# INTRODUCCIÓN

La valoración de la respuesta tumoral al tratamiento en gliomas de alto grado supone un reto diagnóstico. Los criterios **RANO** (*Response Assessment in Neuro-Oncology*) se crearon inicialmente para ensayos clínicos, pero se han ido implementando en el ámbito clínico.

## Criterios RANO 2010

Valoración de:

- Tumor captante: medible y no medible
- Tumor no captante

Problemas:

- Captación de contraste NO representa actividad tumoral: pseudoprogresión o pseudorespuesta
- Hiperintensidad de señal T2/FLAIR representa una estimación subjetiva

[1]

## RANO modificados 2017

- Evaluación volumétrica tumoral (3D)
- Secuencias 3D T1 pre- y post-contraste, con mapas de sustracción
- NO valoración subjetiva** de la hiperintensidad de señal T2/FLAIR
- RM post-RT** como basal para la evaluación de la respuesta
- NO cambiar tratamiento hasta confirmar crecimiento o respuesta en 4 semanas**

[2]

## RANO 2.0 2023

- Conjunto estándar de criterios para gliomas de alto y bajo grado**
- Medición principal en 2D (3D es una opción)
- No valoración subjetiva de la hiperintensidad de señal T2/FLAIR
- RM post-RT como basal para la evaluación de la respuesta
- NO cambiar tratamiento hasta confirmar crecimiento o respuesta en 4 semanas durante los primeros 3 meses post-RT. **Después de este periodo ya no son necesarios los estudios de confirmación**
- Tumores IDH wild-type se valora el componente tumoral captante**
- Tumores IDH mutados se puede valorar tanto el componente tumoral captante como el no captante**

[3]

# INTRODUCCIÓN

## ASTROCITOMAS ALTO GRADO IDH +

- Son tumores de rápido crecimiento con alta tasa mitótica, pudiendo presentar vasos de neoformación y áreas de necrosis.
- Suelen mostrarse como un tumor infiltrativo no captante, pero también pueden presentar componente tumoral captante, similar a los glioblastomas.
- Pueden tener una **pseudoprogresión más tardía** en comparación con los glioblastomas. [4]
  - Incidencia 20%
  - Media 10.5 meses tras RT
  - RM: uno o varios nódulos captantes <1cm, asintomáticos

**En los primeros 2 años tras RT considerar pseudoprogresión**

# OBJETIVO

Describir la utilidad de los diferentes criterios RANO (mRANO y RANO 2.0) en su aplicación clínica para la valoración de la respuesta tumoral en astrocitomas IDH-mutado grado 4.

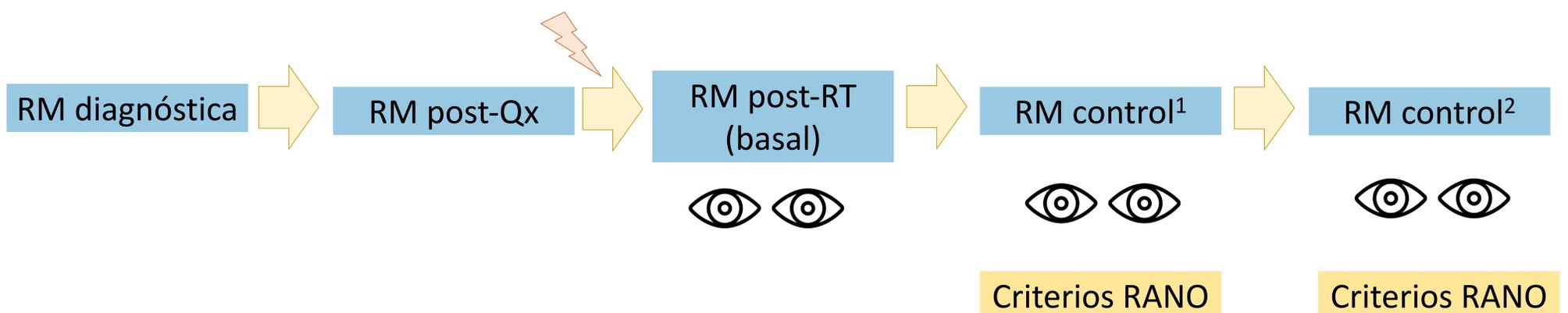
# MATERIAL Y MÉTODOS

## Estudio **DESCRIPTIVO RETROSPECTIVO**

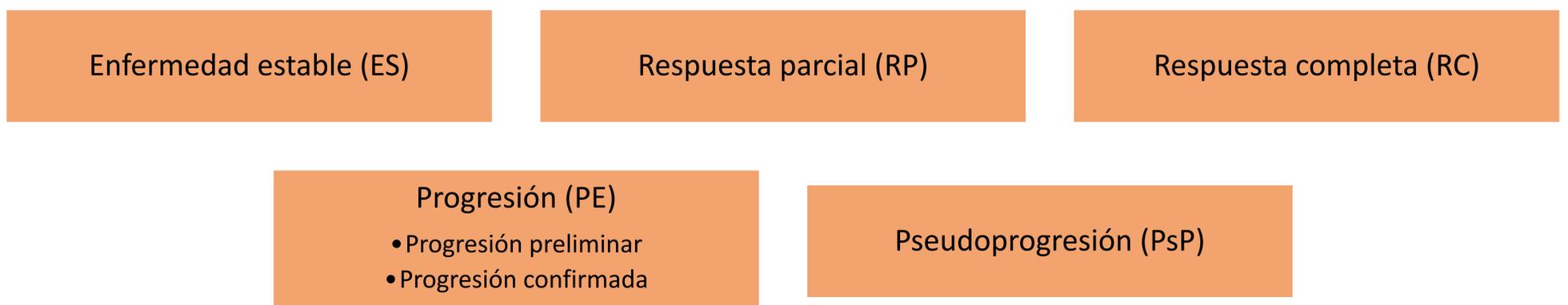
Se seleccionaron 5 pacientes diagnosticados de **astrocitomas IDH-mutado grado 4** entre 2016-2021.

Valoración independiente de cada caso por dos observadores: un especialista y un residente.

Se evaluaron las RM post-radioterapia y las RMs de control hasta la primera recaída tumoral o hasta que se completara el seguimiento.



Se evaluaron las imágenes categorizando cada estudio según los criterios RANO modificado (mRANO) y RANO 2-0, estableciendo las siguientes respuestas radiológicas:



*En caso de discordancia entre los observadores se llegó a una decisión por consenso.*

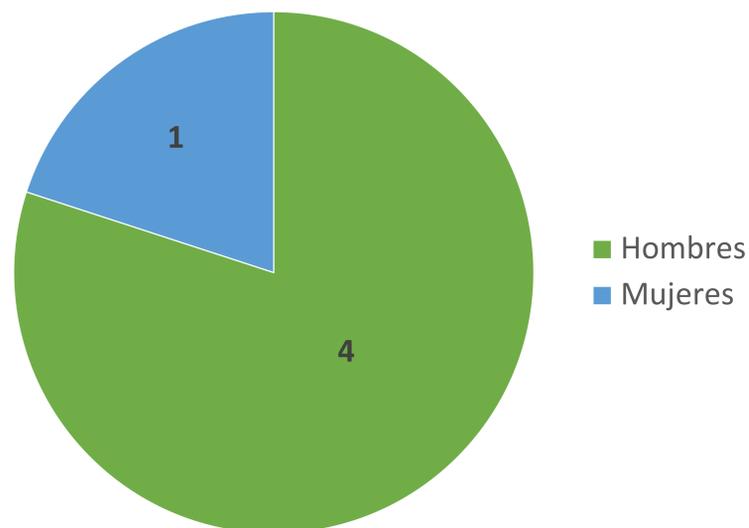
Se realizó el siguiente estudio:

- Comparación entre ambos criterios RANO con la respuesta tumoral determinada mediante los datos clínico/radiológicos del comité de neuro-oncología (cNO) hospitalario.

# RESULTADOS

Pacientes incluidos: 5 pacientes

- Promedio edad (media) 39.8 años; mediana edad 33 años.



Se han valorado un total de 54 RMs. Las secuencias valoradas han sido:

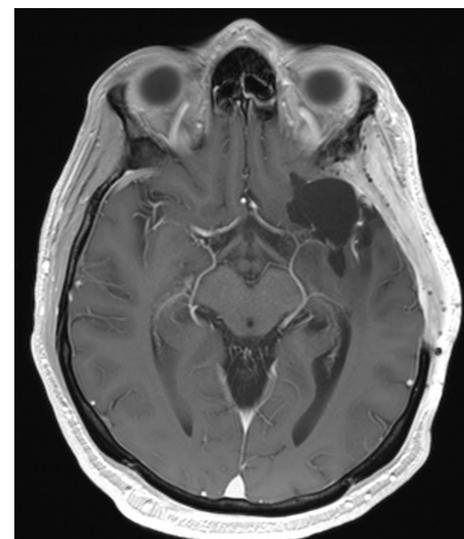
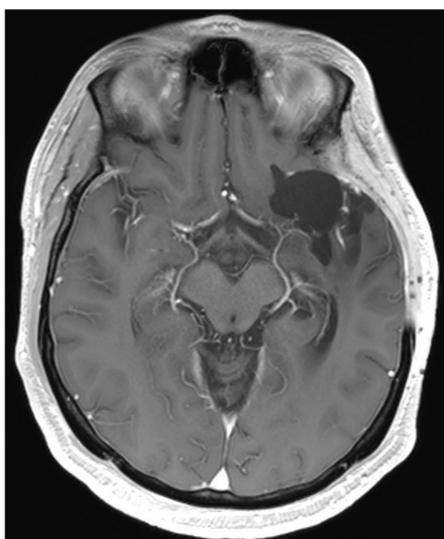
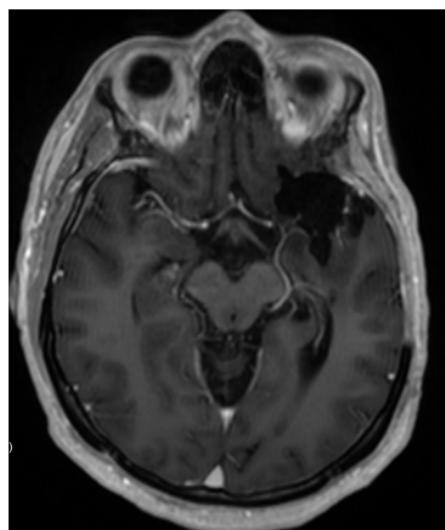
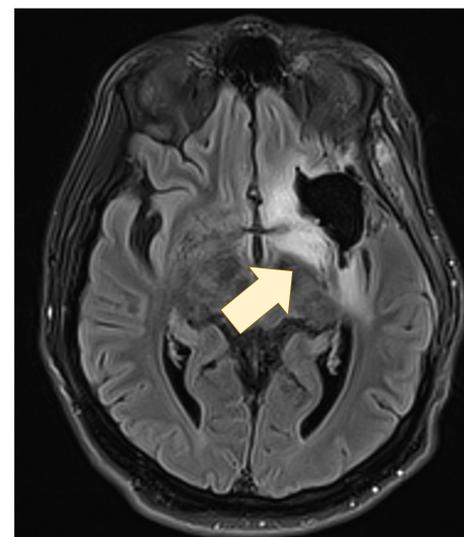
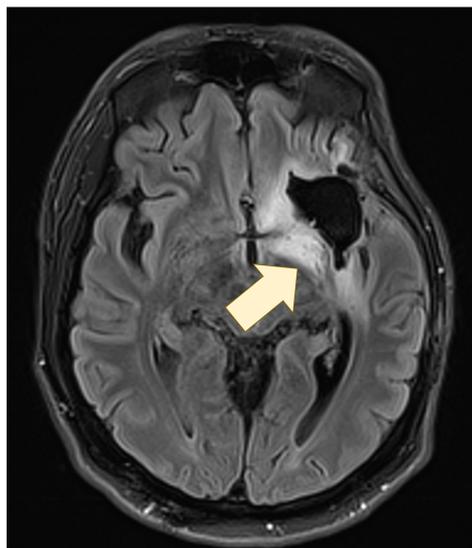
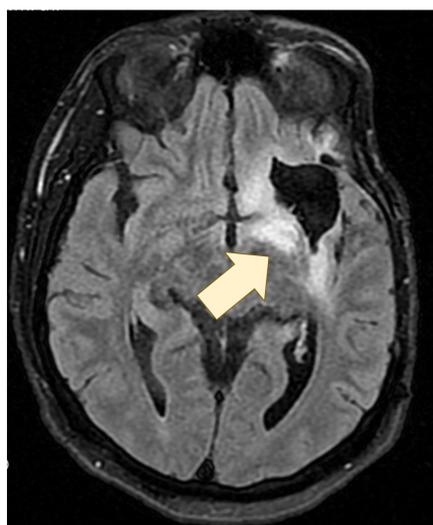
- T1 con contraste
- FLAIR

Por cNO:

- 2 pacientes mostraron EE
- 3 pacientes mostraron progresión clínica y radiológica
  - 1 paciente mostró pseudoprogresión al inicio, y progresión clínica y radiológica posteriormente

# RESULTADOS

## CASO 1



Post-RT  
(baseline)

Control 1

Control 2

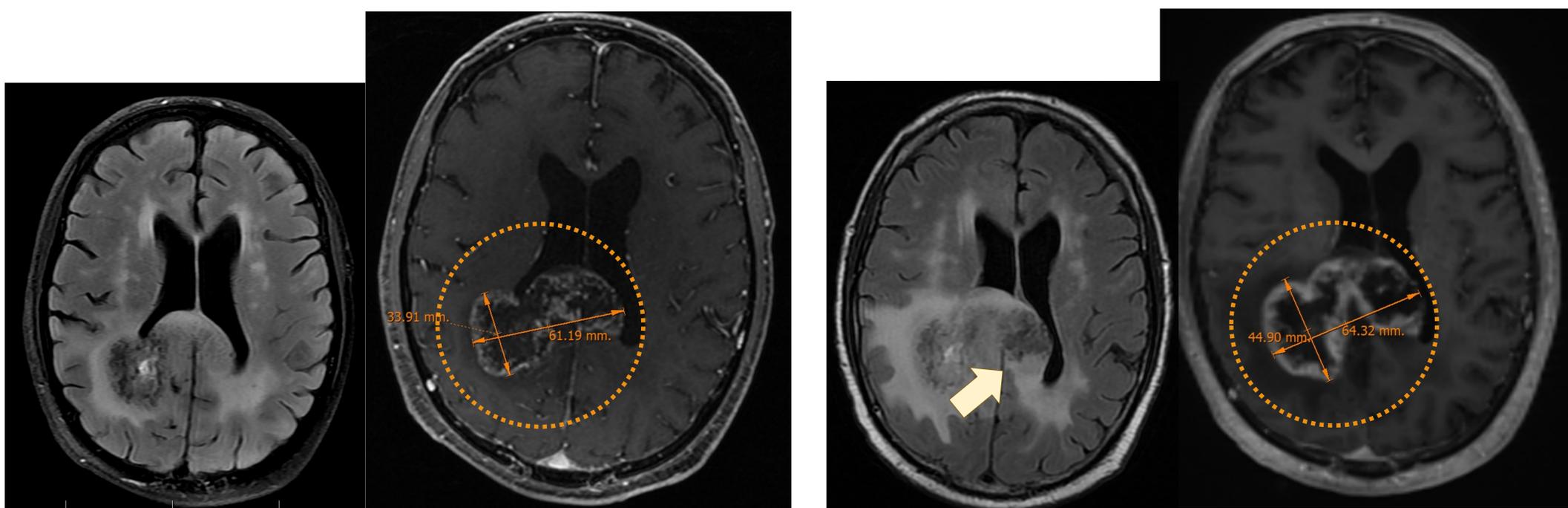
Paciente con componente tumoral **no captante** que se mantiene **estable** en el tiempo.

	Concepto mRANO	Concepto RANO 2.0
Control 1	Enfermedad estable	Enfermedad estable
Control 2	Enfermedad estable	Enfermedad estable

cNO final: enfermedad estable

# RESULTADOS

## CASO 2



Post-RT  
(baseline)

Control 1

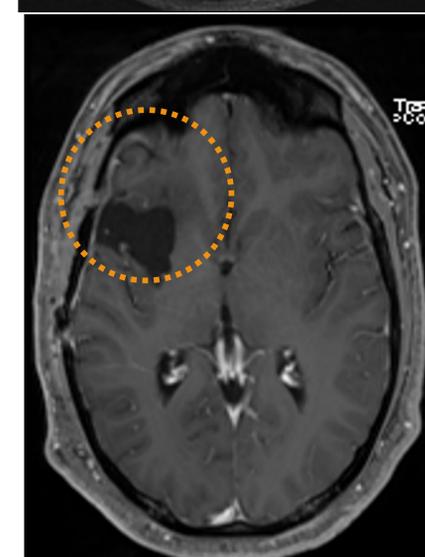
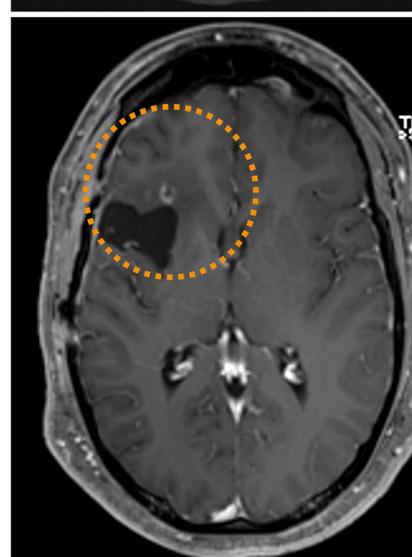
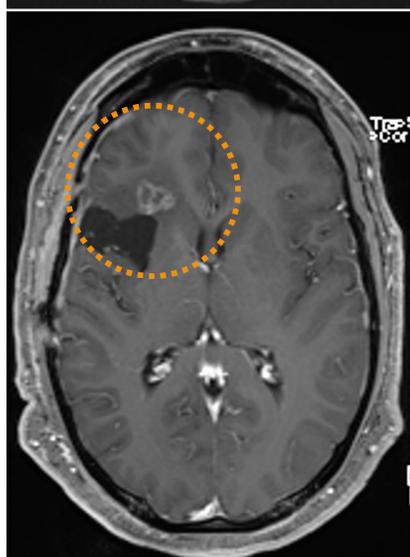
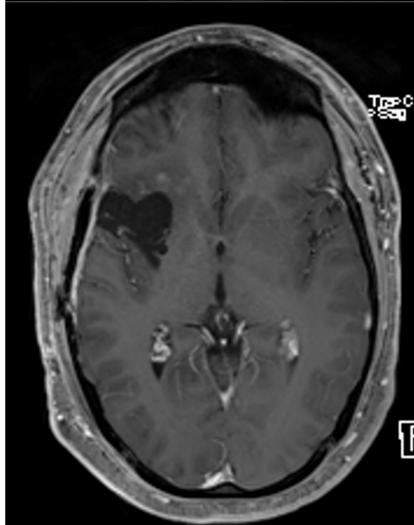
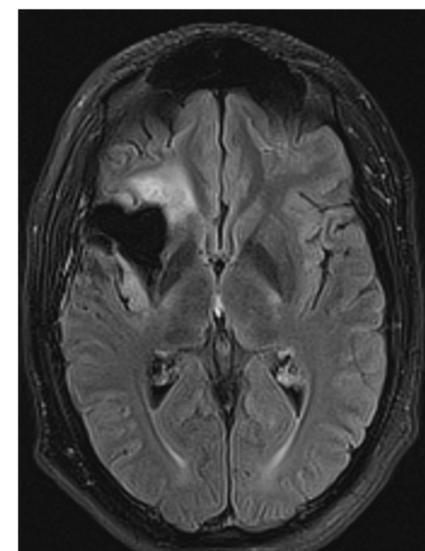
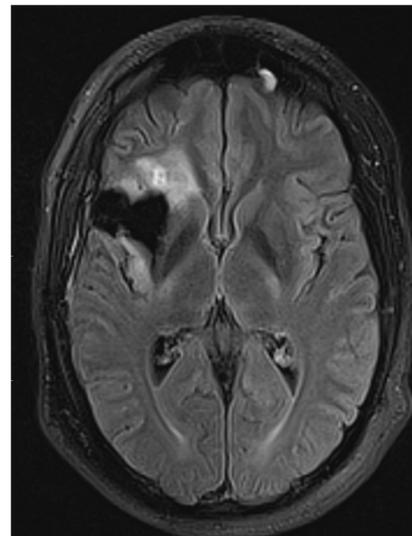
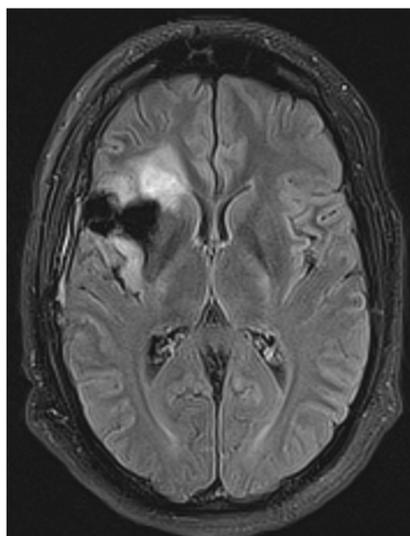
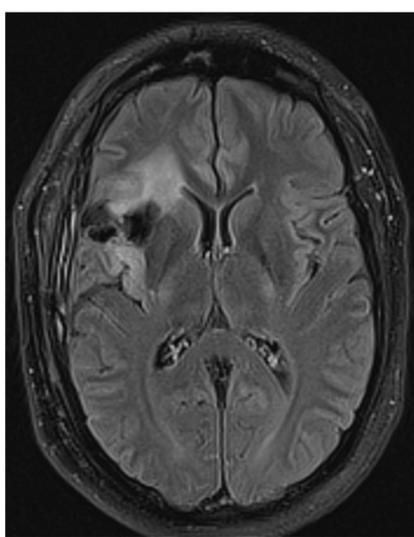
Paciente con componente tumoral **captante** no medible y **no captante** medible que **progresa** en el 1r control. Se observa un aumento del >25% en la captación periférica heterogénea. Según ambos criterios RANO es necesario una RM confirmatoria de progresión pero el paciente presentó progresión clínica y exitus. No se disponen de más RMs.

	Concepto mRANO	Concepto RANO 2.0
Control 1	Progresión	Progresión

cNO final: progresión

# RESULTADOS

## CASO 3



Post-RT  
(baseline)

Control 1

Control 2

Control 3

Paciente con componente tumoral **captante** y **no captante**. El componente captante aumenta en el 1º control, por lo que se categoriza como **progresión preliminar** en ambos criterios RANO. Se requiere **control evolutivo** precoz (siempre en criterios mRANO; en criterios RANO 2.0 nos encontramos dentro de los primeros 3 meses post-RT), que en este caso mostró una disminución del componente captante y resolución en el control posterior. Por tanto se categoriza como **pseudoprogresión**.

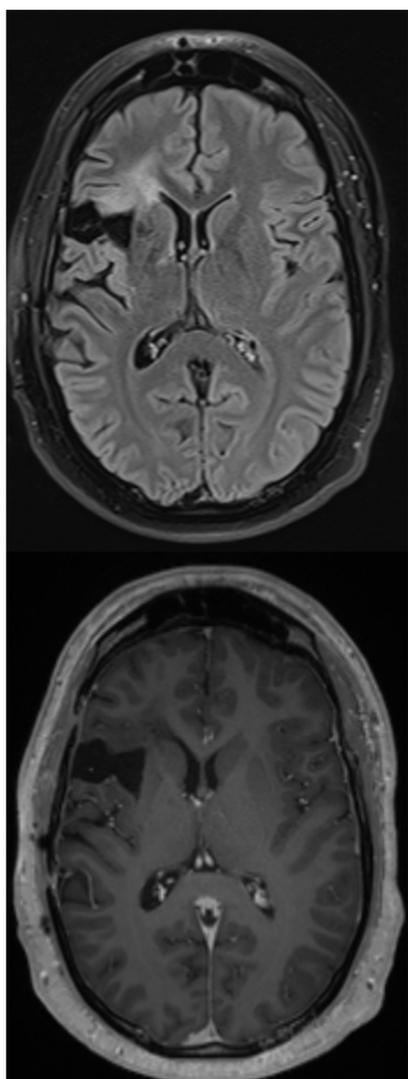
	Concepto mRANO	Concepto RANO 2.0
Control 1	Progresión preliminar	Progresión preliminar
Control 2	Pseudoprogresión	Pseudoprogresión
Control 3	Enfermedad estable	Enfermedad estable



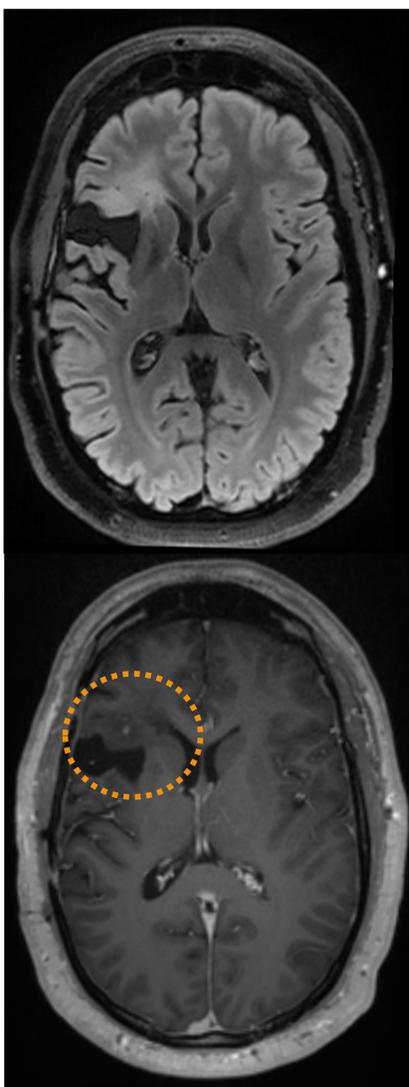
**cNO final: pseudoprogresión**

# RESULTADOS

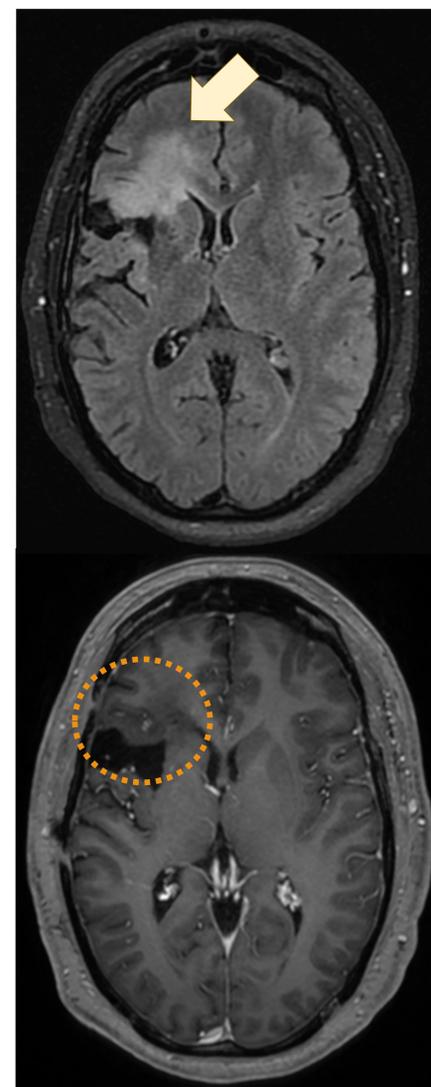
## CASO 3



Control 19



Control 20



Control 21

En los controles siguientes (> 3 meses post-RT), se observa aparición de una **captación** no medible. Según criterios mRANO, se **requiere** control evolutivo precoz para confirmar progresión. Por otro lado, los criterios RANO 2.0 **recomiendan** realizar control evolutivo pero no obliga. En el control evolutivo se observa una estabilidad del componente captante pero aumento del componente no captante. Por tanto, se confirma **progresión** radiológica.

En este caso, **RANO 2.0 detecto PE antes** que mRANO ya que no obliga a control evolutivo precoz sino que lo recomienda.

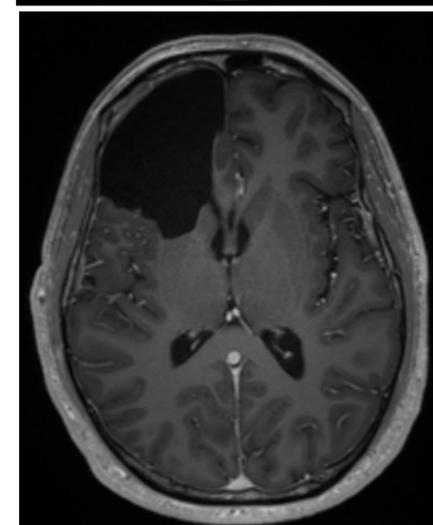
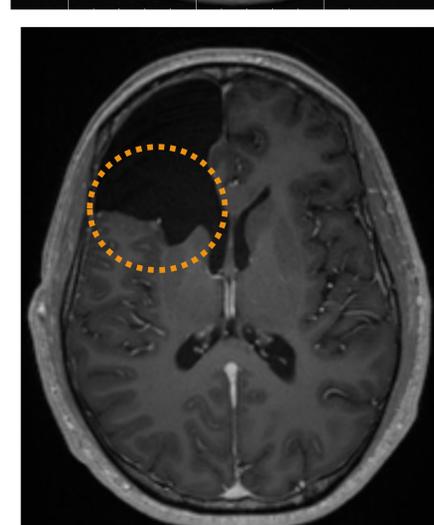
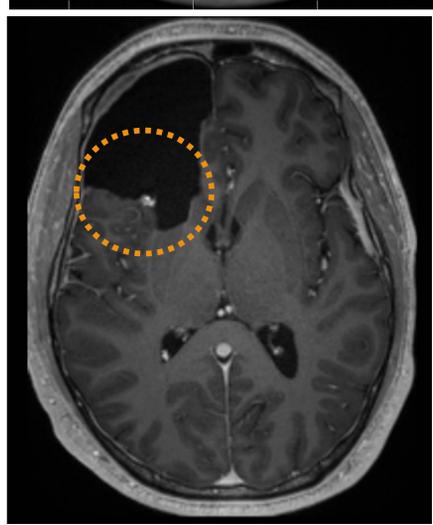
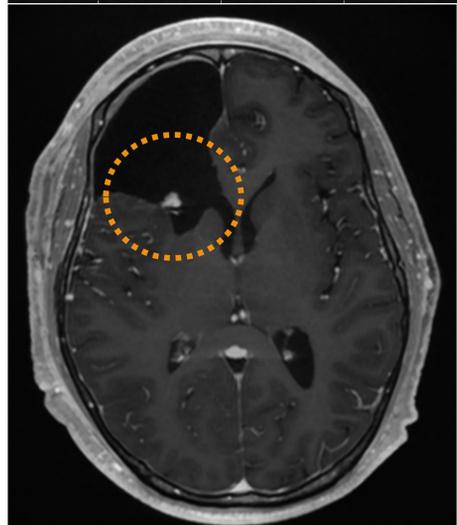
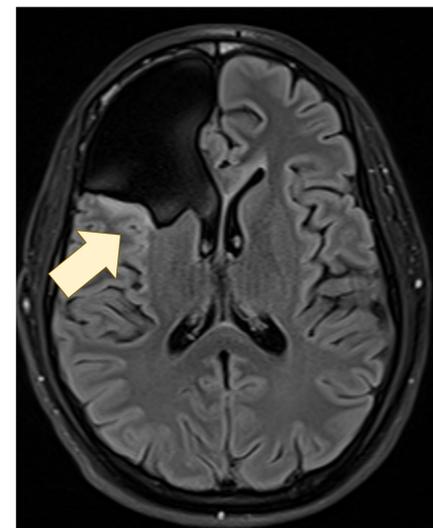
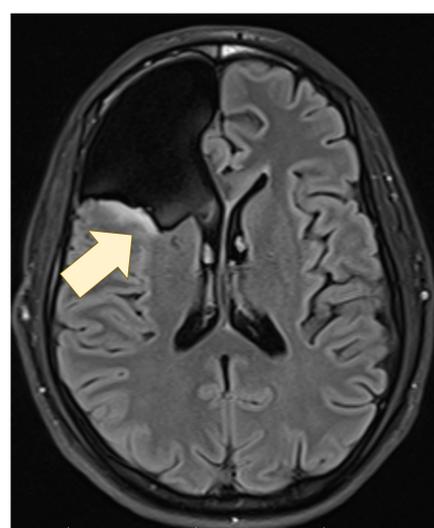
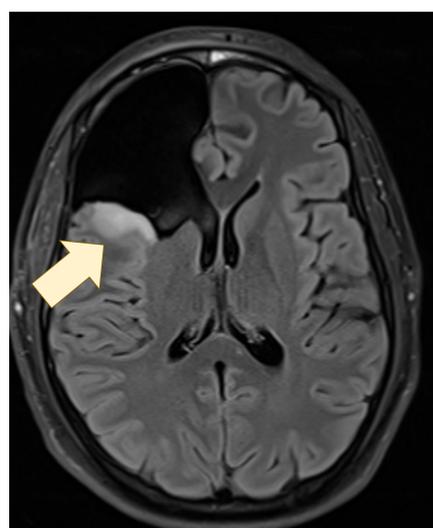
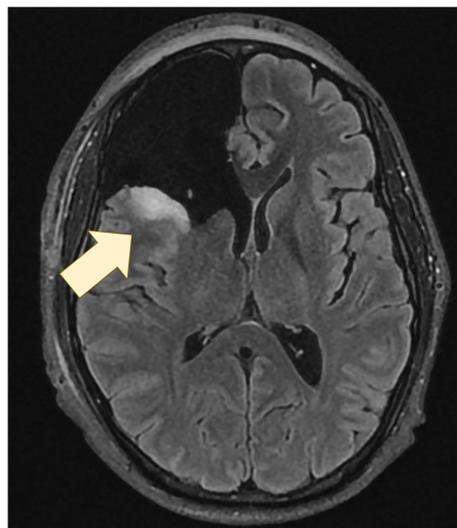
	Concepto mRANO	Concepto RANO 2.0
Control 19	Enfermedad estable	Enfermedad estable
Control 20	Progresión preliminar	Progresión
Control 21	Progresión confirmada	

**cNO final: progresión**



# RESULTADOS

## CASO 4



Post-RT  
(baseline)

Control 1

Control 2

Control 3

Paciente con componente tumoral **captante** no medible y **no captante** medible. El 1r control se mantiene todo estable pero en el 2n control se observa una disminución del 50% del componente no captante así como disminución del componente captante no medible. Dado que RANO 2.0 valora la lesión no captante y esta es medible, la reducción del 50% considera **RP**. El control siguiente confirmó la durabilidad de la respuesta (necesario para confirmar RP). mRANO solo valora el tumor captante y dado que el paciente presenta lesión no medible, la mejor respuesta radiológica es EE. Los siguientes controles mostraron **estabilidad** radiológica.

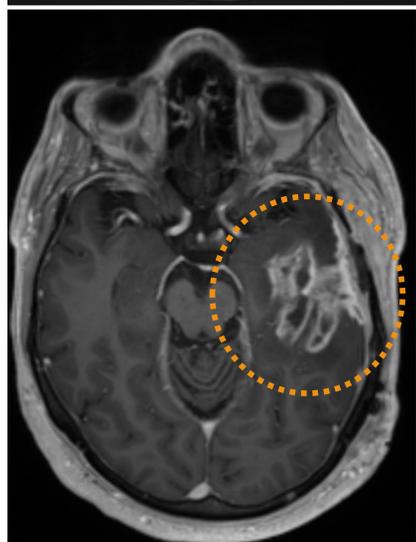
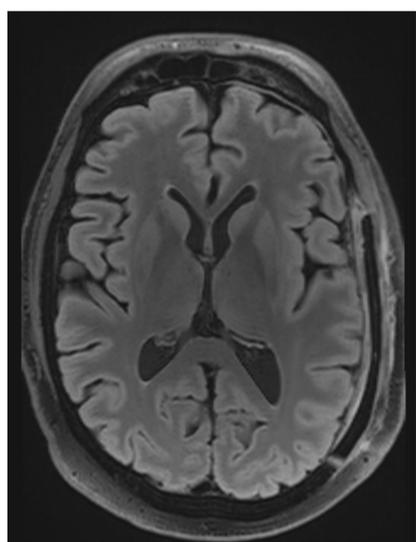
	Concepto mRANO	Concepto RANO 2.0
Control 1	Enfermedad estable	Enfermedad estable
Control 2	Enfermedad estable	Respuesta parcial
Control 3	Enfermedad estable	Enfermedad estable



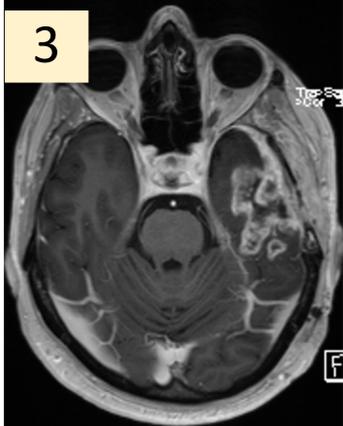
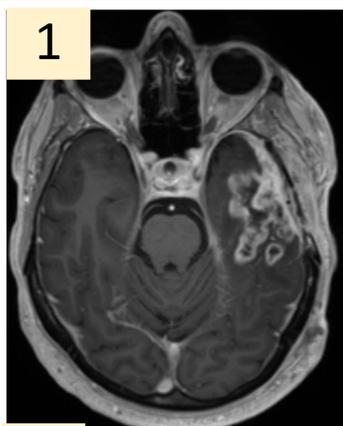
**cNO final: enfermedad estable**

# RESULTADOS

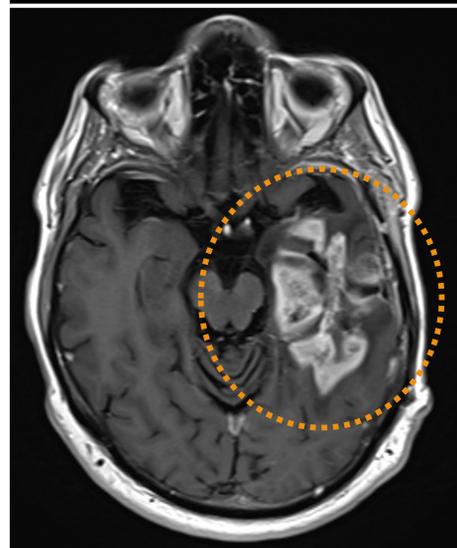
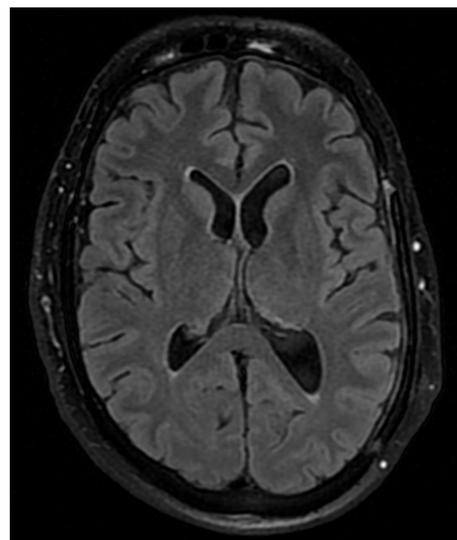
## CASO 5



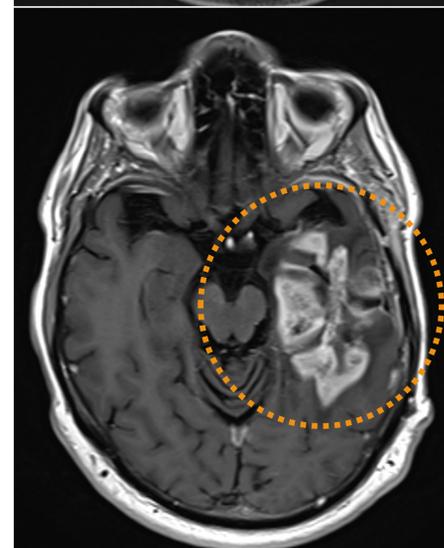
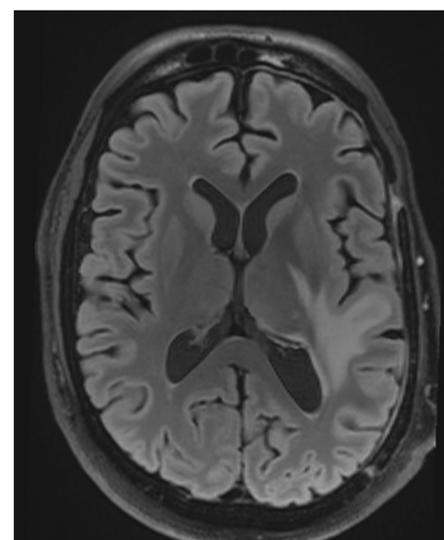
Post-RT  
(baseline)



Controles  
1,2,3



Control 4



Control 5

Paciente con componente tumoral **captante**. Los primeros controles se mantiene estable, pero tras pasar 3 meses post-RT, se observa un aumento en el número y tamaño de captaciones focales. Como en el caso 3, mRANO requiere de confirmación con control precoz mientras que RANO 2.0 lo recomienda. El control precoz confirmó la **progresión** radiológica.

	Concepto mRANO	Concepto RANO 2.0
Control 1, 2, 3	Enfermedad estable	Enfermedad estable
Control 4	Progresión preliminar	Progresión
Control 5	Progresión confirmada	Progresión



**cNO final: progresión**

# DISCUSIÓN



## Comparación entre RANO 2.0 y mRANO en la práctica clínica:

- RANO 2.0 mostró ser superior para valorar la respuesta parcial (RP) y detectó progresión de enfermedad (PE) antes que mRANO.
- En pacientes con enfermedad estable (ES), ambos criterios ofrecieron valoraciones similares.
- Para casos de pseudoprogresión, se requirió seguimiento evolutivo confirmatorio con ambos criterios RANO dentro de los primeros 3 meses post-radioterapia, subrayando la necesidad de evaluaciones continuas para confirmar la naturaleza de la progresión



### Astrocitomas IDH-mutado

Este tipo de glioma de alto grado puede presentar componente tumoral captante y no captante, y por tanto la valoración de ambos componentes es más precisa. El componente infiltrativo no captante se valora con los RANO 2.0, por lo que es más útil para valorar respuestas como respuesta parcial.

# DISCUSIÓN

## Aceptación y uso de los criterios RANO:

- Ampliamente aceptados e incorporados en ensayos clínicos y práctica clínica.
- Utilizados en comités multidisciplinares para la valoración de respuesta en gliomas.



## Desafíos identificados con el tiempo: !

- Dificultades para **diferenciar entre pseudoprogresión** secundaria a radioquimioterapia y verdadera **progresión** de la enfermedad.
- Estas preocupaciones han llevado a modificaciones y actualizaciones de los criterios originales para mejorar su precisión.



## Cambios en la clasificación de tumores del SNC por la OMS en 2021:

- Publicación de una clasificación revisada que desdibuja la distinción entre gliomas de alto grado (RANO-HGG) y bajo grado (RANO-LGG).



## Evolución hacia un conjunto unificado de criterios de respuesta (RANO 2.0):

- El Grupo de Trabajo RANO propuso un **conjunto único de criterios** unificados para todos los gliomas, considerando las nuevas clasificaciones de la OMS y datos de validación clínica.
- Importancia de valorar tanto el **componente captante y no captante** en astrocitomas IDH-mutados para una adecuada valoración radiológica.



# CONCLUSIONES

## Personalización del tratamiento:

- Capacidad de RANO 2.0 para detectar cambios tempranos en la enfermedad destaca la tendencia hacia una medicina más **personalizada**, donde la **valoración temprana** de la respuesta puede guiar ajustes en el tratamiento específicos para cada paciente.



## Incorporación de nuevas tecnologías de imagen:

- Resonancia magnética funcional (fMRI), la espectroscopia, y la imagen de perfusión, pueden mejorar la precisión de los criterios de respuesta y diferenciar más efectivamente entre pseudoprogresión y progresión de enfermedad.



## Implicaciones para el diseño de ensayos clínicos:

- Importancia de elegir criterios de evaluación adecuados en el diseño de ensayos clínicos para gliomas



## REFERENCIAS

[1] Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, Degroot J, Wick W, Gilbert MR, Lassman AB, Tsien C, Mikkelsen T, Wong ET, Chamberlain MC, Stupp R, Lamborn KR, Vogelbaum MA, van den Bent MJ, Chang SM. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 10;28(11):1963-72. doi: 10.1200/JCO.2009.26.3541. Epub 2010 Mar 15. PMID: 20231676.

[2]Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, Degroot J, Wick W, Gilbert MR, Lassman AB, Tsien C, Mikkelsen T, Wong ET, Chamberlain MC, Stupp R, Lamborn KR, Vogelbaum MA, van den Bent MJ, Chang SM. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 10;28(11):1963-72. doi: 10.1200/JCO.2009.26.3541. Epub 2010 Mar 15. PMID: 20231676.[2]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

[3] Wen, P. Y., van den Bent, M., Youssef, G., Cloughesy, T. F., Ellingson, B. M., Weller, M., Galanis, E., Barboriak, D. P., de Groot, J., Gilbert, M. R., Huang, R., Lassman, A. B., Mehta, M., Molinaro, A. M., Preusser, M., Rahman, R., Shankar, L. K., Stupp, R., Villanueva-Meyer, J. E., ... Chang, S. M. (2023). RANO 2.0: Update to the Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria for High- and Low-Grade Gliomas in Adults. *Journal of Clinical Oncology*.doi.org/10.1200/JCO.23.01059

[4] Seyve A, Dehais C, Chinot O, Djelad A, Cohen-Moyal E, Bronnimann C, Gourmelon C, Emery E, Colin P, Boone M, Vauléon E, Langlois O, di Stefano AL, Seizeur R, Ghiringhelli F, D'Hombres A, Feuvret L, Guyotat J, Capelle L, Carpentier C, Garnier L, Honnorat J, Meyronet D, Mokhtari K, Figarella-Branger D, Ducray F. Incidence and characteristics of pseudoprogression in IDH-mutant high-grade gliomas: A POLA network study. *Neuro Oncol*. 2023 Mar 14;25(3):495-507. doi: 10.1093/neuonc/noac194.

[5] Youssef G, Rahman R, Bay C, Wang W, Lim-Fat MJ, Arnaout O, et al. Evaluation of Standard Response Assessment in Neuro-Oncology, Modified Response Assessment in Neuro-Oncology, and Immunotherapy Response Assessment in Neuro-Oncology in Newly Diagnosed and Recurrent Glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2023;41(17):3160–71