

METÁSTASIS. TIPS EN EL DIAGNÓSTICO Y ACTUALIZACIÓN EN LA INTERPRETACIÓN POST-TRATAMIENTO.



Ana Ortiz de Mendivil Arrate MD, PhD.

2020



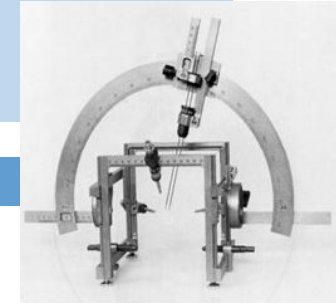
INTRODUCCIÓN

Las metástasis cerebrales son los tumores intracraneales más frecuentes en adultos. De hecho un 10-35% de los pacientes con cáncer las desarrolla.

La elección del tratamiento (RT vs cirugía) depende:

- localización, tamaño y número de lesiones,
- estado clínico del paciente, tipo histológico, y estado de la enfermedad.

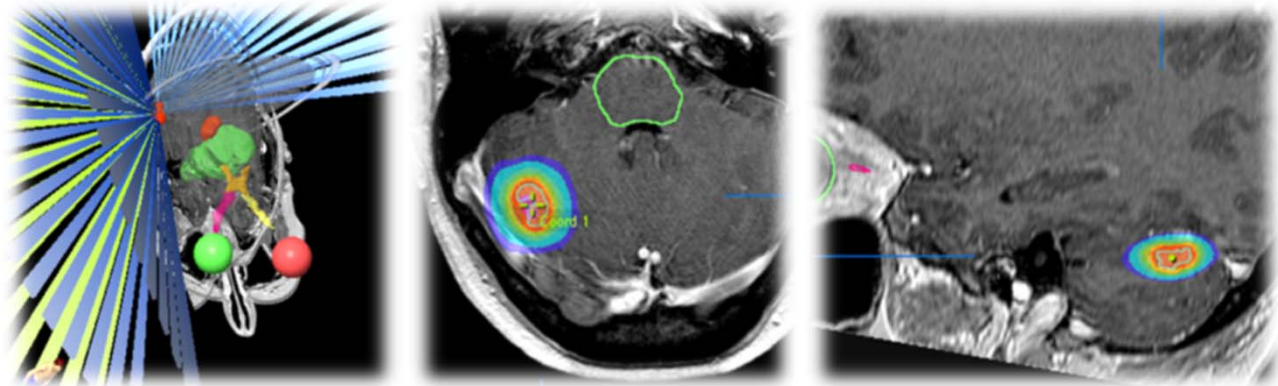
INTRODUCCIÓN



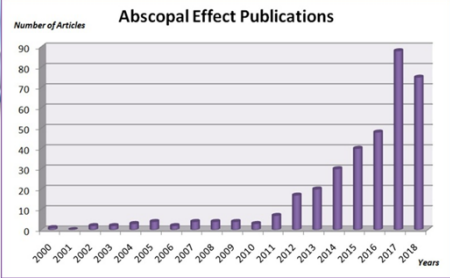
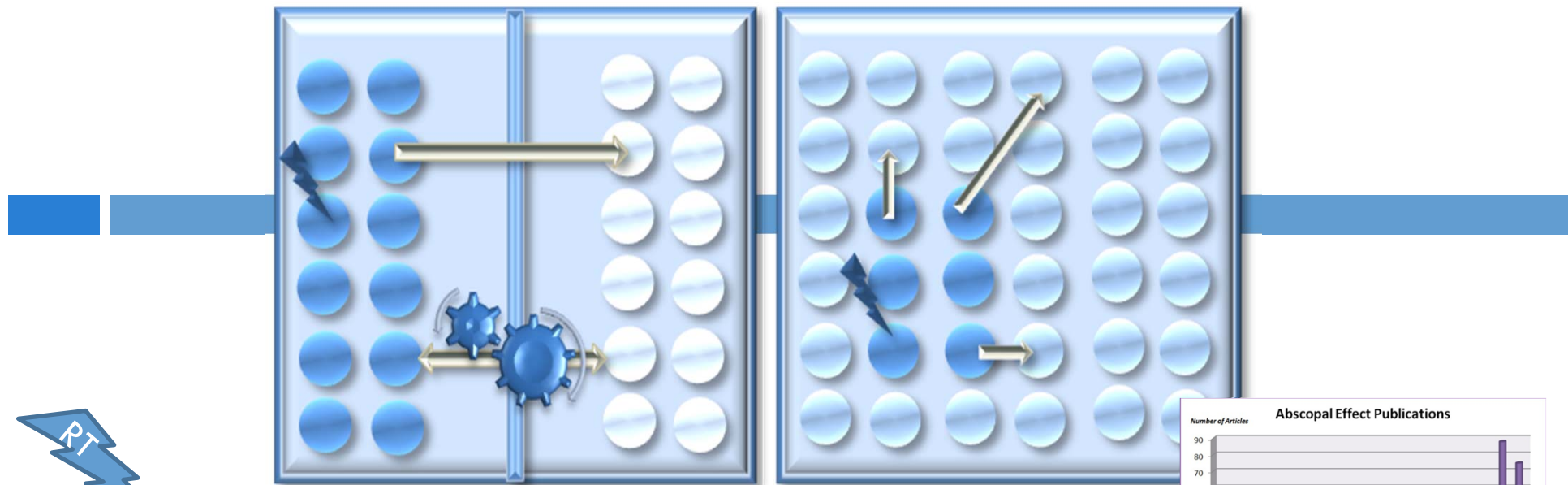
RADIOCIRUGÍA ESTEREOTÁXICA INTRACRANEAL (SRS)

- Técnica no invasiva, radical que permite dar altas dosis de radiación en un volumen pequeño y en un solo tiempo (\neq RT fraccionada).
- Altas tasas de control local y largos periodos de SLP con poca toxicidad.
- Supervivencia similar a la cirugía con menores complicaciones en aquellos tratados con SRS.

Pirzkall et al. J Clin Oncol 1998, Alexander et al. J Neurooncol 1996

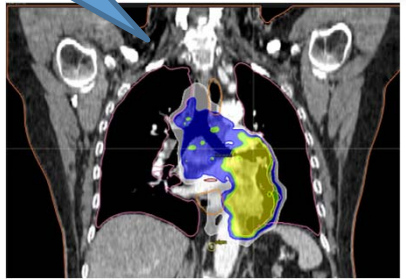


*O'Neill et al. Int J Radiat
Oncol Biol Phys 2003
Siomin et al. J Neuro-Oncol
2004*



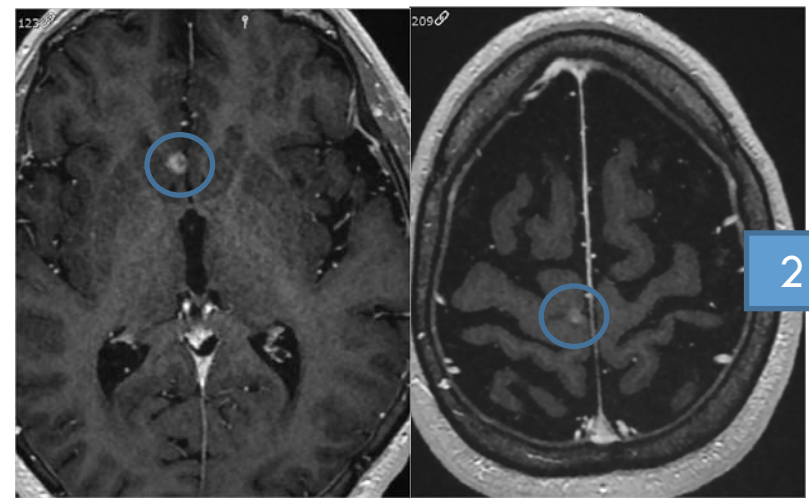
Melek et al. Cureus 2019

RT

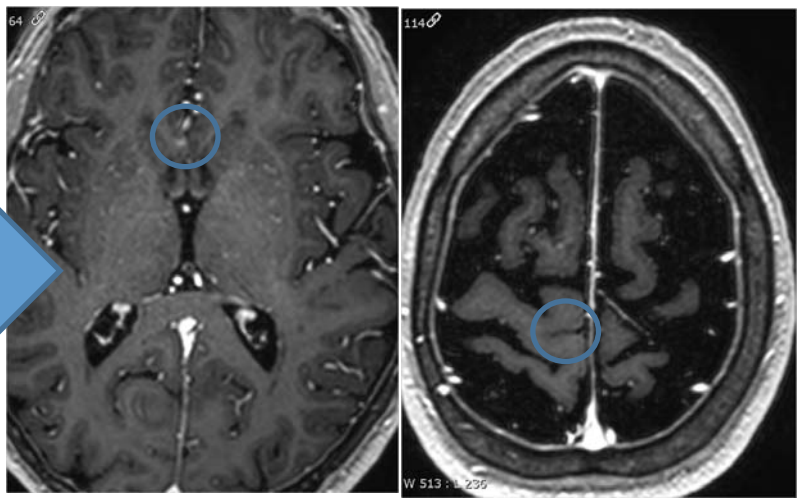


Efecto Abscopal

Efecto Bystander



2 MESES



W 513 : 1 235

INTRODUCCIÓN

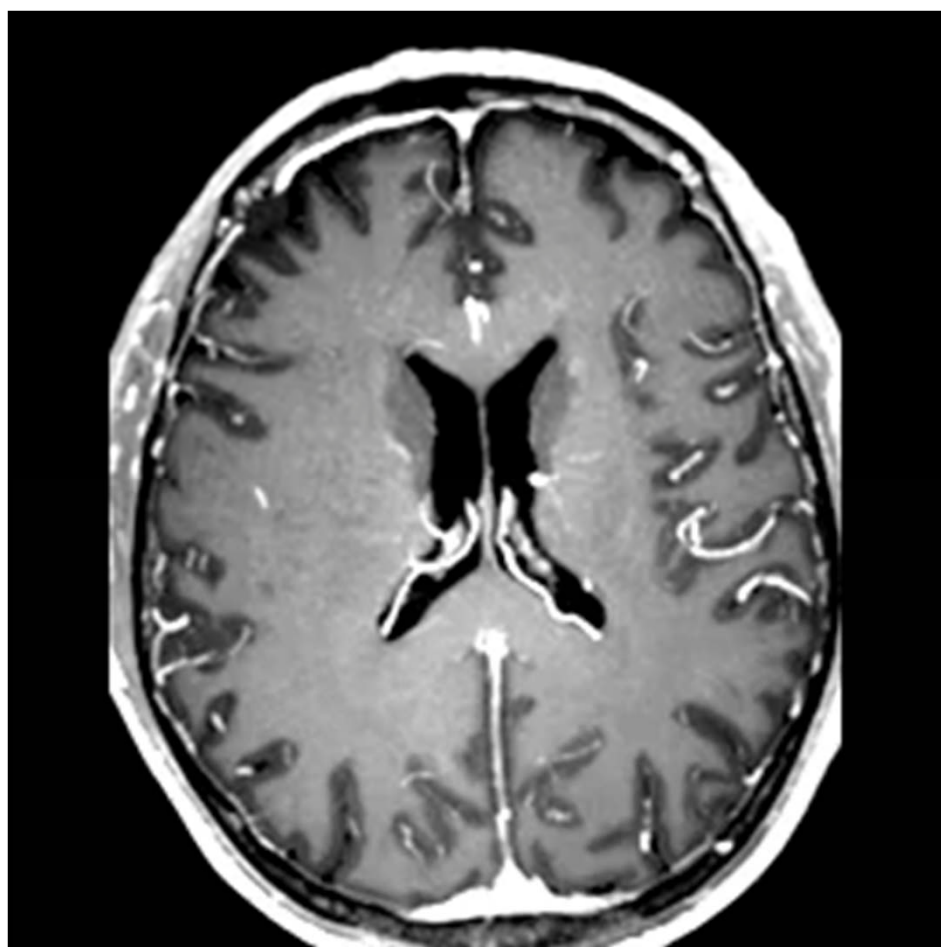
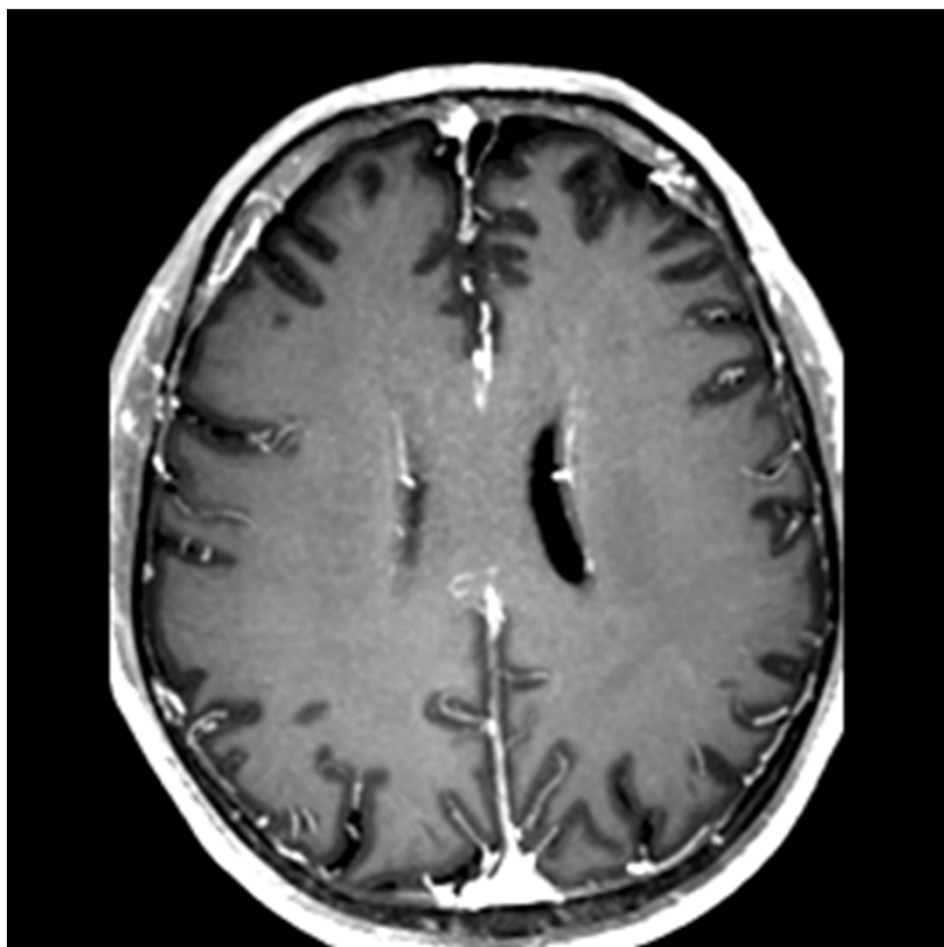
RESONANCIA indispensable en el DIAGNÓSTICO Y MANEJO INICIAL

- FESN y Colegio Americano de Radiología (ACR) recomiendan una RM
 - previo a tratamiento QX o SRS,
 - si alta sospecha clínica, cuando TC negativa.



MONITORIZACIÓN DE RESPUESTA

- Escalas de evaluación de respuesta
 - WHO
 - RECIST 1.1
 - McDonald
 - Brain metastases – RANO. Grupo de Neurooncología.



INTRODUCCIÓN

RESONANCIA indispensable en el DIAGNÓSTICO Y MANEJO INICIAL

- FESN y Colegio Americano de Radiología (ACR) recomiendan una RM
 - previo a tratamiento QX o SRS,
 - si alta sospecha clínica, cuando TC negativa.



MONITORIZACIÓN DE RESPUESTA

- Escalas de evaluación de respuesta
 - WHO
 - RECIST 1.1
 - McDonald
 - Brain metastases – RANO. Grupo de Neurooncología.

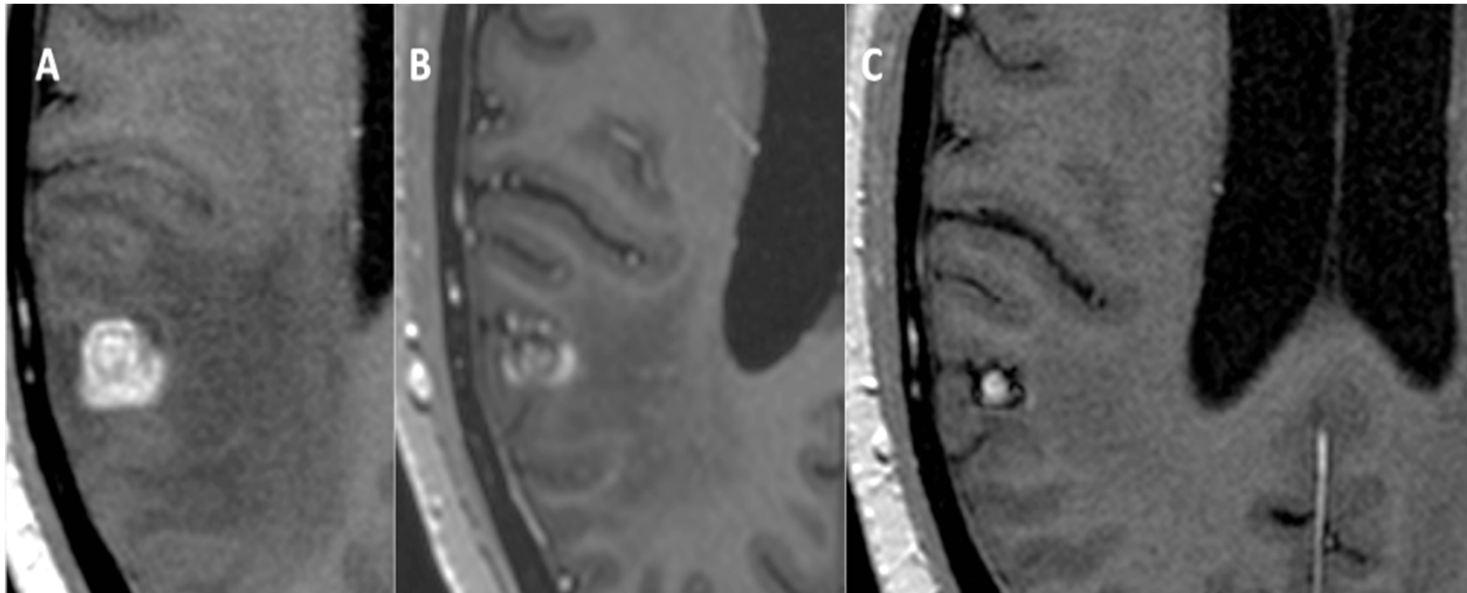


Características de los criterios de evaluación de respuesta en ensayos de Neuro-oncología

	Lesión Diana (mm)	Nº lesiones diana máximo	Técnica de medida (dimensión)	RP	RM de confirmación de respuesta	PE	Mínimo cambio necesario para definir PE	Esteroides	Síntomas	Enfermedad Extracraneal
Recist 1.0	DM \geq 10	5	1	\geq 30%	Si	\geq 20% en la suma de las lesiones, nuevas lesiones	No especificado	No incluido	No incluido	Incluida
Recist 1.1	DM \geq 10	2	1	\geq 30%	Si	\geq 20% en la suma de las lesiones, nuevas lesiones	La suma debe mostrar un incremento al menos de 5mm	No incluido	No incluido	Incluida
Macdonald	No				sem	\geq 25%, nuevas lesiones	No especificado	Estables o en descenso	Estables o mejoría	No aplicable
WHO	No				sem	\geq 25% en la suma de lesiones diana, o en una lesión, nuevas lesiones	No especificado	No incluido	No incluido	Incluida
BM-RANO	DM \geq 10 (x5mm)*	5	1	\geq 30% en DM**	Si \geq 4sem	\geq 20% en la suma de las lesiones captantes, nuevas lesiones, PE inequívoca en T2/FLAIR	\geq 20% en DM††	Estables o en descenso	Estables o mejoría	No aplicable

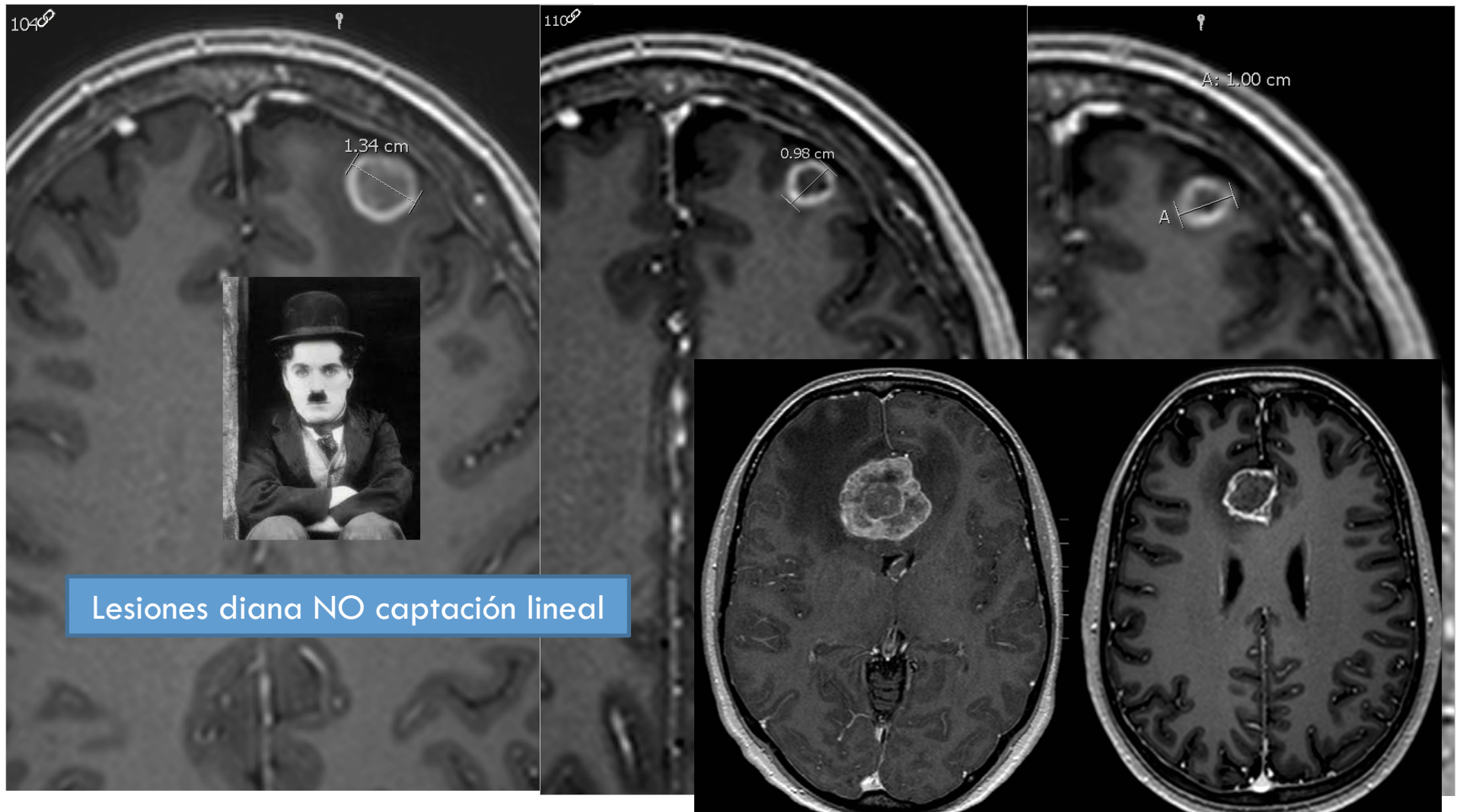


Respuesta parcial



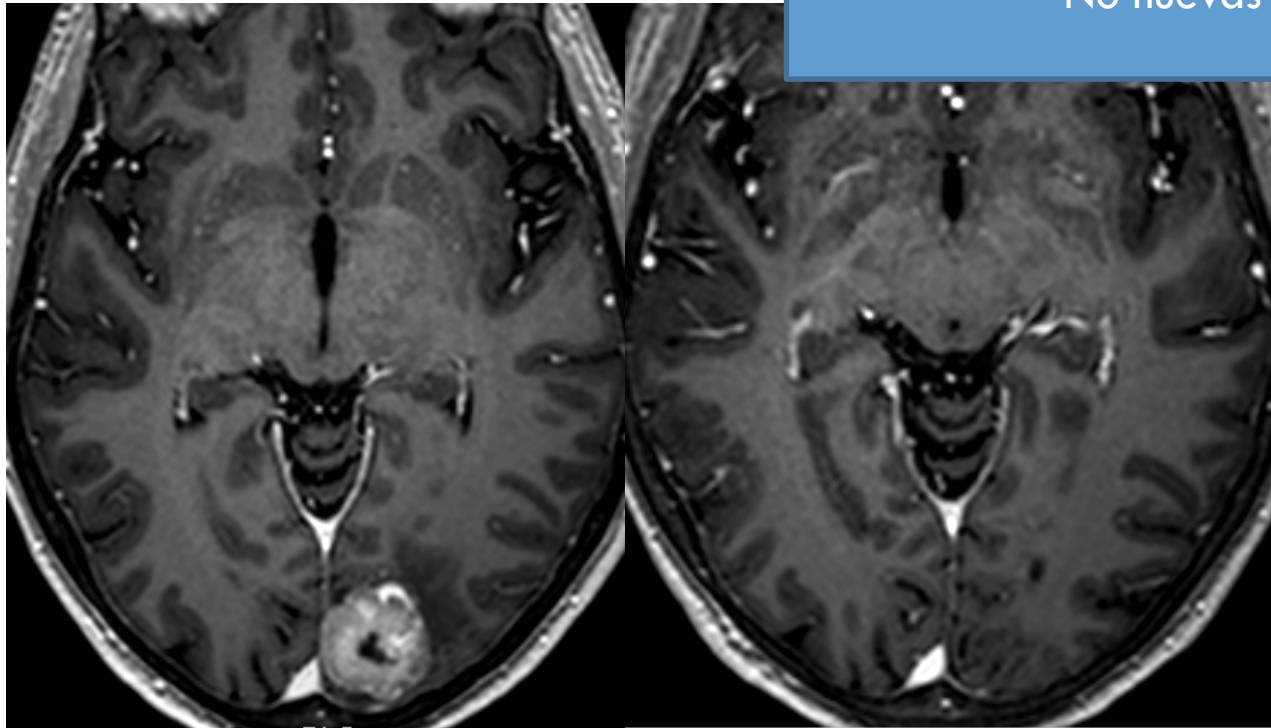
< 30% en DM (suma de hasta 5 lesiones diana).
Por 4 semanas.
< síntomas o corticoides estables.
No nuevas lesiones.

Respuesta parcial

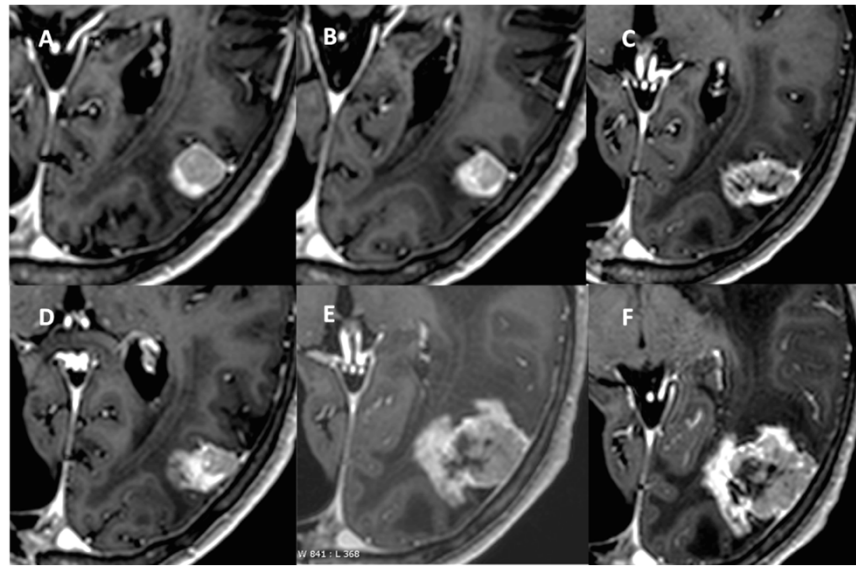


Respuesta completa

Desaparición completa > 4 semanas.
Mejoría clínica o estabilidad.
No corticoides.
No nuevas lesiones.



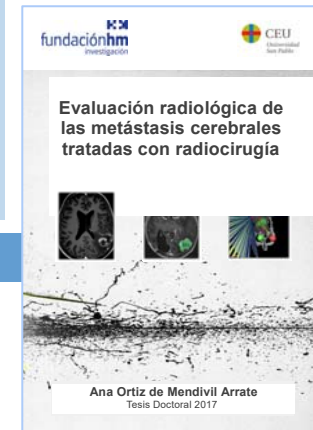
Progresión



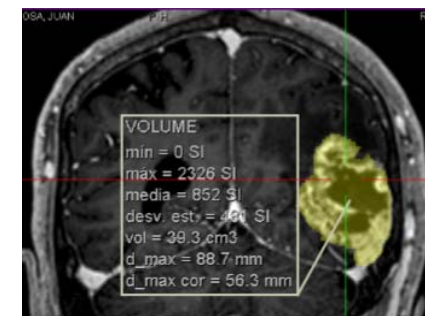
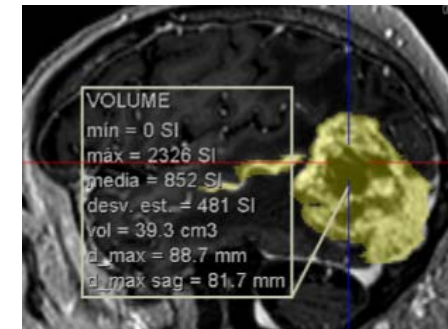
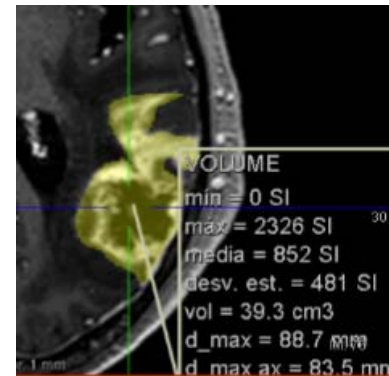
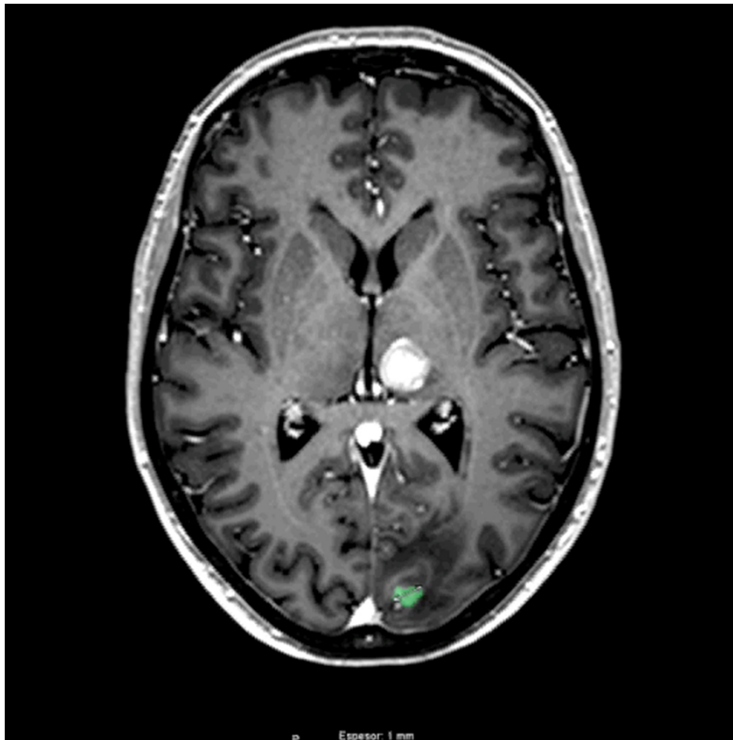
>20% en diámetro mayor.
En la suma de los DM de las lesiones diana.
Al menos un aumento de 5mm en alguna de
las lesiones.

No permiten la evaluación de lesiones tratadas con RT.

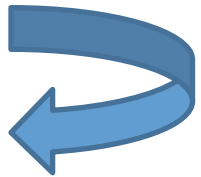
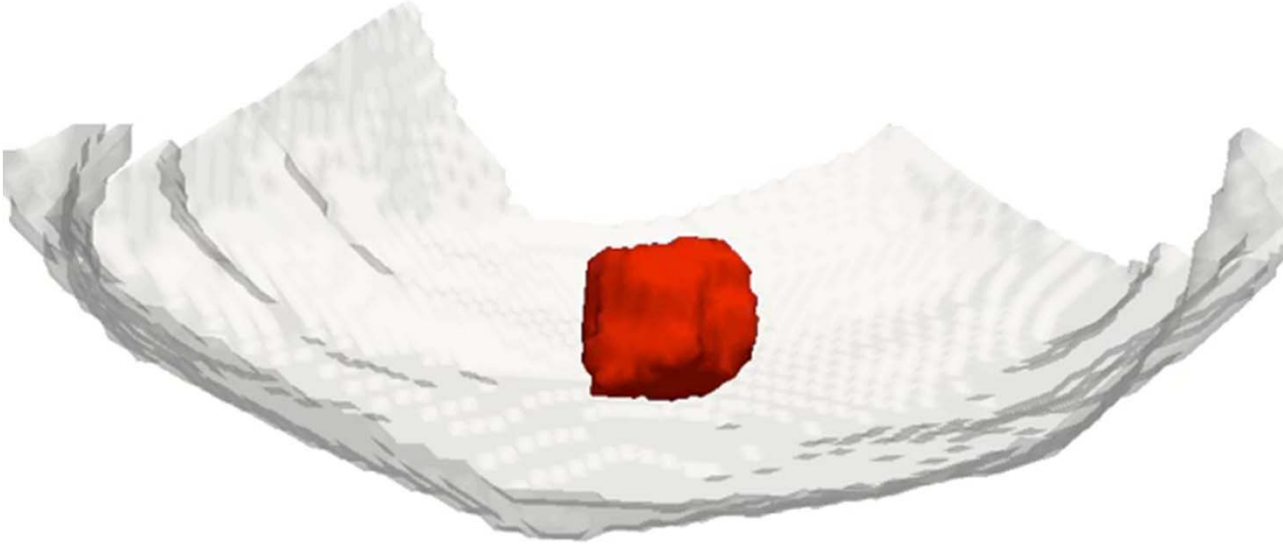
EVALUACIÓN RADIOLÓGICA DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES TRATADAS CON RT



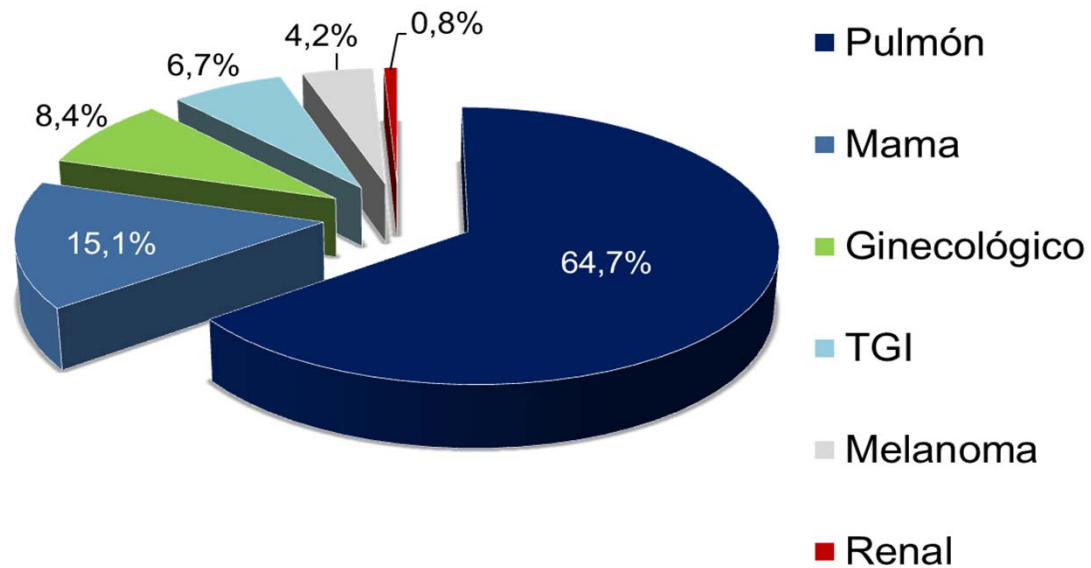
119 METÁSTASIS. Segmentación manual de 436 volúmenes de tumor.



Software Agfa HealthCare's IMPAX 6.4 Volume View.



EVALUACIÓN RADIOLÓGICA DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES TRATADAS CON RADIOCIRUGÍA



Histología de los tumores primarios

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES TRATADAS CON RADIOCIRUGÍA

ANÁLISIS DEL CONTROL LOCAL Y FALLO LOCAL

Control al año 83,3%

**Control local al final del seguimiento
72%**

**Crecimiento 46,2% en cualquier
momento del seguimiento:**

- Progresión 22%
- Crecimiento por radionecrosis 7%
- Pseudoprogresión 9,2%
- Control local 8%.



EVALUACIÓN RADIOLÓGICA DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES TRATADAS CON RADIOCIRUGÍA

RESONANCIA PRECOZ

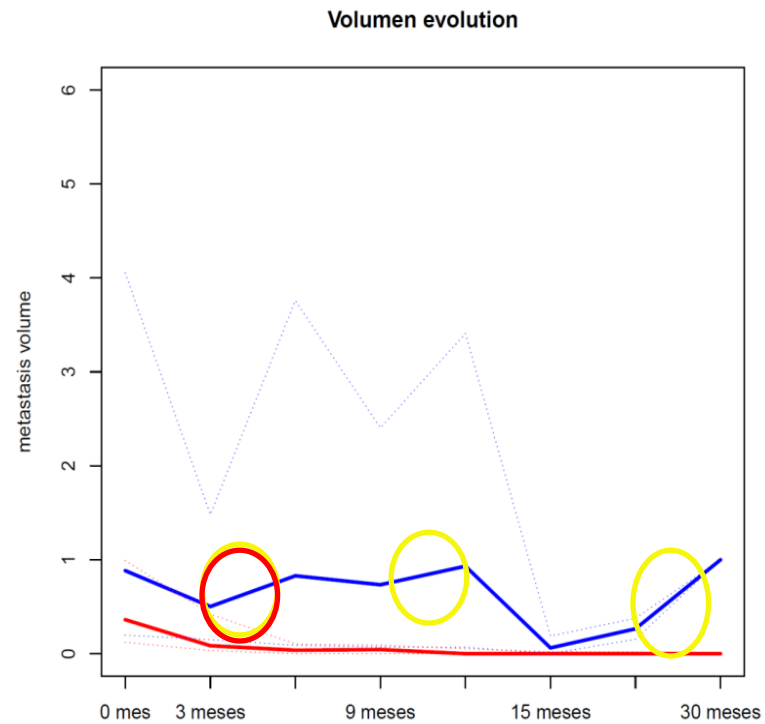
En los primeros **3 meses**:

- La mayoría de las metástasis (**84%**) mostraron una **reducción volumétrica** del 60% (equivale a 30% en DM).
 - sólo 20% de estas acabaron progresando (en un periodo medio de 11 meses).
- **Crecieron 16%**, mostrando un incremento medio del volumen de 175%.

Este crecimiento precoz no se relacionó con progresión local ($p < 0,001$).

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES TRATADAS CON RADIOCIRUGÍA

VARIACIÓN GLOBAL DEL VOLUMEN DE LAS METÁSTASIS

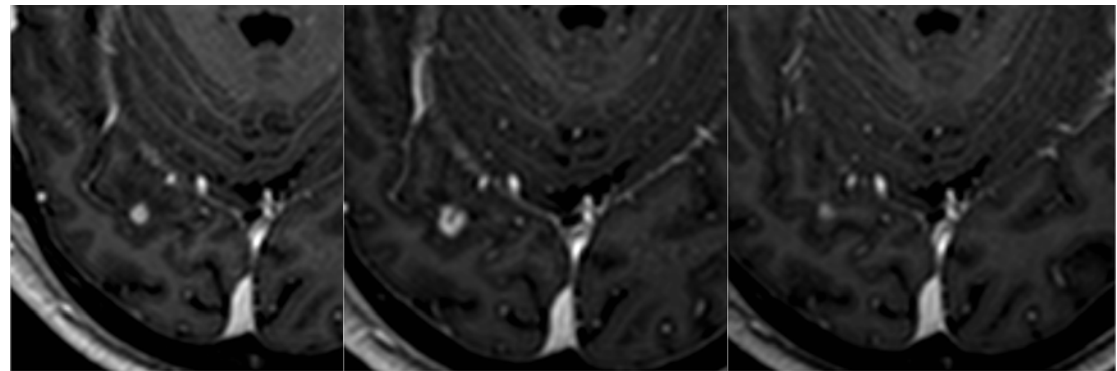
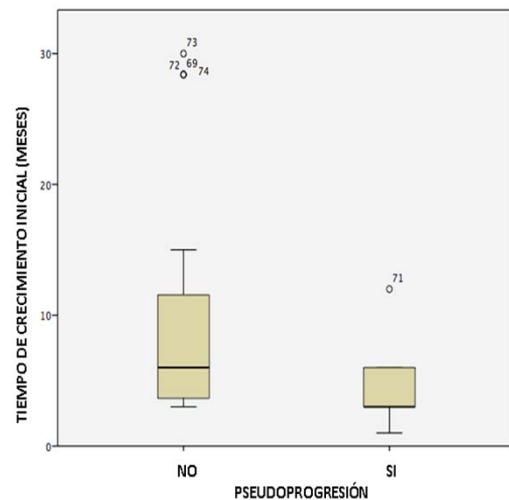


■ Respondedoras ■ Crecimiento

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES TRATADAS CON RADIOCIRUGÍA

PSEUDOPROGRESIÓN VS RESTO DE LESIONES

- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el **tiempo de inicio del crecimiento** entre la pseudoprogresión y el resto de lesiones con crecimiento (4,3 vs 8,6 meses $p=0,057$).
- Todas las metástasis que mostraron pseudoprogresión fueron metástasis de ca de pulmón o de mama (considerados radiosensibles).



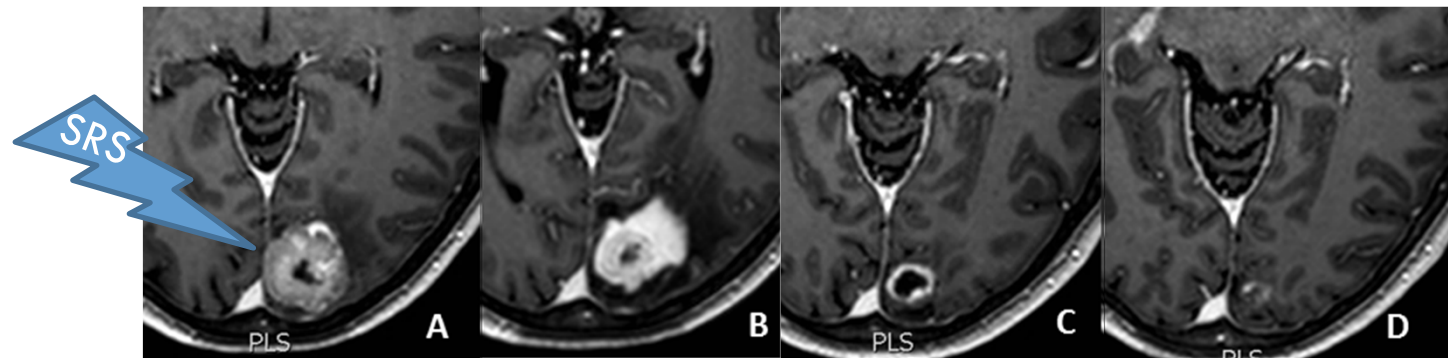
Huber et al., *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2001.
Patel et al., *Am J Neuroradiol* 2011

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES TRATADAS CON RADIOCIRUGÍA

SIGNO RADIOLÓGICO DE INFLAMACIÓN DE LAS METÁSTASIS

Signo radiológico «nube inflamatoria»

- En 10,9% tras a SRS, apareció un realce periférico, focal, homogéneo, intenso, y de márgenes difuminados.

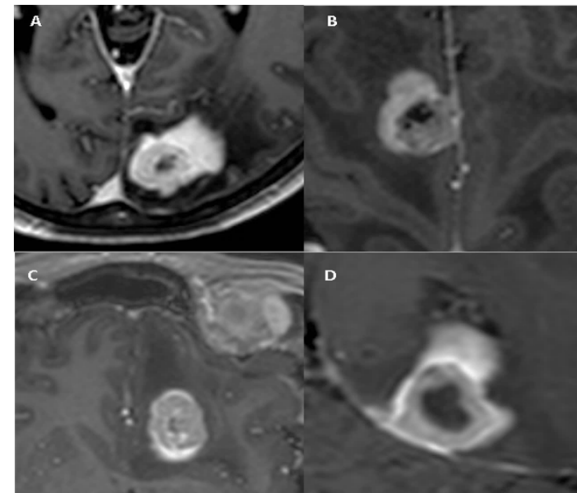
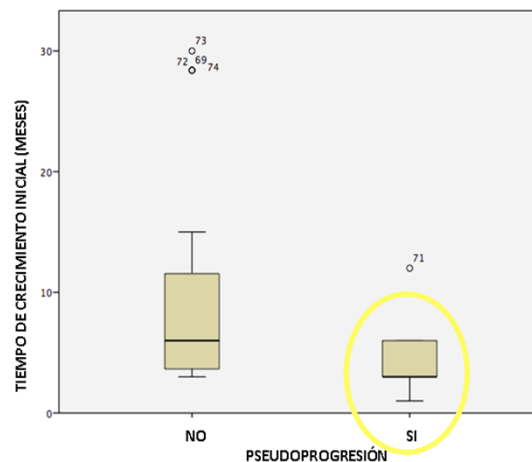


EVALUACIÓN RADIOLÓGICA DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES TRATADAS CON RADIOCIRUGÍA

SIGNO RADIOLÓGICO DE INFLAMACIÓN DE LAS METÁSTASIS

Signo radiológico «nube inflamatoria»

- En 10,9% tras a SRS, apareció un realce periférico, focal, homogéneo, intenso, y de márgenes difuminados.
- Apareció en un tiempo medio de 4 meses tras SRS.



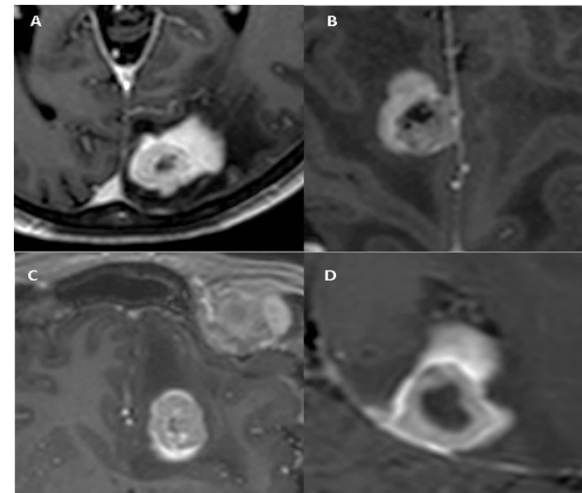
EVALUACIÓN RADIOLÓGICA DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES TRATADAS CON RADIOCIRUGÍA

SIGNO RADIOLÓGICO DE INFLAMACIÓN DE LAS METÁSTASIS

Signo radiológico «nube inflamatoria»

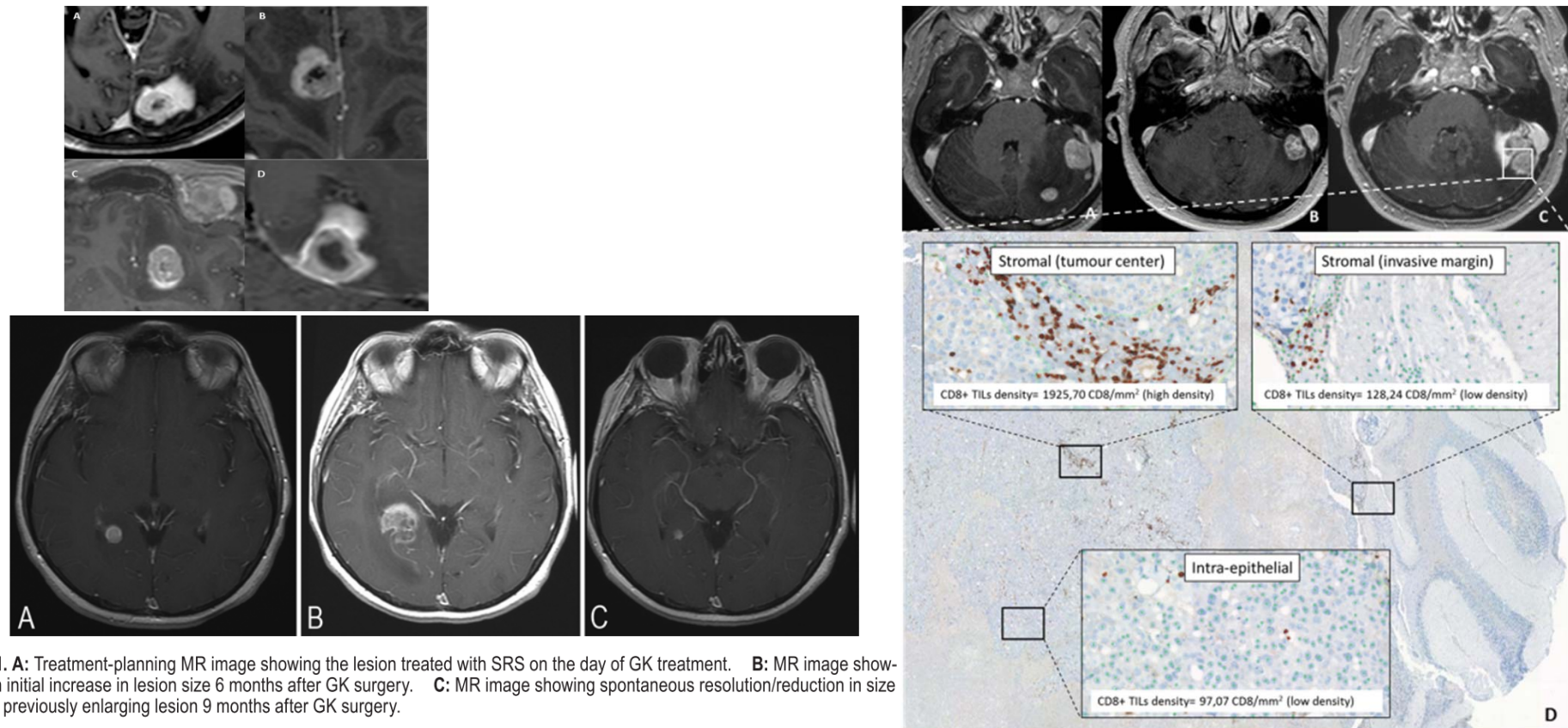
- En 10,9% tras a SRS, apareció un realce periférico, focal, homogéneo, intenso, y de márgenes difuminados.
- Apareció en un tiempo medio de 4 meses tras SRS.

El signo de la «nube inflamatoria» se asoció a pseudoprogresión ($p < 0,008$).



EVALUACIÓN RADIOLÓGICA DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES TRATADAS CON RADIOCIRUGÍA

SIGNO RADIOLÓGICO DE INFLAMACIÓN DE LAS METÁSTASIS



EVALUACIÓN RADIOLÓGICA DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES TRATADAS CON RADIOCIRUGÍA

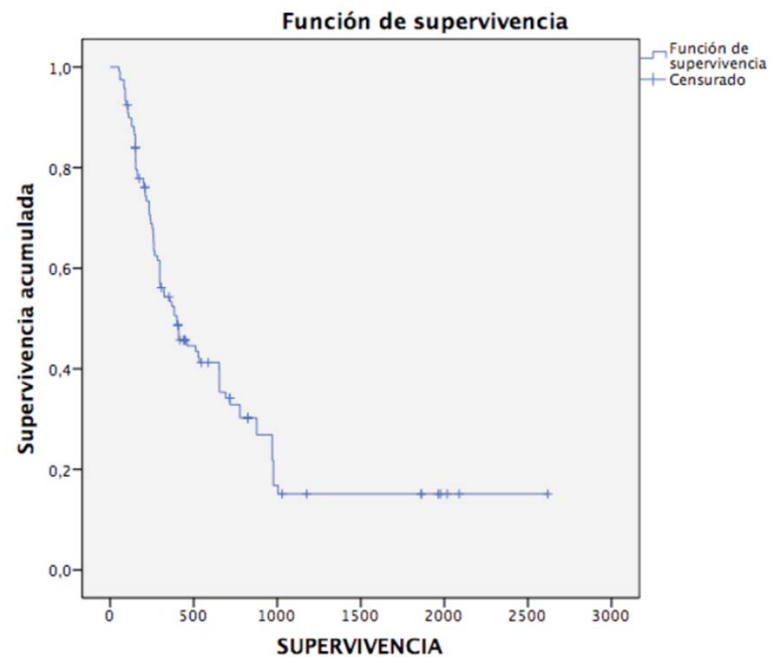
VARIABLES DE ASOCIACION- ANÁLISIS UNI (U) Y MULTIVARIANTE (M)

Asociadas a fallo local

- Volumen inicial previo a SRS ($>0,8 \text{ cm}^3$ vs $<0,3 \text{ cm}^3$ $p=0,04$) (U y M).
- El número de lesiones tratadas con radiocirugía (<2 vs >3 $p=0,004$) (U).
- Tipo histológico: melanoma ($p=0,003$) (U).

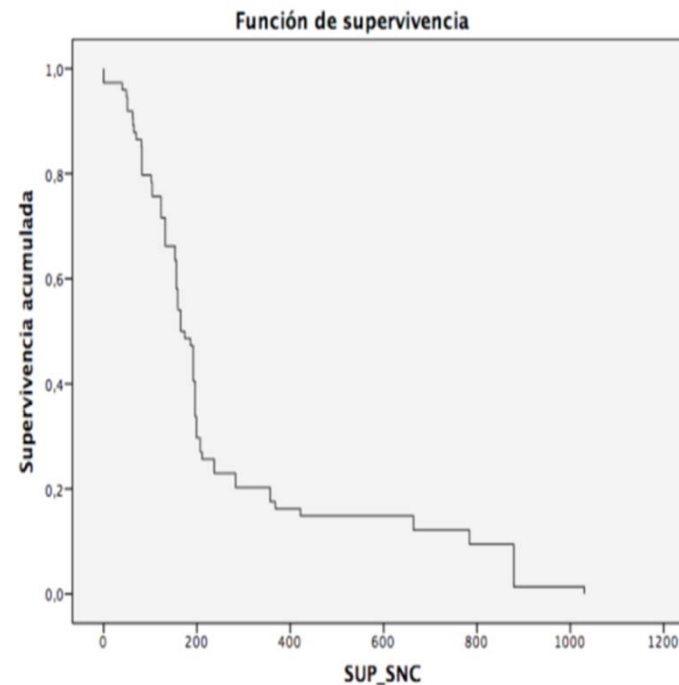
EVALUACIÓN RADIOLÓGICA DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES TRATADAS CON RADIOCIRUGÍA

SUPERVIVENCIA GLOBAL

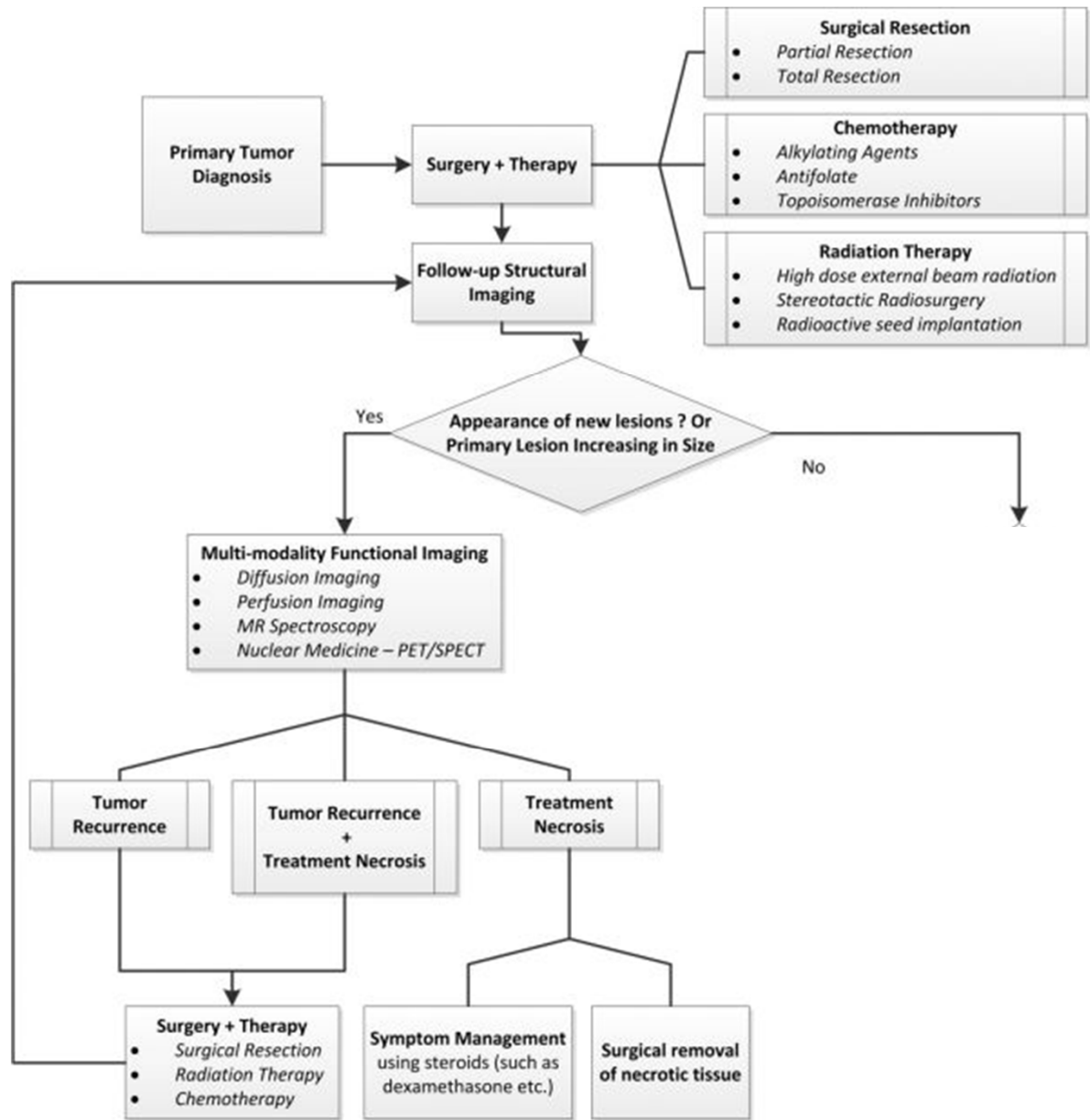


13,11 \pm 2 meses (95% IC 9,18-17)
Supervivencia al año 42,2%.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

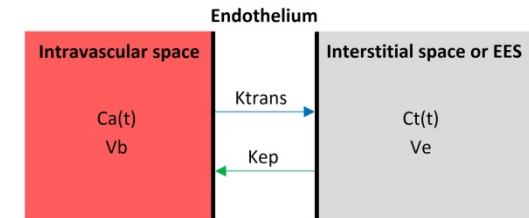
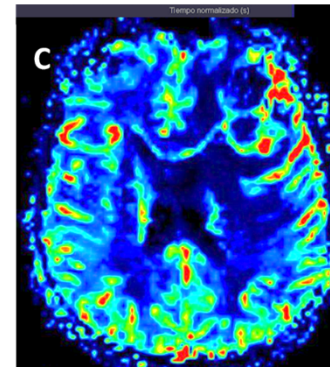
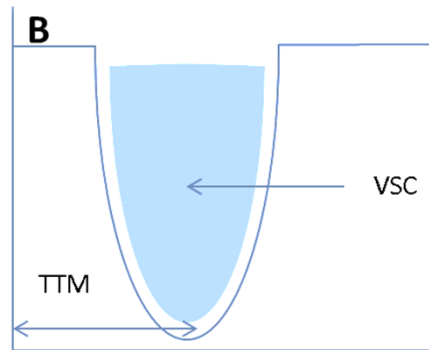
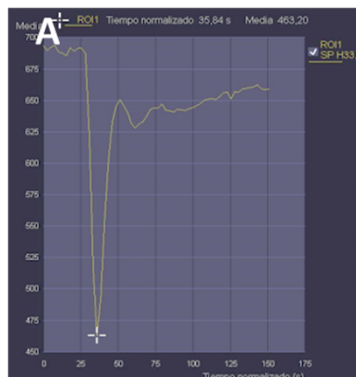


5,4 \pm 0,38 meses (IC95% 4,65-6,17).



1-PERFUSIÓN

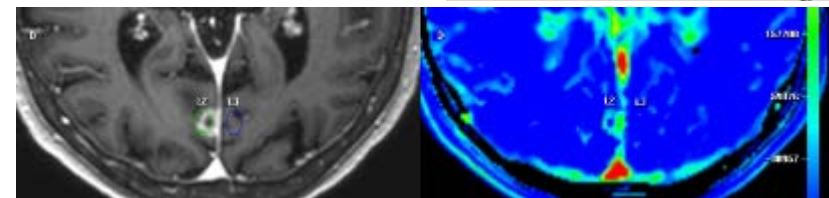
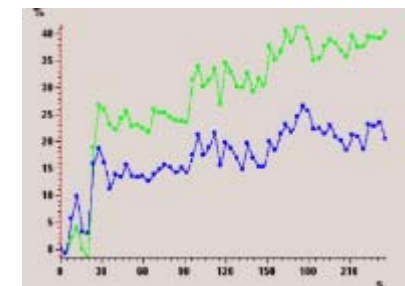
SUSCEPTIBILIDAD MAGNÉTICA-PERFUSIÓN T2



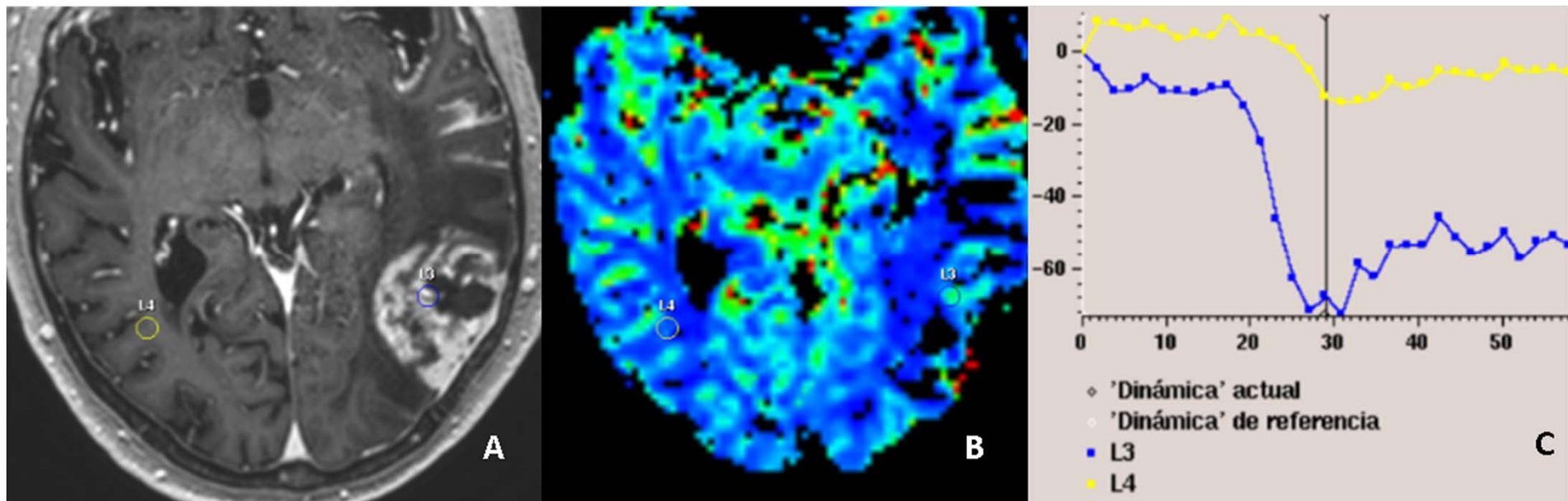
SECUENCIA PERFUSIÓN DINÁMICA-T1

- **Ktrans**: constante de transferencia, permeabilidad del vaso.
- **Ve**: volumen intersticial (extravascular-extracelular).
- **Kep**: constante de retorno del intersticio al capilar.

$$Ve = Ktrans / Kep$$

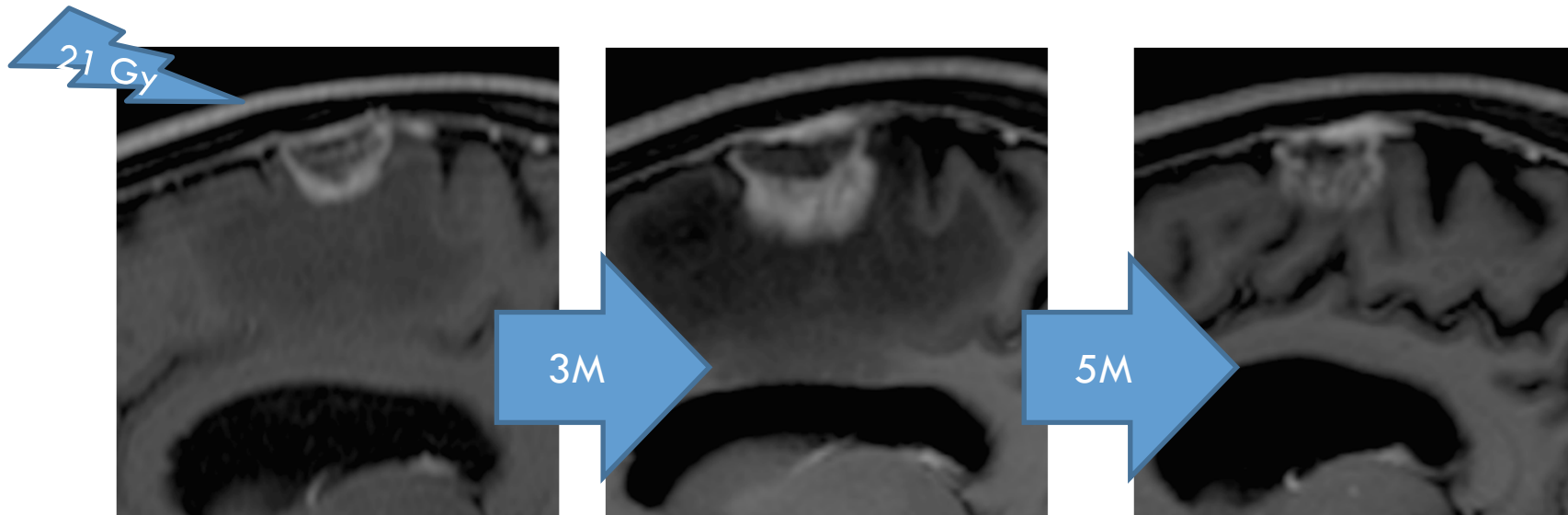


PERFUSIÓN- Progresión



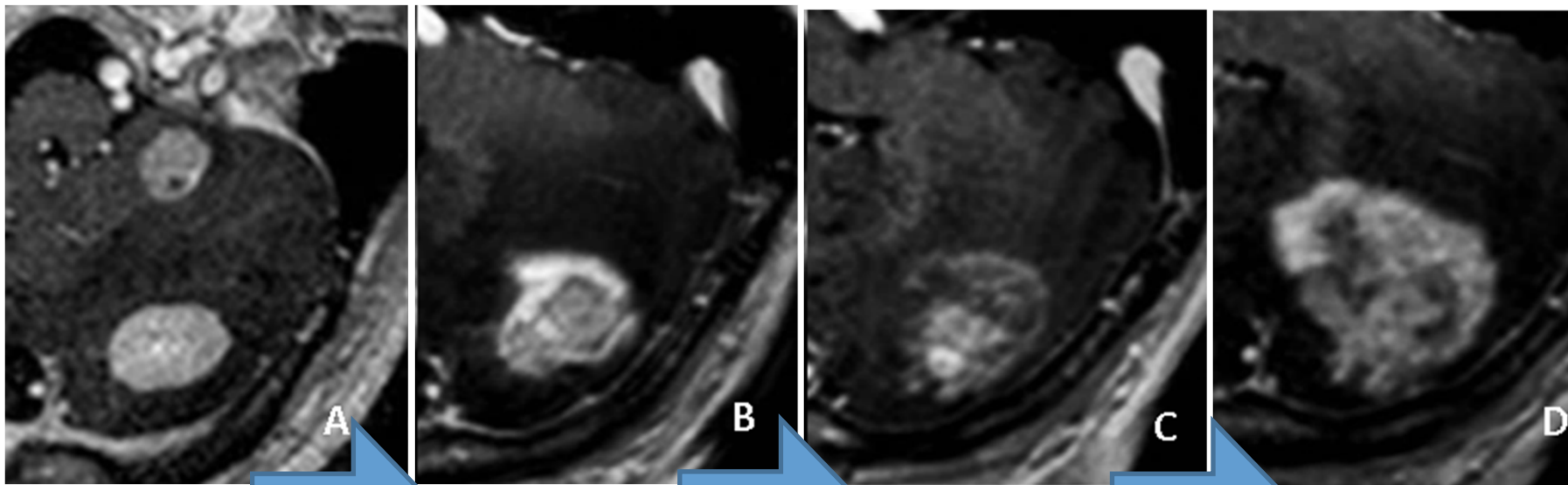
RECURRENCIA TRAS RT NO SIEMPRE TIENE AUMENTO DE CBV_r

2-SIGNO DE LA NUBE INFLAMATORIA



SIGNO DE LA NUBE INFLAMATORIA

21Gy 2015
21Gy + 5FX 6Gy 2017



3M

3M

5M

RADIONECCROSIS

- INCIDENCIA: 3-24%.

A partir de los 6m - 3 años (85% en los primeros 2^a).

- El efecto de la radiación es dosis y volumen dependiente
 - ▣ SRS previa : 20% riesgo en el primer año.
 - ▣ Si RTH previa: 4%
 - ▣ SRS + RTH concurrente: 8%.

Sneed et al. J Neurosurg 2015.

- Crecimiento de 6 semanas a 15 meses.

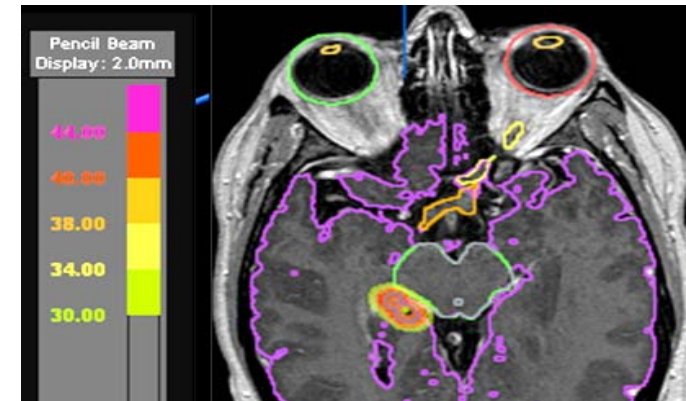
- Dos teorías (daño vascular vs daño glial).

- Localización: Frontal, mayor resistencia del tronco del encéfalo.
 - ▣ Realce periventricular o en cuerpo calloso.

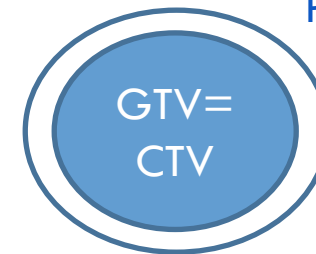
- Histologías: Renal, adenocarcinoma de pulmón, HER-2 ca de mama, BRAF V600 melanoma.

Miller et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016.

Vellayappan et al. Frontiers in Oncology 2018.



PTV (1 vs 3mm).

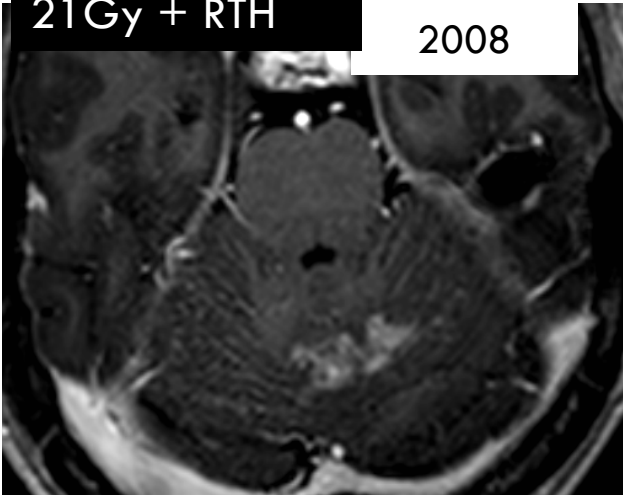


Kirkpatrick et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015.

PERFUSIÓN- Radionecrosis

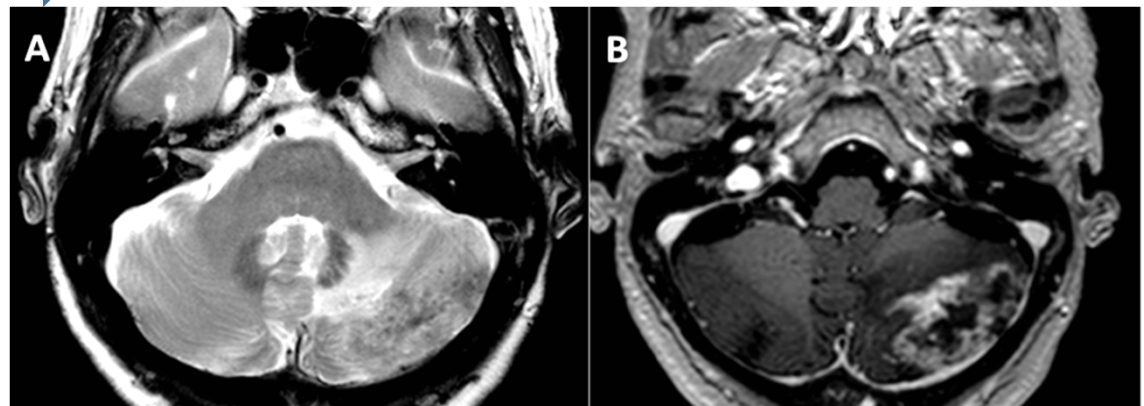
21Gy + RTH

2008



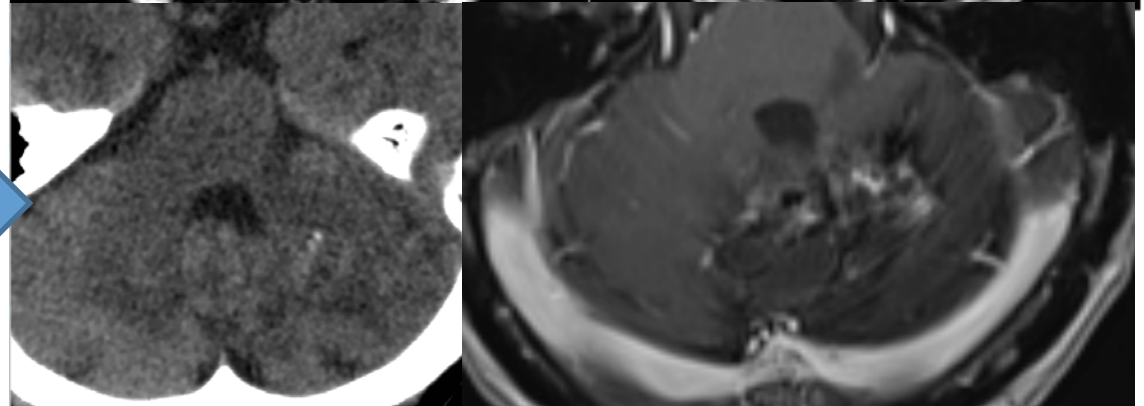
10Fx5Gy 2010

10 M

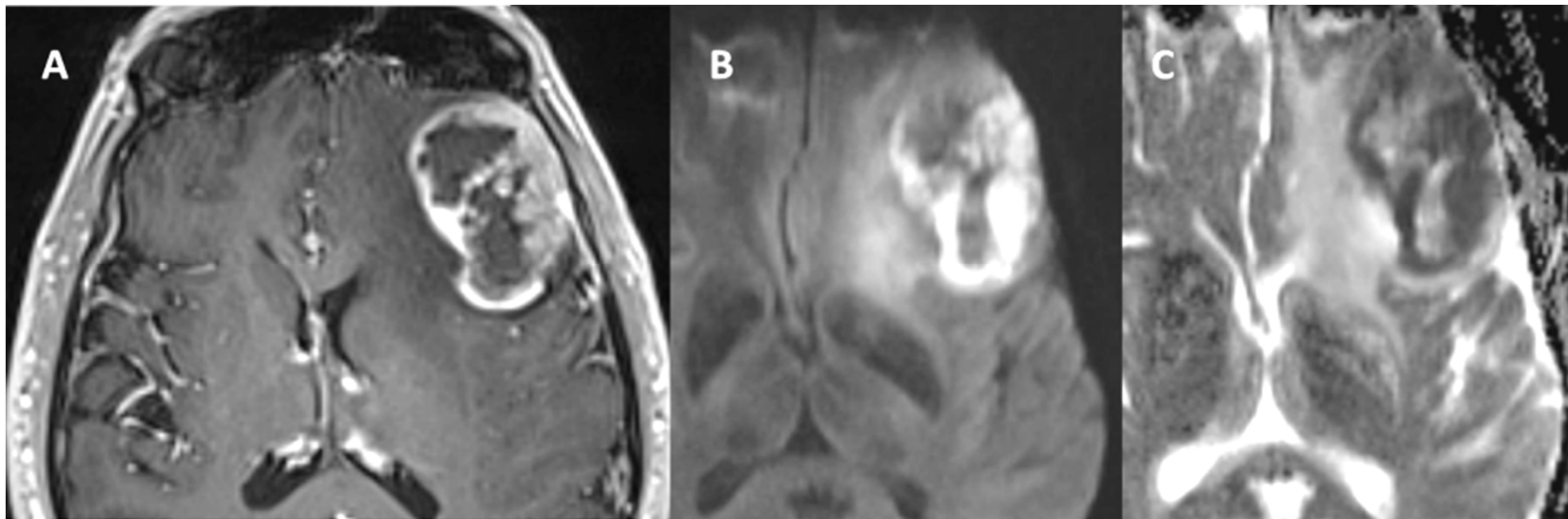
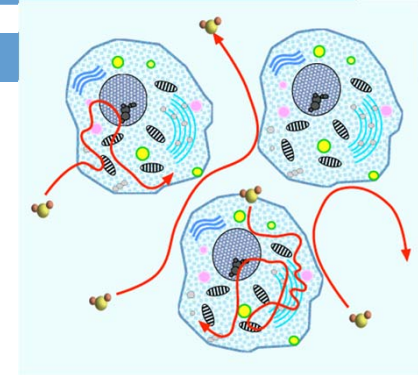


10 años

RADIONECROSIS BAJO CBVr



3-DIFUSIÓN



9/19

RESTRICCIÓN EN PERIFERIA >> RECURRENCIA

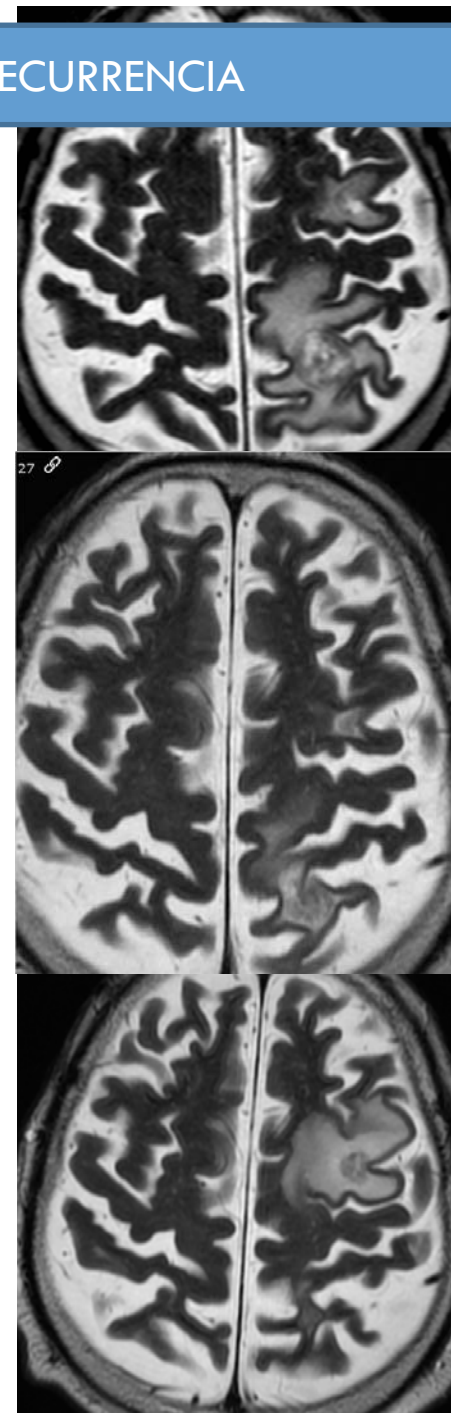
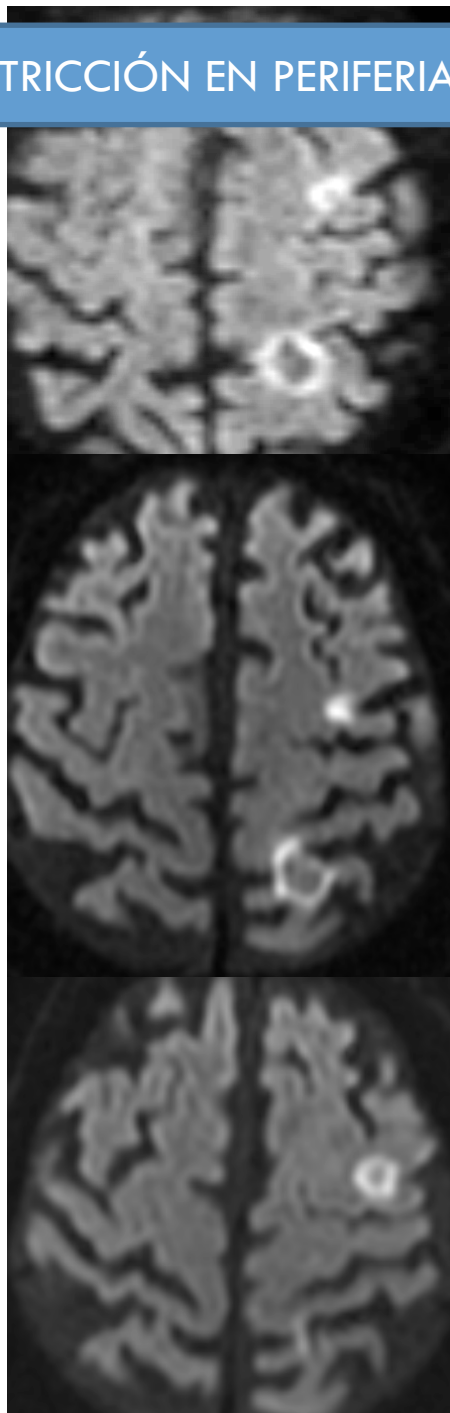
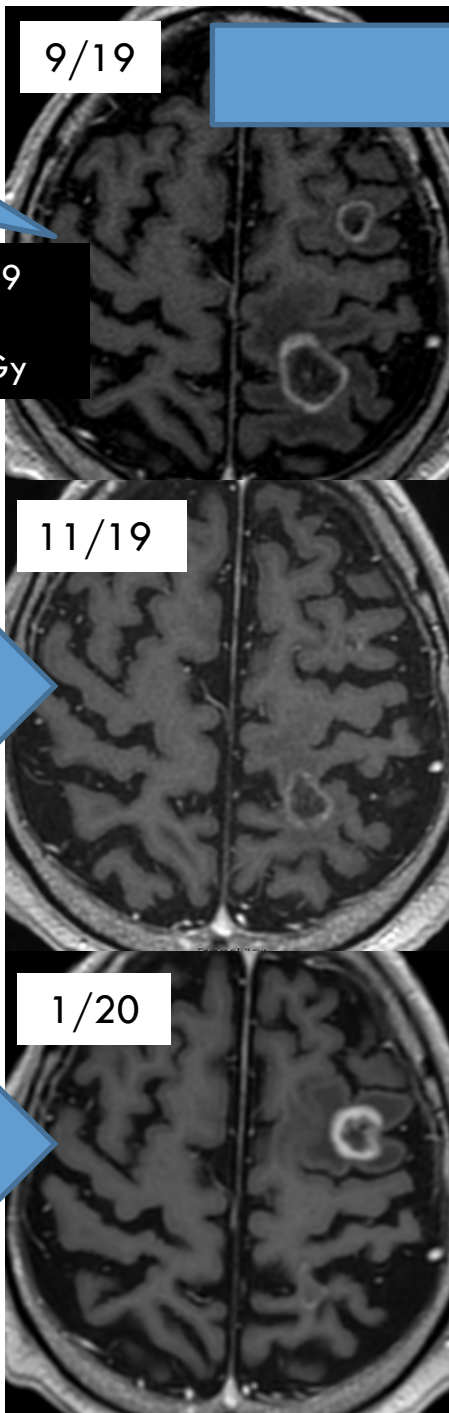
RTH 03/19
20Gy
7 Fx 35Gy

11/19

2M

1/20

2M



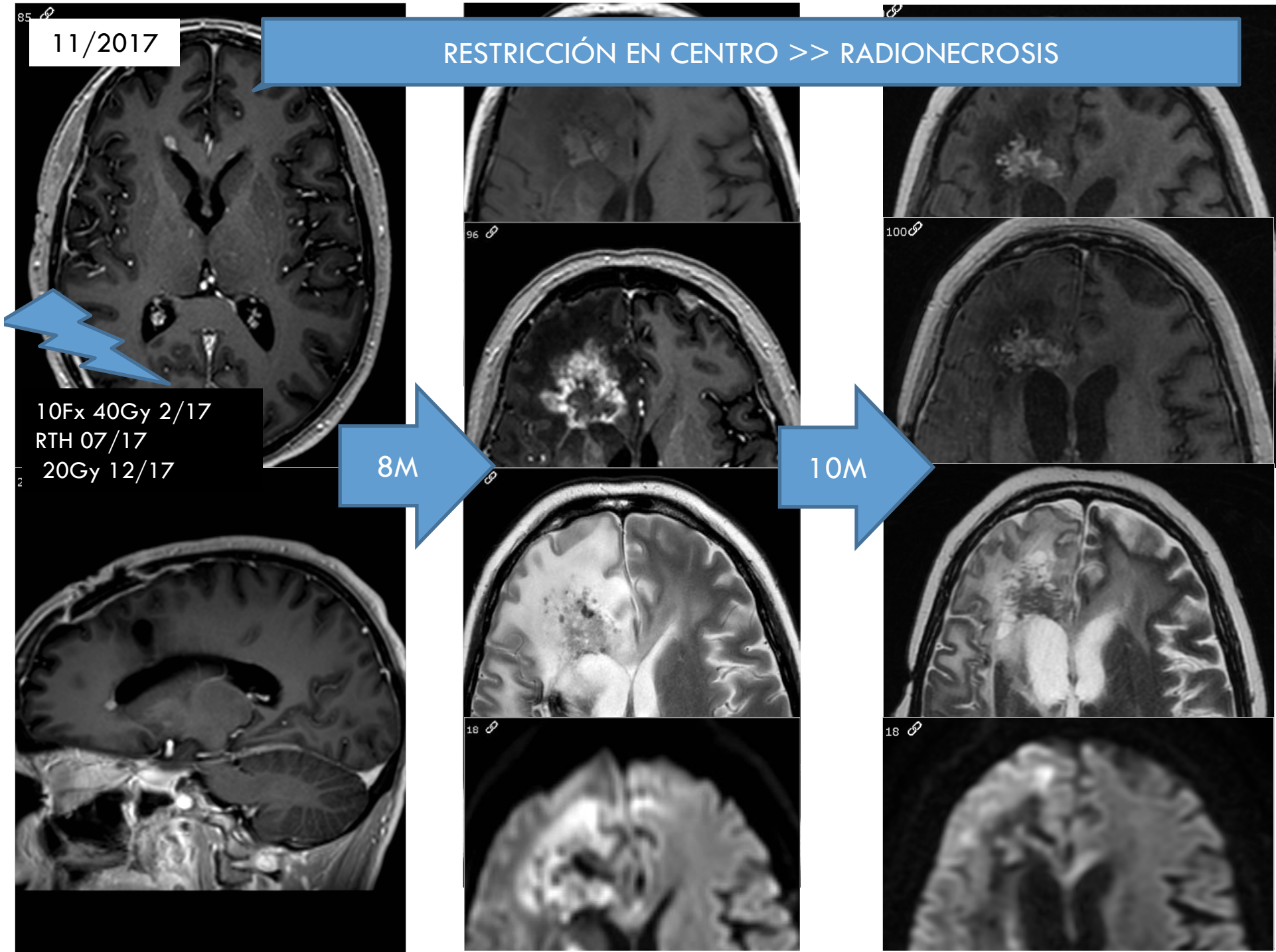
11/2017

RESTRICCIÓN EN CENTRO >> RADIONECROSIS

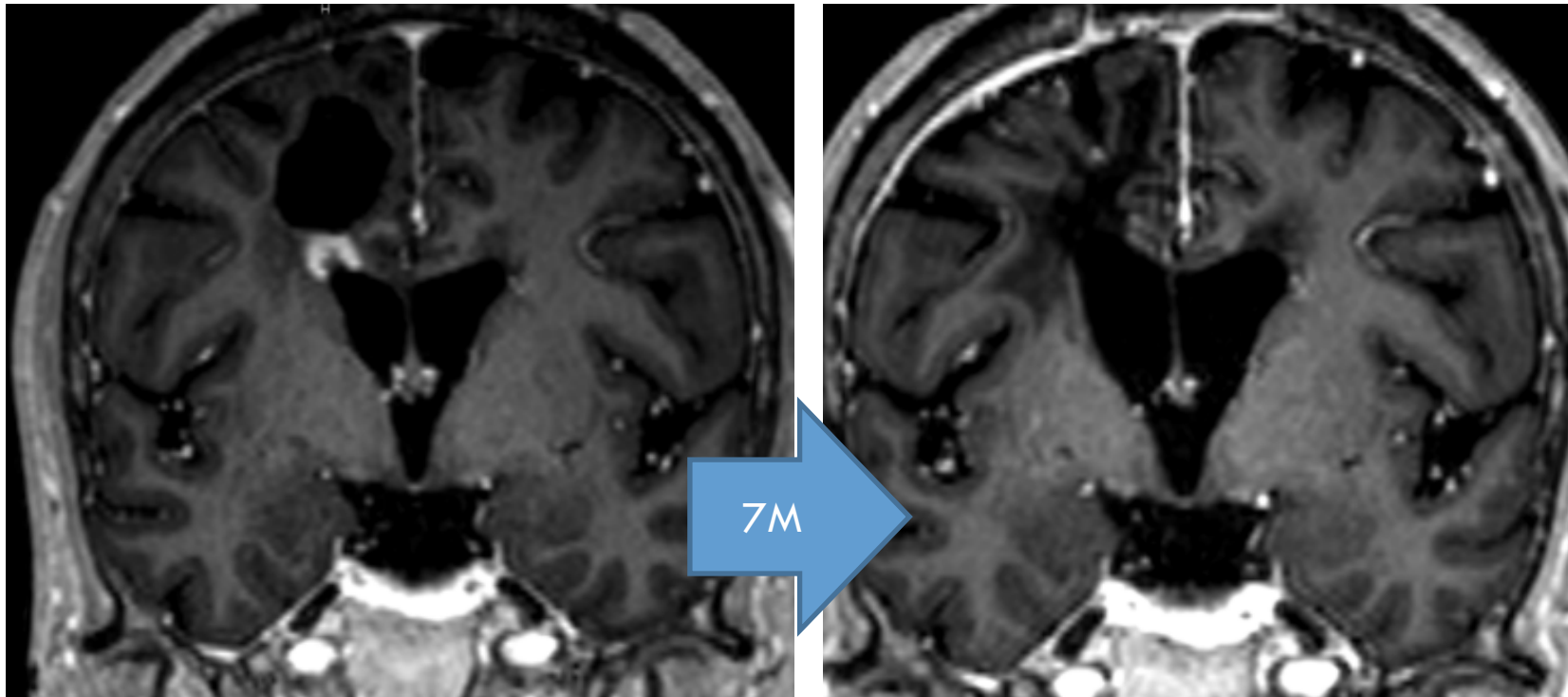
10Fx 40Gy 2/17
RTH 07/17
20Gy 12/17

8M

10M

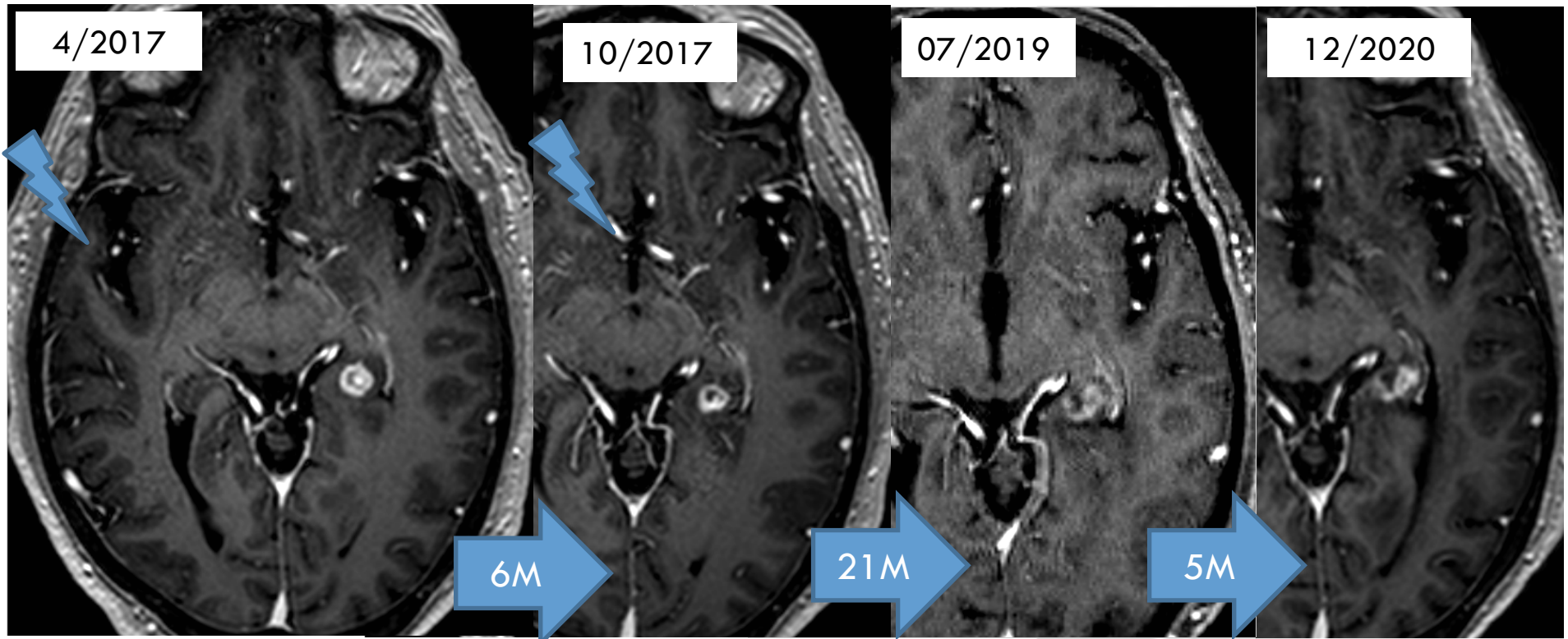


4- SIGNO DEL ANILLO INCOMPLETO

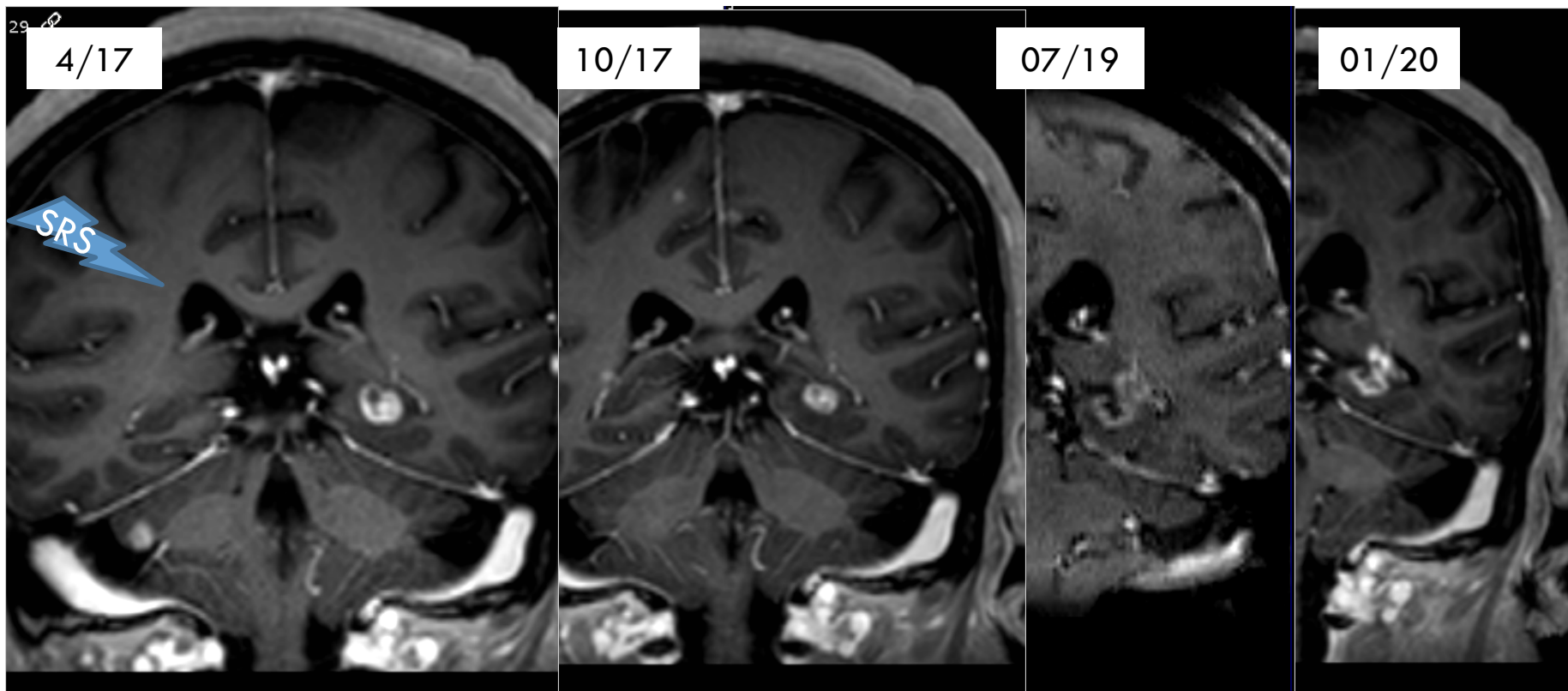


SIGNO DEL ANILLO INCOMPLETO

21 Gy + RTH NOV 2017

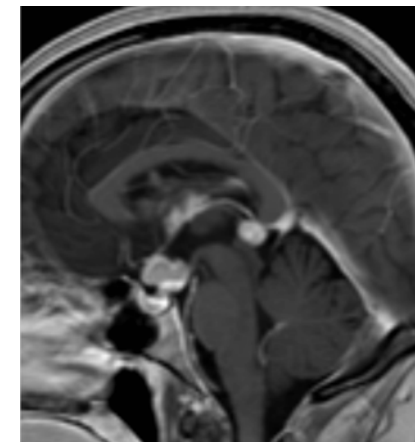
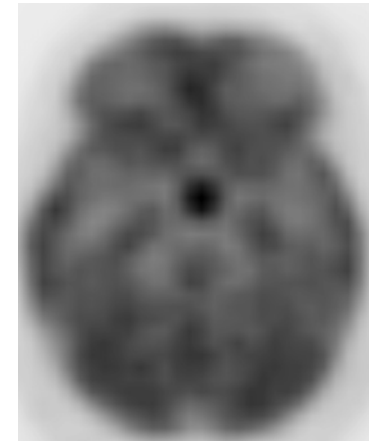
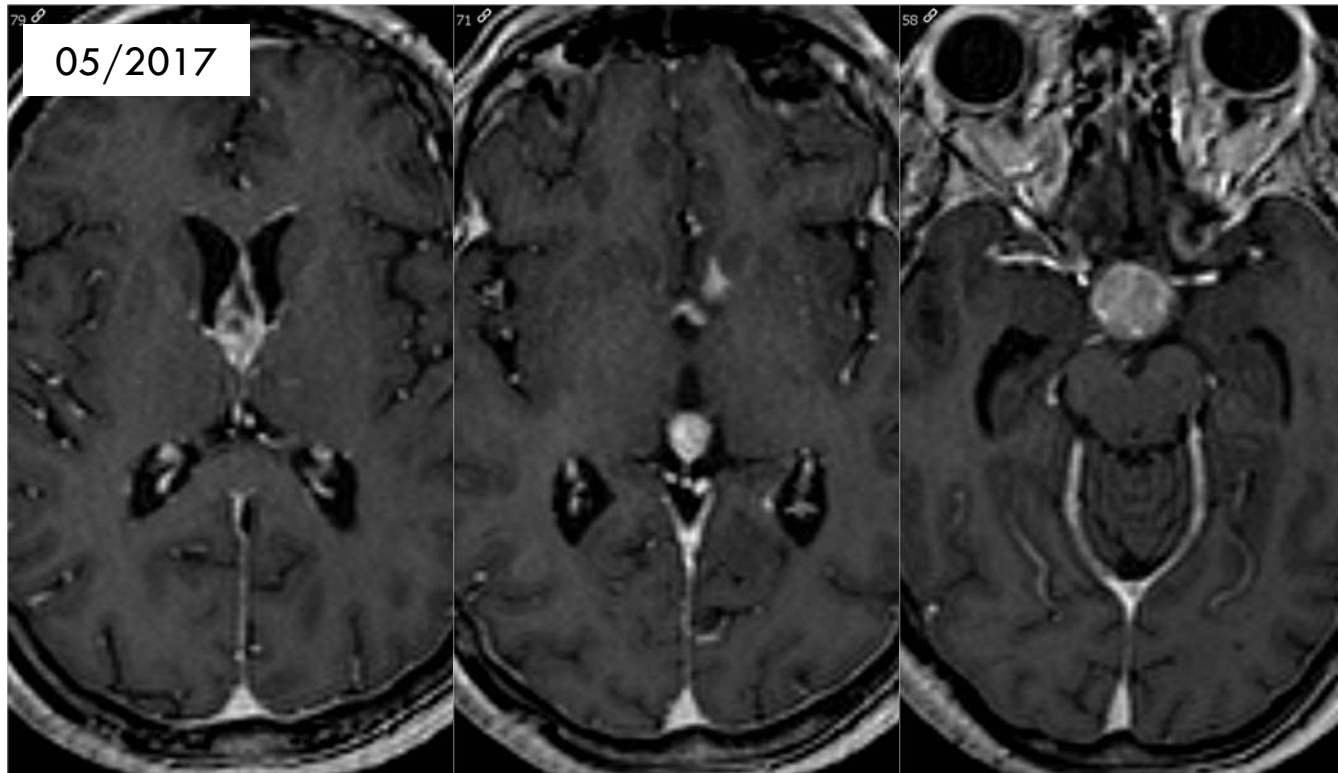


SIGNO DEL ANILLO INCOMPLETO

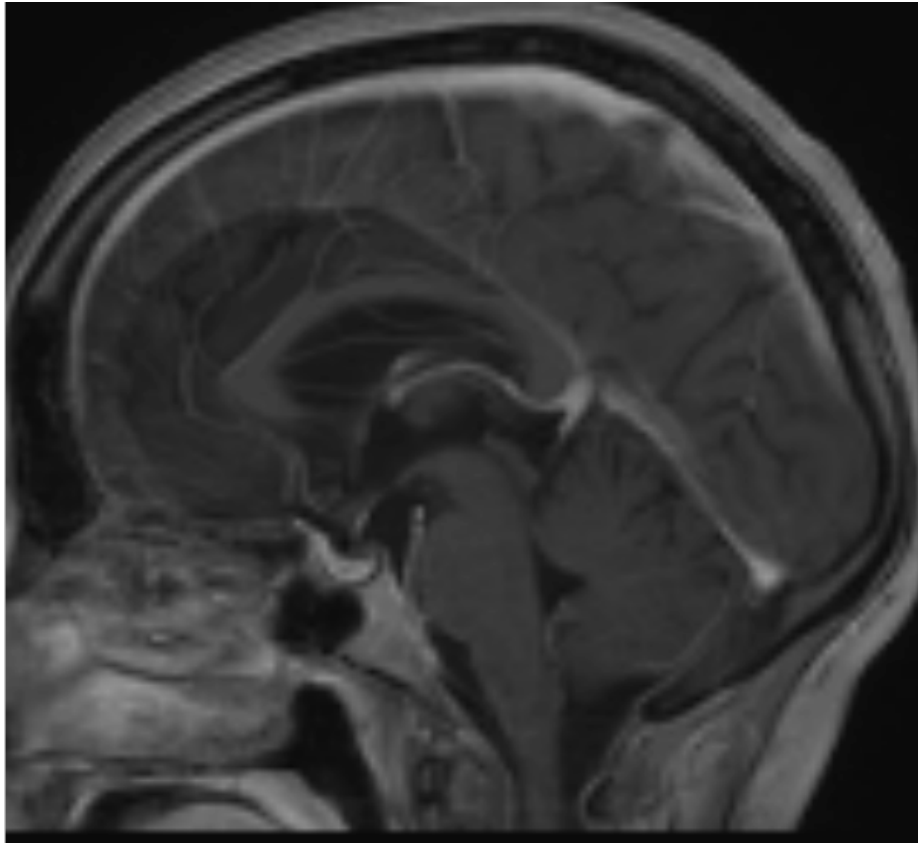
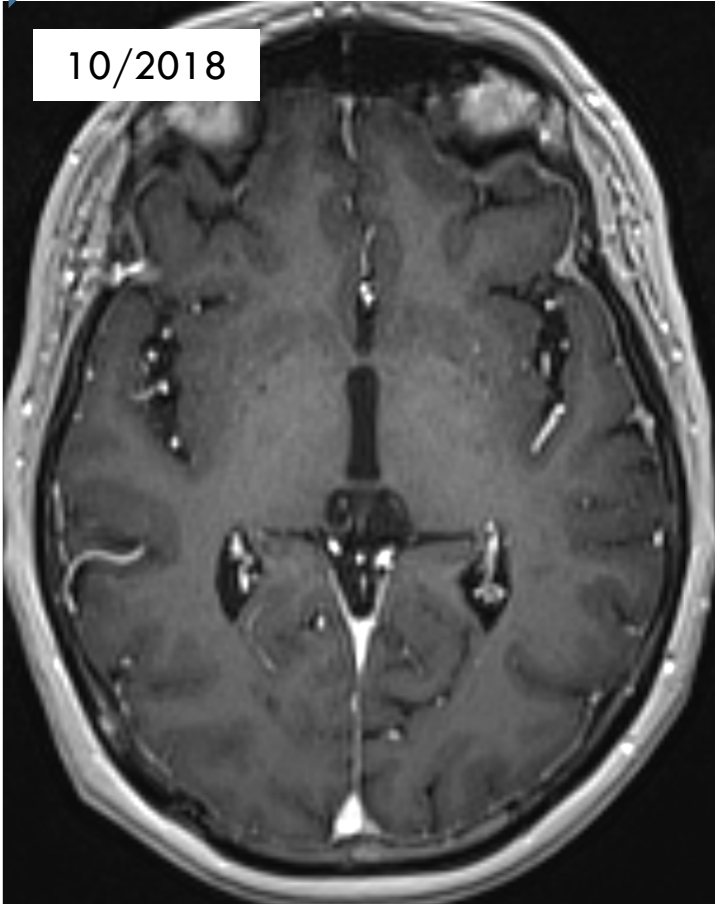


5- PET A- Germinoma

VENTRICULAR 20 Fx1,6 Gy (32Gy)
PINEAL 20 FX 2,6 Gy (52 Gy)
SUPRASELAR 20 Fx 2,3 Gy (46Gy)

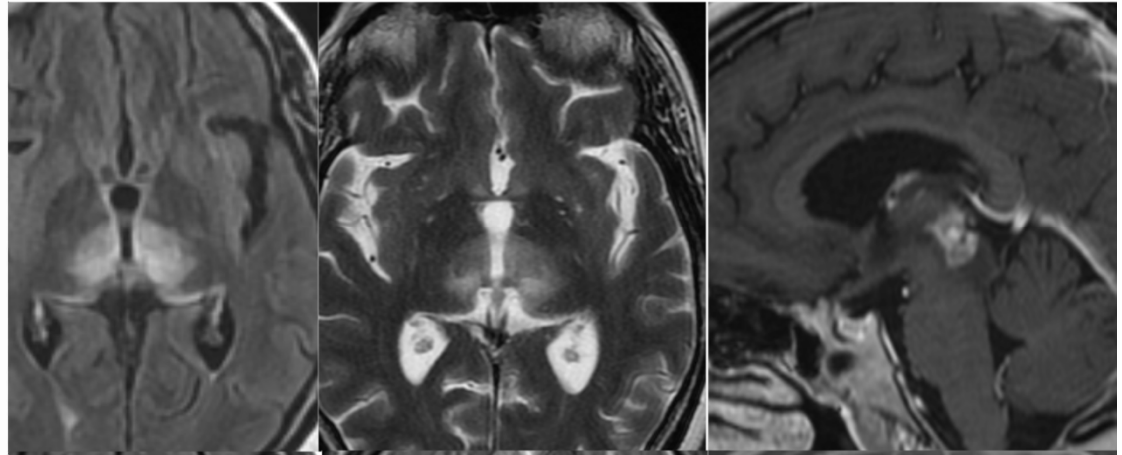
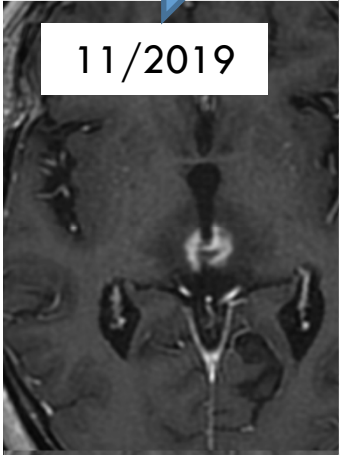


17M

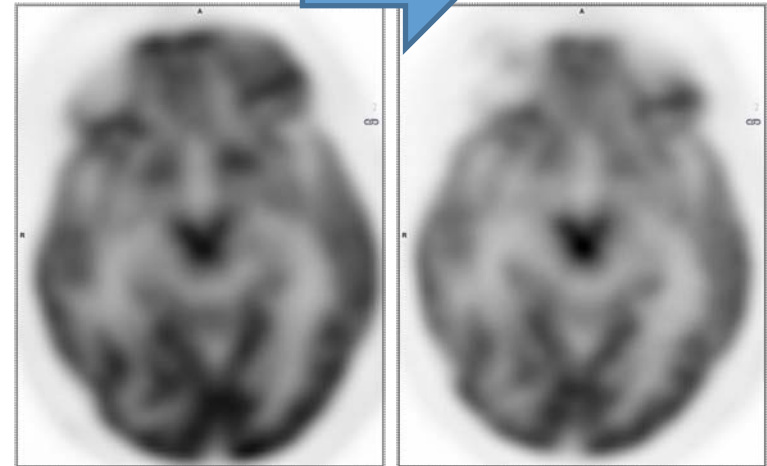
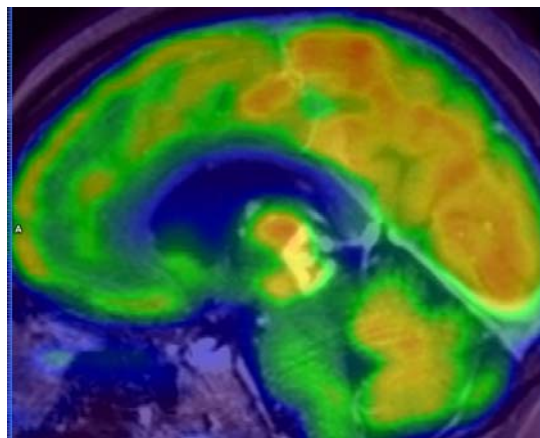
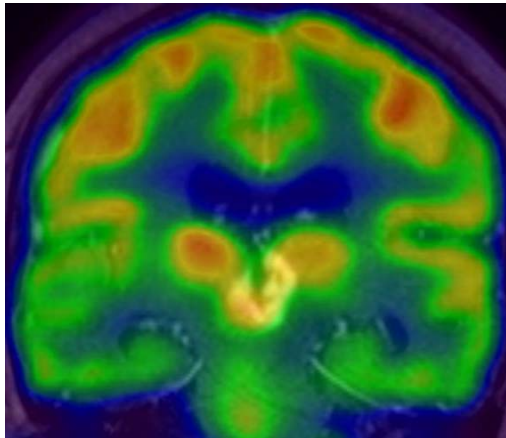


30M

11/2019

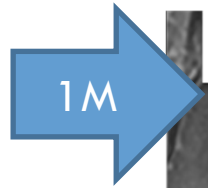
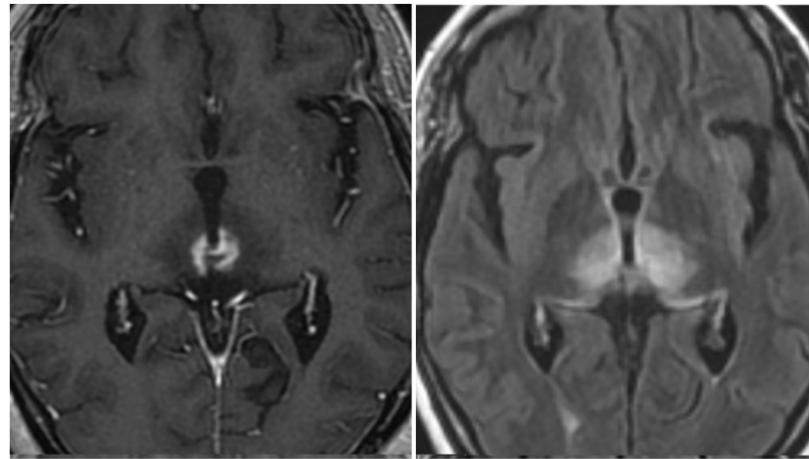


3H

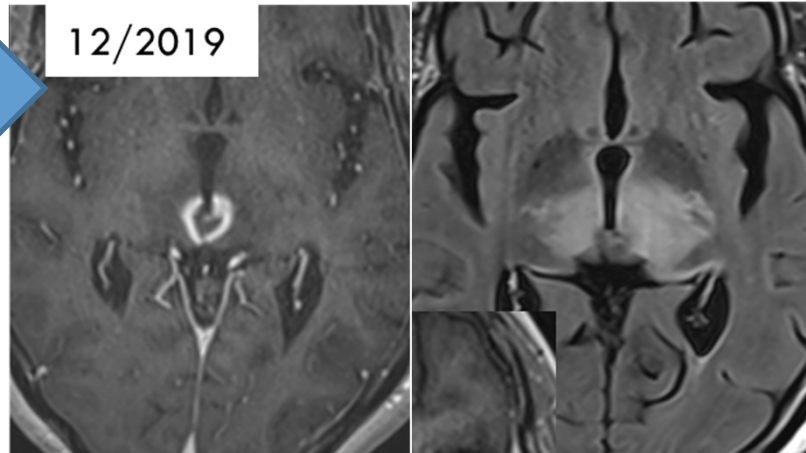


PET-FDG
CAPTACIÓN ESTABLE EN ADQUISICIÓN TARDÍA >> RECIDIVA >> QUIMIO

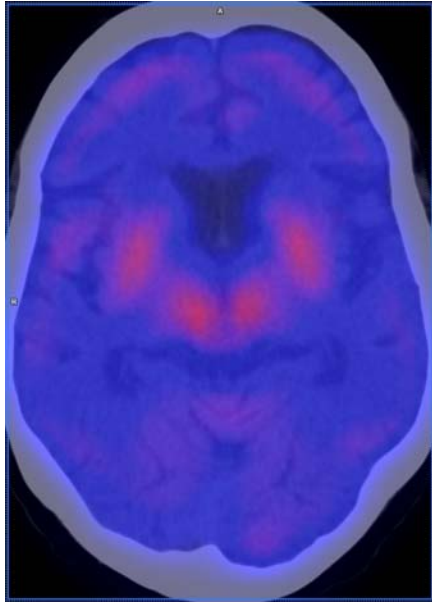
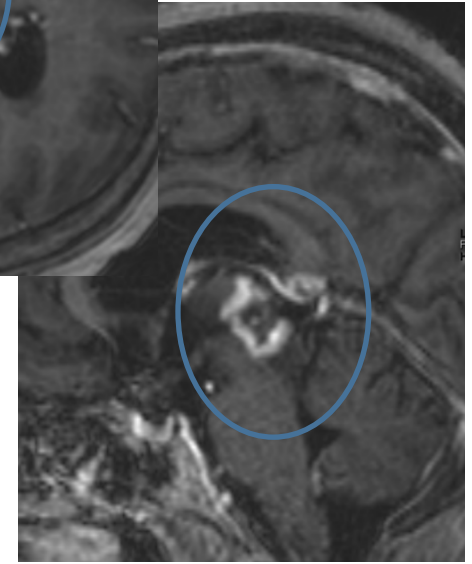
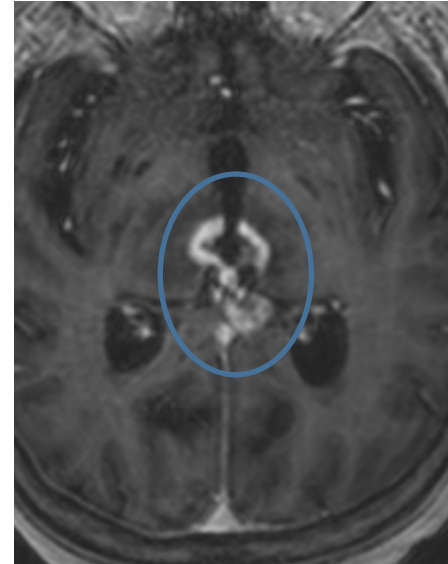
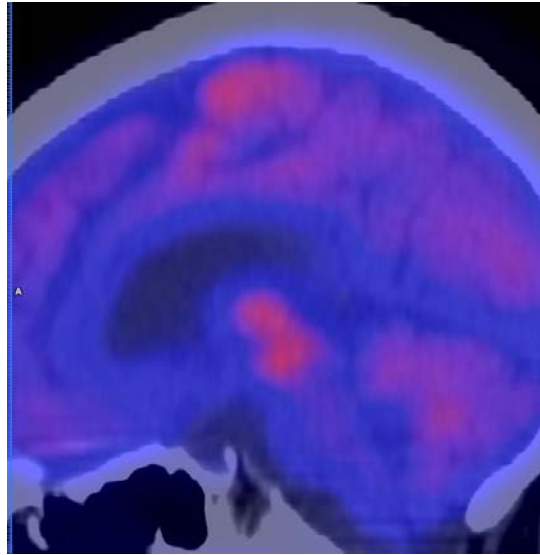
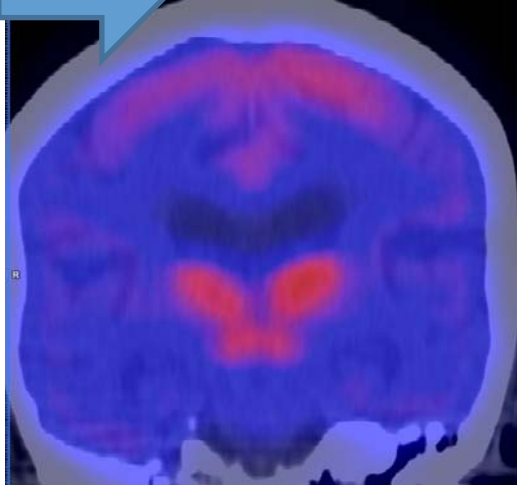
11/2019



12/2019

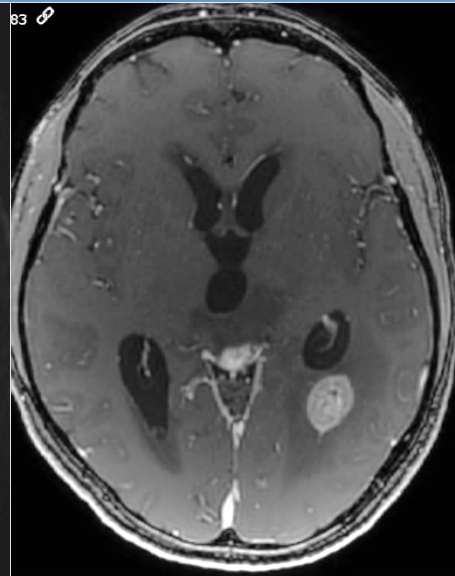
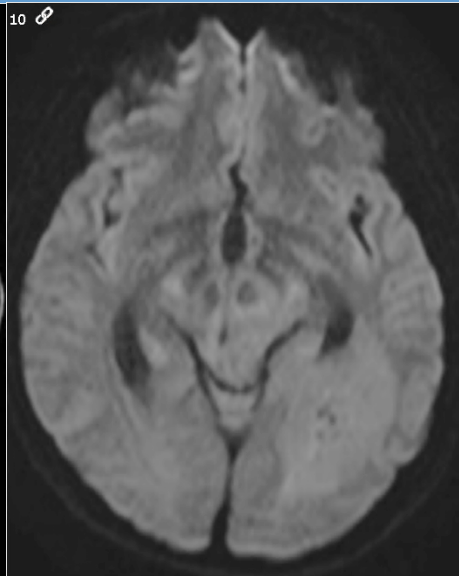


1M

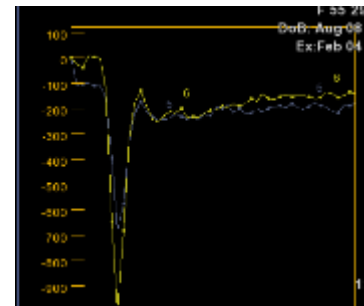
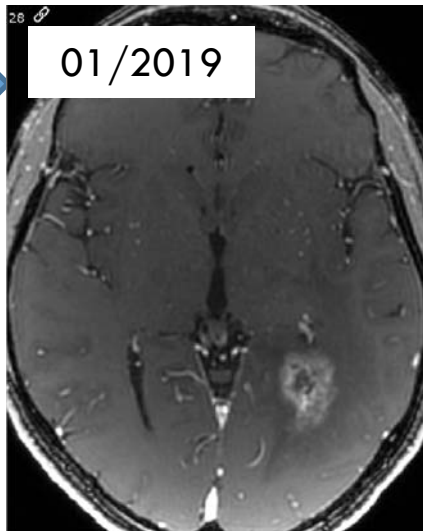
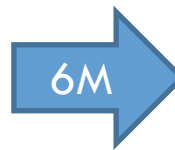
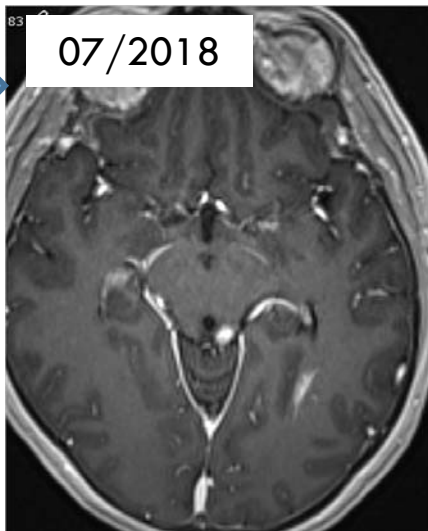
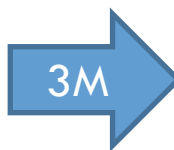


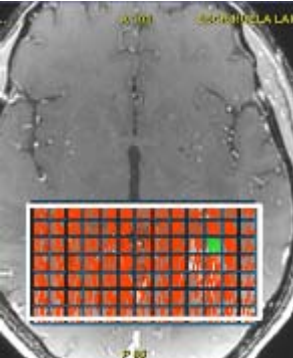
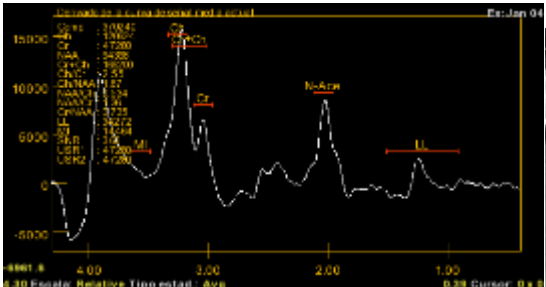
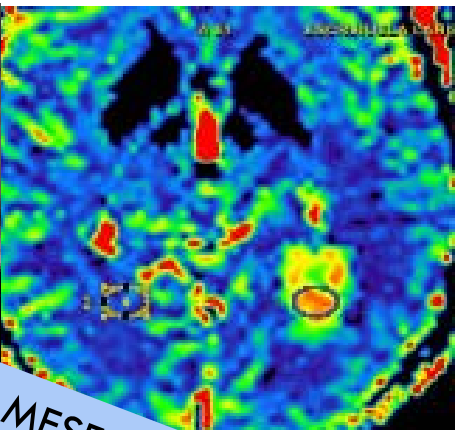
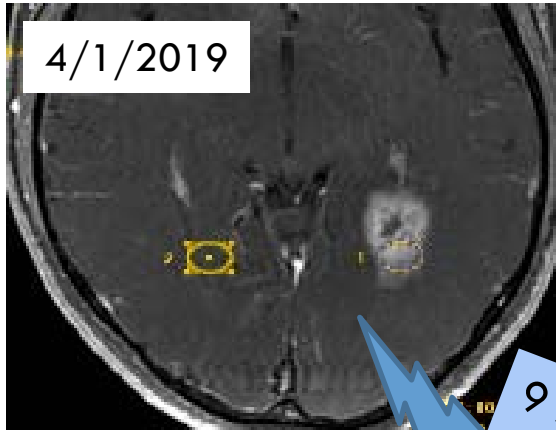
PET-FDG
REDUCCIÓN DE LA CAPTACIÓN EN ADQUISICIÓN TARDÍA 4-6H SIGNO DE INFLAMACIÓN

PET DOPA B-Adenoca pulmón



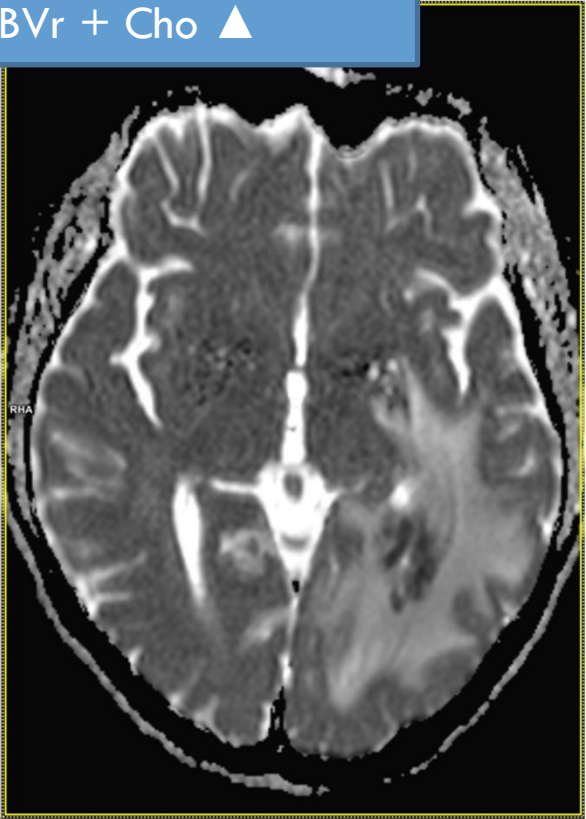
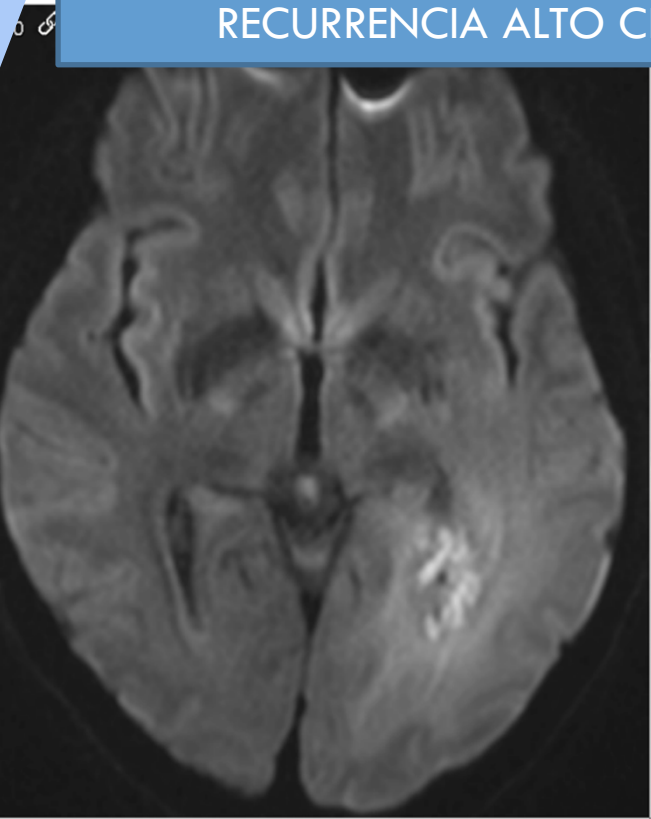
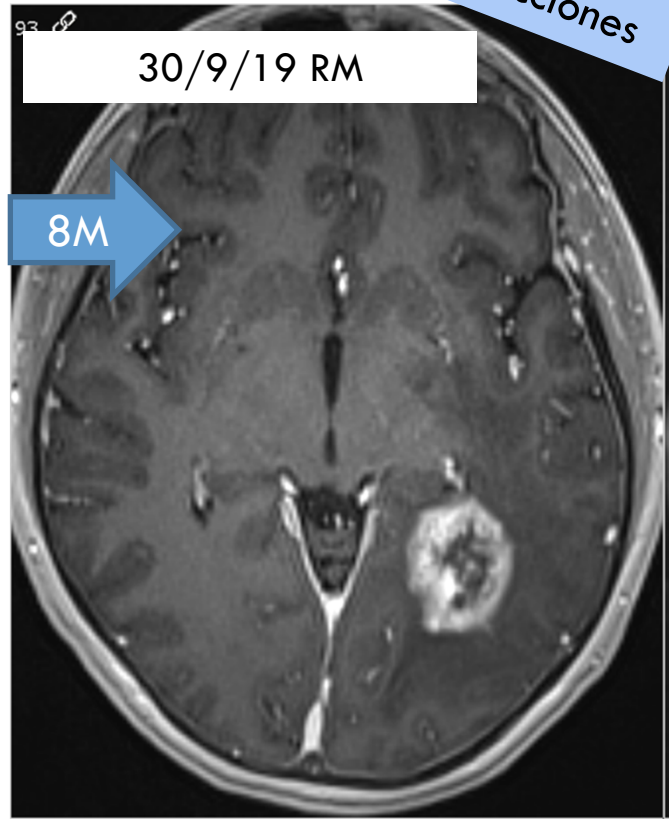
10 Fx. 50 Gy



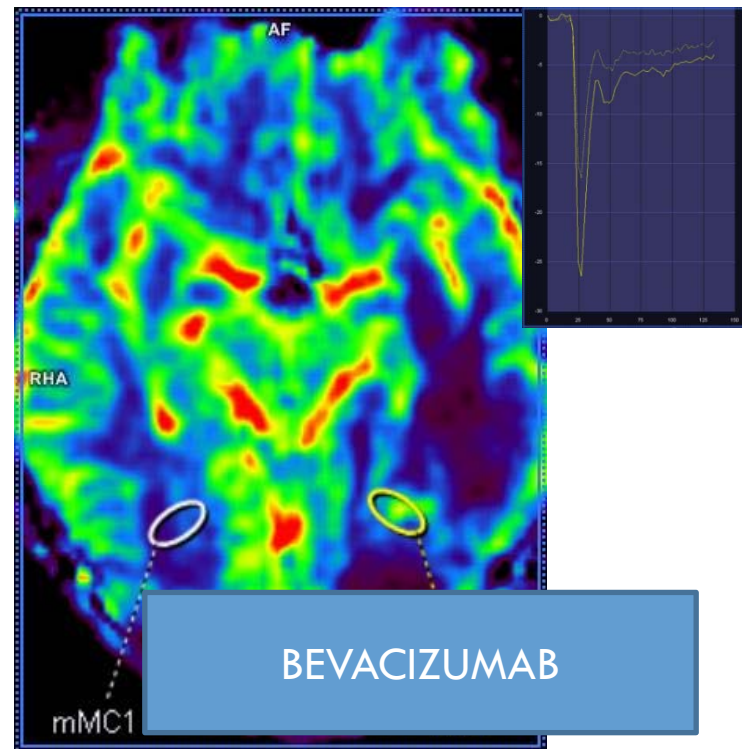
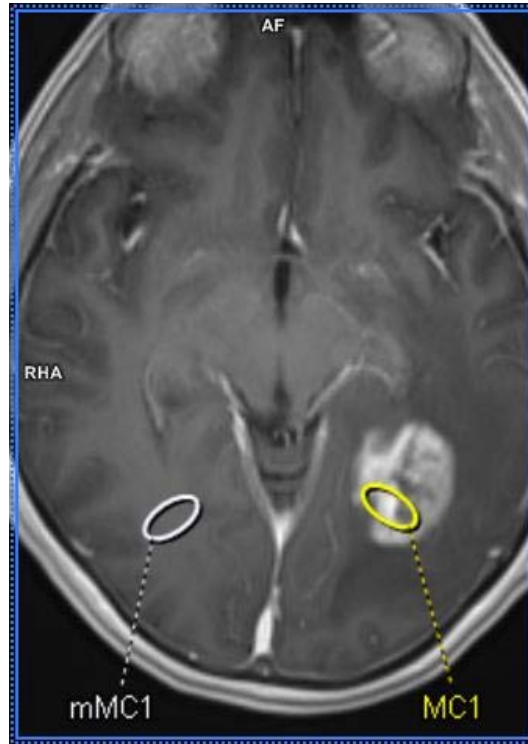
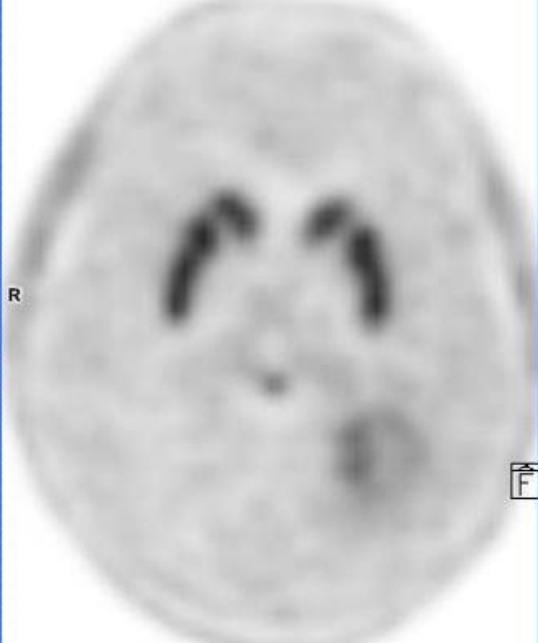
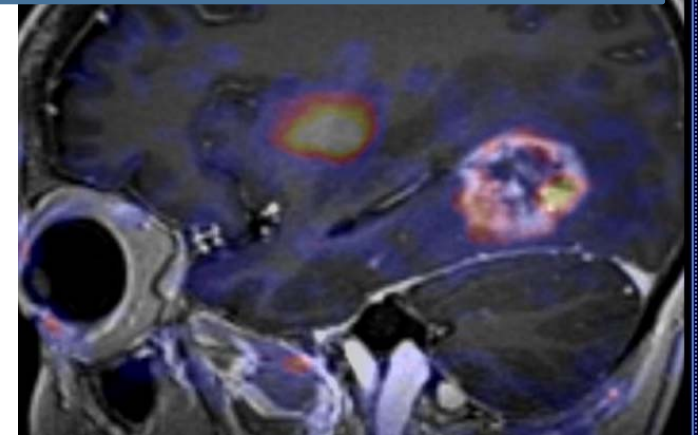
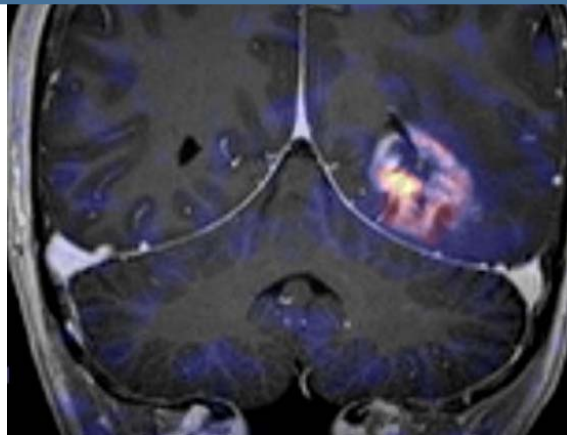
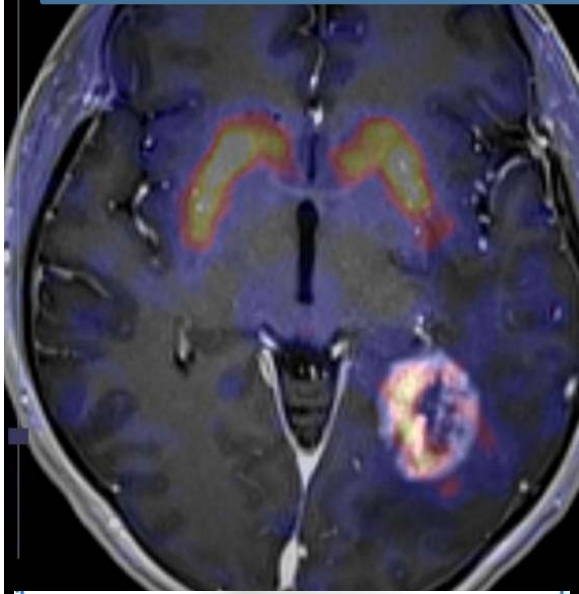


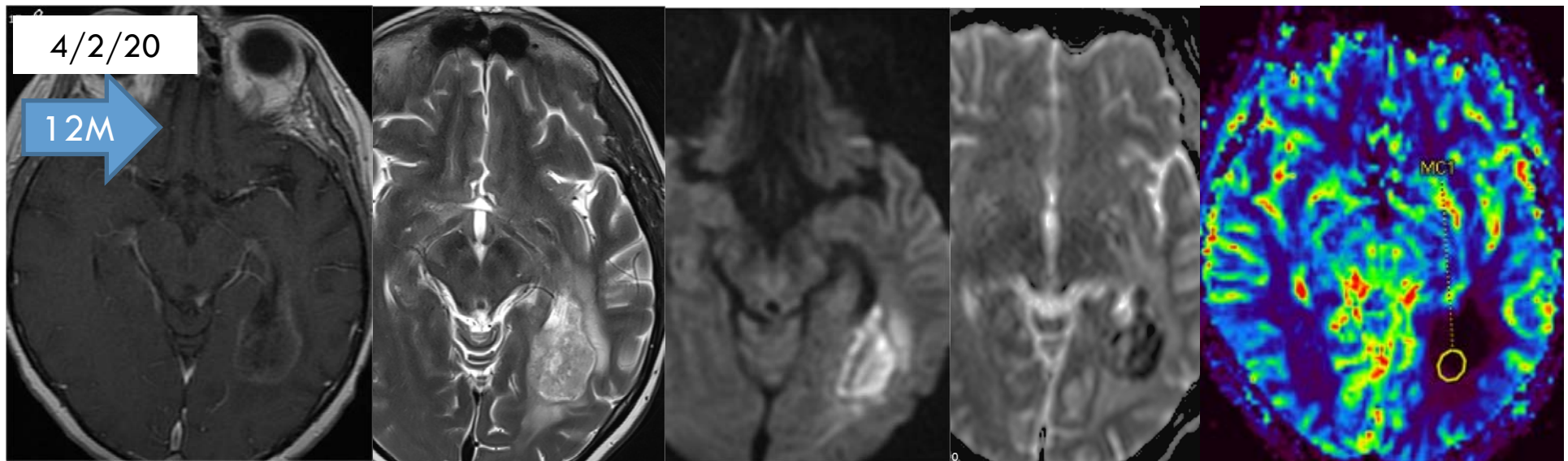
9 MESES
40 Gy en
10
fracciones

RECURRENCIA ALTO CBVr + Cho ▲



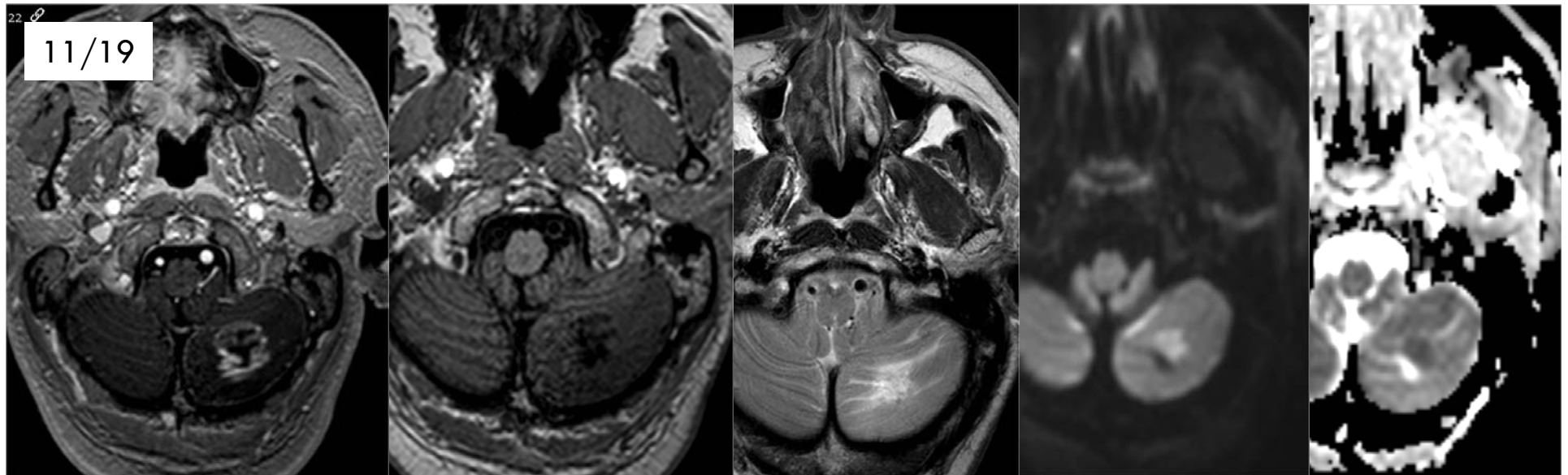
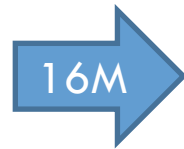
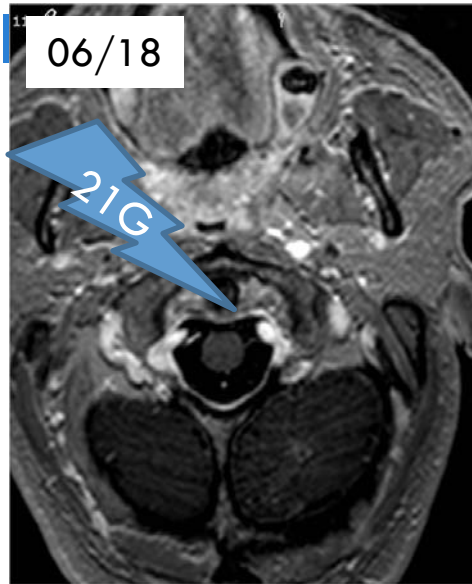
PET-DOPA
RATIO CAPTACIÓN LESIÓN / GANGLIOS BASALES < 0.75 = RADIONECROSIS





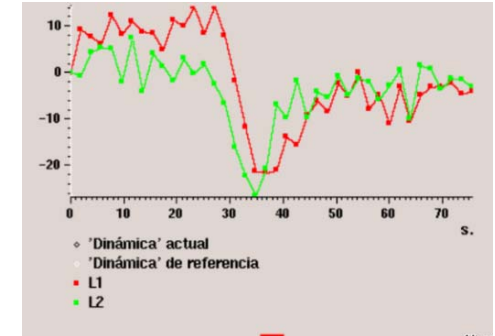
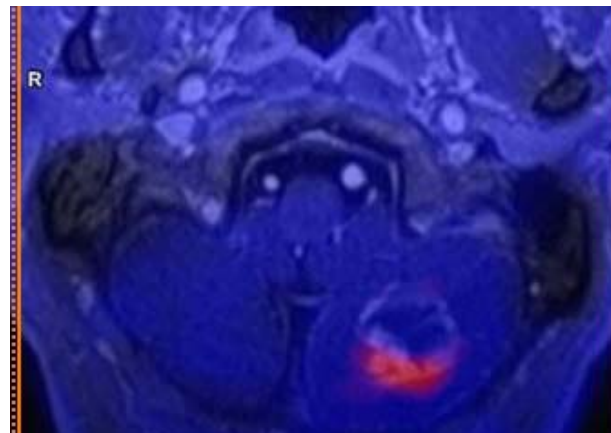
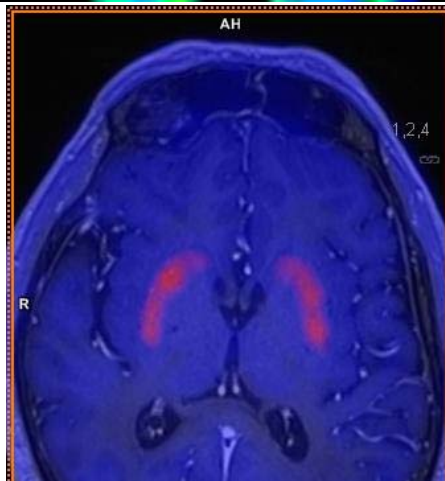
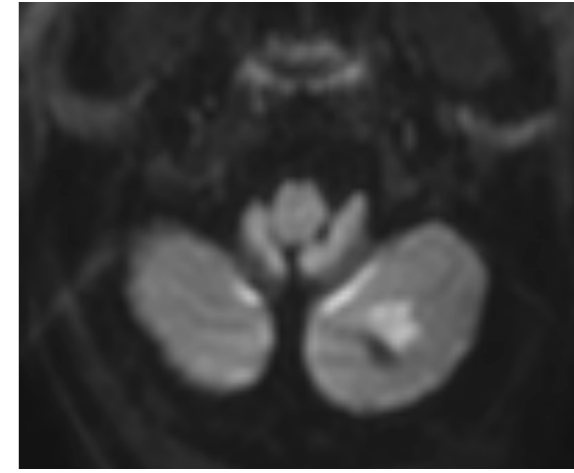
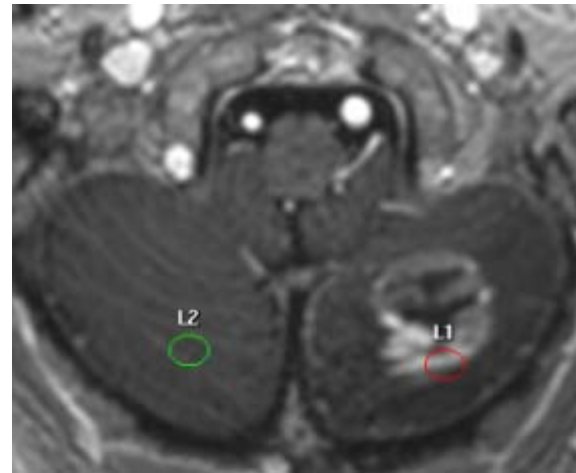
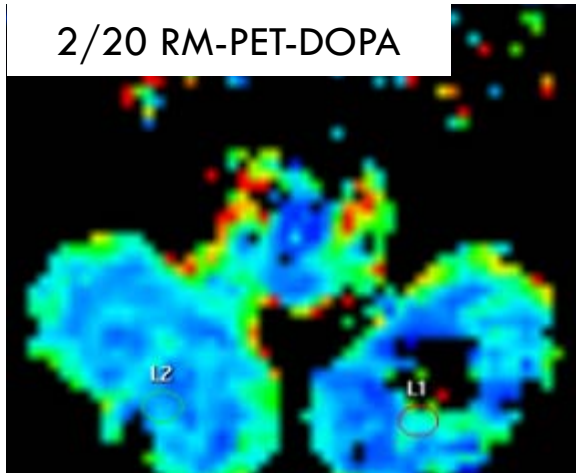
RT FRACCIONADA X 2 + BEVACIZUMAB >> NECROSIS COAGULATIVA

PET DOPA. C-Adenoca de pulmón



PERFUSIÓN-PET DOPA

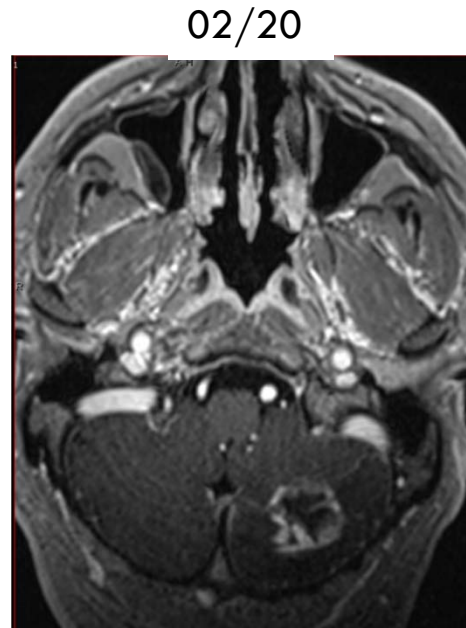
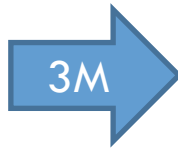
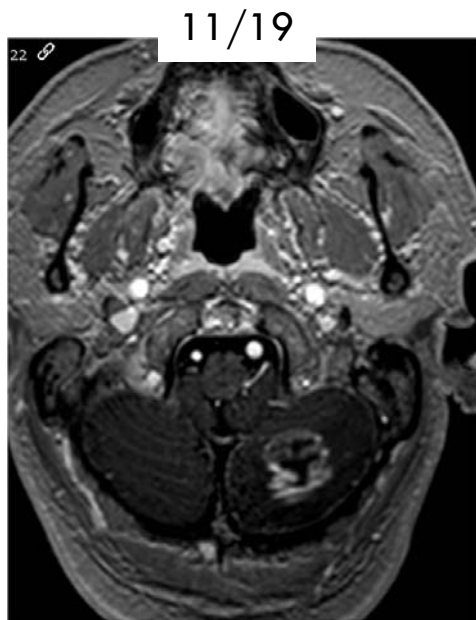
2/20 RM-PET-DOPA



LESION MIXTA

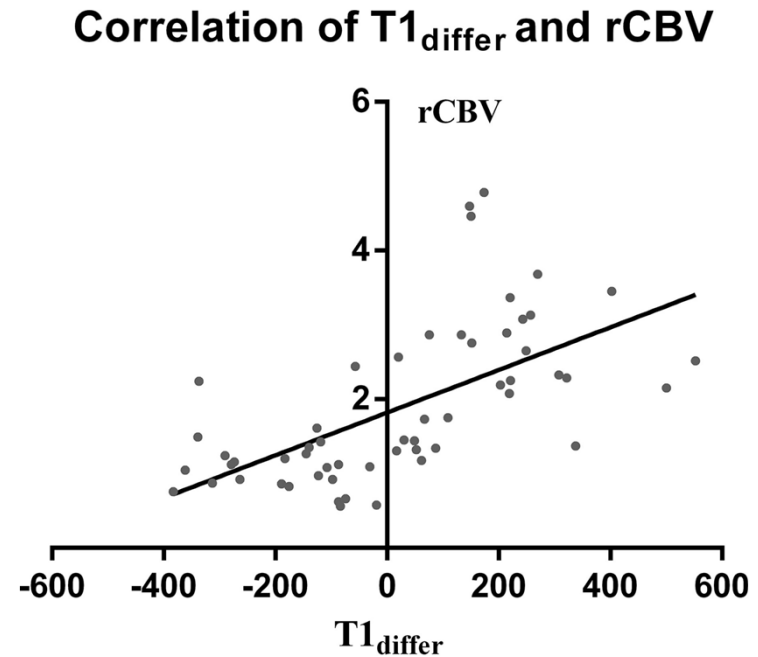
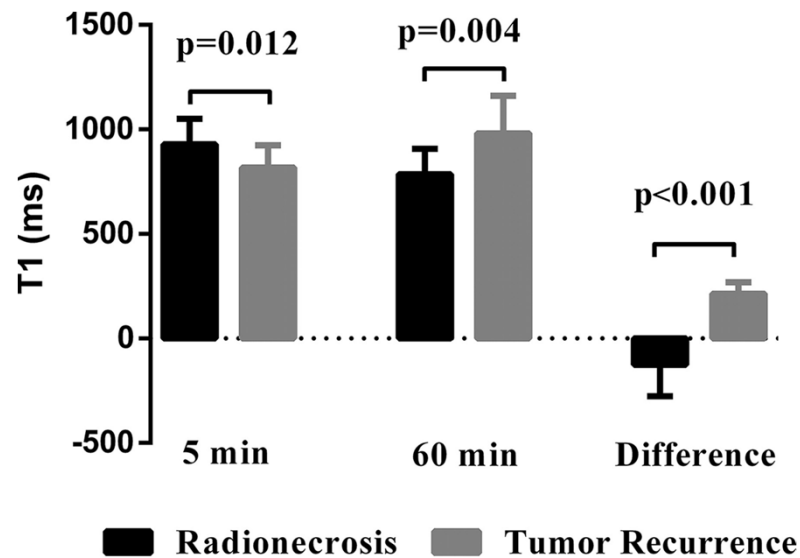
PROBABLE TUMOR ALTO CBV_r + DOPA CON CAPTACIÓN = GANGLIOS BASALES

PERFUSIÓN-PET DOPA



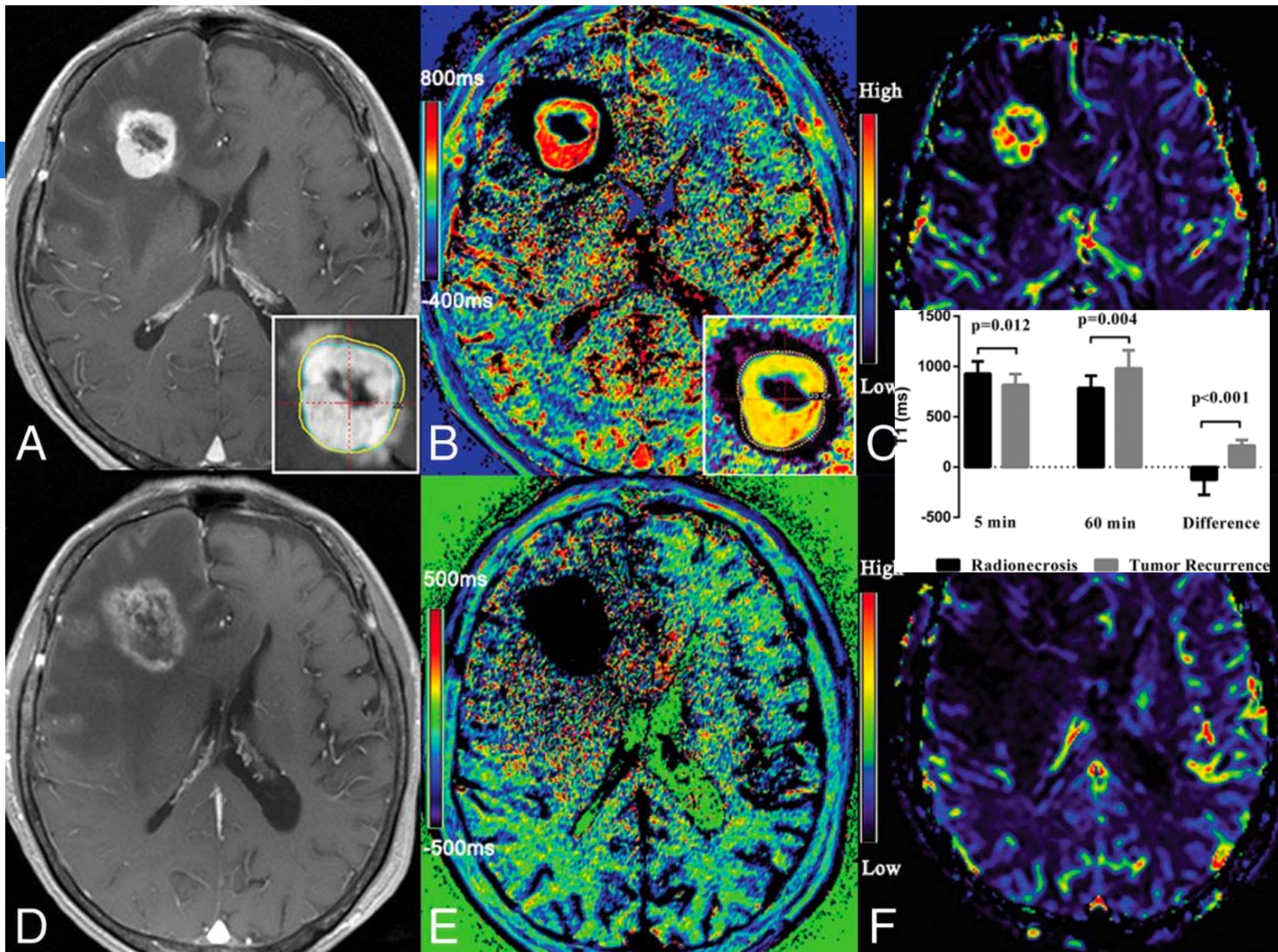
LESIÓN MIXTA ESTABLE >> SEGUIMIENTO

Postcontrast T1 Mapping for Differential Diagnosis of Recurrence and Radionecrosis after Gamma Knife Radiosurgery for Brain Metastasis.



Receiver operating characteristic curves of T15min (A), T160min (B), T1 differ (C), and rCBV (D) for radionecrosis after stereotactic radiosurgery reveals that T1 differ has a similar diagnostic performance compared with rCBV (AUC = 0.97; 95% CI, 0.93–1.00 versus AUC = 0.95; 95% CI, 0.90–1.00).

Comparison of T15min, T160min, and T1 differ between the radionecrosis and tumor recurrence groups. There were significant differences in each of the 3 parameters (P = .012, P = .004, and P < .001, respectively) between the 2 groups.



CONCLUSIONES



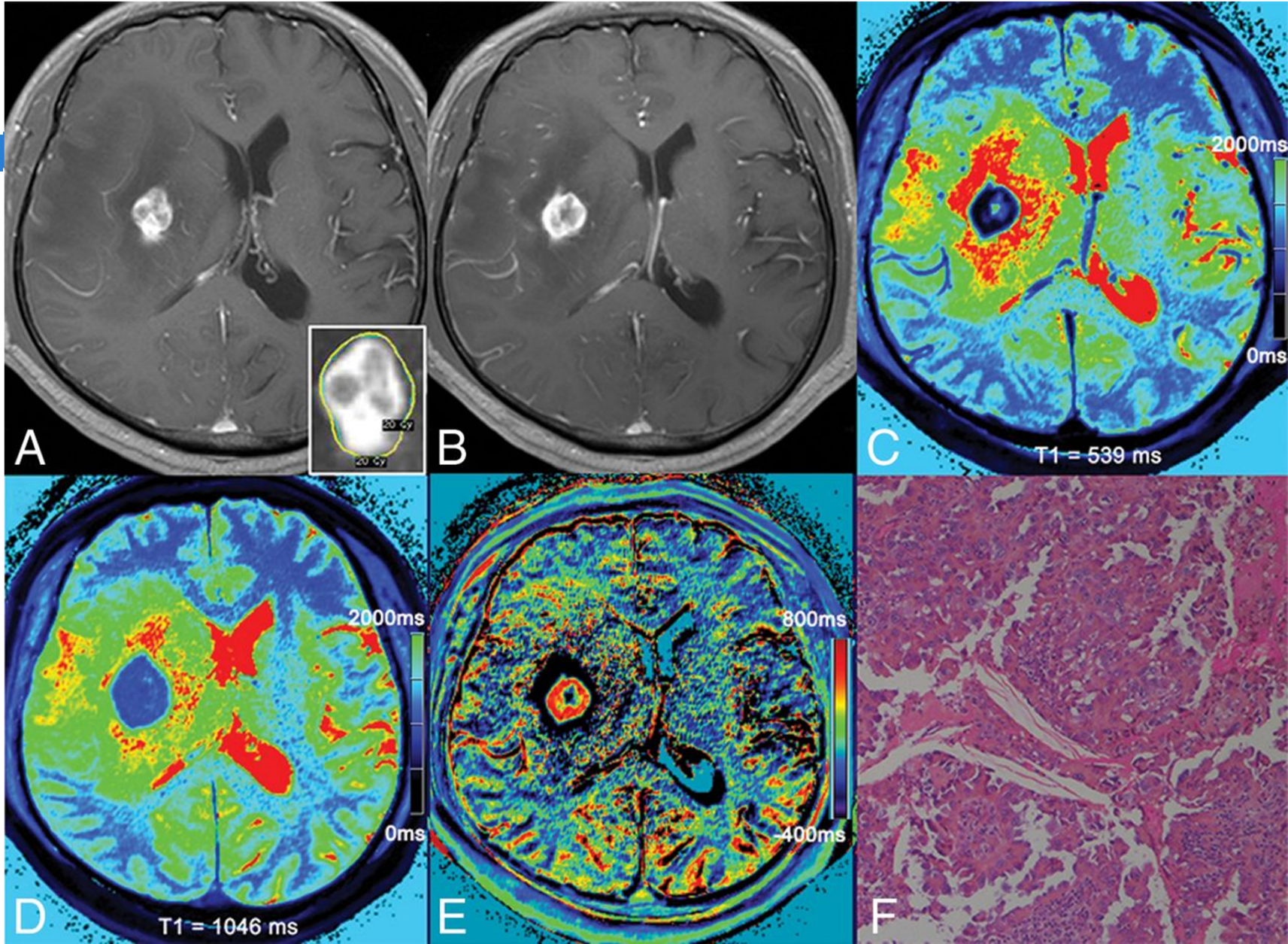
CONCLUSIONES

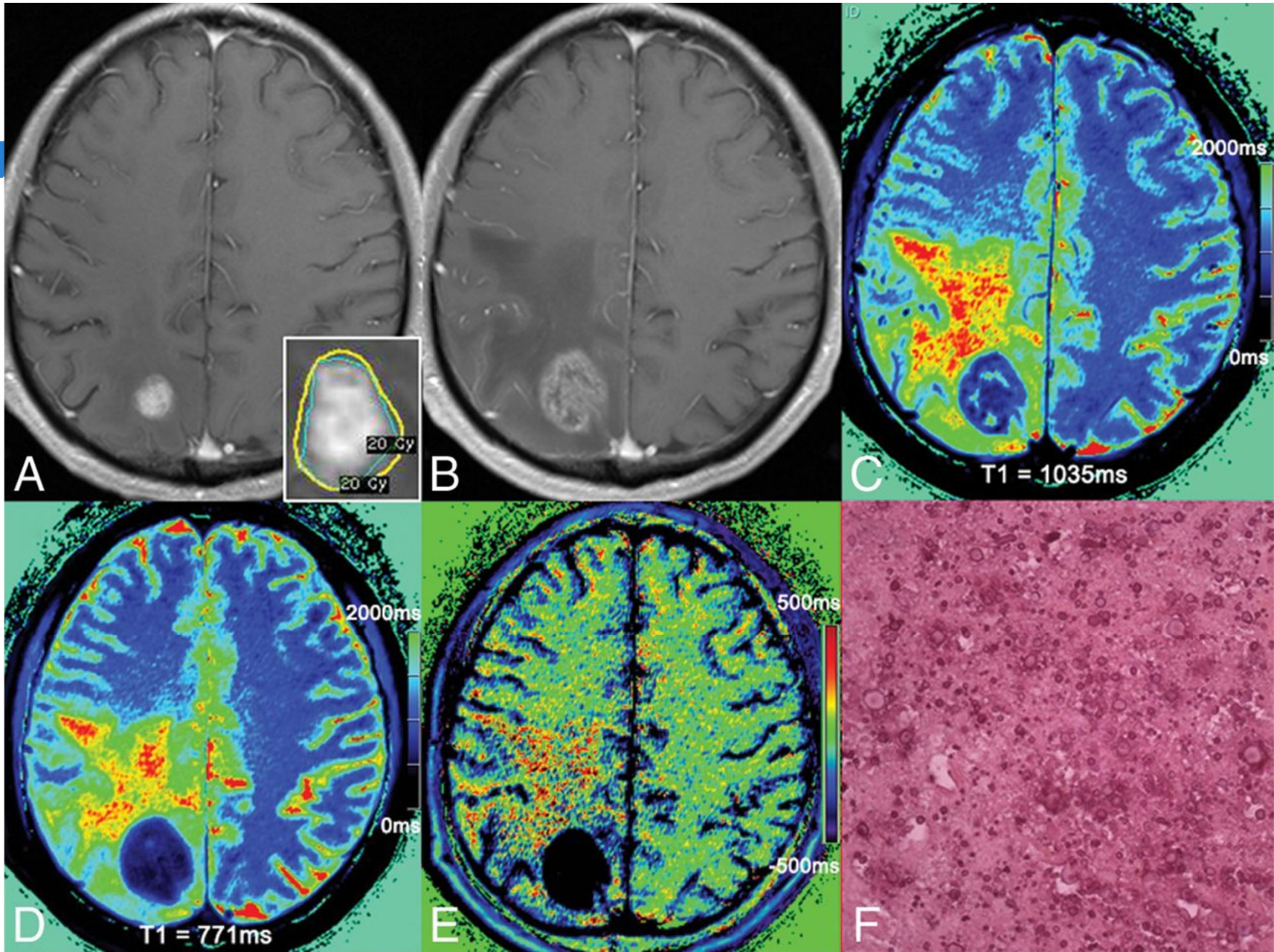
1. Un crecimiento precoz tras RT suele estar relacionado con cambios inflamatorios postratamiento (pseudoprogresión).
2. El crecimiento postRT de interpretarse:
 - en función de los antecedentes (RT),
 - analizando los criterios morfológicos (anillo incompleto, signo de la nube).
 - Secuencias avanzadas (perfusión, difusión).
 - Medicina Nuclear: PET-FDG con adquisición tardía, PET-DOPA, otros radiofármacos.
3. Ante cualquier duda, seguimiento.



MUCHAS GRACIAS







dados los hallazgos radiológicos
radiológico

Se realiza un análisis semicuantitativo de las lesiones sospechosas:

-Lesión en hemisferio izquierdo
índice T/N, captación máxima (SUVmax/Bkgrmax) T/N: 2,18
índice T/GB, captación máxima en ganglios basales (GB) (SUVmax/GB) T/GB: 0,75

VSCr es de 1.7-2.

-La lesión precentral derecha superior de la lesión:

Índice T/N: $2,18/1,05 = 2,07$
Índice T/GB: $2,18/2,74 = 0,79$

-Lesión postcentral derecha

1) Índice T/N: $1,44/0,98 = 1,47$
2) Índice T/GB: $1,44/2,74 = 0,53$

-Lesión occipital izquierda y captación.

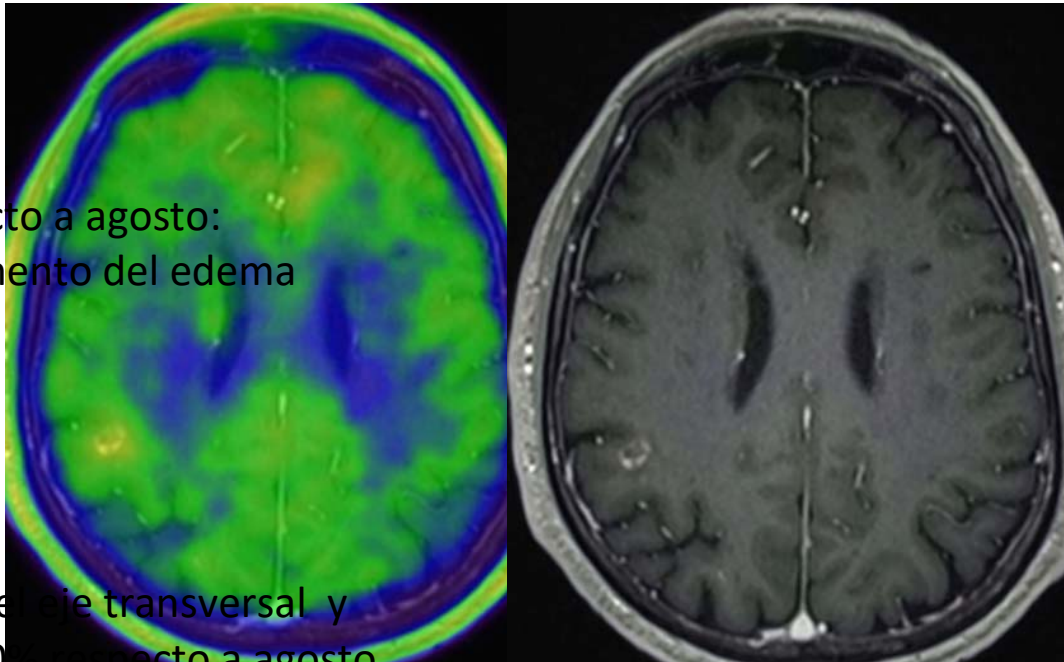
Se realizaron estudios potenciados en T1 en el plano axial, completándolo con un estudio de difusión y con reconstrucción en los diferentes planos. Se añade estudio de perfusión T2* y

Lesión postcentral derecha

este año.

19.

de tamaño respecto a agosto:
) con mínimo aumento del edema



al 20 x 22 mm en el eje transversal y
a junio y en un 50% respecto a agosto.

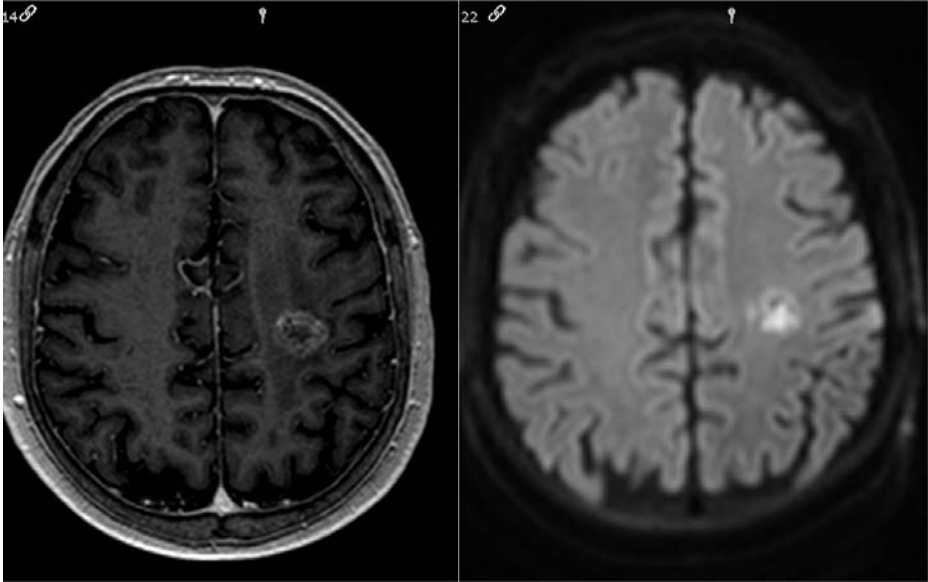
de 1.7-2. En esta lesión predomina
able componente tumoral en

CONCLUSIONES

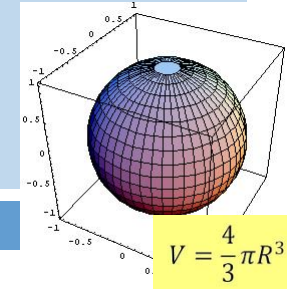
1. La SRS mostró su eficacia en el tratamiento de las metástasis cerebrales, pues el control local al año se consiguió en más de $\frac{3}{4}$ de los casos.
2. Tras un tratamiento con radiocirugía, un mínimo aumento del volumen de una metástasis, ($<10\%$), acarreó un riesgo elevado de fallo local, por lo que no se encontró un crecimiento que por pequeño, no fuera significativo.
3. El porcentaje de cambio volumétrico que mejor clasificó a las metástasis como “respondedoras” o “no respondedoras” fue el 0% , sólo las metástasis que no incrementaron en ningún momento su volumen (crecimiento siempre menor al 0%) se clasificaron como “probables respondedoras”.
4. Las variables asociadas a mal control local fueron el volumen de la metástasis previo al tratamiento con radiocirugía, el número de lesiones tratadas en un mismo paciente y el melanoma como tumor primario, mientras que las metástasis de cáncer de pulmón y de mama se asociaron a mejor control local.

CONCLUSIONES

6. Se definieron 4 patrones de crecimiento: estrictamente decreciente, estrictamente creciente, de crecimiento tardío (tras una respuesta inicial), y el patrón de “pseudoprogresión” (con crecimiento transitorio). El control local guardó relación con el patrón de crecimiento así las metástasis estrictamente decrecientes y con patrón de “pseudoprogresión” se correlacionaron con el control local.
7. De las lesiones que respondieron inicialmente, sólo 20 % progresaron, y ésta se produjo especialmente durante el primer año.
8. Ante un crecimiento precoz tras la radiocirugía, especialmente tras identificación del signo radiológico de la “nube inflamatoria”, se debe sospechar la existencia de cambios inflamatorios asociados al tratamiento (pseudoprogresión).



JUSTIFICACIÓN



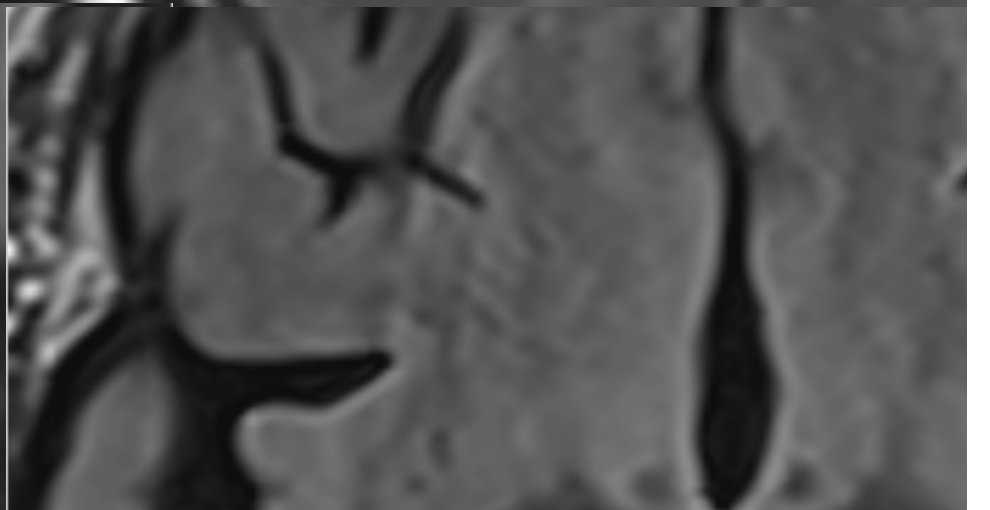
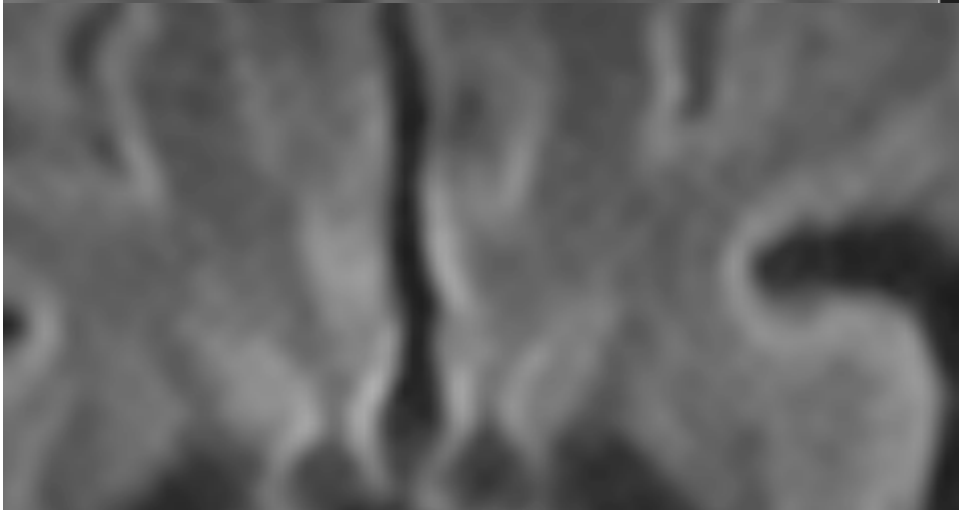
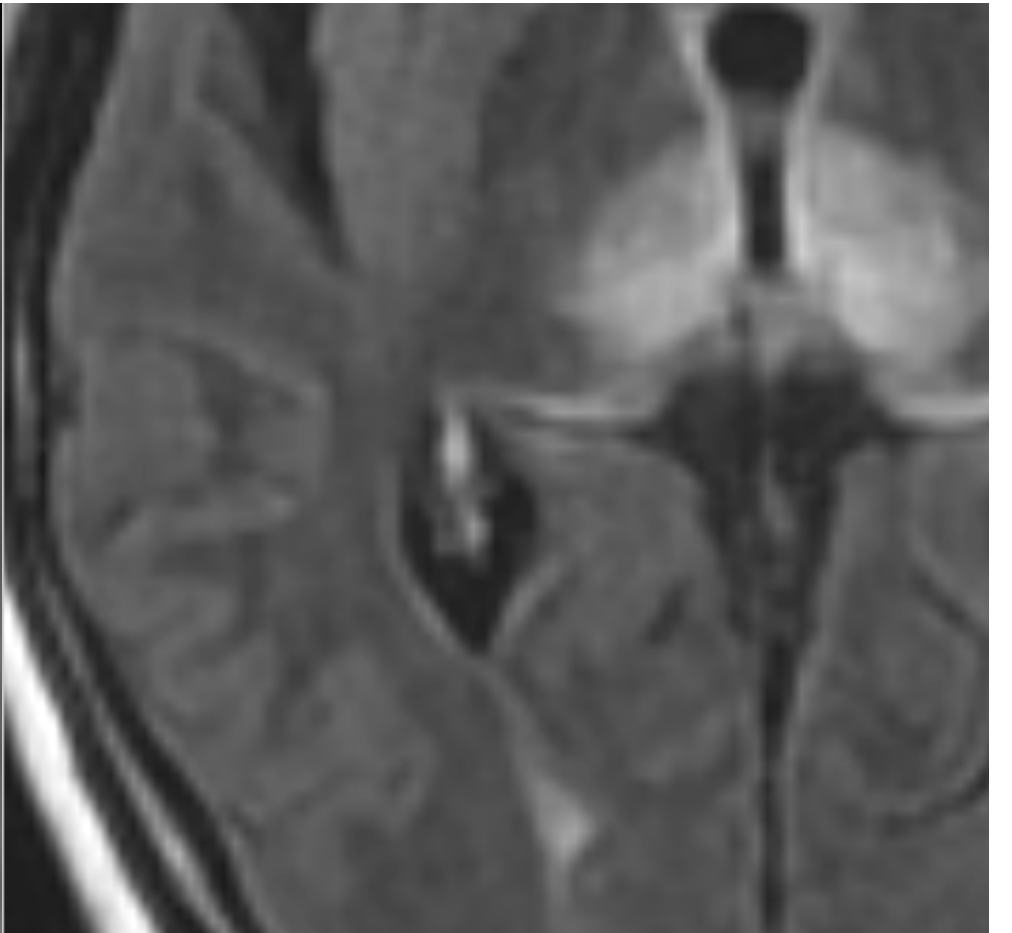
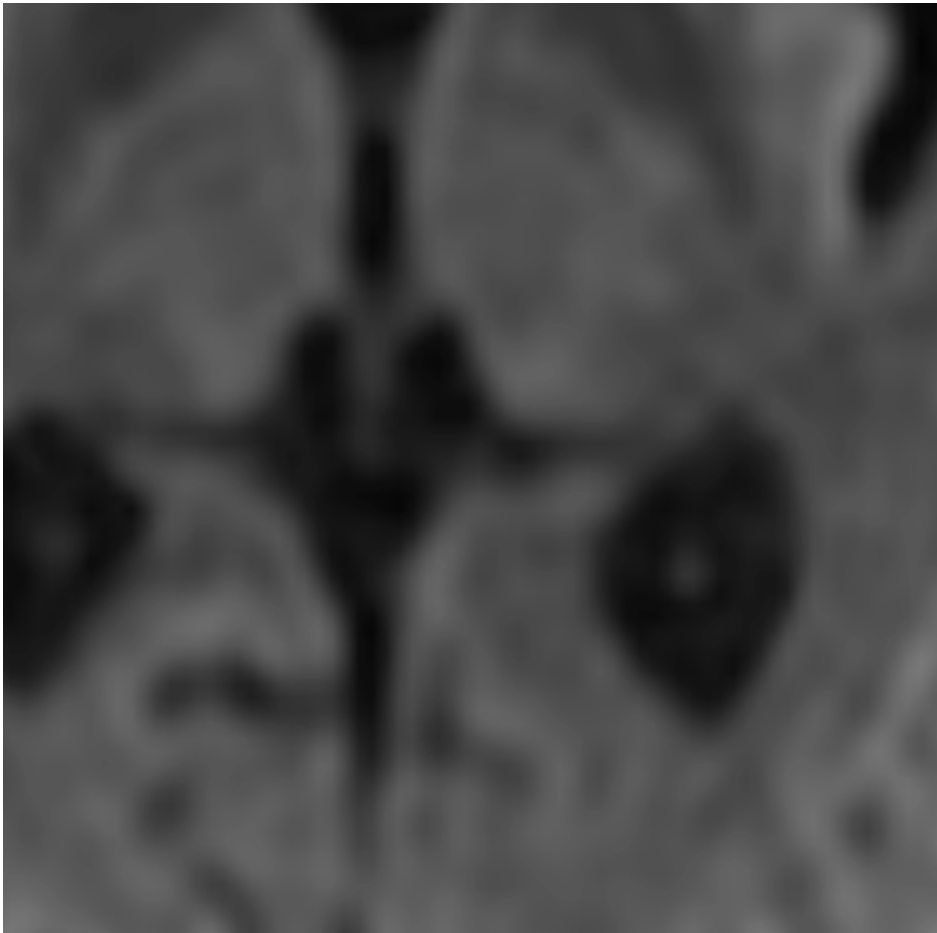
- La utilidad de la volumetría en la evaluación de respuesta ha sido demostrada.

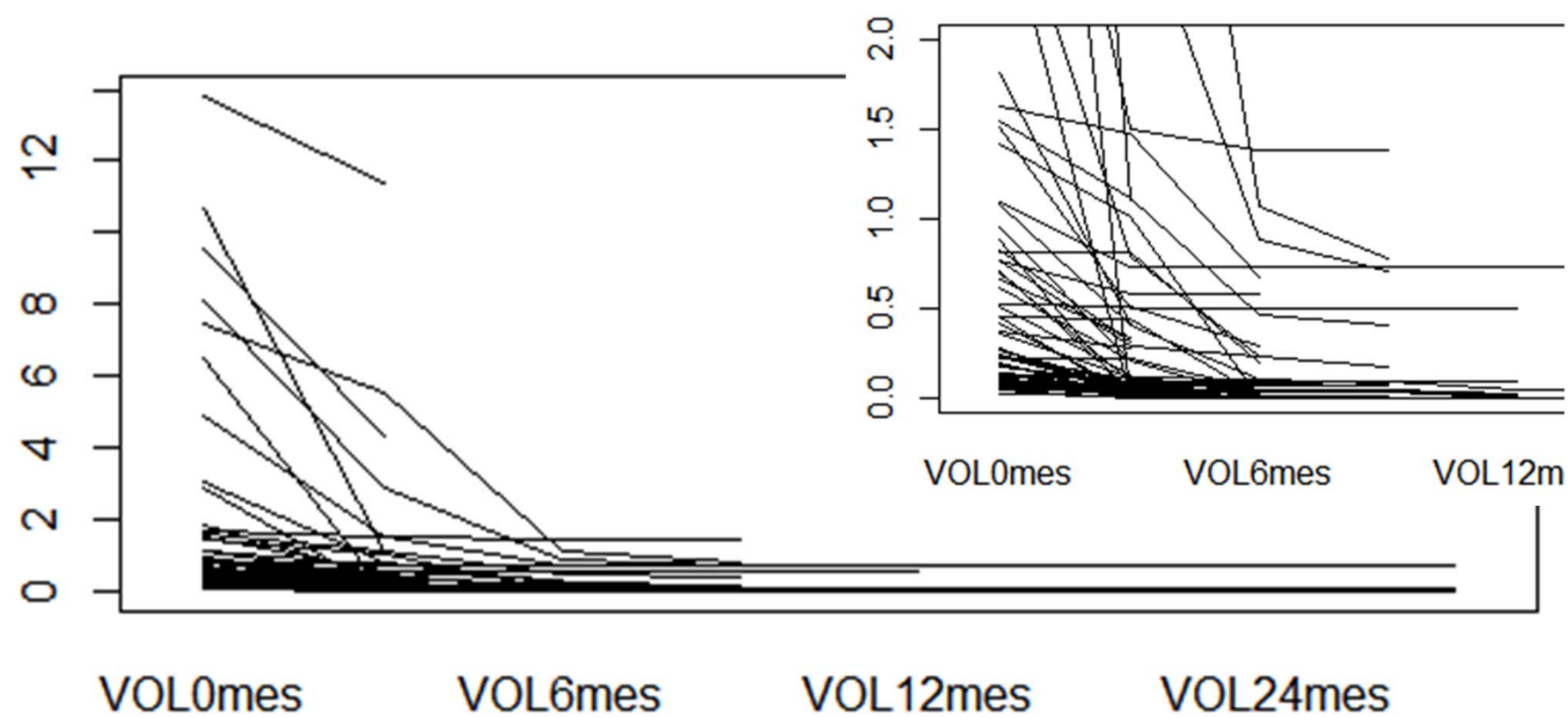
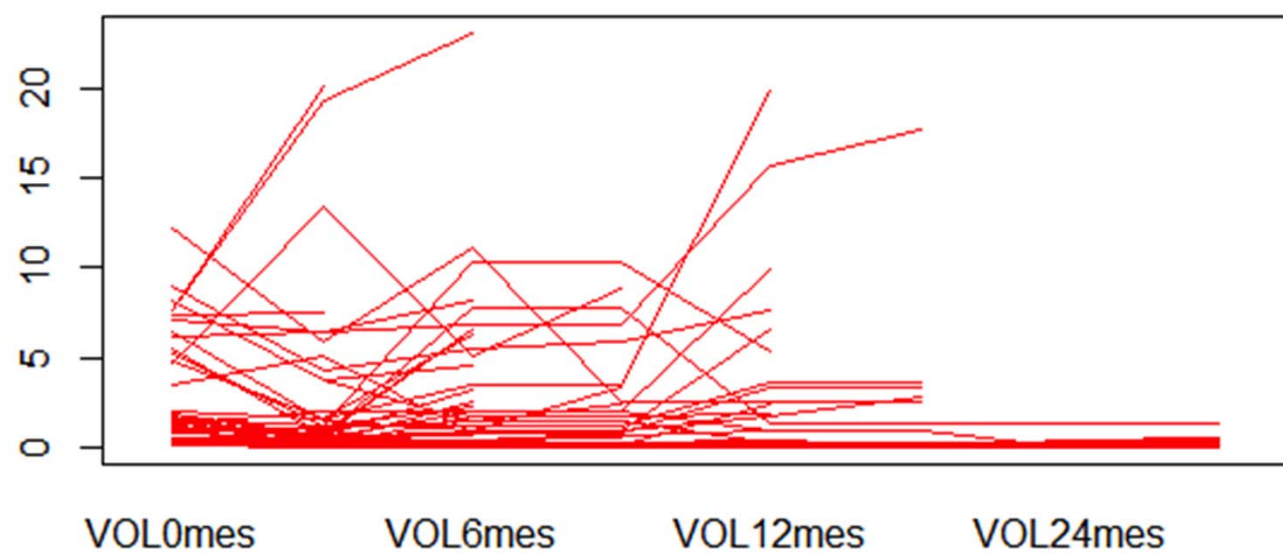
*Bauknecht et al. Inv radiology 2010. Yang et al. Neurosurgery 2011.
Follwell et al Acta oncologica 2012..*

- BM-RANO considera necesario para PE un incremento del 20% en el diámetro, que equivale a un 73% de incremento volumétrico.

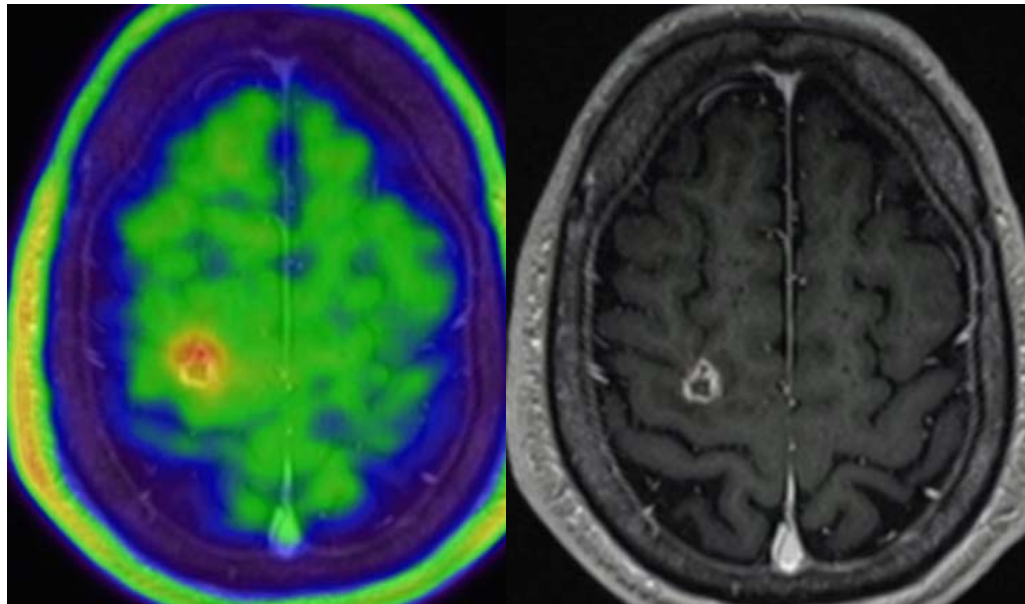
Lin et al. Lancet 2015.

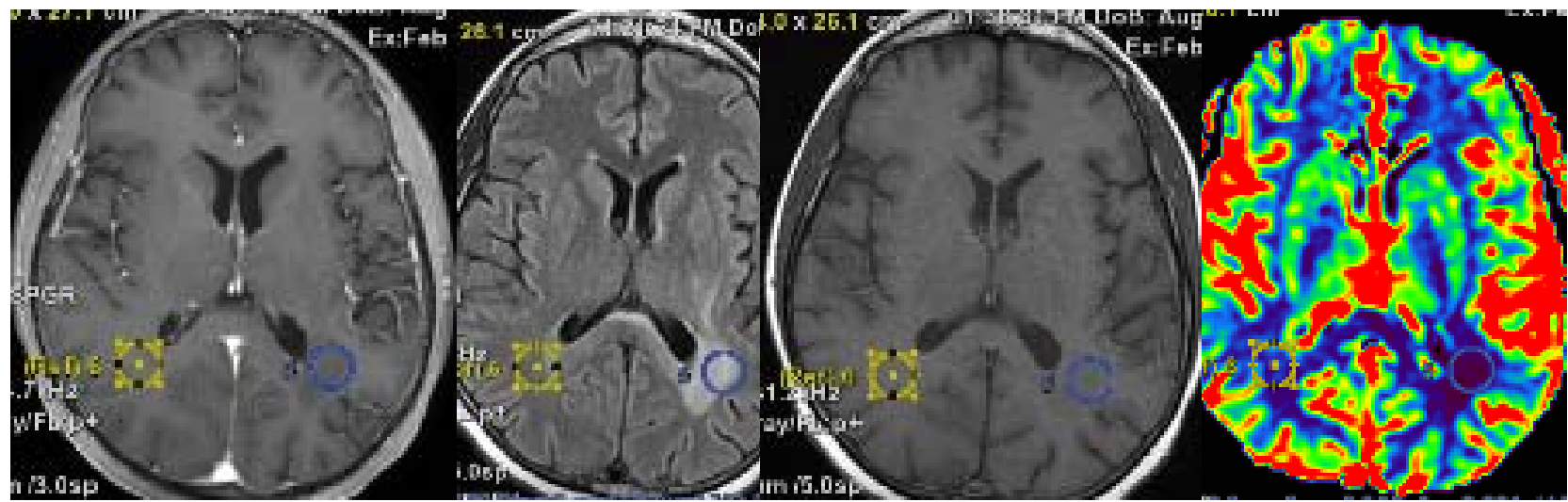
- Además, en las metástasis tratadas con radiocirugía, los criterios RANO plantean como insuficientes los hallazgos de progresión radiológica.

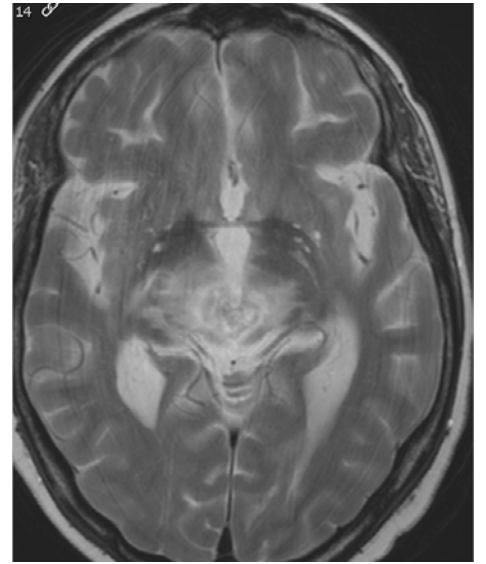
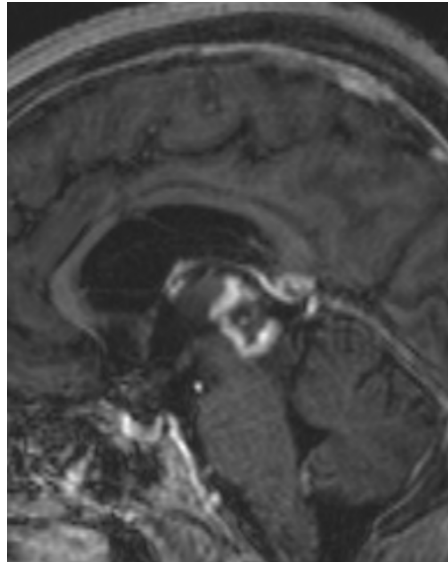
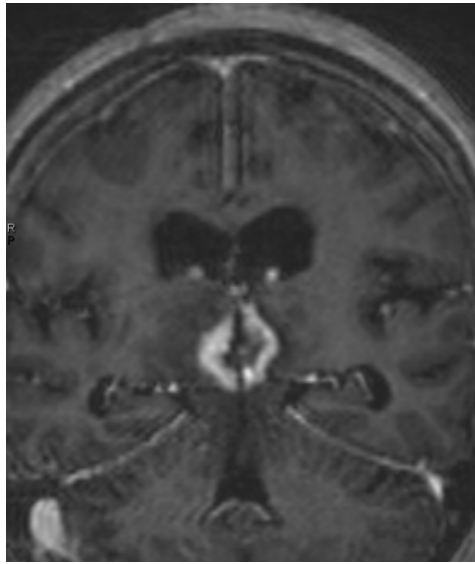
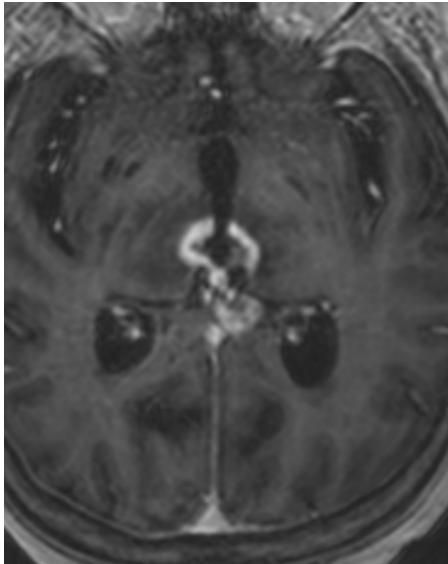




Lesión precentral derecha







RESULTADOS y DISCUSIÓN

**"Si buscas resultados distintos,
no hagas siempre lo mismo"**

Albert Einstein

A faded, blue-tinted portrait of Albert Einstein, showing his characteristic wild hair and mustache, serves as the background for the quote.