

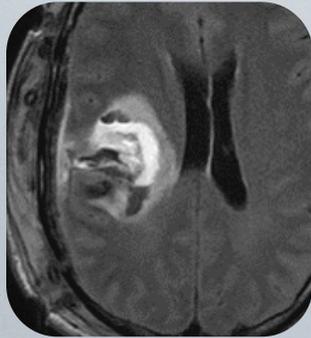
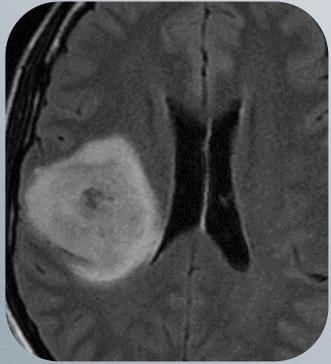
# Progresión vs pseudoprogresión. Criterios RANO



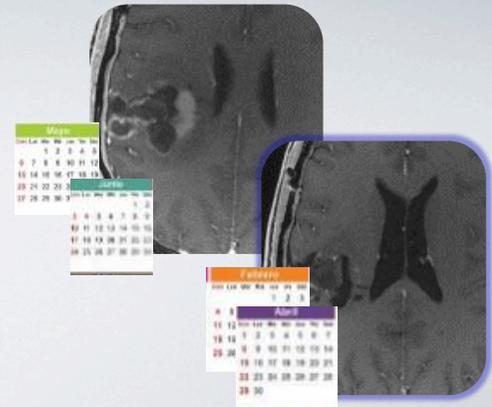
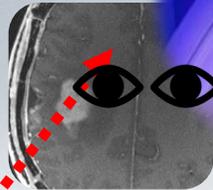
**Ana Ramos.** Madrid.

Hospital 12 de Octubre.

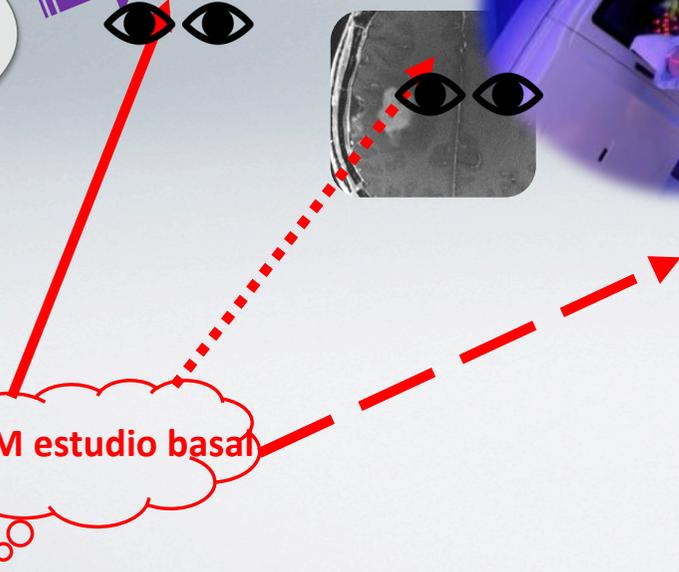
HM Sanchinarro y HM Puerta de Sur



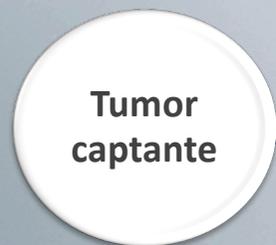
**24-48 hs.**  
 % Resección  
 Infartos  
 Evita captaciones post qcas



**RM estudio basal**



# criterios RANO (Response Assesment in Neuro-Oncology)

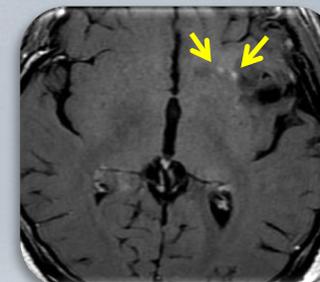
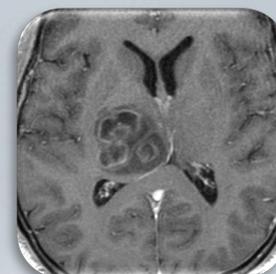
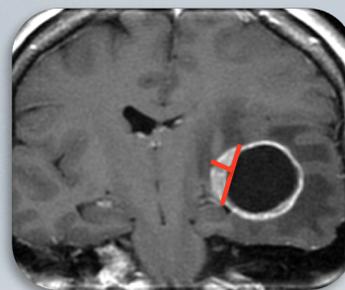
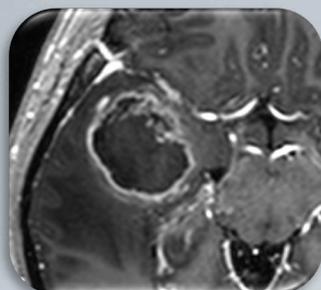
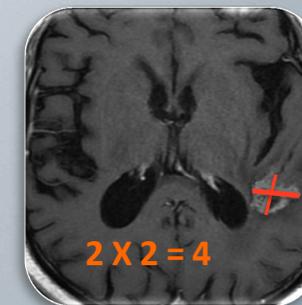
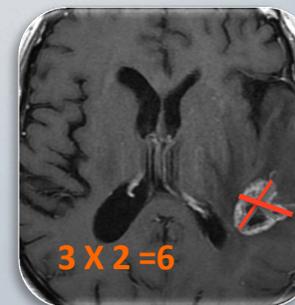


**Medible:**

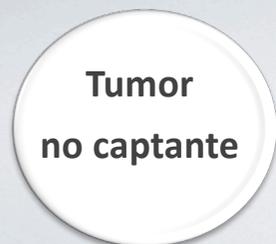
Mayor de 1cm en AMBOS diámetros  
La medida es el producto de 2 diámetros perpendis

**No Medible**

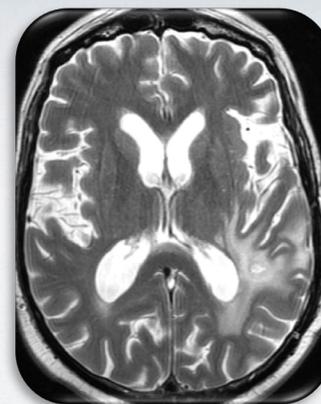
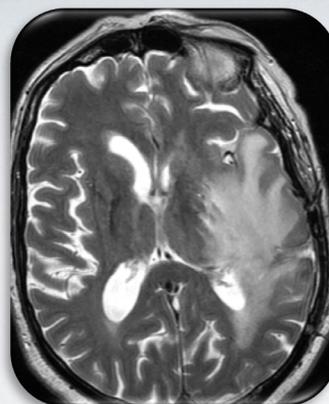
Quistes o cavidades quirurgicas  
Captaciones lineales  
Márgenes indefinidos  
Captaciones con eje mayor < 1 cm



Datos clínicos  
Dosis esteroides

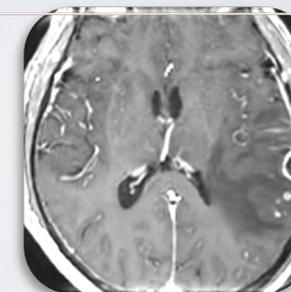


**Estimación subjetiva**

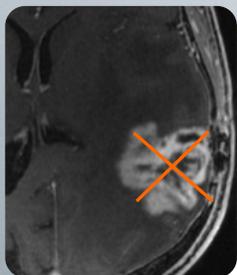


## Lesiones múltiples

Si están a < 1 cm se consideran conjuntamente.  
Valorar al menos las 2 con mayor crecimiento.



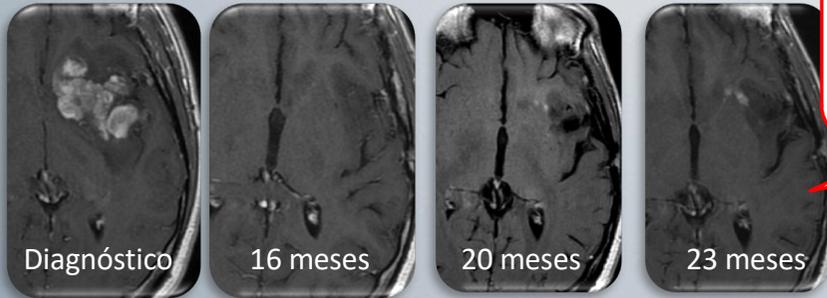
# CRITERIOS RANO



CRITERIO	Respuesta Completa	Respuesta Parcial	Enfermedad estable	Progresión
<b>Capt Contraste</b>	Nada	Disminución >50%	Disminución <50% Aumento <25%	Aumento >25%
<b>T2/FLAIR</b>	Estable	Estable o Disminuida	Estable o Disminuida	Aumento
<b>Lesiones Nuevas</b>	No	No	No	Si
<b>Requerimientos</b>	Todos	Todos	Todos	Cualquiera

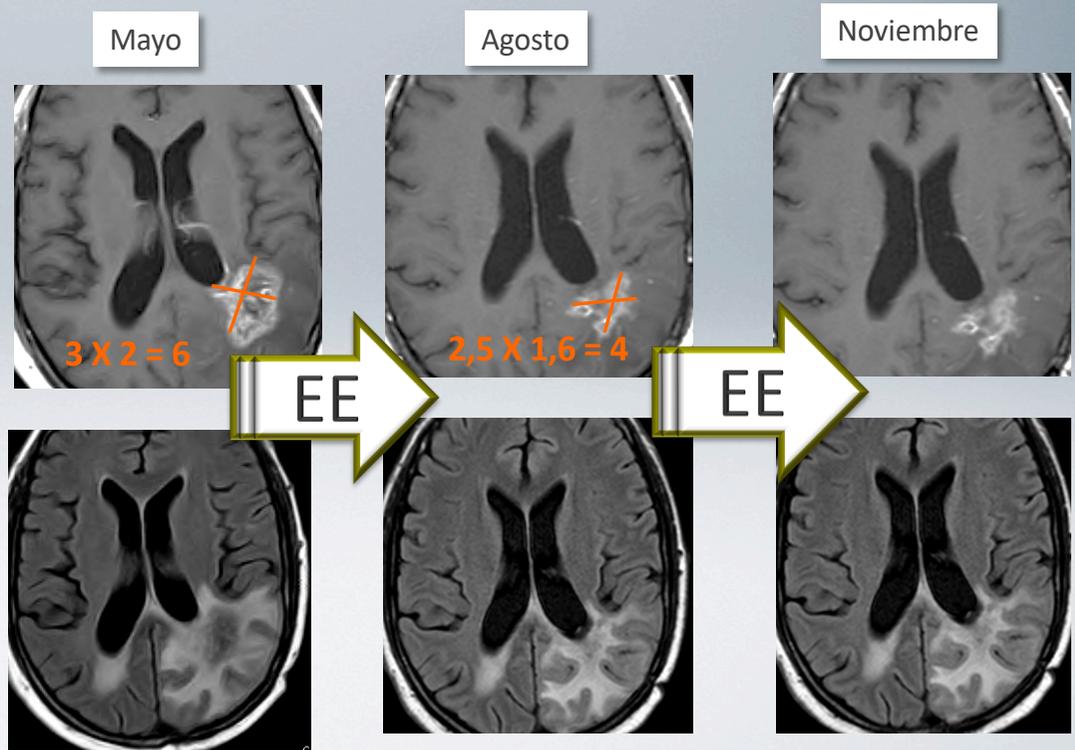
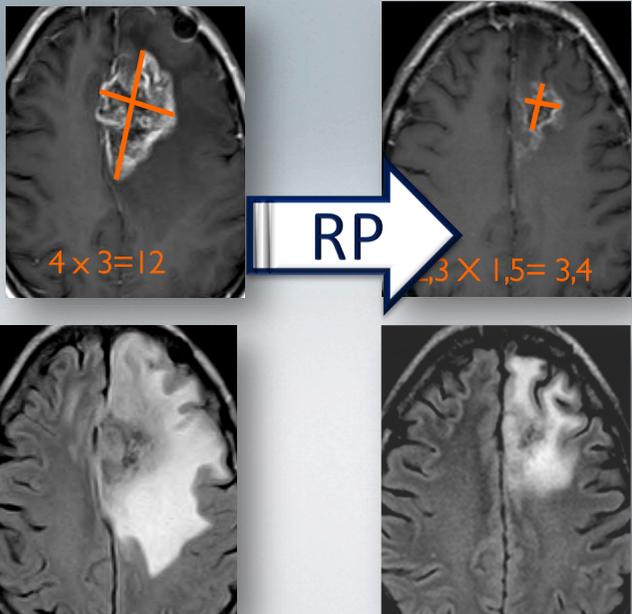
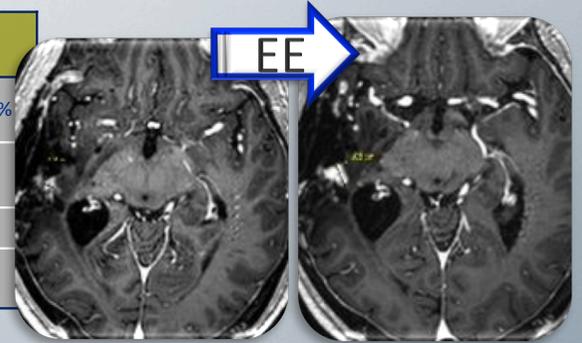
**Datos clínicos:** Si empeoramiento clínico es progresión  
**Dosis esteroides:** Deben estar estables o disminuidos respecto al estudio basal

# CRITERIOS RANO

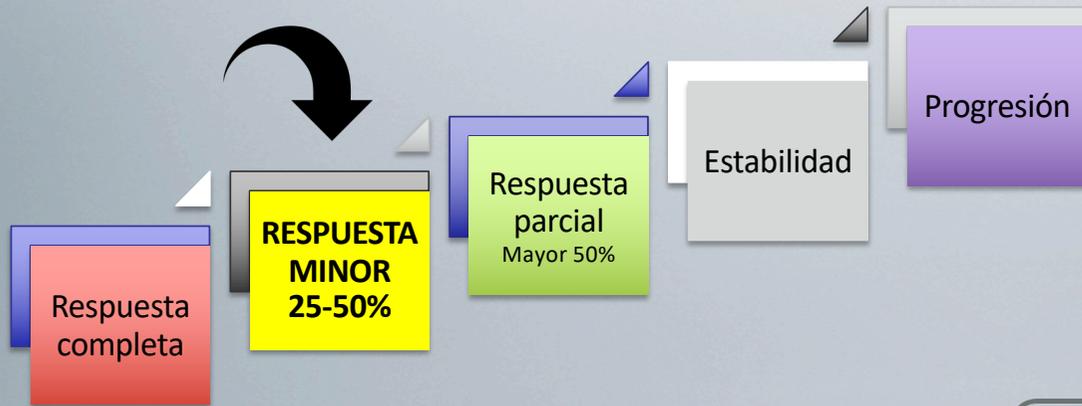


Progresión	NO	NO	Si
Incremento >25%	NO	NO	Si
Incremento	NO	NO	Si
Requerimientos	Todos	Todos	Cualquiera

**Una lesión no medible**  
 No puede tener respuesta parcial  
 Solo EE o Progresión

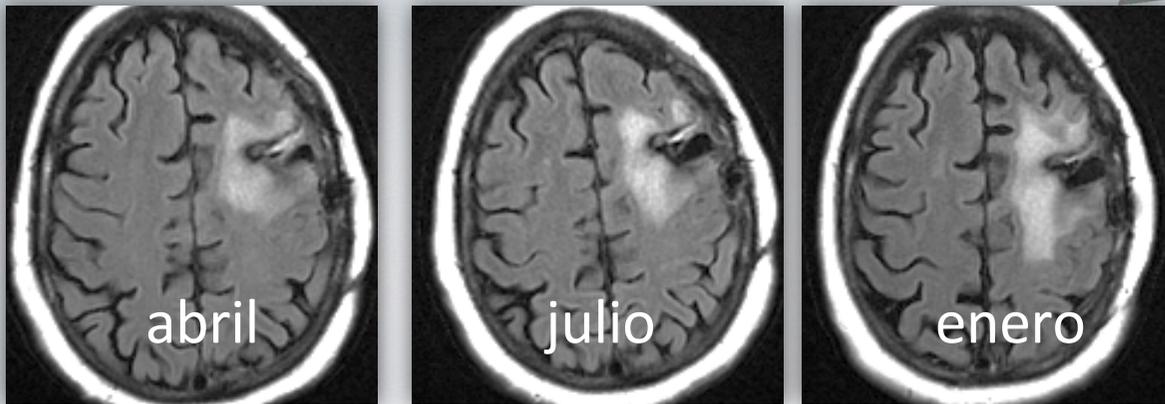


# Criterios RANO en Gliomas de bajo grado

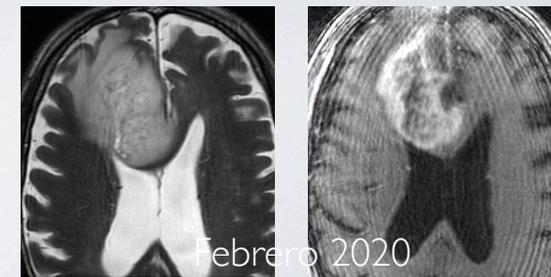
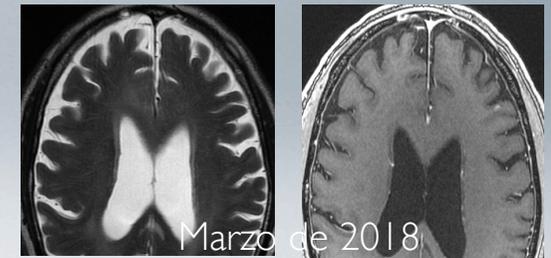


T2/FLAIR lesiones en aumento  
(no atribuibles a otras causas no tumorales)

**Gliomas**  
Si RT: Pueden ser cambios post RT  
Si no RT: Progresión



**Low grade Gliomas.** MJ van den Bent. The Lancet oncology 2011  
**Pediatric Tumors.** Warren KE et al. Pediatric Blood Cancer 2013.  
**Metastasis.** Lin UN. Lancet Oncology 2013 and 2015.  
**Leptomeningeal metástasis.** Chamberlain M. Neurooncology 2014  
**Meningiomas.** RogersL. J Neurosurgery 2015.  
**Inmunoterapia .**Okada H. Lancet Oncology 2015.  
**Spine metástasis.** Thibault I. Lancet Oncology 2015



Aurelio Hernandez-Lain, MD  
 Amaya Hilario, MD  
 Juan Manuel Sepulveda, MD  
 Diana Cantero  
 Ana Ramos, MD  
 Angel Perez-Nuñez, MD

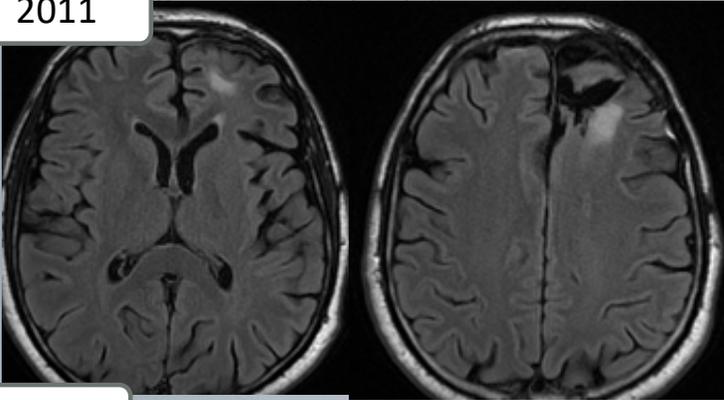
**TEMOZOLOMIDE INDUCES RADIOLOGIC PSEUDOPROGRESSION AND TUMOR CELL VANISHING IN OLIGODENDROGLIOMA**  
 Diagnosis of radiologic pseudoprogression remains a challenge because its radiologic pattern is often indistinguishable from tumor recurrence.<sup>1</sup> Pseudoprogression has been attributed to radiation therapy; the role of chemotherapy in pseudoprogression is uncertain.  
 An infiltrative growth pattern is a hallmark of oligodendroglioma.

**Oligodendroglioma**

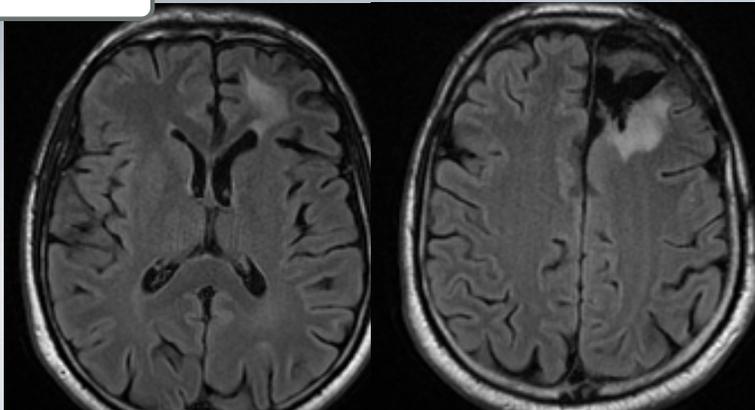
Tratado solo con QT

Neurology 87 July 5, 2016

2011



2015



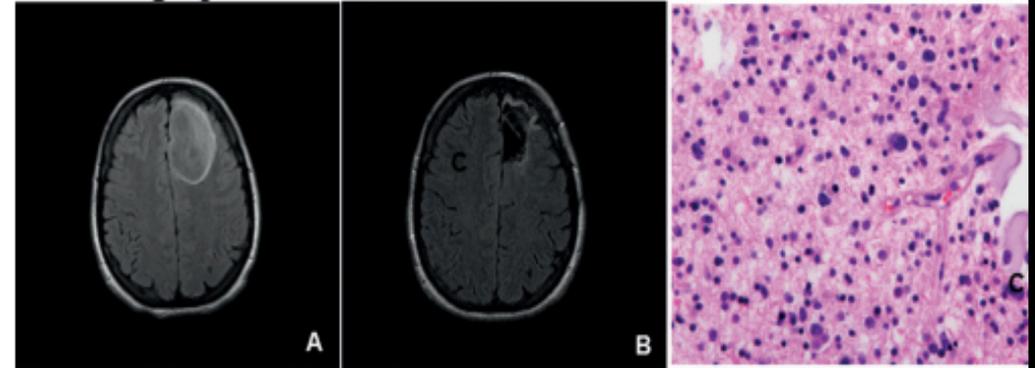
2018



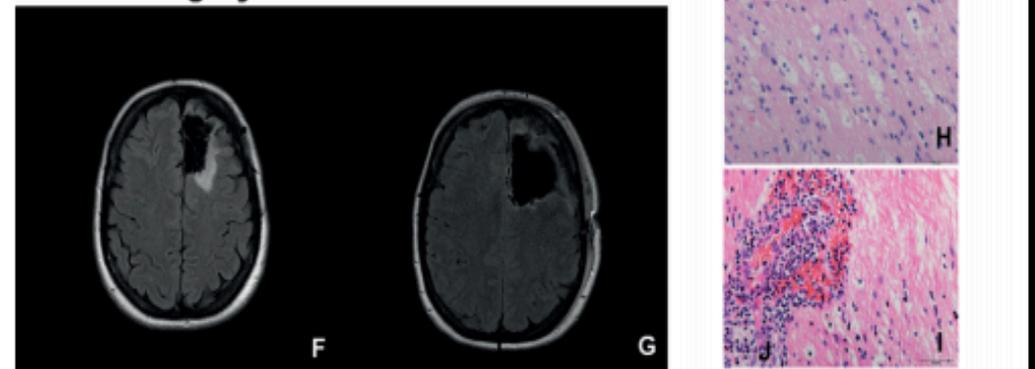
**Tumor cell vanishing with radiological changes suggesting progression in IDH-mutated diffuse astrocytoma treated only with surgery**

Aurelio Hernandez-Lain<sup>1,5</sup>, Amaya Hilario<sup>2</sup>, Juan Manuel Sepulveda<sup>3</sup>, Diana Cantero<sup>1,5</sup>, Ana Ramos<sup>2</sup>, Angel Perez-Nuñez<sup>4</sup>

**First surgery**



**Second surgery**



# Problemas de los criterios RANO...



## 1- Disminución de captación $\neq$ respuesta

Pseudorespuesta  
Pseudoprogresión

## 2- T2/FLAIR hiperintensidad solo cambio sgtivo

Infiltración tumoral  
Edema // Desmielinización post RT // Isquemia o inflamación postqca  
Hiperintensidad de señal no captante es muy subjetiva. (No valora morfología circunscrita a infiltrativa)  
Nuevas terapias: Inmunoterapia produce mucha inflamacion, mucho cambio en T2 (6 meses)

## 3- Valores de corte basados en T1 con contraste 2D Dificiles mediciones

Incrementos de porcentajes arbitrarios  
"Pequeños" tumores progresan antes. Pasan de no medibles a medibles

### Los criterios RANO son un "work in progress".

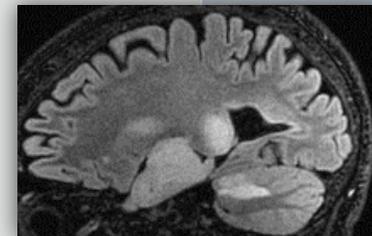
Implementación y validación en ensayos clínicos.

Revisiones futuras

1. Tecnicas avanzadas (DWI, PWI) (limitadas por la variabilidad en adqon y baja reproductibilidad)
2. PET-RM con aminoacidos. (Limitados por el alto coste)

**1. Requerimientos imagen; obtener secuencias 3D T1 pre y post contraste**

Obtener mapas de sustracción. Aumenta la detección de lesiones  
 Solo se valora Ts captante medible. Desaparece la variabilidad de T2 y FLAIR.  
Abandona las secuencias FLAIR y T2



**2. Que medir**

Volúmenes . Medidas bidireccionales . Disminuye variabilidad interobservador  
 Lesión captante que incluye zonas necrosis(mas realista)  
 Los porcentajes son arbitrarios. Pequeños ts progresan antes

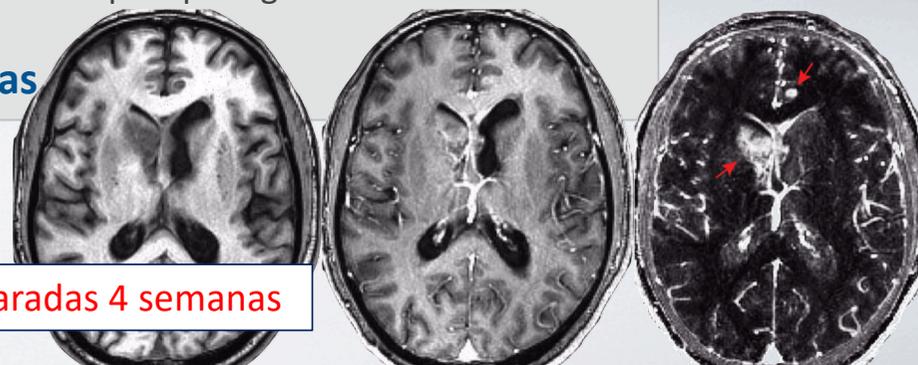
RESPUESTA	Producto 2D	Volumen
Respuesta Parcial	50%	65%
Progresión	25%	40%

**3. Que RM utilizar como estudio de base**

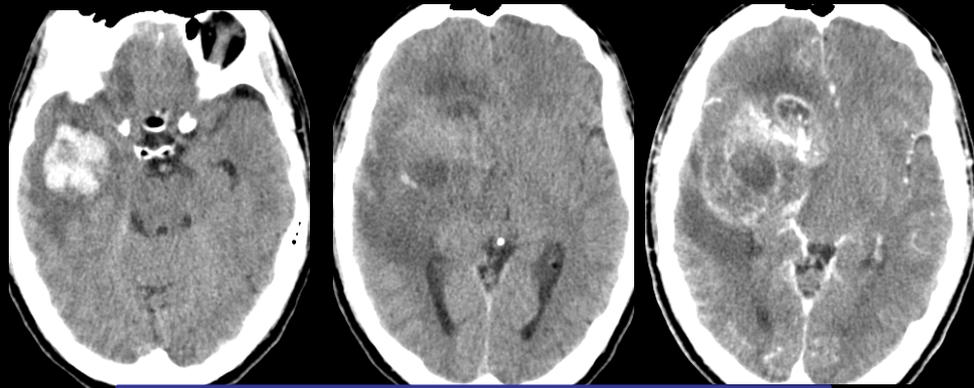
**RM 1mes post RT** (propuesta Ellingson)  
**RM Pre RT**  
**RM Post Qca** (RANO)

**Pronostico** importan no solo ts inicial sino volumen tumoral postquirurgico

**4. Confirmar crecimiento o respuesta en 4 semanas**

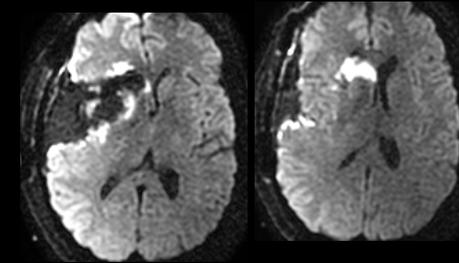
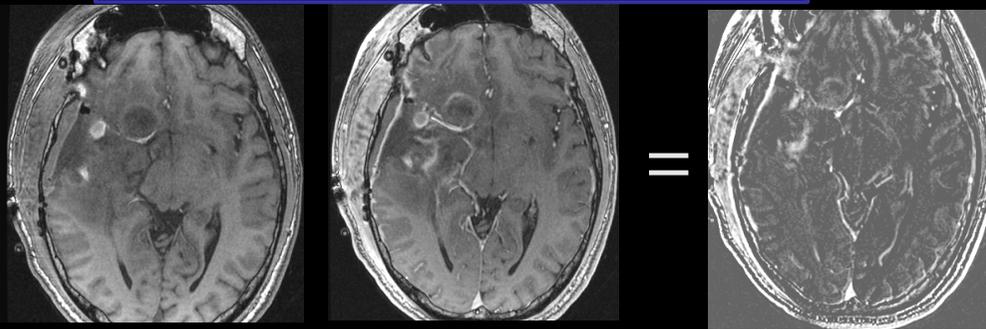
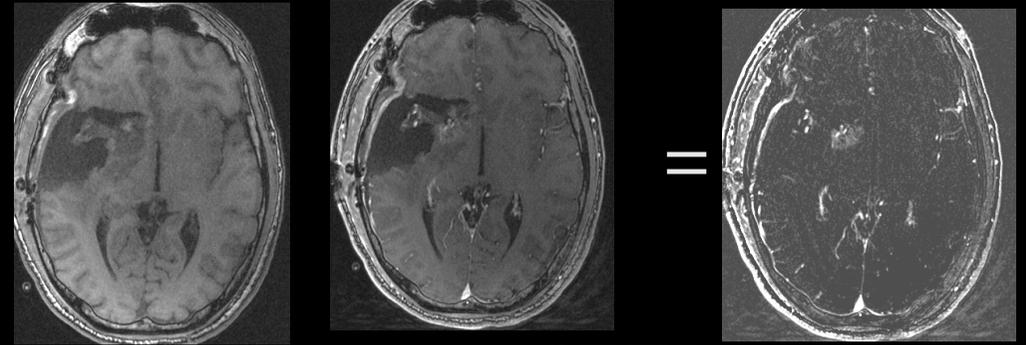


**No se cambia el tratamiento hasta tener confirmación en 2 RM separadas 4 semanas**

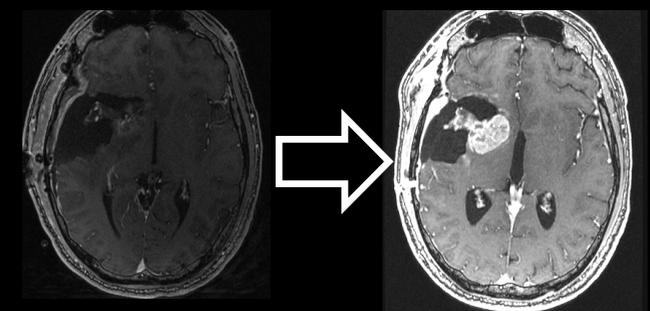
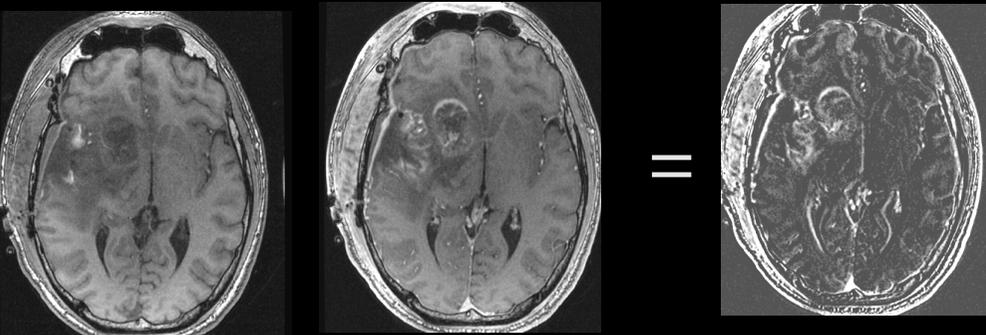


Post primera cirugía 19 noviembre

Post segunda cirugía, 22 noviembre



PreRT 27 dic 2019



# Preradiotherapy MR Imaging: A Prospective Pilot Study of the Usefulness of Performing an MR Examination Shortly before Radiation Therapy in Patients with Glioblastoma

C. Majós, M. Cos, S. Castañer, A. Pons, M. Gil, A. Fernández-Coello, M. Macià, J. Bruna, and C. Aguilera

Majos y col AJNR Dic 2016

## RM Pre RT :

### Detectan crecimientos antes de iniciar TTO

Casos etiquetados de PsP

- ✓ crecimiento pre RT
- ✓ son realmente EE o RP

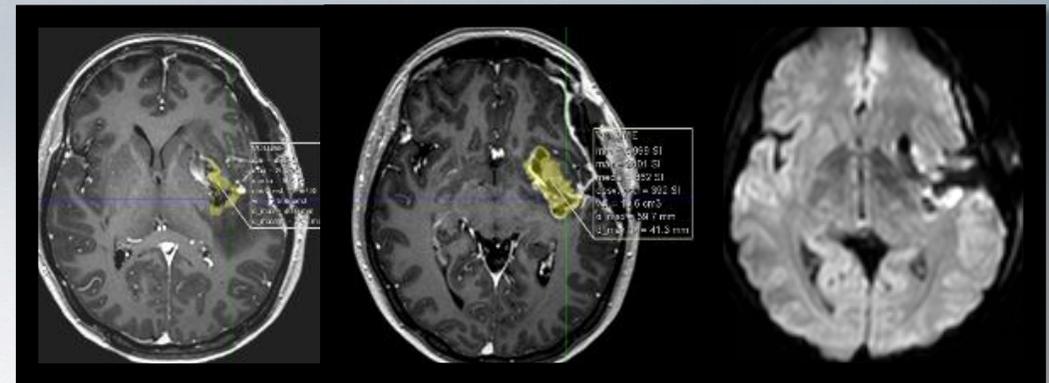
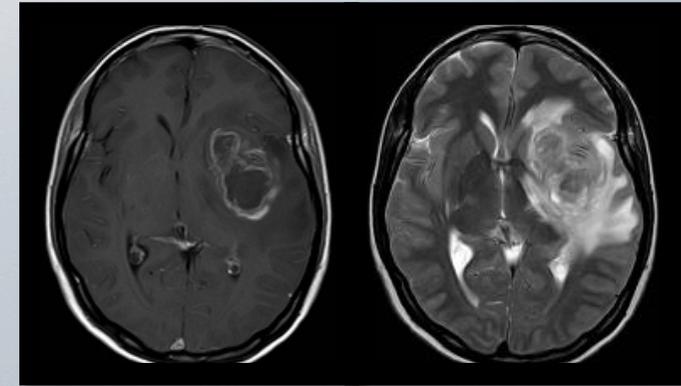
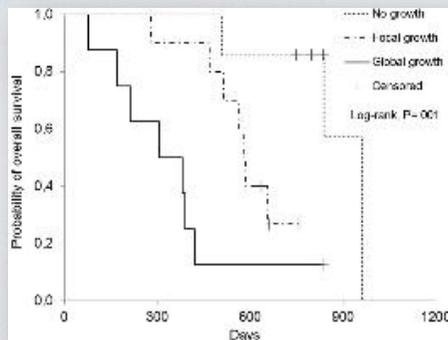
Disminuye 50% el diagnóstico de PsP

## Utilidad de la RM Pre RT en el pronóstico

No Crecimiento: 837 días de OS (2,2 a)

Focal Crecimiento: 582 días de OS (1,5 a)

Global crecimiento: 344 días de OS (1 a)

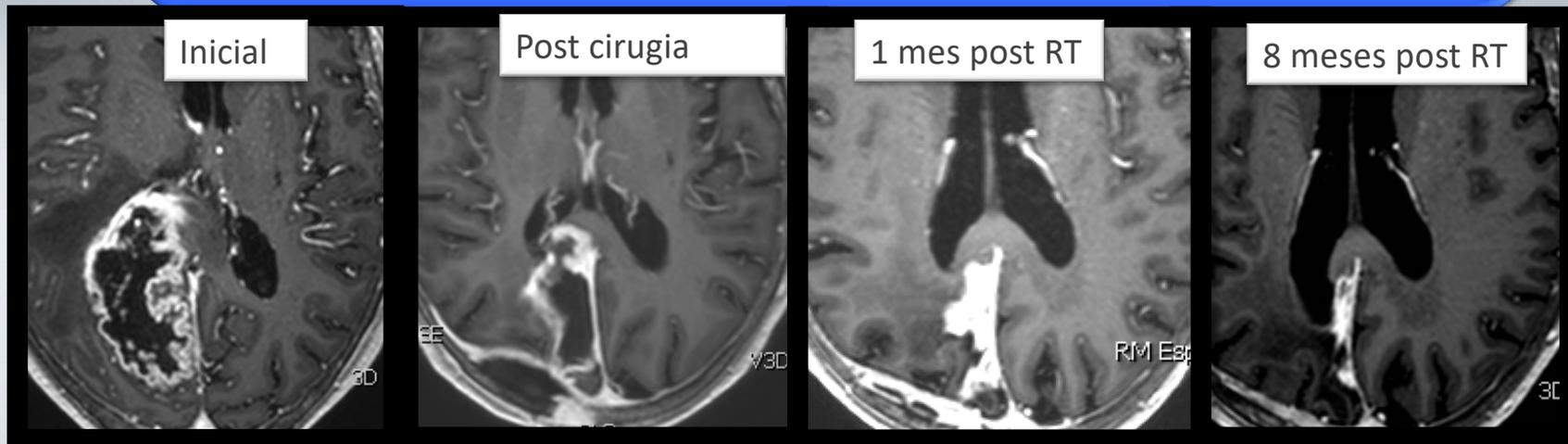


**Desarrollo de la PsP no significa mal pronóstico,  
se asocia con una respuesta de tratamiento favorable (mejor SG).**

**Definición radiológica:** Aparición o crecimiento de la captación de contraste tras tratamiento con QT-RT que disminuye o desaparece sin cambios en el tratamiento.

- Producido por reacción inflamatoria local y una alteración en la permeabilidad QT y RT.
- MGMT\_MET pacientes riesgo de Psp es 3,5 veces mayor de P vs PsP
- Pacientes con resección total tienen menor riesgo PsP en rem.
- Empeoramiento clínico o necesidad de aumentar esteroides es más frecuente en eTP
- Mas frecuente en las 12 semanas tras fin de la RT
  - De acuerdo con los criterios RANO 2010 , nueva captación en los 3 primeros meses tras RT solo es progresión si....
    - Captación está fuera del campo de radiación
    - Si tenemos confirmación de AP

# Pseudoprogresión



## Pseudoprogresión.....PROBLEMAS

- Definición radiológica
- Nueva captación de contraste que se resuelve sin cambio en el tratamiento
- Producido por aumento de la permeabilidad por la RT+ QT.
- Mas frecuente (X2) en pacientes con gen promotor de MGMT.
- Mas frecuente en las 12 ss tras fin de la RT. ( Solo podemos llamarlo pseudoprogresión)
  - Captación esta fuera del campo de la RT.
  - Tenemos confirmación histológica.



These problems are not solved so don't expect a great solution from this talk just an analysis.

Incidencia

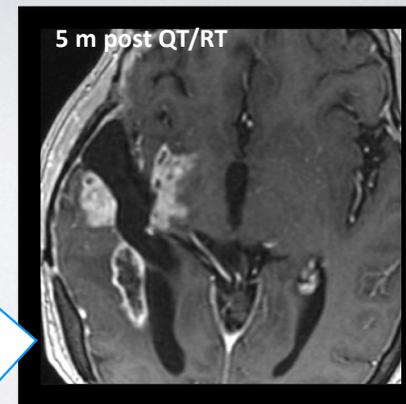
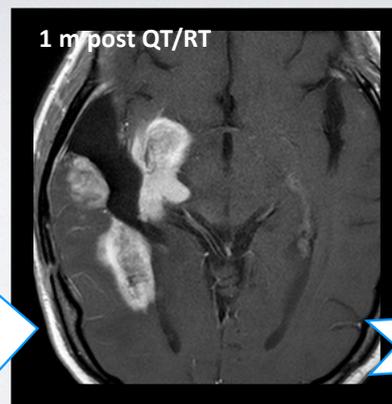
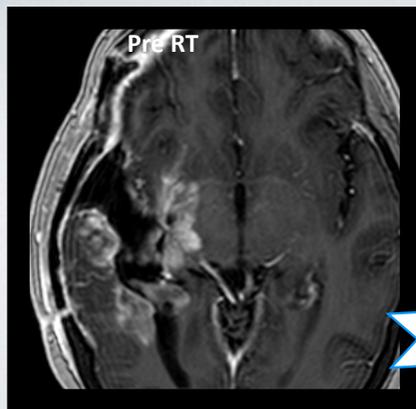
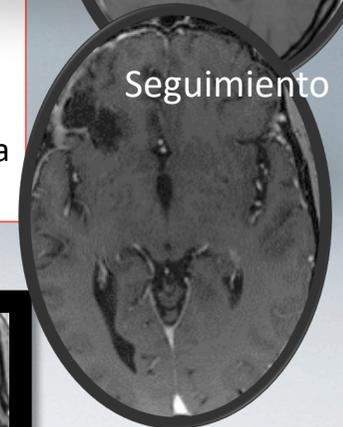
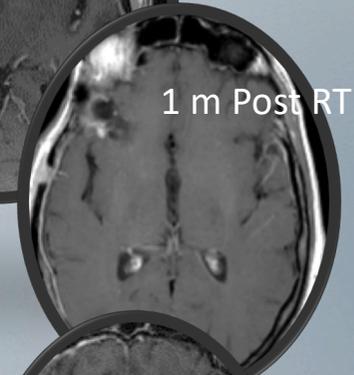
% Nueva captación

Se incluye captación estable?

**Definición radiológica:** Aparición o crecimiento de la captación de contraste tras tratamiento con QT-RT que disminuye o desaparece sin cambios en el tratamiento.

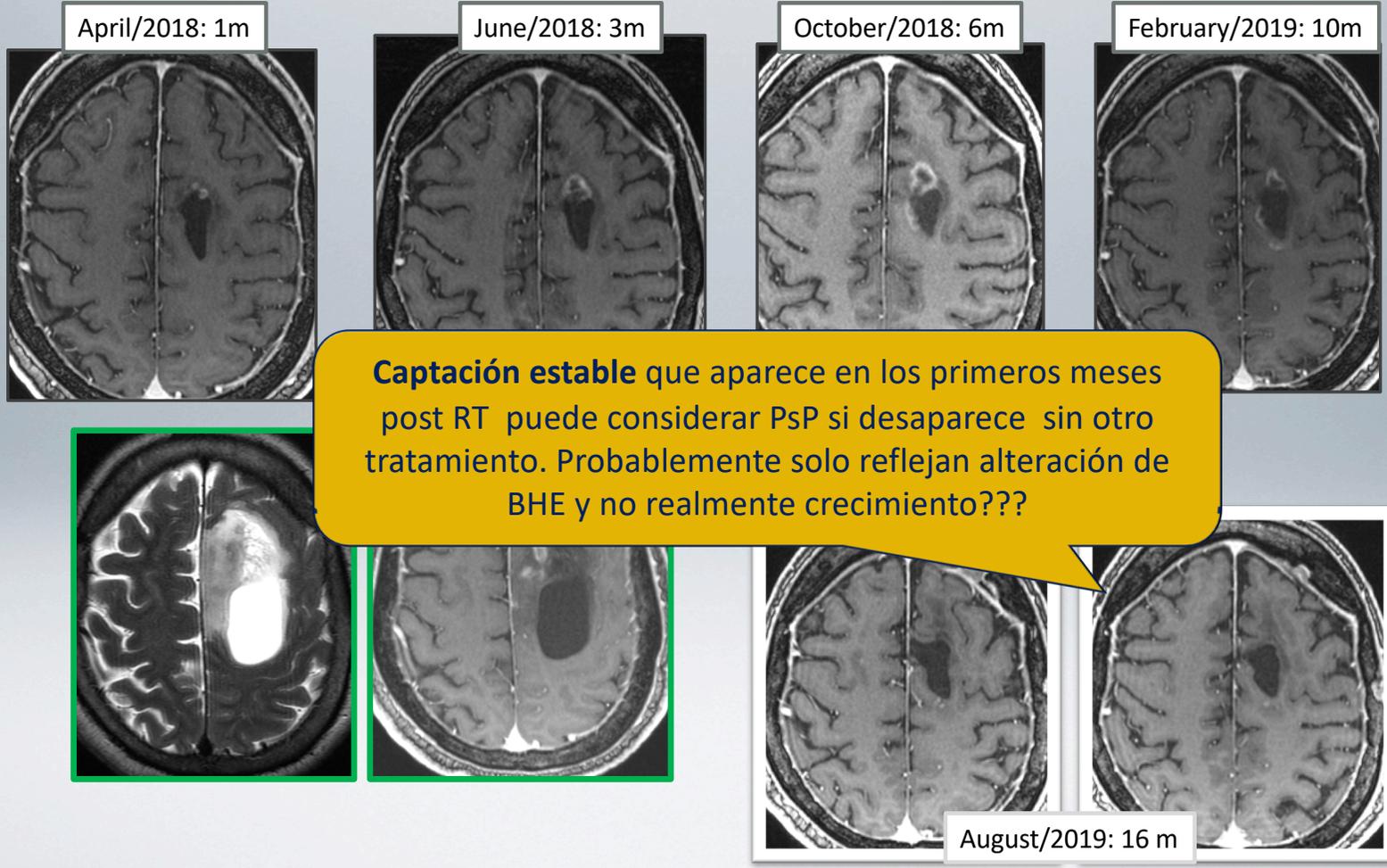
RANO

- **Amplia variación descrita de la frecuencia de PsP (9% and 60%)**
- **Depende de la cantidad de captación requerida para etiquetar de PSP.**
  - "Cualquier crecimiento de la captación ." Incidencia sobreestimada dePsP  
Pequeñas captaciones tras RT es frecuente y generalmente desaparecen.
  - **25% Aumento** . Baja incidencia de PsP . Mejor decisión.  
Cualquier aumento menor no requiere tratamiento porque corresponde a EE según RANO



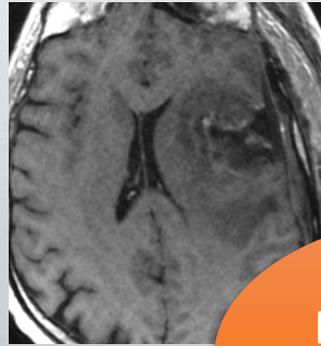
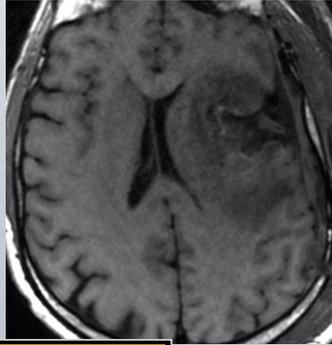
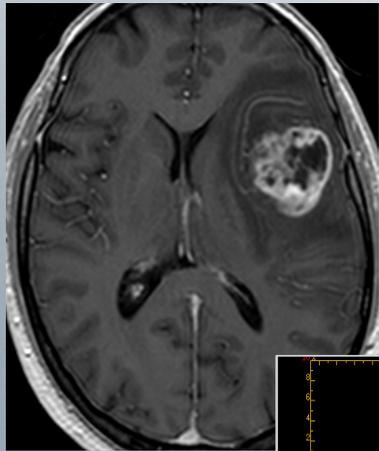
**No hay consenso...**

Incluir en el término PsP casos con nuevas captaciones en las 12 primeras ss que permanecen estables y no desaparecen (definición PsP)



Captación estable?

**Captación estable** que aparece en los primeros meses post RT puede considerar PsP si desaparece sin otro tratamiento. Probablemente solo reflejan alteración de BHE y no realmente crecimiento???



**Hay Psp mas alla de los 3 primeros meses**

PSP es más prevalente en 3 meses

Se desconoce % PsP tardías

Inmunoterapia esperar 6 meses y repetir 3 meses

**PsP tienen importantes implicaciones clínicas**

falso positivo

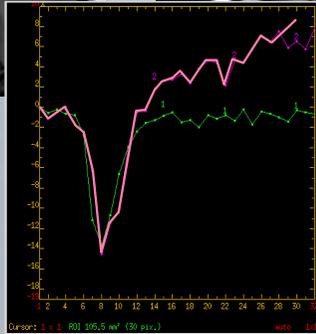
incorporación a una nueva terapia o EC

negativo

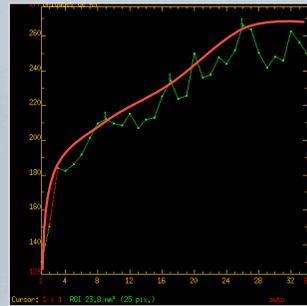
maduración de una terapia eficaz

Tiempo

**PsP después de 3 meses**



Mayo/2018: **3m**



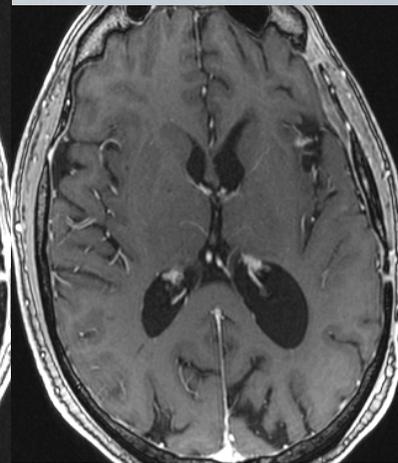
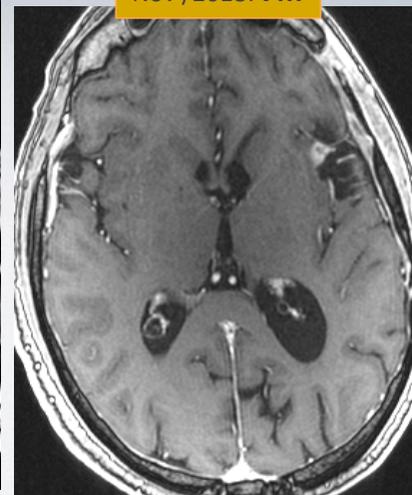
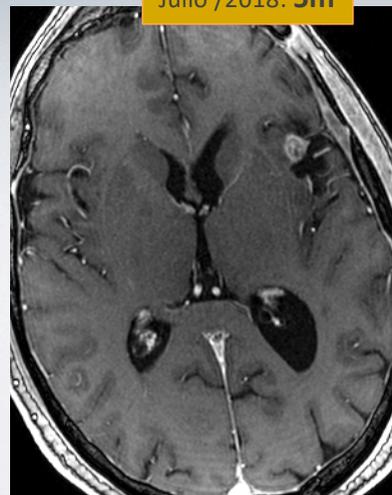
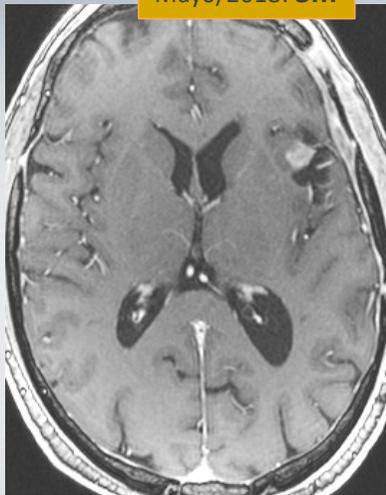
Julio /2018: **5m**

Feb/2018: Fin End Stupp therapy QT+RT

Importancia Clínica

Nov /2018: **7m**

Sep /2019: **1,5 ys**



# Pseudoprogresión en GBG

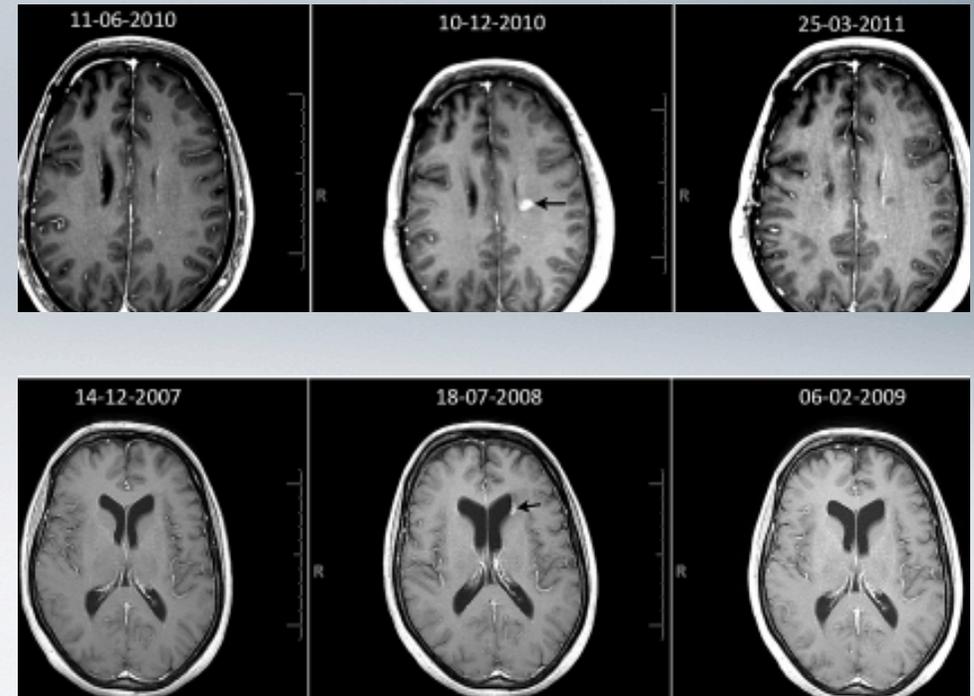
## Importante

Desde 2016 LGG mejor tratamiento con RT +QT

Esperaremos ver mayor nº de PsP

No discontinuar tto si lesion captante pequeña periventricular

- Muy conocido en HGG. Desconocido en LGG
- 61 casos tratados con RT solo dosis bajas. **20% PsP**
- **Menos probable con oligodendrogliomas**
- Tiempo medio 12 meses (3-78ms). Permanecen 6 meses
- 3 grandes diferencias con progresión.
  - Lesiones pequeñas < 1cm (No criterio RANO)
  - Localización periventricular (pobre vascularización, Isquemia ?)
  - rVSC < 1,7



**Convencional MR imposible diferenciar PsP vs Progresión .**  
**Técnicas avanzadas: DWI, DSC (Perfusion T2), DCE (Perfusion T1)**

Pseudoprogresión

DWI

DSC

DCE

Grupo heterogeneo:

Spatial heterogeneity

IDH wt diferente de IDH m

Lesiones mixtas (Psp y Tumor)

Bajo n de PsP en las revisiones

A recent meta-analysis demonstrated a pooled sensitivity and specificity (Psp and eP)

Conv MRI	68%	77%
DWI	71%	87%
DSC	87%	86%
DCE	92%	85%

Van Dijken Europ Radiol 2017

Few studies available to differentiate TP and PsP with ASL showed a sensitivity from 52–79% and a specificity ranging from 64–82%.

**Análisis problemático**  
 Segmentación automática del tumor necesaria

Pseudoprogression

DWI

DCE

Valores menores de CDA (media y mínimo) en recurrencia tumoral.  
DWI como ROI 2D es insuficiente debido a las heterogeneidades.

Como medimos CDA?  
Cuanto más bajo?

Se han utilizado histogramas: Media DS, moda, kurtosis y skewness y percentiles .....

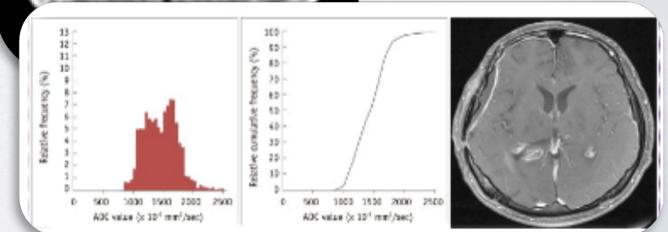
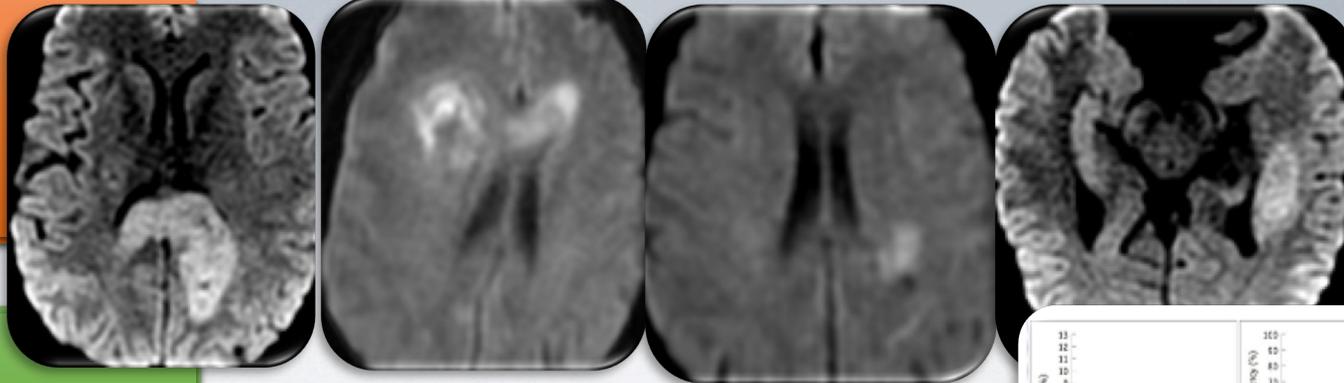
Difícil aplicación clínica

Depende los valores b

**Multiband imaging (DTI y multiples b)**

**Modelos de microestructura tisular (NODDI)**. Neurite orientation and dispersión imaging

**ADC < 140 X 10<sup>-5</sup> mm<sup>2</sup>/s (73.7% sensibilidad, 70% especificidad)**



Ellingson BM J Neurooncol 2017  
Remier C Plos one 2017  
Prager AJNR 2015  
Chu Radiology 2013  
Cha J Eur Radiol 2013

Aplicar los umbrales con cautela , son guías muy generales

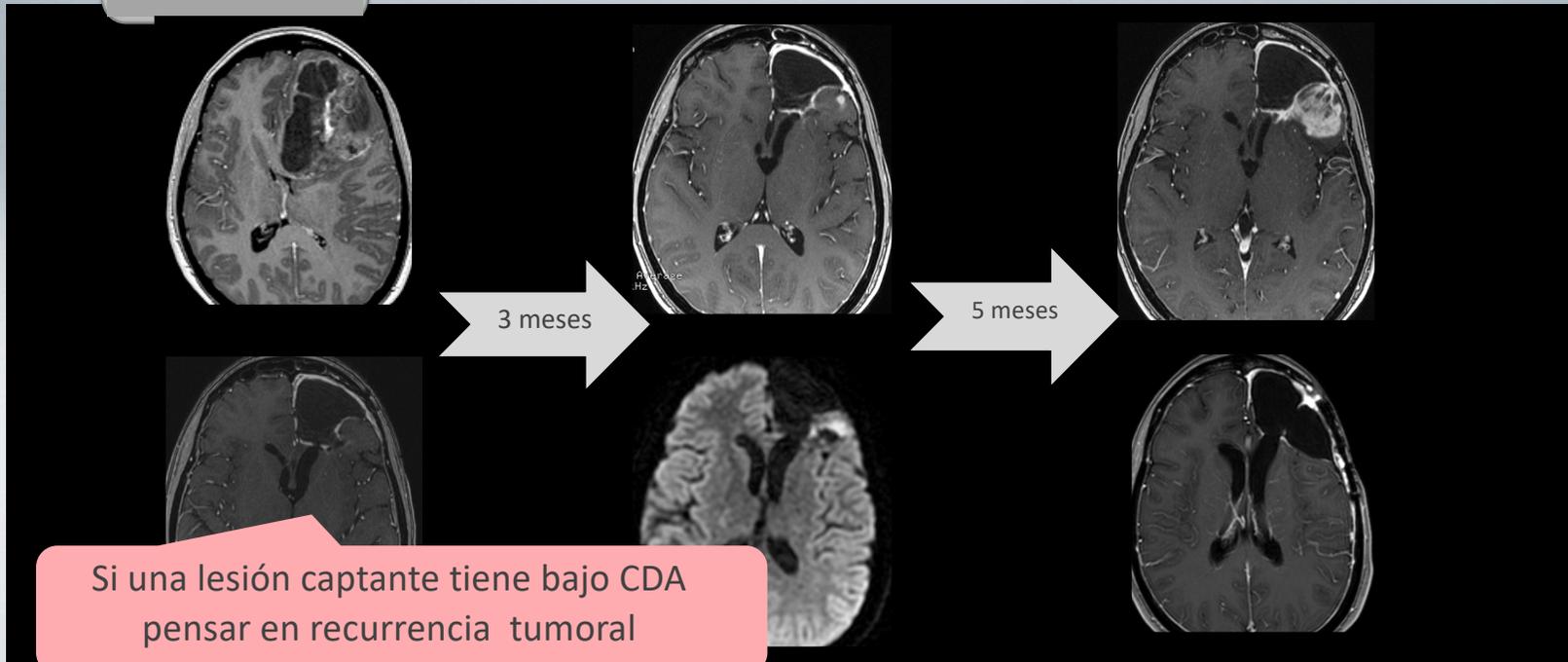
Pseudoprogression

DWI

Valores de CDA ayuda a diferenciar Psp de progresión  
Valores menores (media y mínimo) en recurrencia tumoral.  
DWI como ROI 2D es insuficiente debido a las heterogeneidades.  
Se ha utilizado.....

Voxel based e histogramas  
No son fáciles de aplicar  
No incorporadas a la práctica clínica

**ADC < 140 X 10<sup>-5</sup> mm<sup>2</sup>/s (73.7% sensibilidad, 70% especificidad)**



Pseudoprogressio

- DSC rVSC aumentado en gliomas alto grado y bajo en PsP. Umbrales.... :
  - rVSC < 2.0 en PsP (bajo rVSC)
  - **rVSC > 2.5 en recurrencia tumoral (alto rVSC)**
- Variaciones en rVSC respecto a tumor inicial .
  - ↓ **41% PsP**
  - ↑ 12% progresión tumoral
  - > 5% ↑ en rVSC tras tratamiento asocia mal pronostico
- Datos muy controvertidos, superposition en los valores entre PsP y PT. Coexistencia de tumor con captaciones asociadas a cambios en relacion con tratamiento .

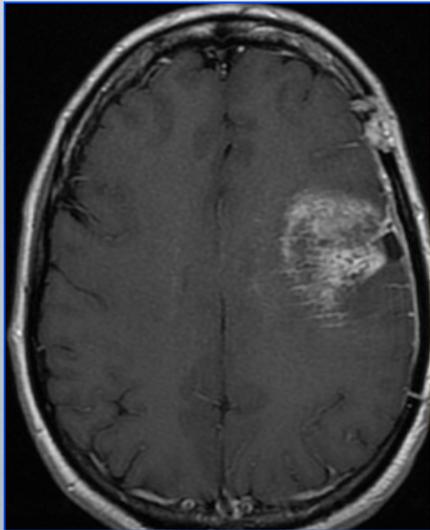
DWI

DSC

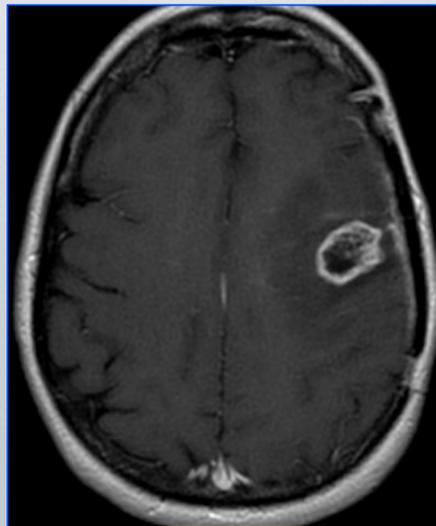
Problemas: semicuantitativa y leakage  
Reproductibilidad y cuantificación  
Dificultad umbrales

DCE

DSC: Necesita medidas mas sofisticadas de medición  
Medidas 2D son insuficientes.  
Histogramas de rVSC (skewnes y kurtosis)

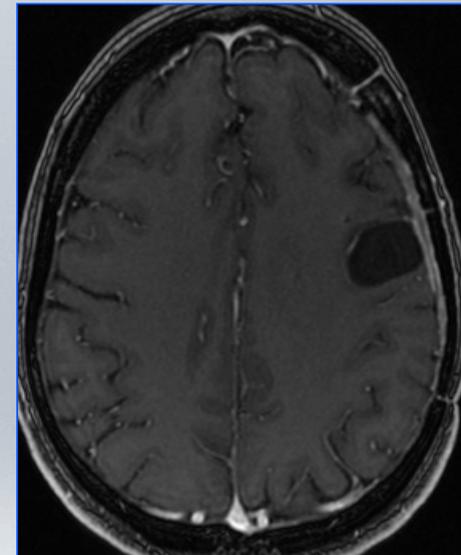


1 mes post RT

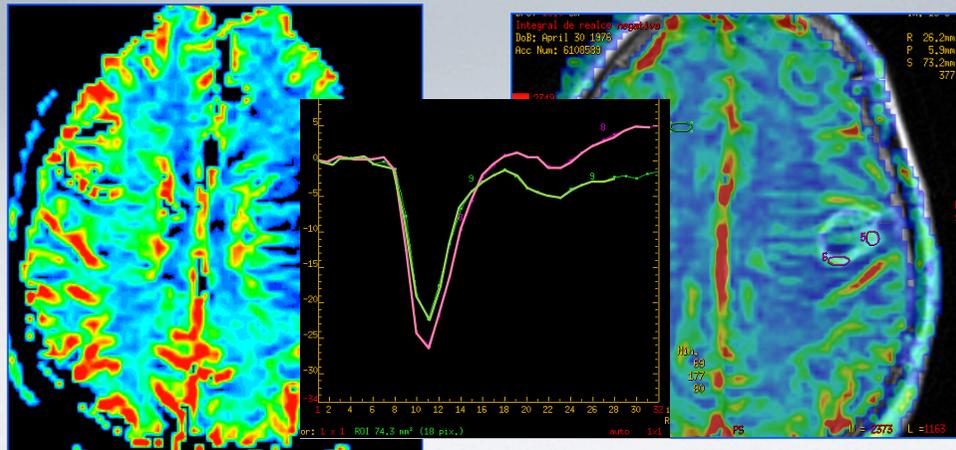


3 meses post RT

No hay nuevo tratamiento  
Continua con Temozolomida  
Se confirma la naturaleza "inflamatoria"  
de PsP e n la masa inicial



18 meses post RT



## Valoración “cuantitativa” y “semicuantitativa”

Pseudoprogression

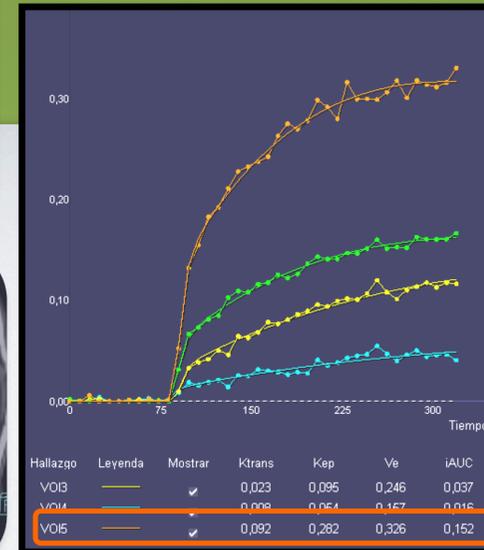
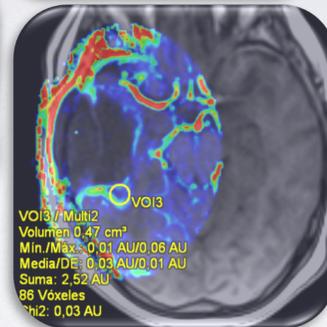
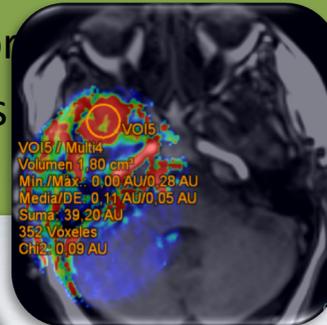
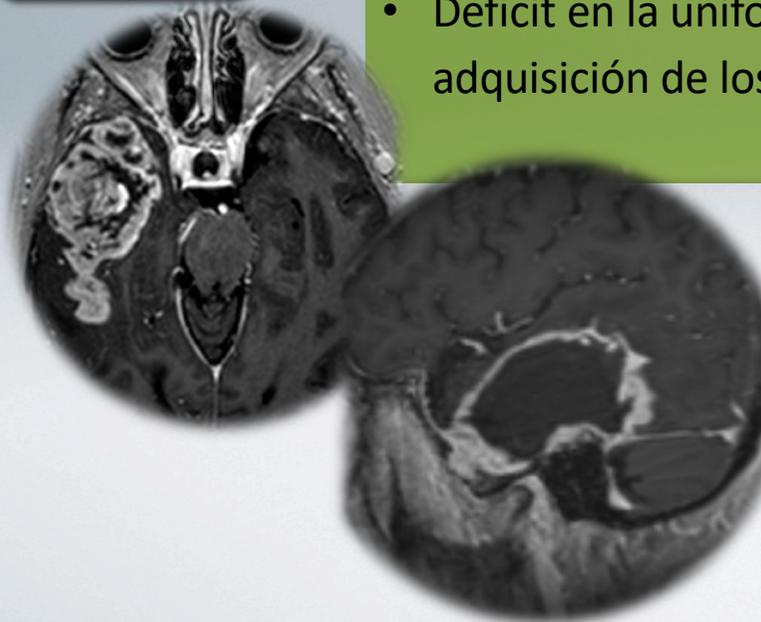
DWI

DSC

DCE

### DCE mejor en la diferenciación entre PsP y Pt

- Causa: K trans refleja la permeabilidad, mayor en los vasos tumorales ..
- Mayor resolución espacial que DSC
- Más estudiados: Ktrans y AUC for DCE.
- Ktrans y iAUC son los mejores marcadores (comparados con Ve and Kep ) y presentan valores mas altos en las recurrencias. No hay umbrales establecidos
- Deficit en la uniformidad de los datos (Falta de homogeneidad en la adquisición de los datos)

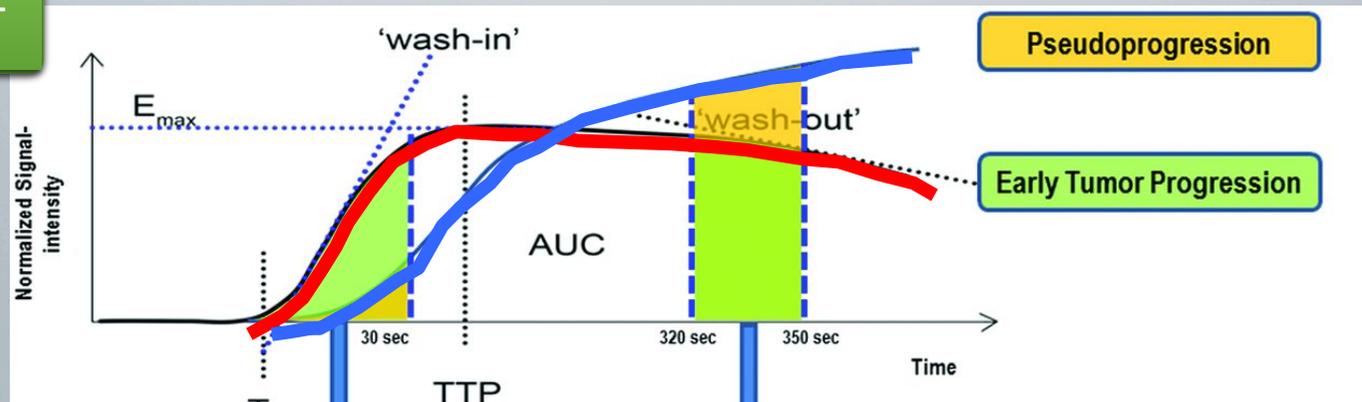


Shin KE, Clin Radiology 2014  
 Sush CH AJNR 2013

Pseudoprogresion

DCE

DCE Semicuantitativo:  
Curvas de captación / tpo



iAUC

fAUC

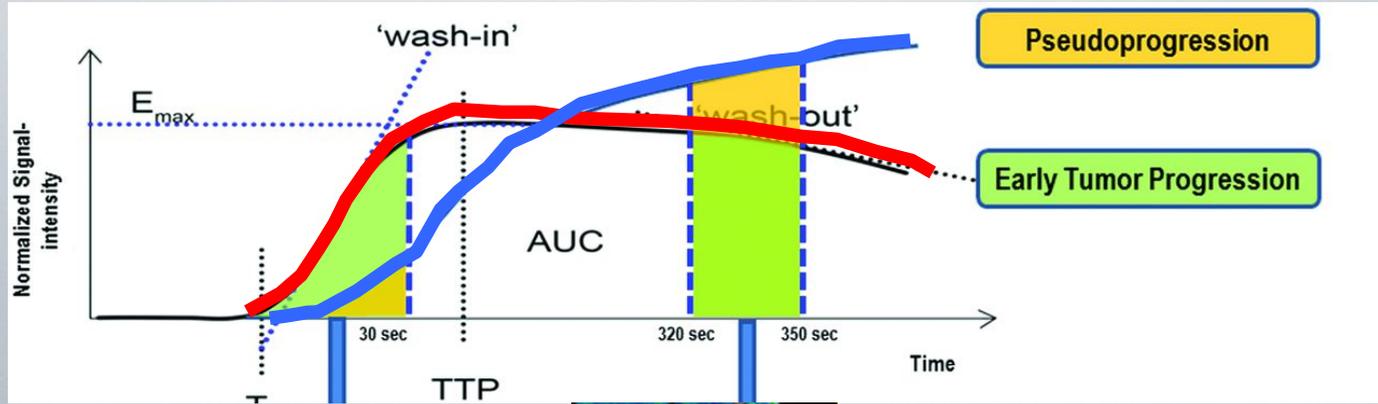
**iAUC: 30sec**

Refleja el leakage de contraste al EEE  
Depende de la hipervascularización y  
neoangiogenesis  
Aumentada en tumores

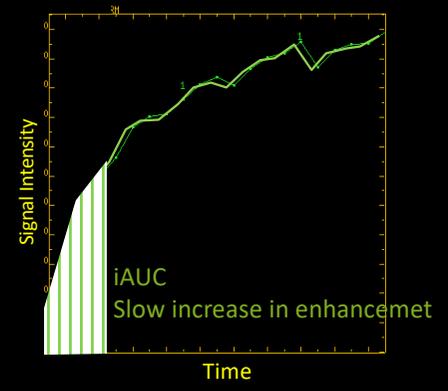
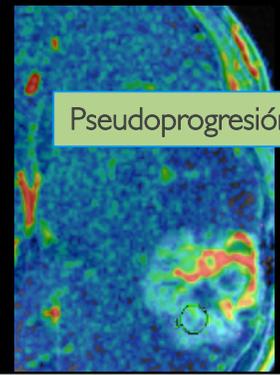
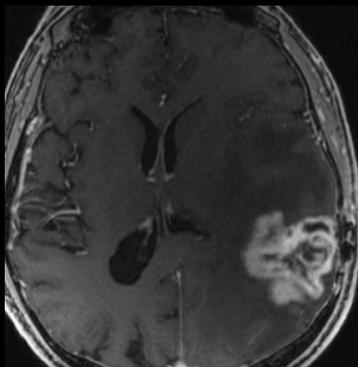
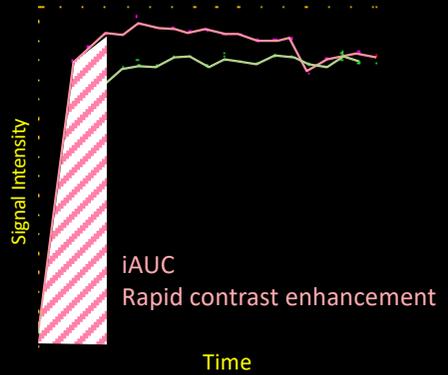
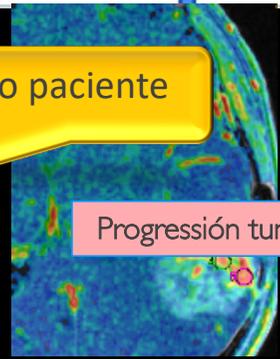
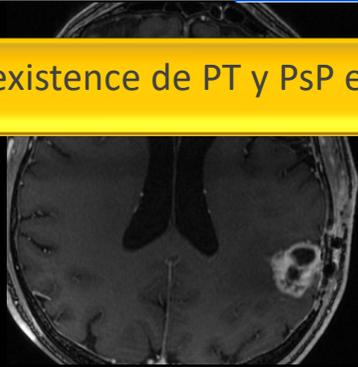
**fAUC : >5 min.**

Medida de la retención de contraste en EEE  
Refleja disminución de la celularidad y mayor daño tisular  
Extravasación tardía de contraste (permanece 1hs tras inyección ).  
**PsP Mayor en PsP.**

Tumores captación rápida de contraste y lavado rápido  
PsP captación lenta de contraste que se mantiene en el tpo



Co-existence de PT y PsP en el mismo paciente



Colored maps of wash in curves



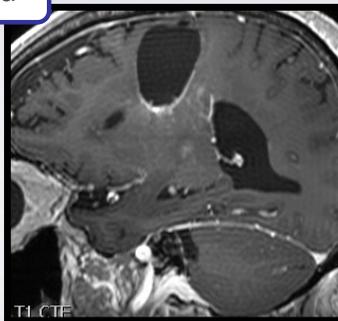
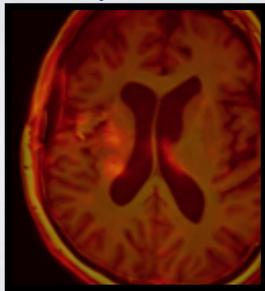
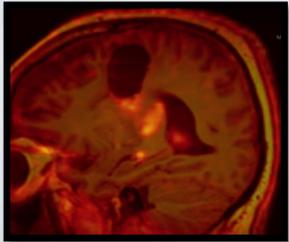
## PET-RM

Tumores se controlan con **RM con gadolinio** (anatomía y fisiología)

- **Valor añadido del PET/RM** (metabolismo)  
estamos comenzando a apreciarlo  
Metabolismo de glucosa (**FDG**)  
Proliferación celular (**Colina**)  
Hipoxia (**FMISO**)  
Transporte de aminoácidos (**METIONINA, FET, DOPA**)

- Trazadores aminoácidos
  - **11C-Metionina**
  - **18F-FET (Fluor ethil tirosina)**
  - **18F-Dopa**
- **18F-Cholina**
  - **Relación con la prolif de membranas,celulares (Prec.de fosfolípidos)**
  - **Especialmente util en SNC donde la F-FDG tiene alta captación**
  - **Escasa colina en SNC permite buena delineacion del tumor**
  - **Falsos positivos con inflamación. Buena en Tumores no tratados**

18F-Cholina



18F-DOPA

