

# Reunión Anual SOCIEDAD ESPAÑOLA DE **NEURORRADIOLOGÍA**

20 - 22 de octubre de 2022

**ZARAGOZA**

Sede: Cámara de Comercio



## **Puesta al día en cambios tras tratamiento de gliomas difusos**

Dr. Pablo Domínguez Echávarri



Clínica  
Universidad  
de Navarra



# No tengo conflicto de intereses

---



# Introducción

---



# Introducción

---

- Más que cambios tras tratamiento sería valoración de respuesta.
- Me limitaré a la valoración de astrocitoma de alto grado / glioblastoma.

# Valoración de respuesta en GB

---

- Tema de permanente actualidad por ser un problema real en la práctica clínica habitual, no completamente resuelto.
- El tratamiento habitual de primera línea es de cirugía de máxima resección segura, RT del lecho con márgenes y QT con temozolamida (“protocolo Stupp”).
- Durante o tras la finalización del tratamiento pueden aparecer **alteraciones de imagen debidas a los tratamientos que simulan progresión** del tumor sin serlo.

- 
- De menor relevancia, en el caso de tratamiento antiangiogénico puedo ocurrir lo contrario, **simular respuesta**.
  - Se desarrollaron los criterios RANO para mejorar la evaluación, pero solo resolvieron el problema parcialmente.
  - Diferenciar **progresión** real de “**cambios por los tratamientos**” puede ser muy difícil o imposible. Sin embargo evaluarlo correctamente es fundamental para el mejor manejo posible del paciente.

# Cambios por los tratamientos

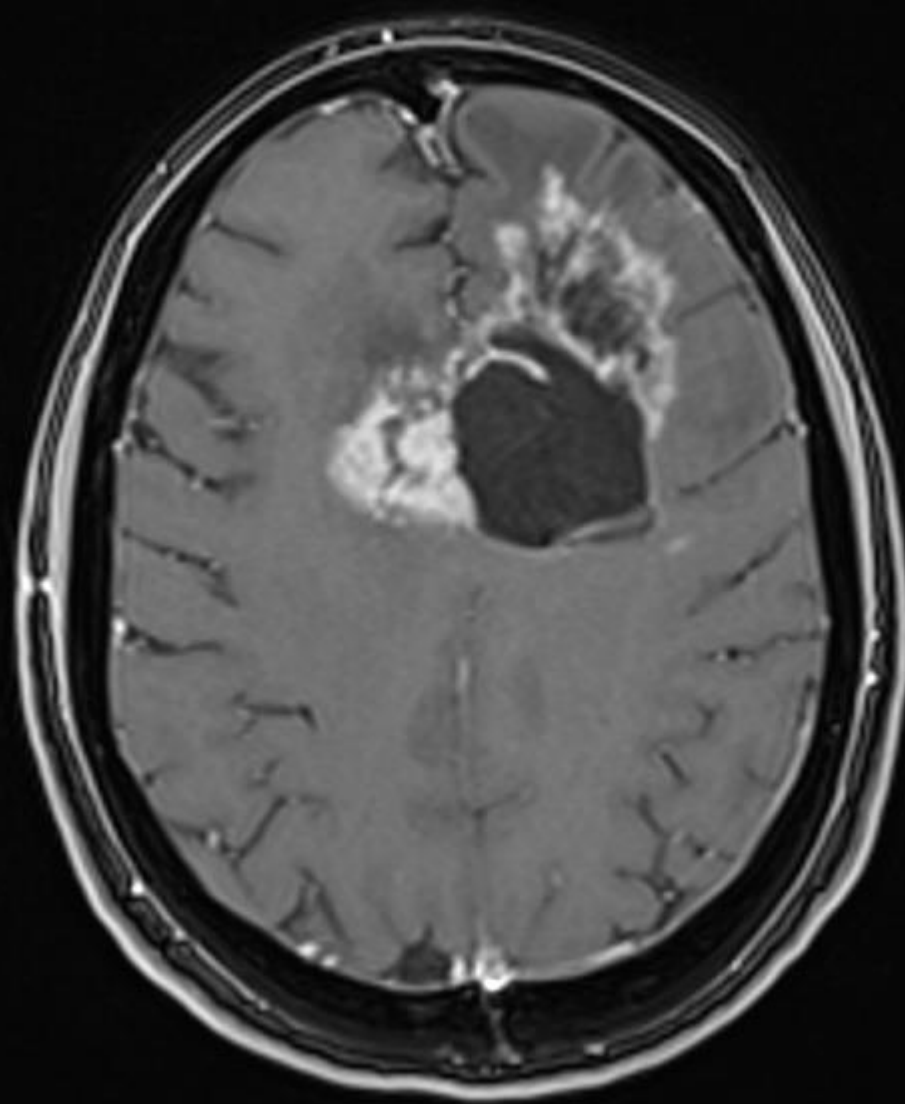
---

- Dentro de los “cambios por los tratamientos” incluiremos:
  - Infarto postquirúrgico subagudo.
  - Pseudoprogresión.
  - Radionecrosis.

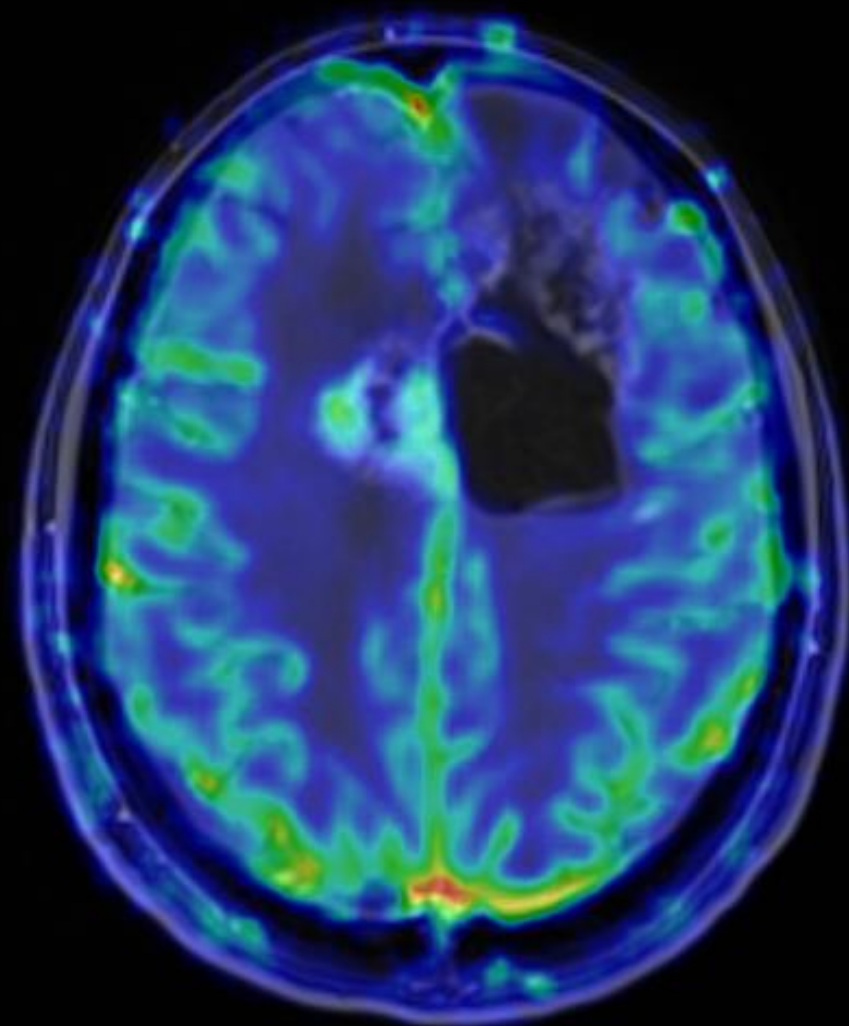
- 
- En otra región del cuerpo más fácilmente accesible la solución más directa es la biopsia, pero en el cerebro esta opción resulta mucho más compleja.
  - Además es muy frecuente la presencia de **componentes mixtos** de tumor y cambios por los tratamientos, por lo que incluso una biopsia podría no reflejar tampoco la realidad.
  - Otorga a la imagen un papel central.



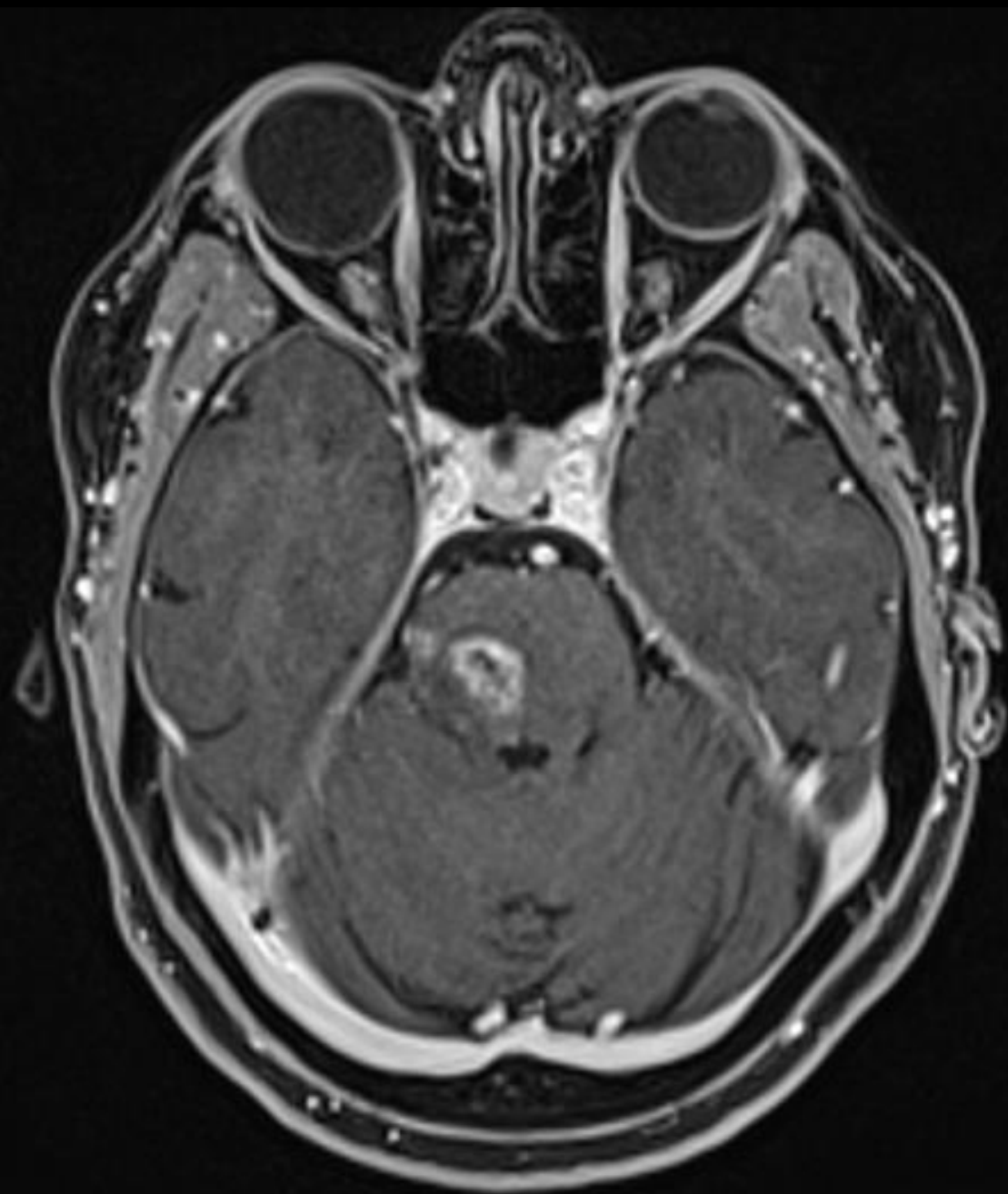
R



P



R



- 
- Tal importancia que tenemos multitud de publicaciones sobre las distintas técnicas de imagen avanzada.
  - Frecuentes resultados dispares, posiblemente por diferencias en las técnicas y en la definición de los distintos procesos.
  - Más recientemente múltiples revisiones sistemáticas y meta-análisis.

# Objetivos

---

- Describir brevemente las diferentes entidades:
  - Infarto postquirúrgico subagudo
  - Pseudoprogresión
  - Radionecrosis
  - Pseudorrespuesta
- Describir brevemente las distintas técnicas avanzadas, con recomendaciones basadas en la práctica clínica y recientes revisiones y meta-análisis.
- Dar pautas muy prácticas y sencillas en la valoración de respuesta en gliomas de alto grado tratados.



Estable



Mejoría



Empeoramiento



Estable



Mejoría

Respuesta

Pseudorrespuesta



Empeoramiento

Progresión

Cambios por los tratamientos

# Mejoría radiológica

---



# Mejoría radiológica

---

- Poco frecuente en primera línea por cirugía actual guiada por fluorescencia con resección prácticamente completa en casi todos los casos.
- No obstante, en caso de progresión, un posible tratamiento es la administración de antiangiogénicos, principalmente bevacizumab (Avastin©), que puede dar una falsa impresión de mejoría.
- Es un contexto por tanto muy específico, siendo por ello un problema menor.



# Pseudorrespuesta

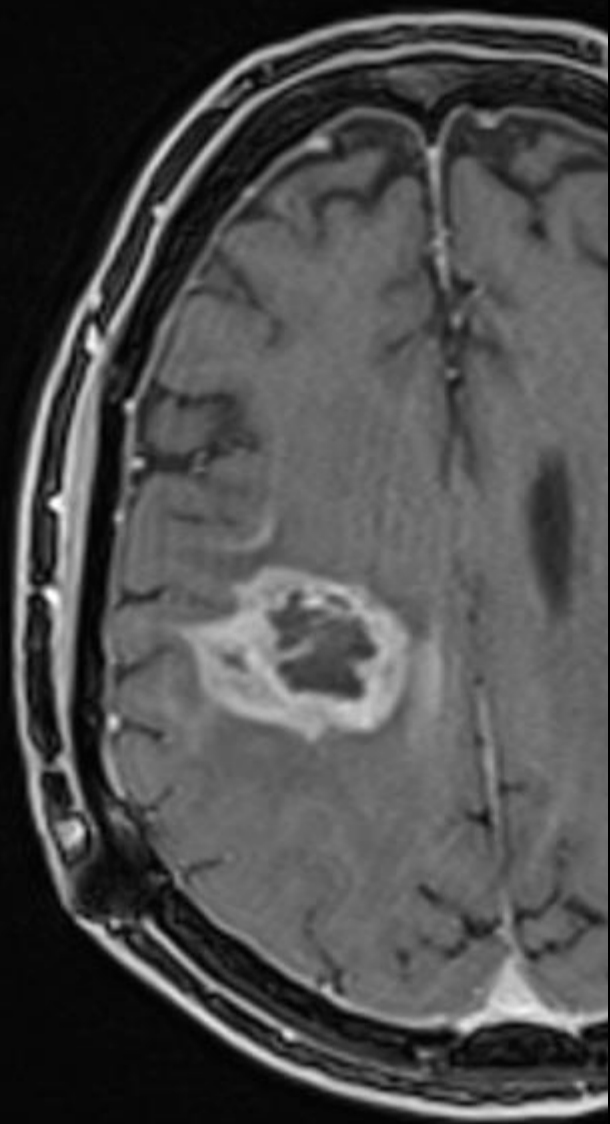
---

- El bevacizumab (Avastin©) es un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que detiene la formación de vasos sanguíneos.
- Rápida y llamativa mejoría radiológica que con frecuencia no se asocia a una respuesta real, fenómeno denominado **pseudorrespuesta**.
- Simula radiológicamente una respuesta tumoral sin que exista un efecto real del tratamiento o siendo este mucho menor.

# Pseudorrespuesta

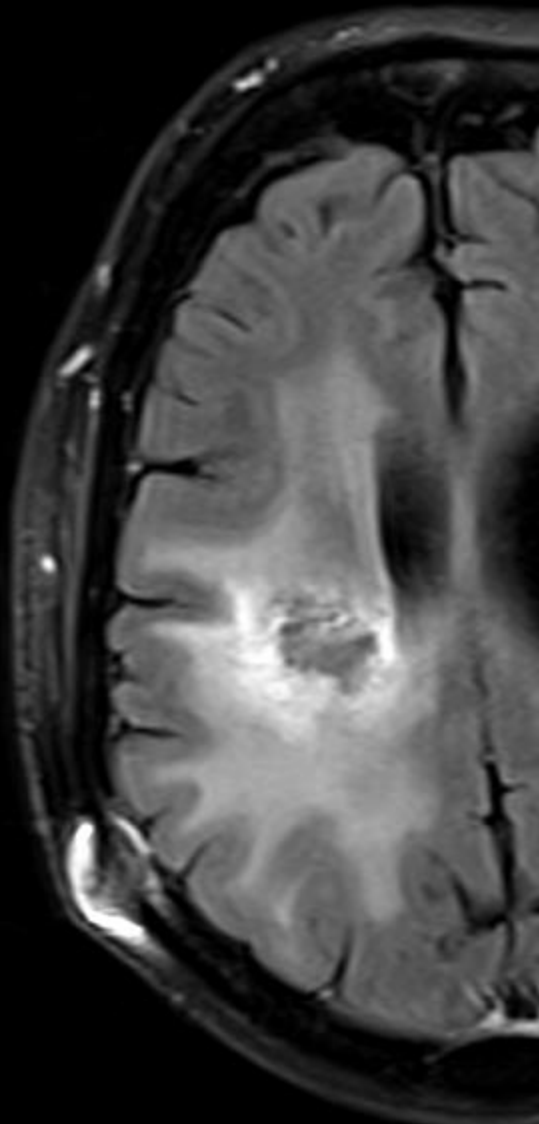
---

- Característicamente asociado al tratamiento con **antiangiogénicos** en glioblastomas, especialmente en las **primeras semanas** tras iniciar el tratamiento.
- El Ac impide el desarrollo de vasos patológicos, con resolución del realce, del edema e incluso de los efectos de masa.
- A pesar de la aparente respuesta se observa crecimiento de la alteración en T2 FLAIR y deterioro clínico.
- Solución RANO: incluir el T2/T2 FLAIR en la valoración.

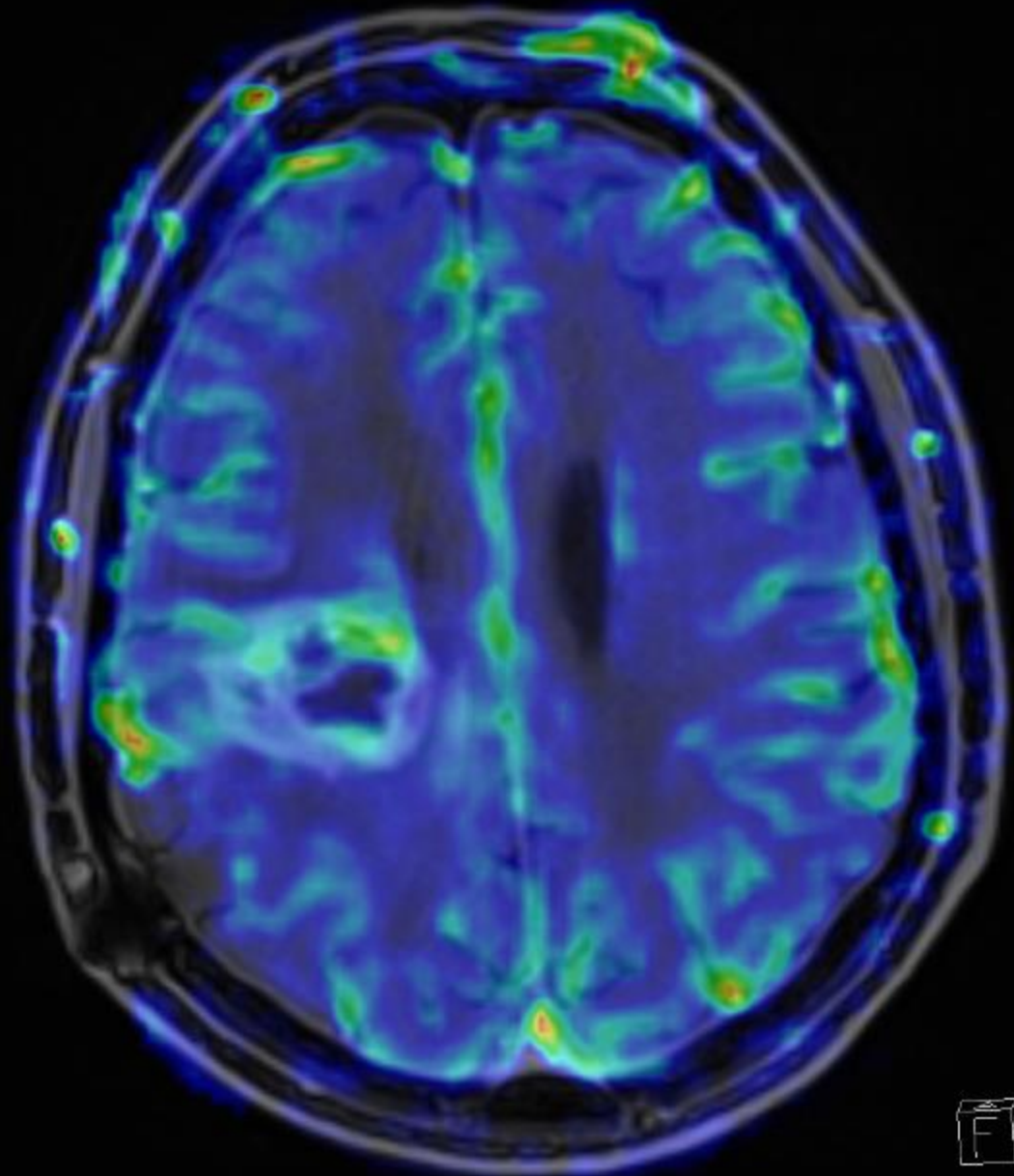


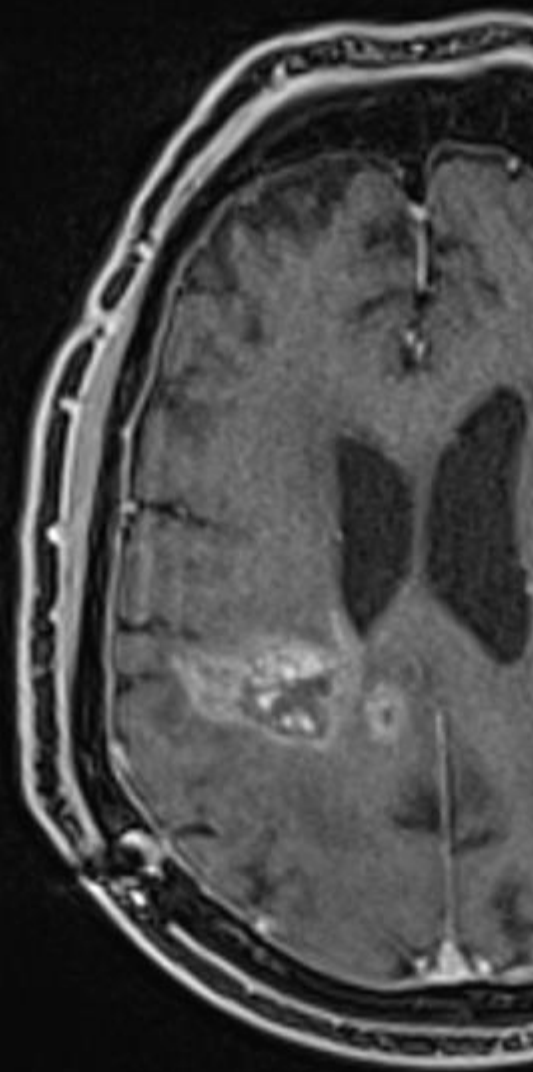
P

R



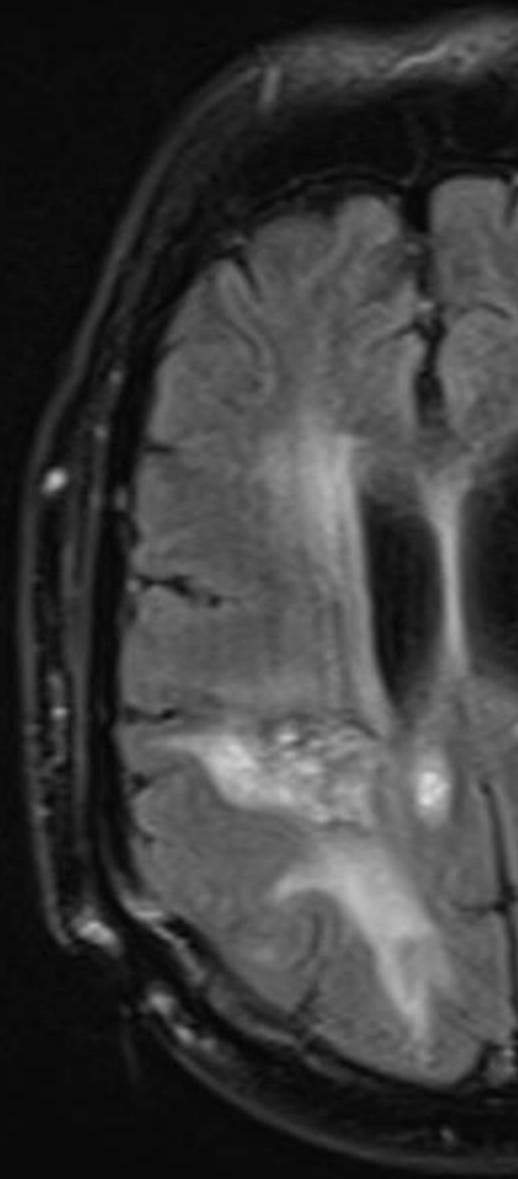
P



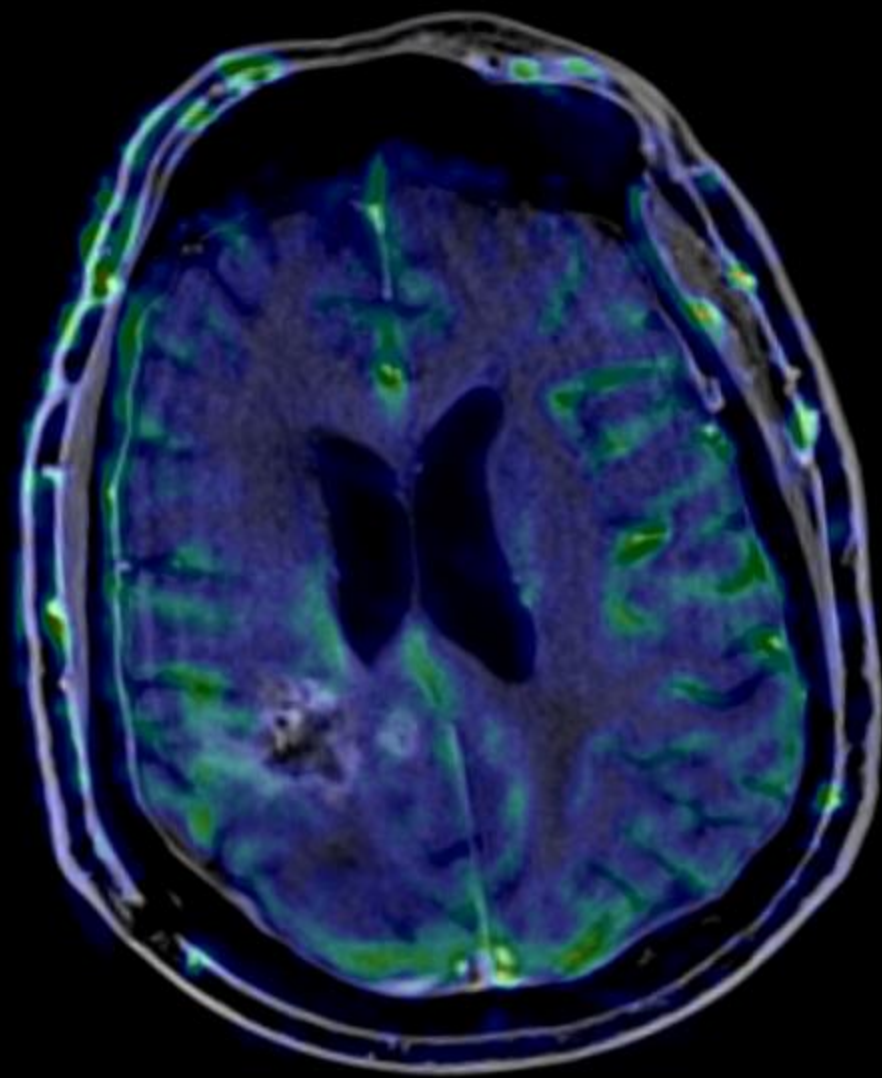


R

P



P



F

# Empeoramiento radiológico

---

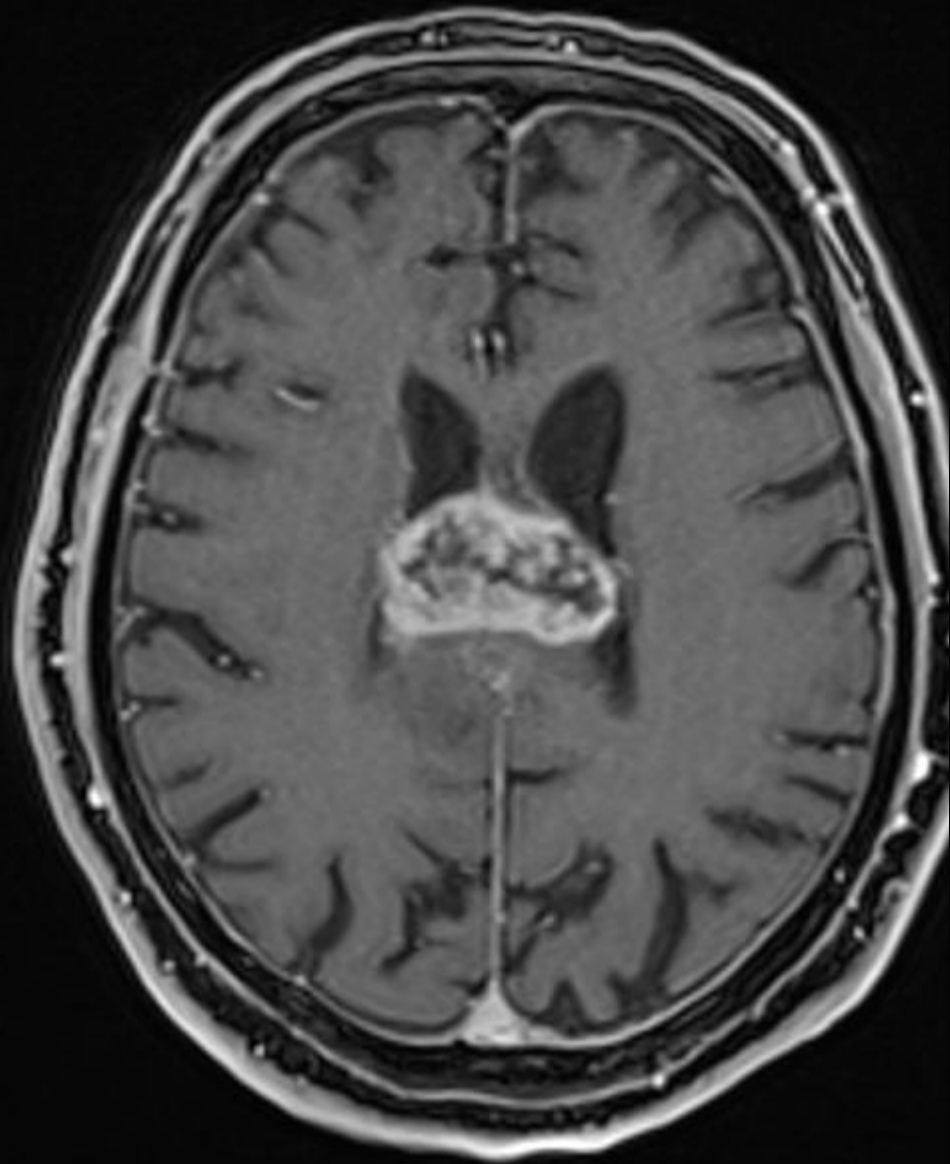


# Empeoramiento radiológico

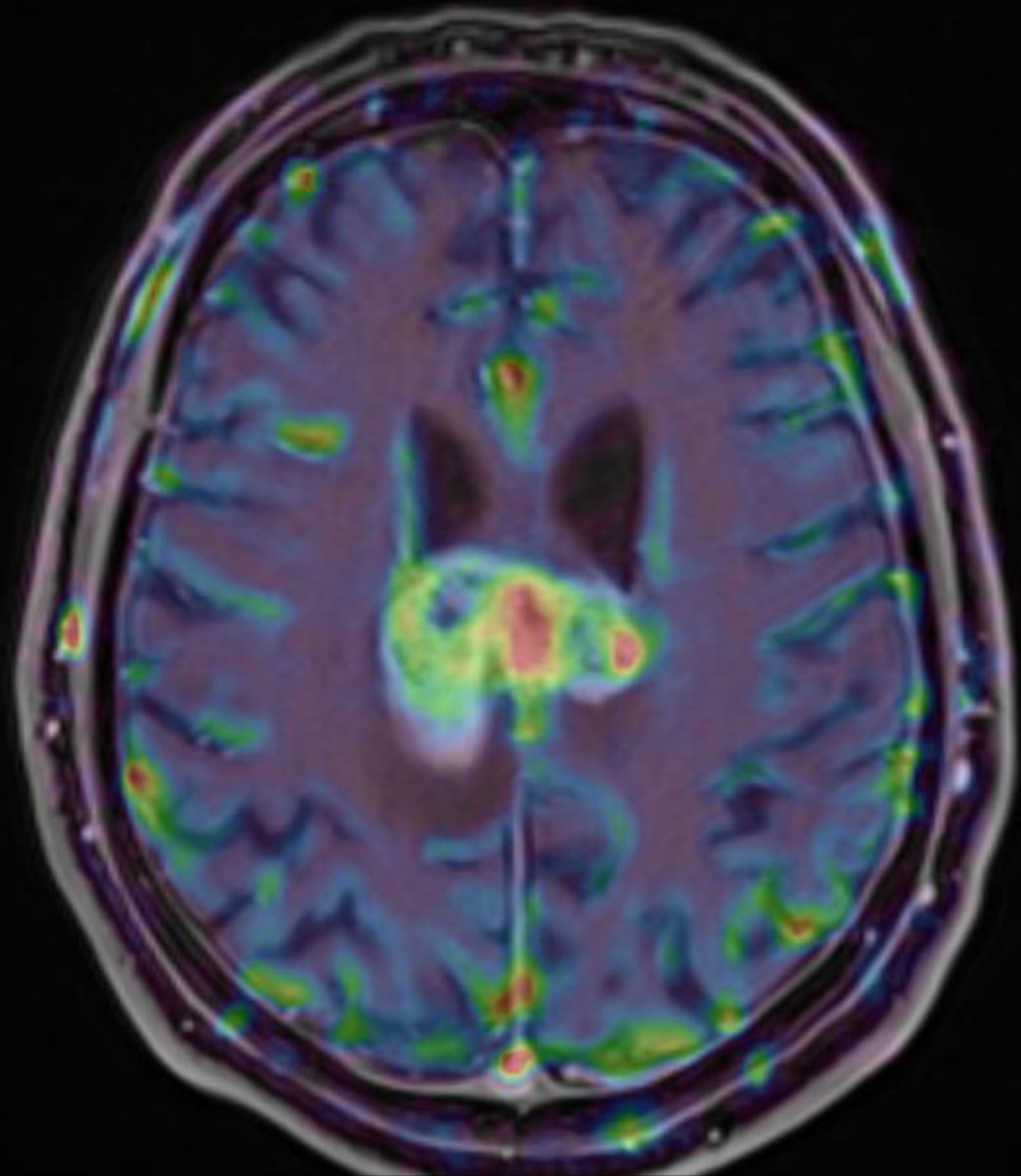
---

- La progresión es la norma.
- Tiempo medio a la progresión en torno a 9 meses, pero alta variabilidad.
- Puede llegar a ser muy precoz tras el tratamiento, incluso entre la cirugía y la RT o poco después de la RT a pesar de la misma y de la QT.

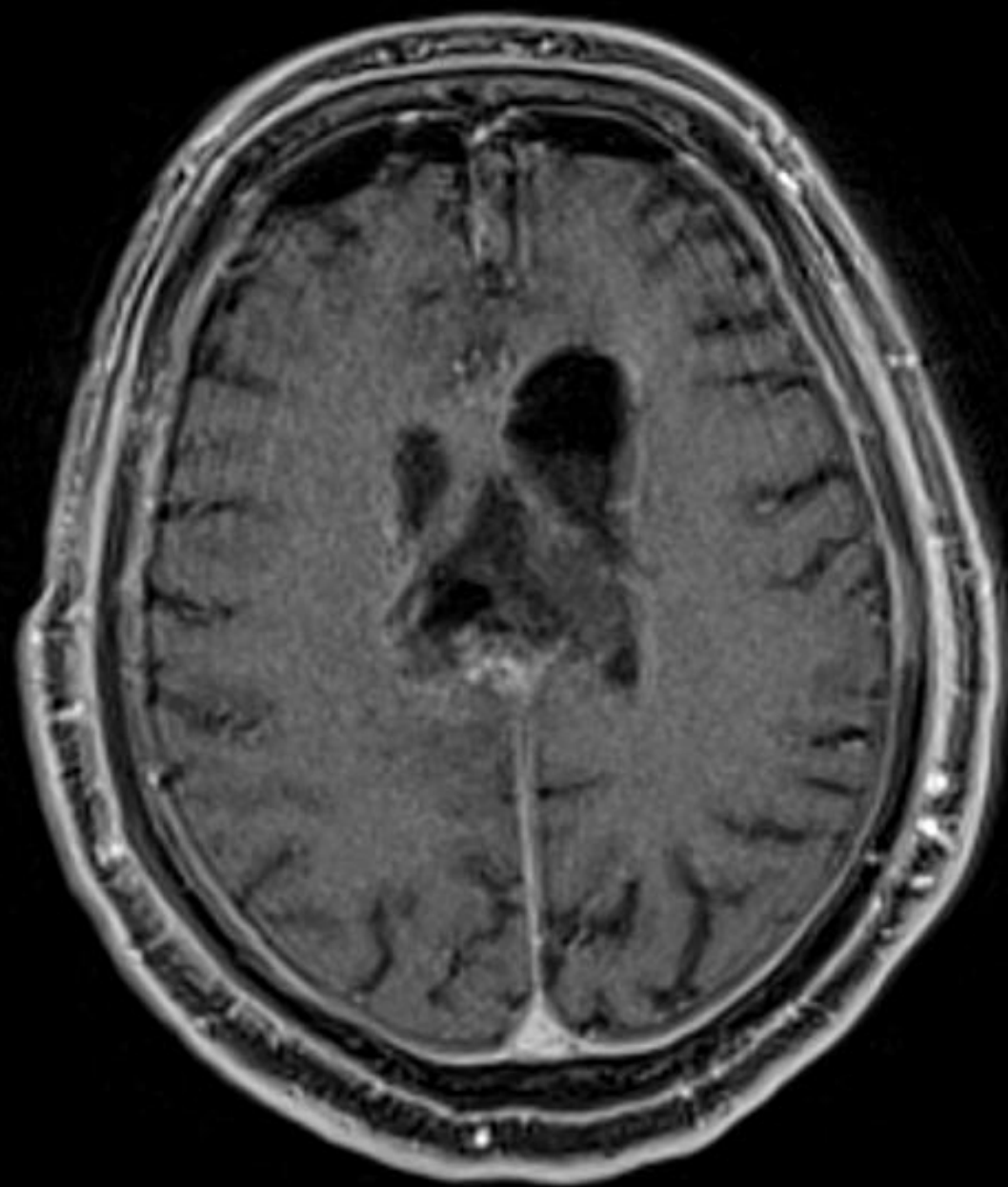
R



PI

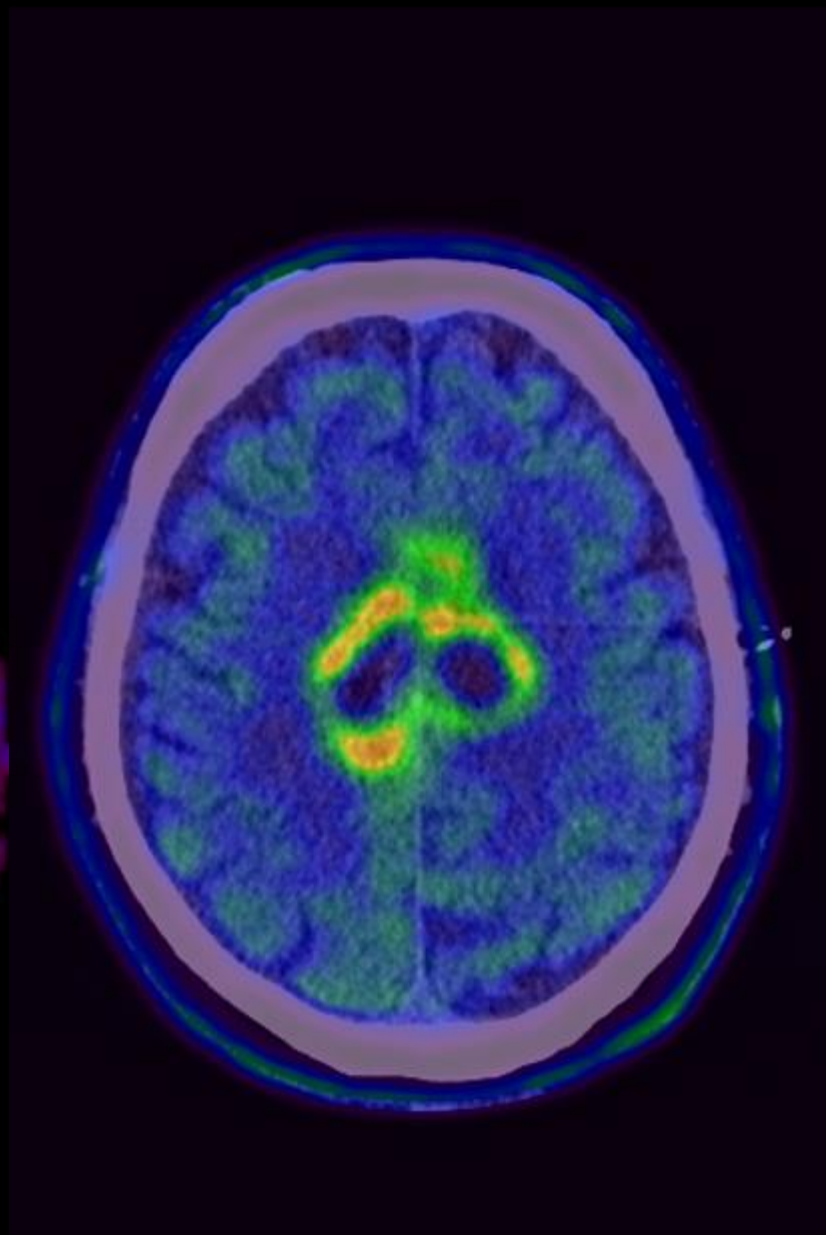
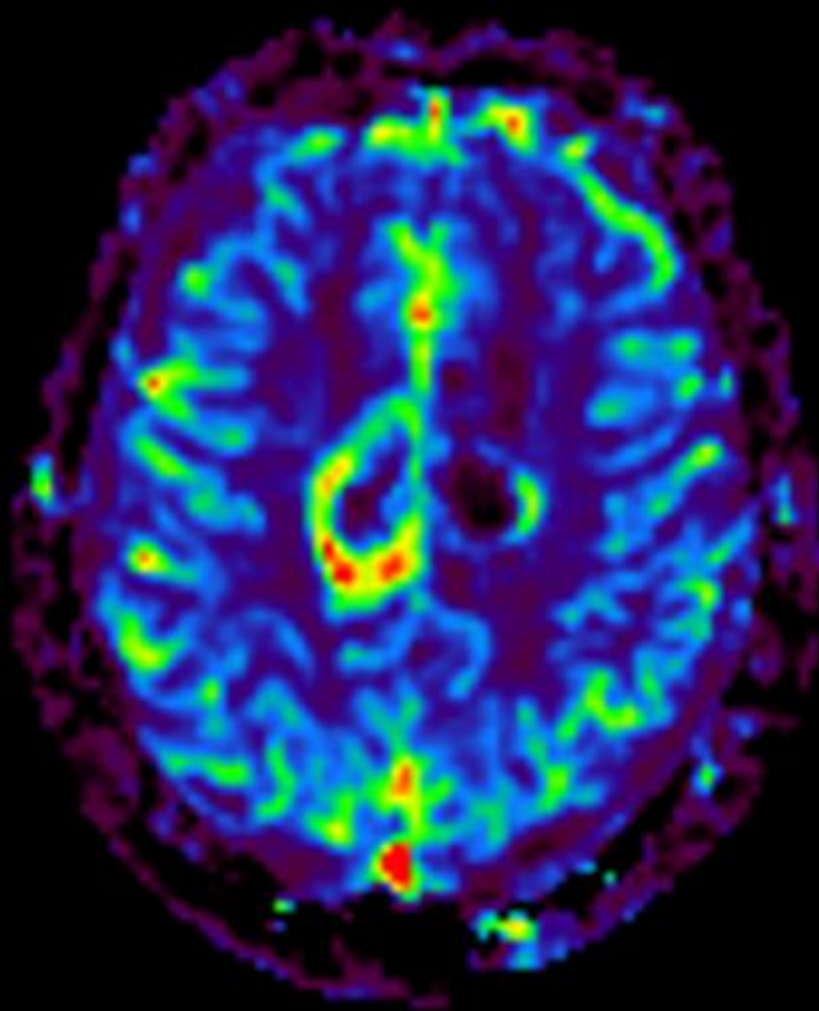
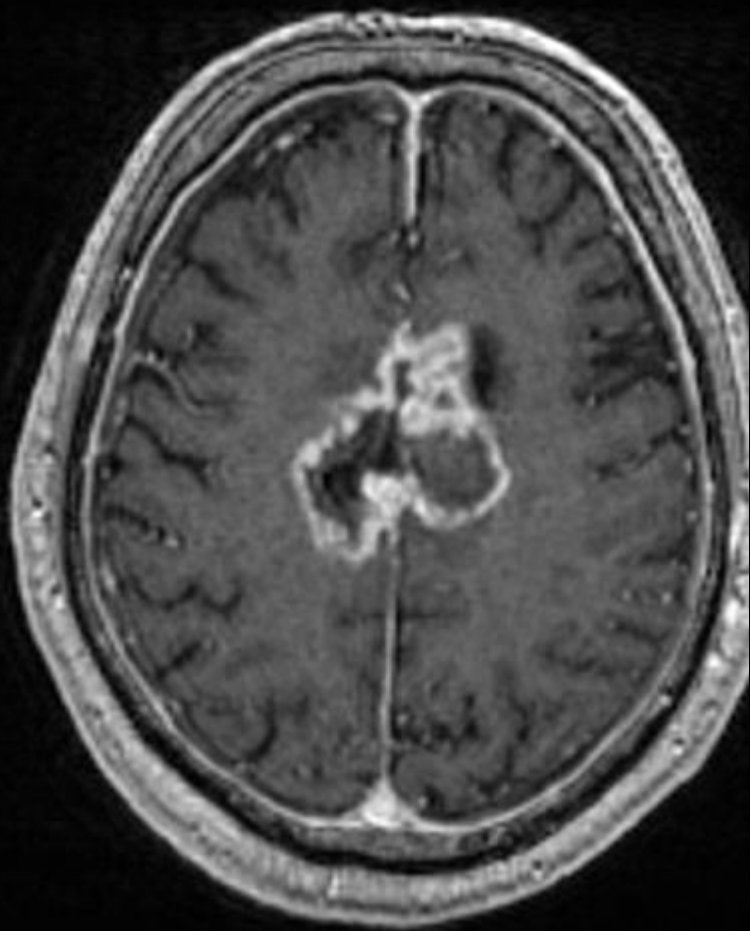


R



P





PI

# Empeoramiento radiológico

---

- Sin embargo también es muy frecuente que se presenten alteraciones radiológicas que simulan progresión tumoral (con relace patológico y en muchos casos edema y efectos de masa) sin serlo.
- Englobaremos estos cambios bajo el término “**cambios por los tratamientos**”, que incluye distintas patologías con hallazgos radiológicos similares entre si y con la progresión real.
- Identificarlos y diferenciarlos de la progresión real tiene una enorme relevancia para el manejo del paciente.

# Cambios por los tratamientos

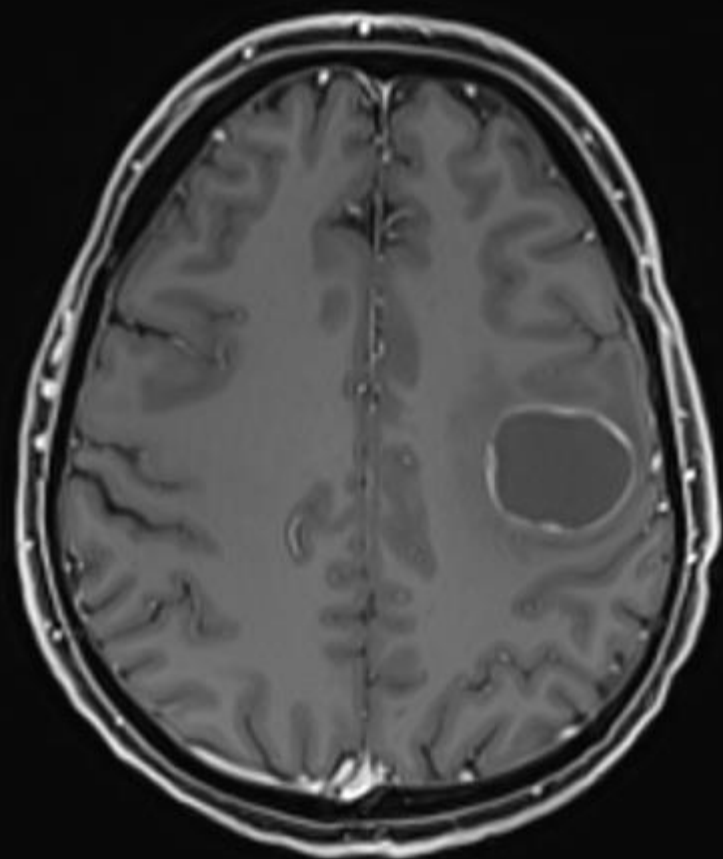
---

- Hoy en día es el problema fundamental.
- Engloba **distintas alteraciones**, con distinta causa y significado, pero que radiológicamente plantean el mismo problema.
- Pseudoprogresión y radionecrosis.
- Infarto subagudo postquirúrgico.

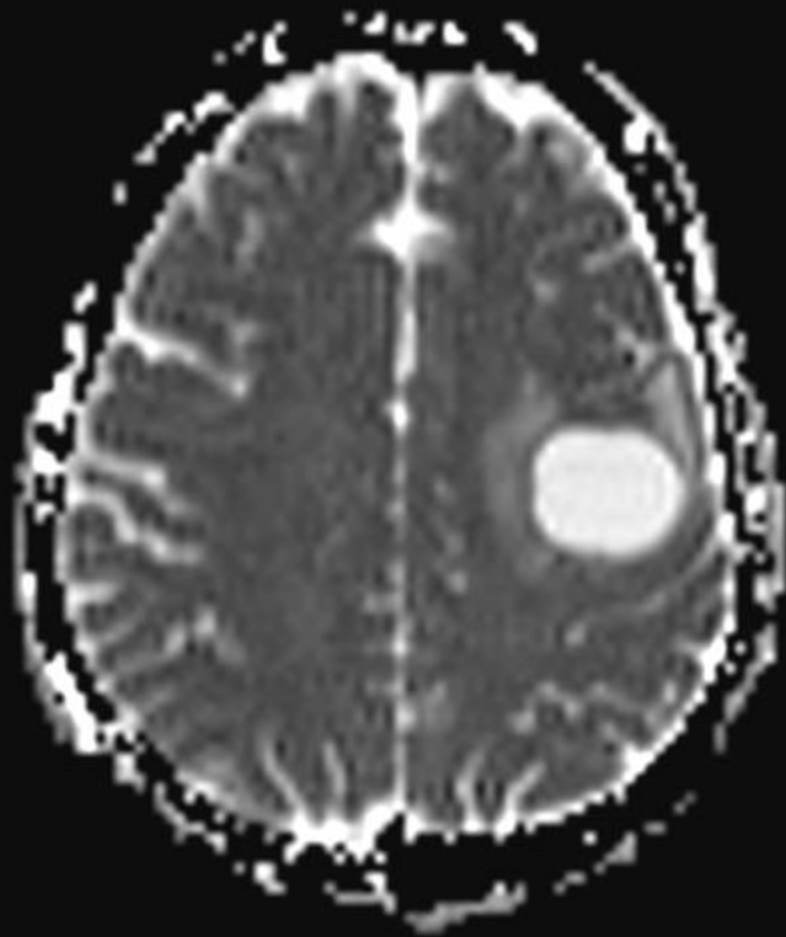
# Infarto subagudo

---

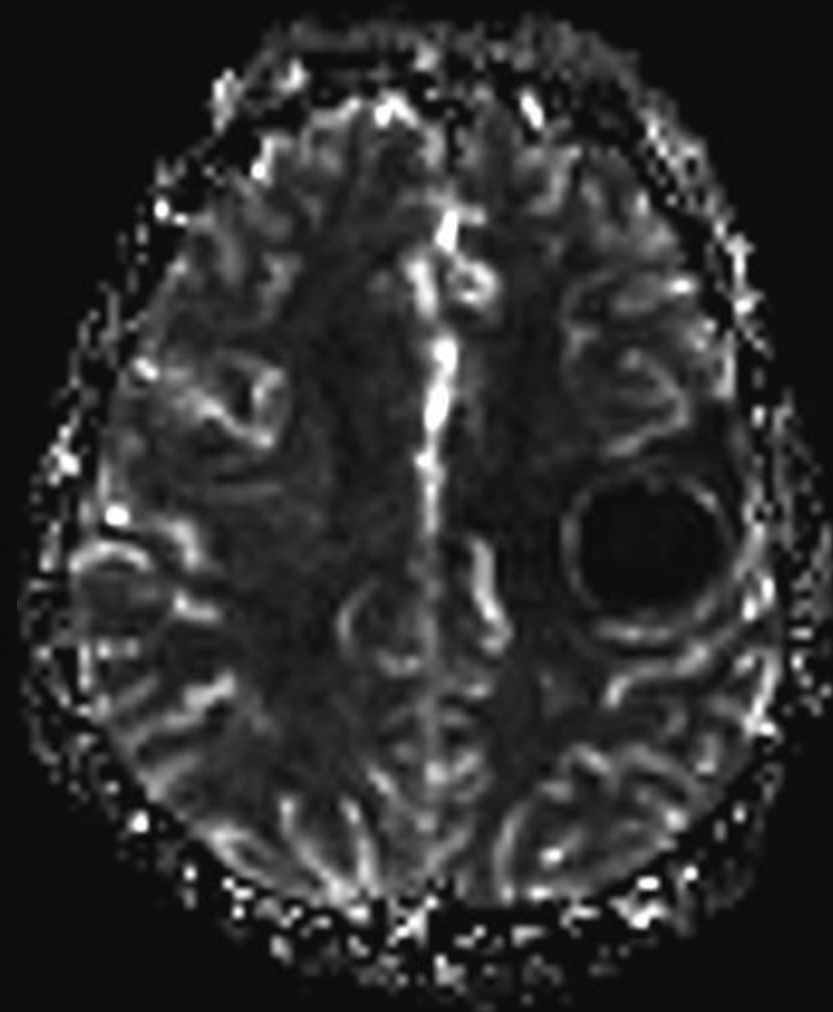
- En caso de infarto en los bordes de la cavidad quirúrgica este captará contraste en la fase subaguda, pudiendo simular progresión (si bien en los primeros 3 meses no etiquetaríamos de progresión con RANO).
- Importancia del **estudio postquirúrgico precoz**, en las primeras 72 horas tras la cirugía para:
  - Determinar el **resto tumoral** captante de contraste.
  - Determinar si existen **infartos** asociados a la cirugía.



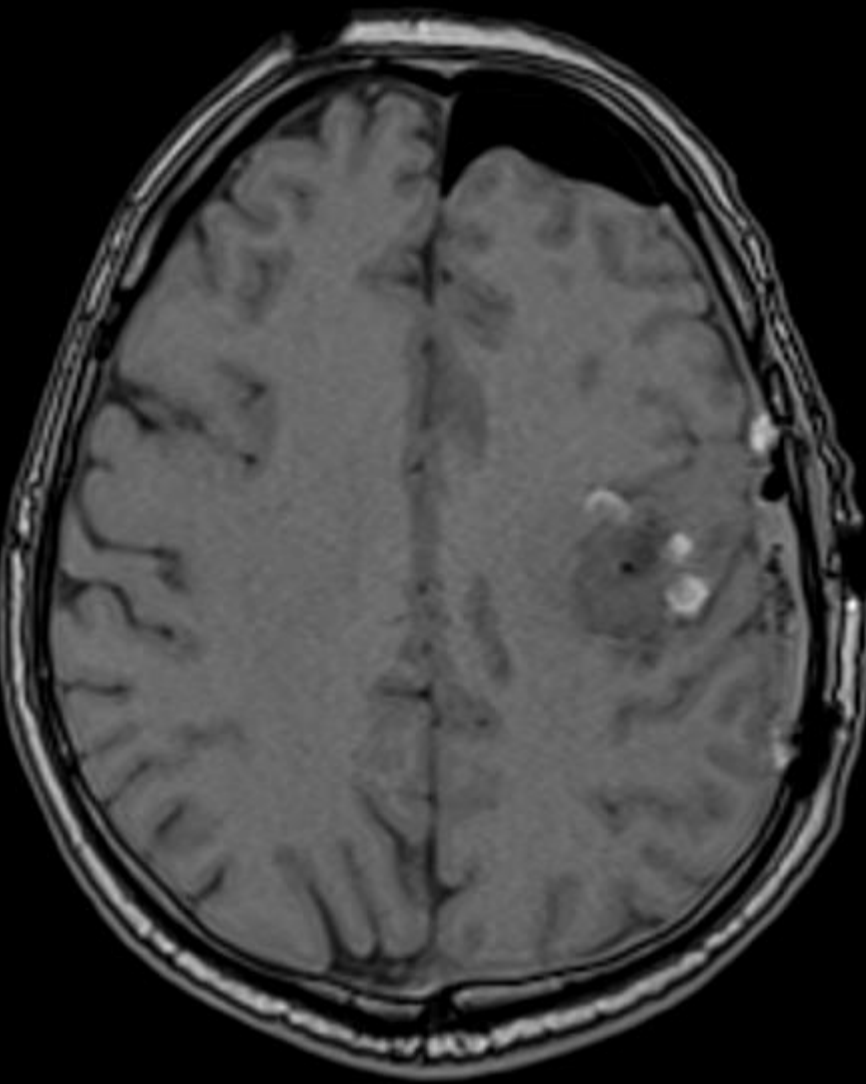
P



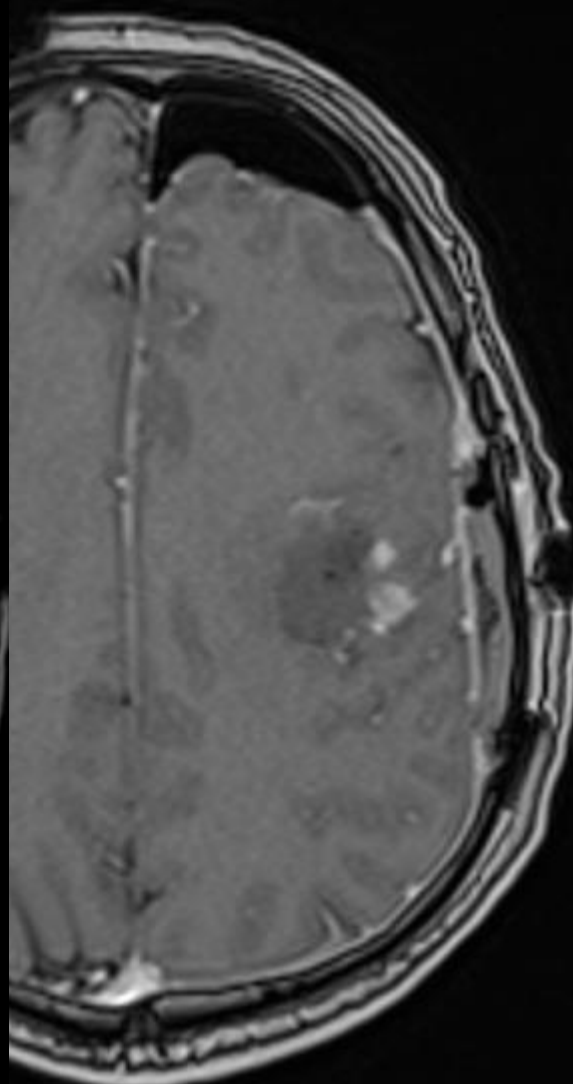
P



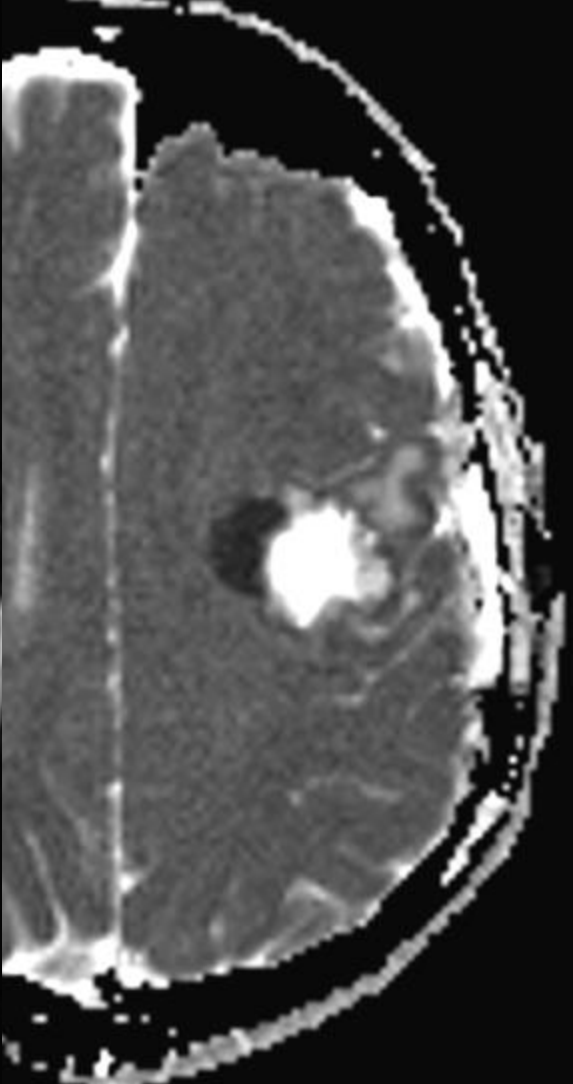
P



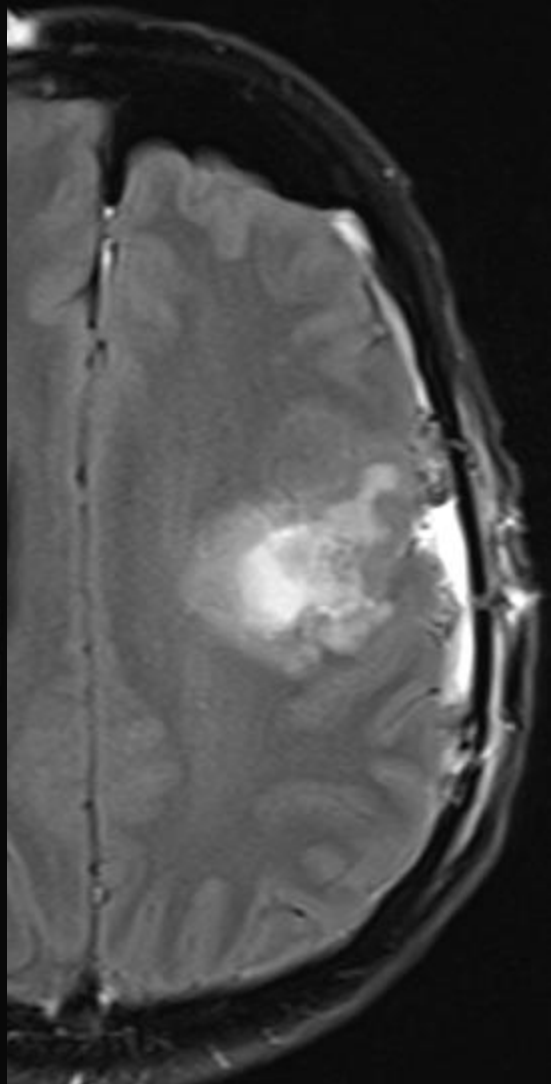
P



P



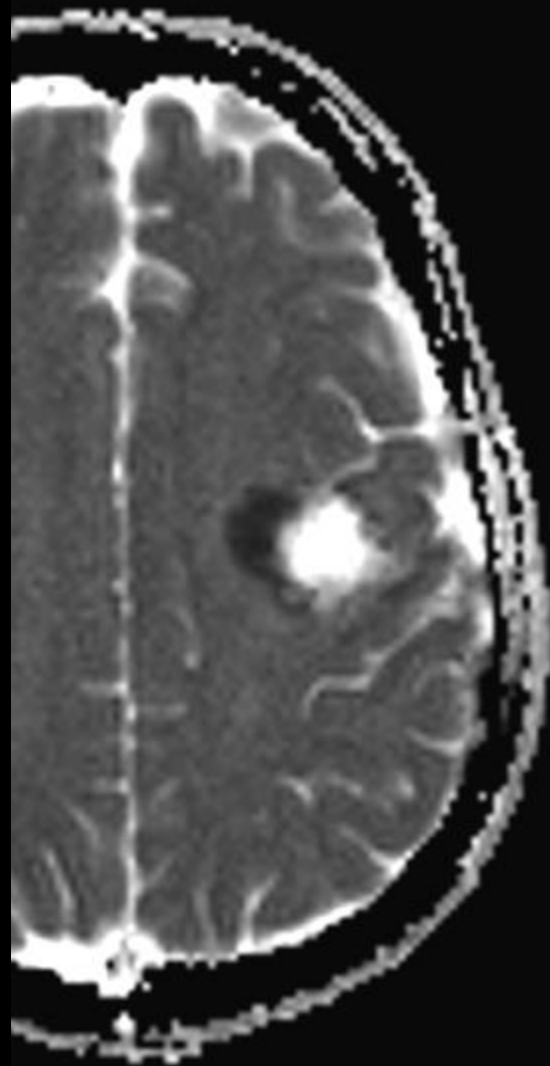
P



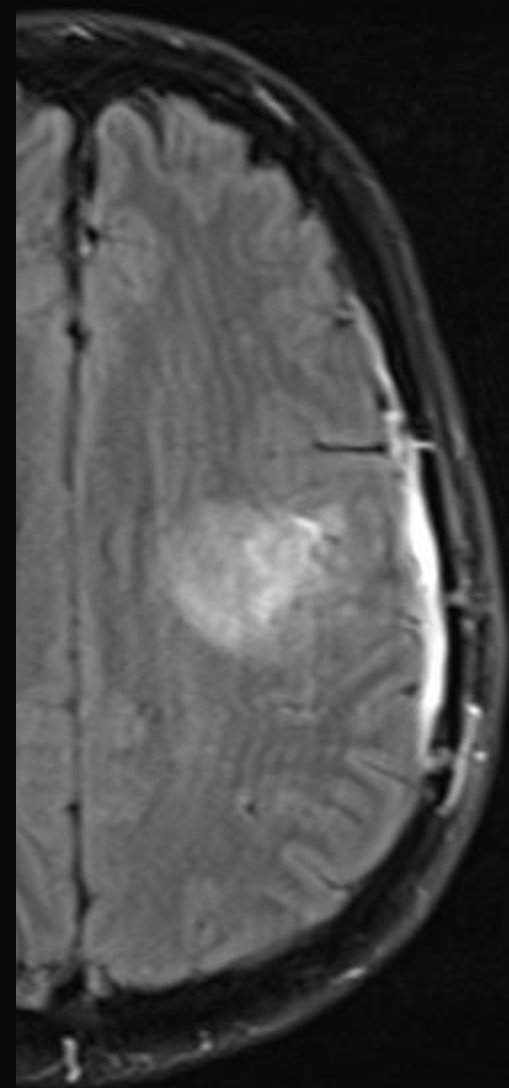
P



P



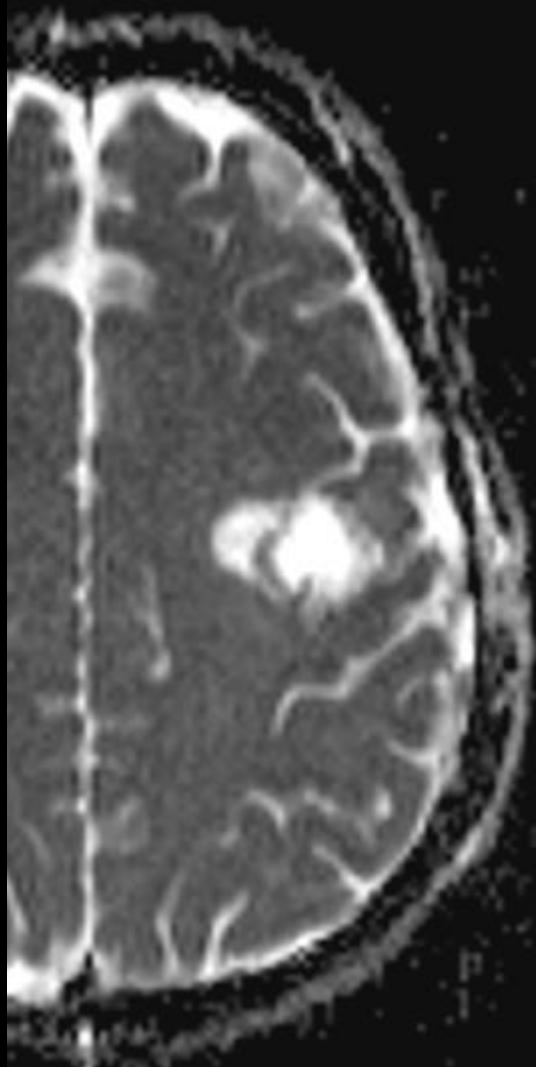
P



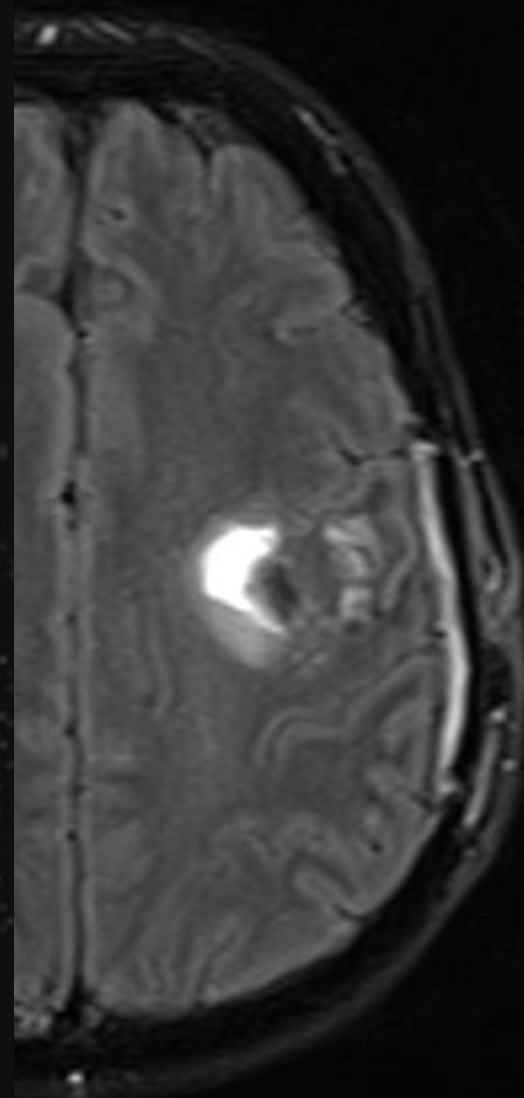
P



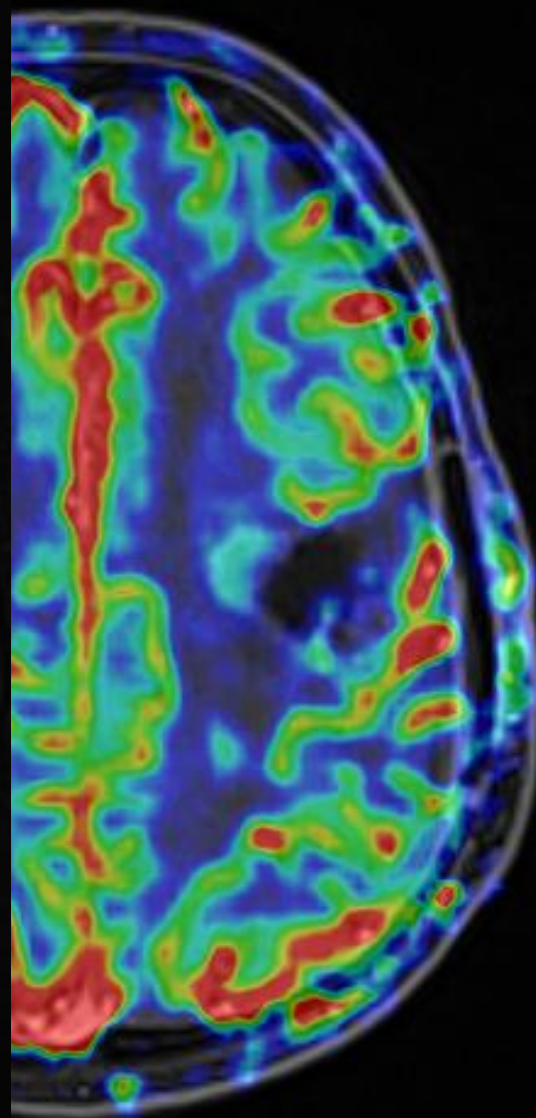
P



P



P





# Pseudoprogresión vs radionecrosis

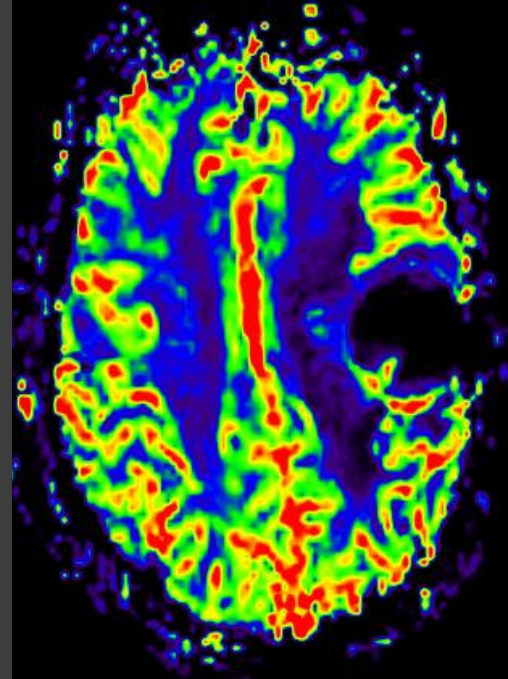
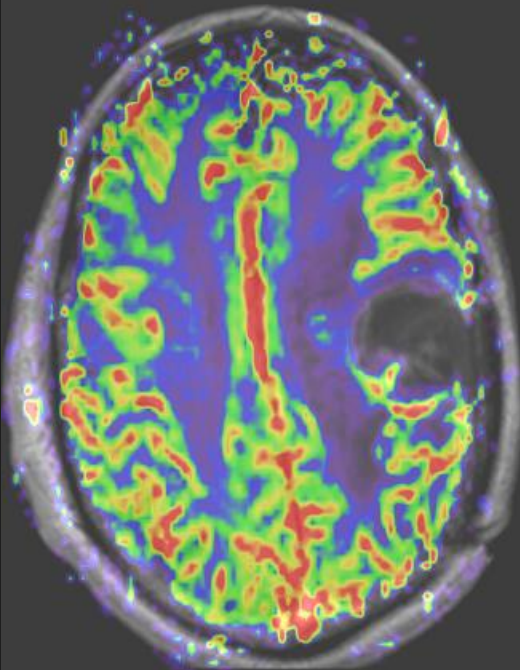
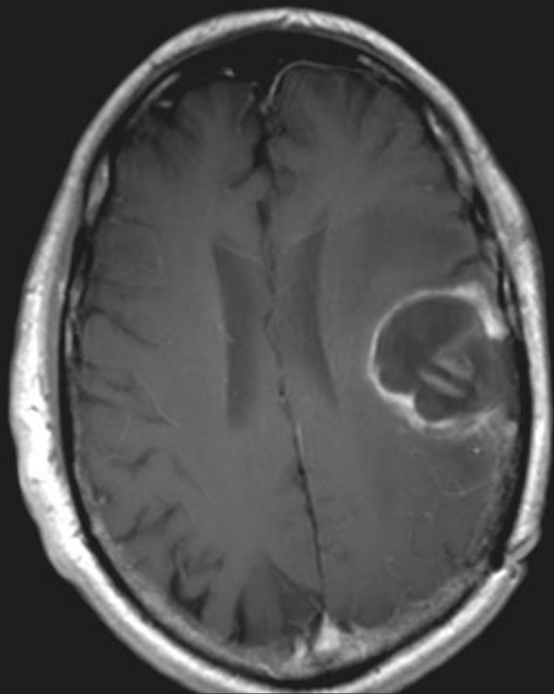
---

- Muy diferentes pero que nos plantean el mismo problema y con imagen similar.
- **Pseudoprogresión:** se considera debida a una mayor eficacia del tratamiento, que provoca inflamación y realce. Ocurre por tanto en los primeros meses de tratamiento y en general **mientras existe tratamiento activo**. Entre 1 a 6 meses tras RT, durante el tratamiento adyuvante con temozolamida.
- **Radionecrosis:** isquemia y destrucción tisular secundaria al daño vascular de la radioterapia previa, meses o años tras la misma. Clásicamente no ocurre antes de los 6 meses.

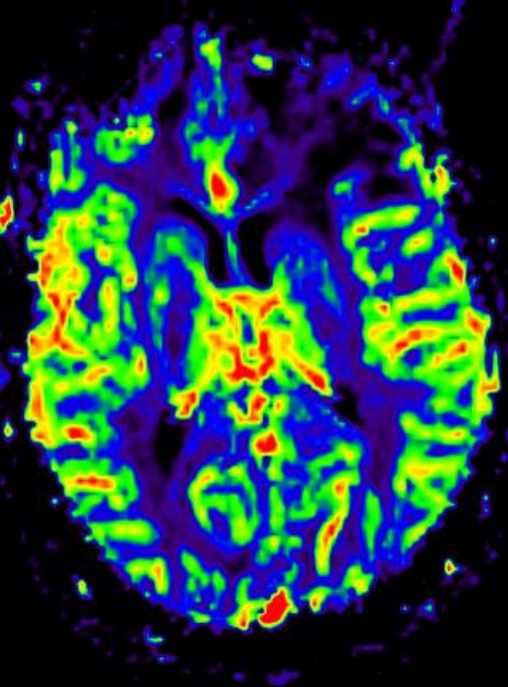
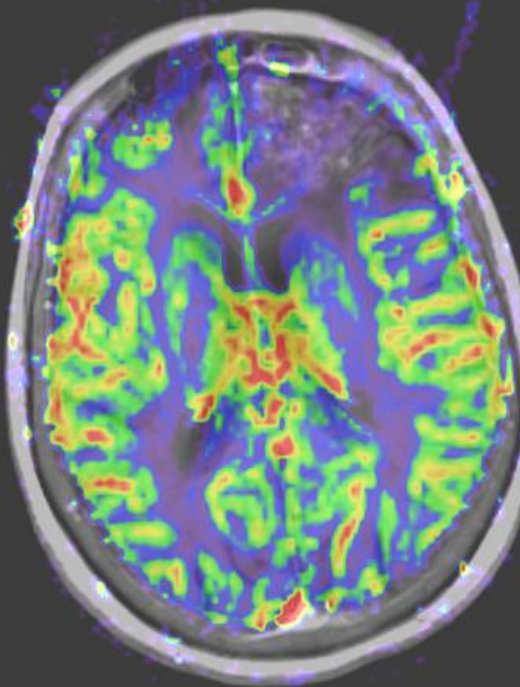
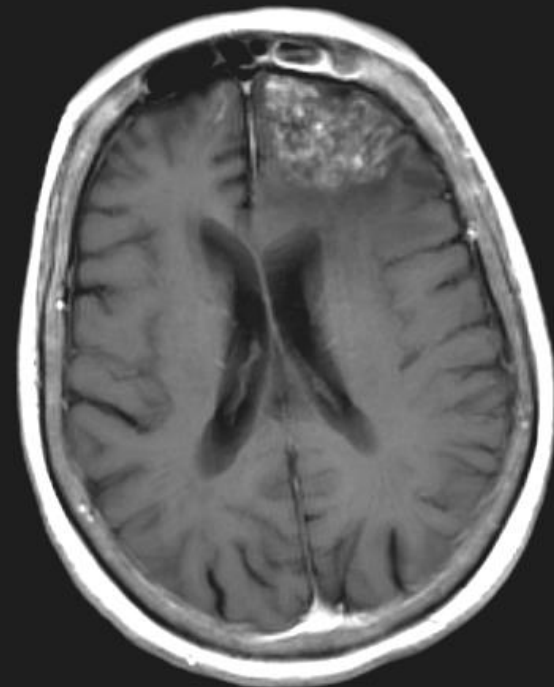
Winter et al. Defining Treatment-Related Adverse Effects in Patients with Glioma: Distinctive Features of Pseudoprogression and Treatment-Induced Necrosis. *The Oncologist*, Volume 25 (2020), 8: e1221–e1232.

<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0085>

Recidiva



Radionecrosis



# Pseudoprogresión (radiológica)

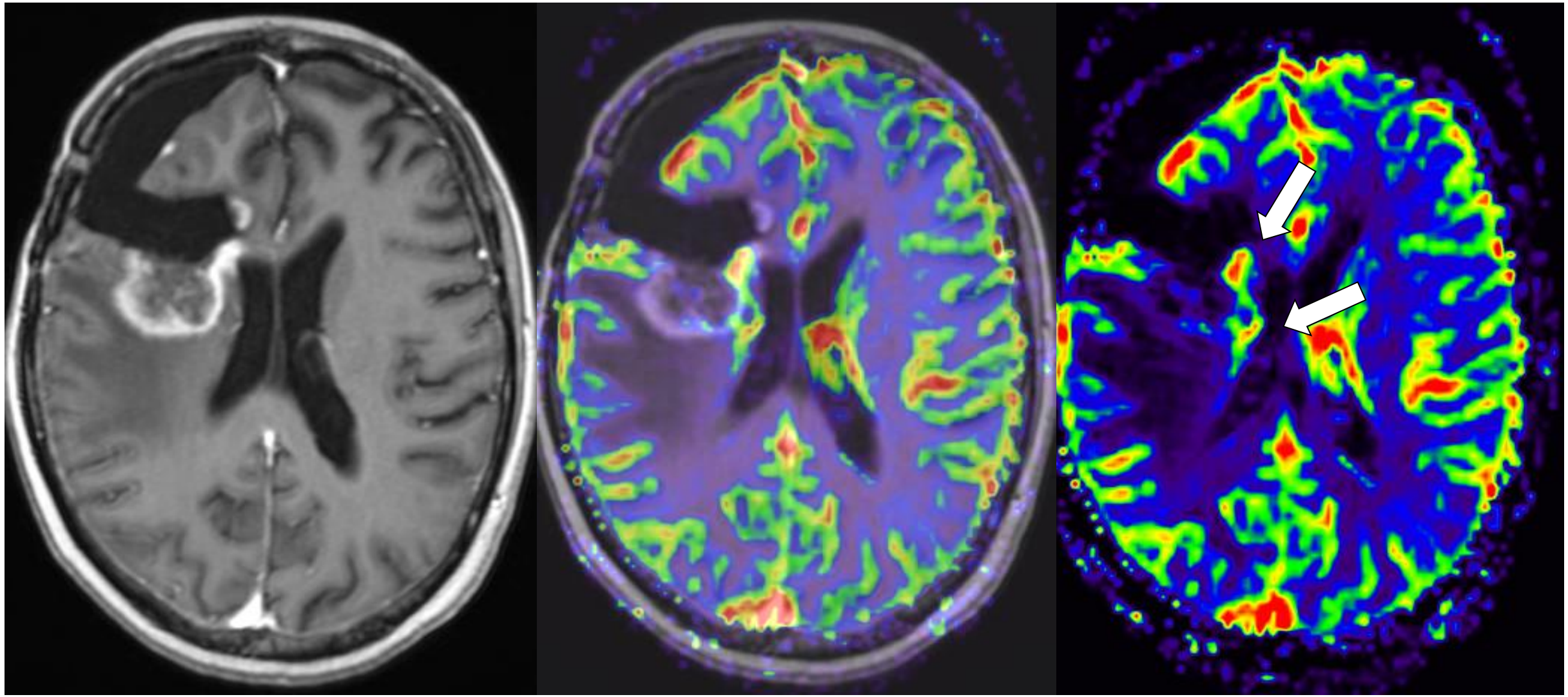
---

- Empeoramiento radiológico en los primeros meses del tratamiento que simula progresión sin serlo y que revertirá sin cambios en el tratamiento antitumoral.
- Se considera debido a una **mayor respuesta al tratamiento\***, que provoca alteración de la barrera HE con realce patológico y edema. En algunas series ocurre hasta en el 30% de los casos, pero definición en ocasiones arbitraria.
- Ocurre principalmente mientras hay tratamiento activo. Frecuencia máxima entre 1 y 3 meses tras RT, hasta 6 meses tras la RT.

# Pseudoprogresión

---

- Gran importancia para el manejo del paciente.
- Si es progresión real lo habitual es cambiar el tratamiento.
- Pero si son cambios por los tratamientos supondría retirar un tratamiento que sí está siendo eficaz, en una patología con muy pocas alternativas de tratamiento fuera de ensayos clínicos.



# Radionecrosis

---

- Se considera derivada de daño crónico vascular por la RT con tendencia a la trombosis y muerte tisular.
- Es imprescindible RT previa y tiempo, al menos 5-6 meses y hasta años después de la misma.
- Fuera del campo de RT no puede ser radionecrosis, pero recidiva casi siempre en el borde de la cavidad (en torno al 80%).

# Valoración

---



# Secuencias convencionales

---

- Secuencias convencionales no son idóneas, con S y E en torno al 70%. Sin embargo son las **únicas incluidas en los criterios** (RANO y otros).
- Fundamentalmente T1 tras contraste iv. Crecimiento del realce indicaría progresión y disminución indicaría respuesta.
- Imagen en “pompas de jabón” o “queso suizo” o afectación subependimaria son más sugestivas de radionecrosis.

van Dijken BRJ, van Laar PJ, Holtman GA, van der Hoorn A. Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance Imaging Techniques for Treatment Response Evaluation in Patients With High-Grade Glioma, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Radiol* (2017) 27:4129–44. doi: 10.1007/s00330-017-4789-9



# Secuencias avanzadas

---

- Si las secuencias habituales son insuficientes podemos aplicar otras que permitan evaluar mejor la enfermedad, como son:
  - Perfusión.
  - Difusión.
  - Espectroscopía
  - Transferencia de saturación por intercambio químico (CEST)
- PET

---

Henriksen et al. High-Grade Glioma Treatment Response Monitoring Biomarkers: A Position Statement on the Evidence Supporting the Use of Advanced MRI Techniques in the Clinic, and the Latest Bench-to-Bedside Developments. Part 1: Perfusion and Diffusion Techniques. *Front Oncol.* **2022** Mar 3;12:810263. doi: 10.3389/fonc.2022.810263.

Booth et al. High-Grade Glioma Treatment Response Monitoring Biomarkers: A Position Statement on the Evidence Supporting the Use of Advanced MRI Techniques in the Clinic, and the Latest Bench-to-Bedside Developments. Part 2: Spectroscopy, Chemical Exchange Saturation, Multiparametric Imaging, and Radiomics. *Front Oncol.* **2022** Feb 28;11:811425. doi: 10.3389/fonc.2021.811425.

---

	S (%)	E (%)
• Secuencias convencionales:	68	77
• Perfusión DSC:	87	86
• Perfusión DCE:	92	85
• Perfusión ASL:	65*	72*
• Difusión:	71	87
• Espectroscopía:	91	95

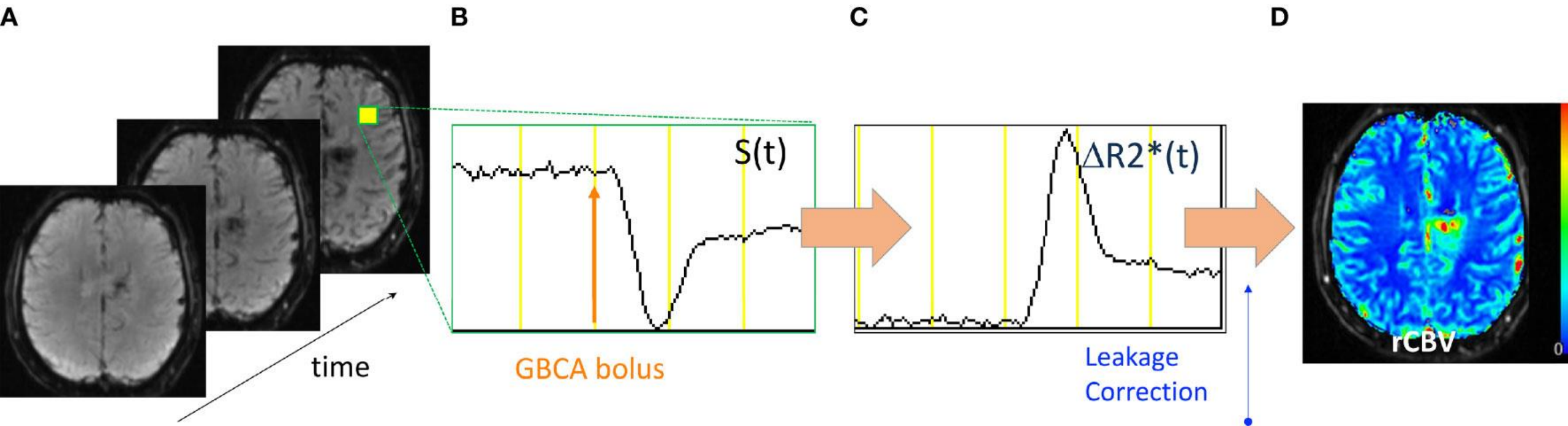
van Dijken BRJ, van Laar PJ, Holtman GA, van der Hoorn A. Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance Imaging Techniques for Treatment Response Evaluation in Patients With High-Grade Glioma, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Radiol* (2017) 27:4129–44. doi: 10.1007/s00330-017-4789-9

# Perfusión

---

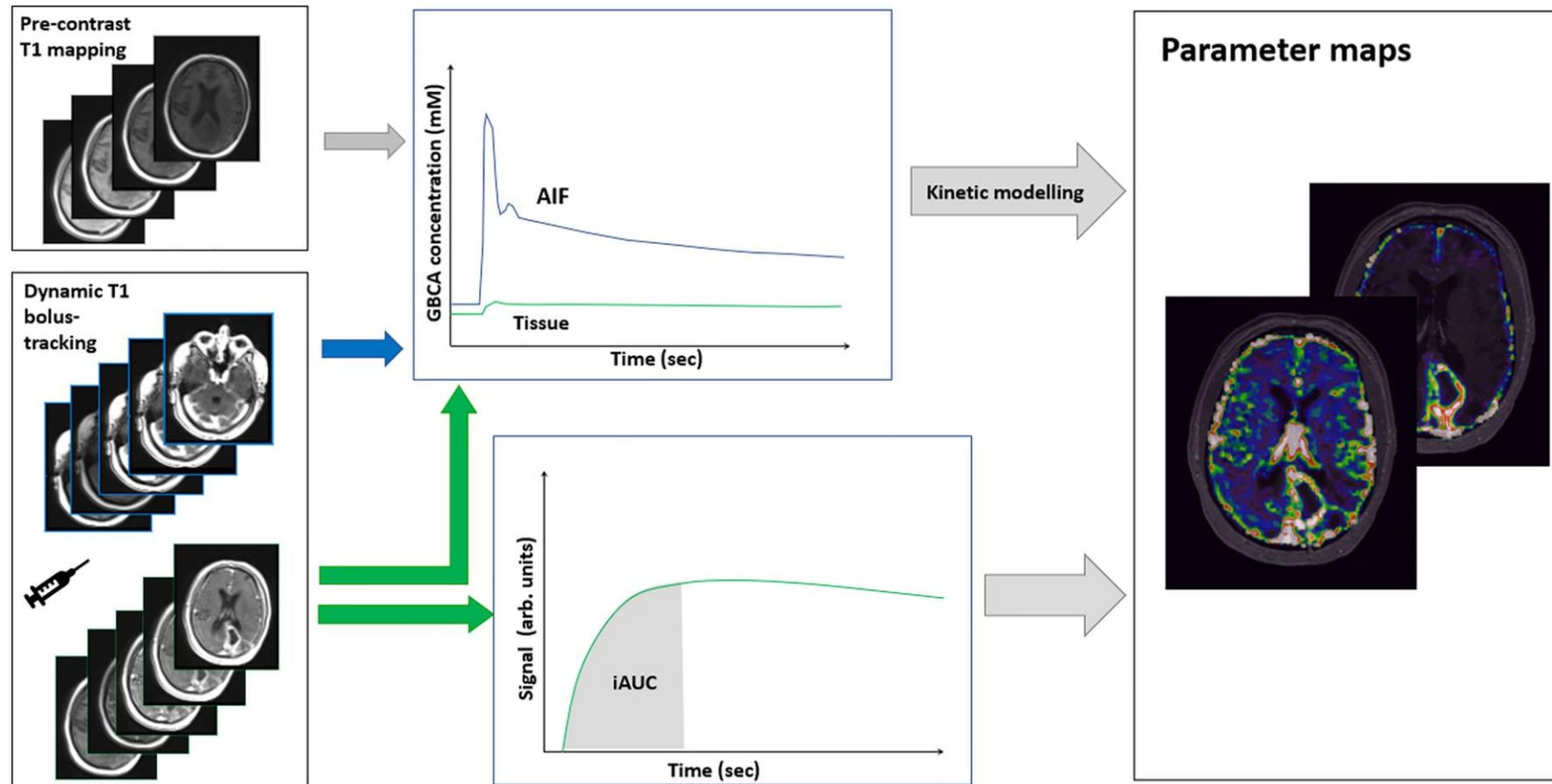
- La herramienta de referencia. **DSC** vs DCE vs ASL
- La proliferación vascular patológica (neoangiogénesis) es un proceso íntimamente asociado al GB y que no ocurre en los cambios por los tratamientos.
- Altos valores de perfusión se asociarán a recidiva frente a bajos valores en cambios por los tratamientos.
- S y E en torno al 90% pero alta variabilidad, recomendable verificar resultados propios.

# Perfusión DSC



Henriksen et al. High-Grade Glioma Treatment Response Monitoring Biomarkers: A Position Statement on the Evidence Supporting the Use of Advanced MRI Techniques in the Clinic, and the Latest Bench-to-Bedside Developments. Part 1: Perfusion and Diffusion Techniques. *Front Oncol.* 2022 Mar 3;12:810263. doi: 10.3389/fonc.2022.810263. PMID: 35359414

# Perfusión DCE



# Sensibilidad y especificidad DSC vs DCE

---

- DSC S 87% y E 86%.      DCE S 92% y E 85%.

van Dijken et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging techniques for treatment response evaluation in patients with high-grade glioma, a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* **2017** ;4129–4144

- DSC S 83% y E 83%.      DCE S 73% y E 80%.

Wang et al. Evaluation of perfusion MRI value for tumor progression assessment after glioma radiotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. **2020** Dec 24;99(52):e23766. doi: 10.1097/MD.00000000000023766.

# Perfusión ASL

---

- S y E algo inferiores por el momento, en general más cercanas al 80%.

Wang et al. Differentiation Between Radiation-Induced Brain Injury and Glioma Recurrence Using 3D pCASL and Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced Perfusion-Weighted Imaging. *Radiother Oncol* (2018) 129:68–74. doi: 10.1016/j.radonc.2018.01.009

Lavrova et al. Diagnostic Accuracy of Arterial Spin Labeling in Comparison With Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced Perfusion for Brain Tumor Surveillance at 3T MRI. *Front Oncol*. 2022 May 20;12:849657. doi: 10.3389/fonc.2022.849657. PMID: 35669426; PMCID: PMC9163566.



- 
- Problema de la enorme variabilidad de técnica y de medición y falta de estandarización.
  - Importante seguir pauta publicada y/o evaluar los propios resultados (siendo en ocasiones difícil evaluar esa eficacia por falta de un patrón de referencia sobre el resultado final en ausencia de biopsia).
  - Debería incluirse en la valoración post-tratamiento de gliomas.

# Difusión

---

- ADC más útil con pseudoprogresión que con radionecrosis, pero en general peor S y E que perfusión DSC (S 71% y E 87%). Menor ADC en recidiva.
- IVIM, DKI y DTI FA algo superiores a ADC en algunos estudios pero aún así inferiores en general a perfusión.
- Muy útil para infartos postquirúrgicos.

van Dijken BRJ, van Laar PJ, Holtman GA, van der Hoorn A. Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance Imaging Techniques for Treatment Response Evaluation in Patients With High-Grade Glioma, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Radiol* (2017) 27:4129–44. doi: 10.1007/s00330-017-4789-9

# Espectroscopía

---

- La mejor en un metaanálisis (S 91% y E 95%) pero peor en otras publicaciones
- Mayor Cho e índice Cho/Cr en recidiva.
- En todo caso adquisición y análisis mucho más costoso, baja resolución que complica el análisis de zonas pequeñas y mixtas.
- Necesidad de cubrir todo lo patológico por heterogeneidad/mezcla.

van Dijken BRJ, van Laar PJ, Holtman GA, van der Hoorn A. Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance Imaging Techniques for Treatment Response Evaluation in Patients With High-Grade Glioma, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Radiol* (2017) 27:4129–44. doi: 10.1007/s00330-017-4789-9

# Transferencia de saturación por intercambio químico (CEST)

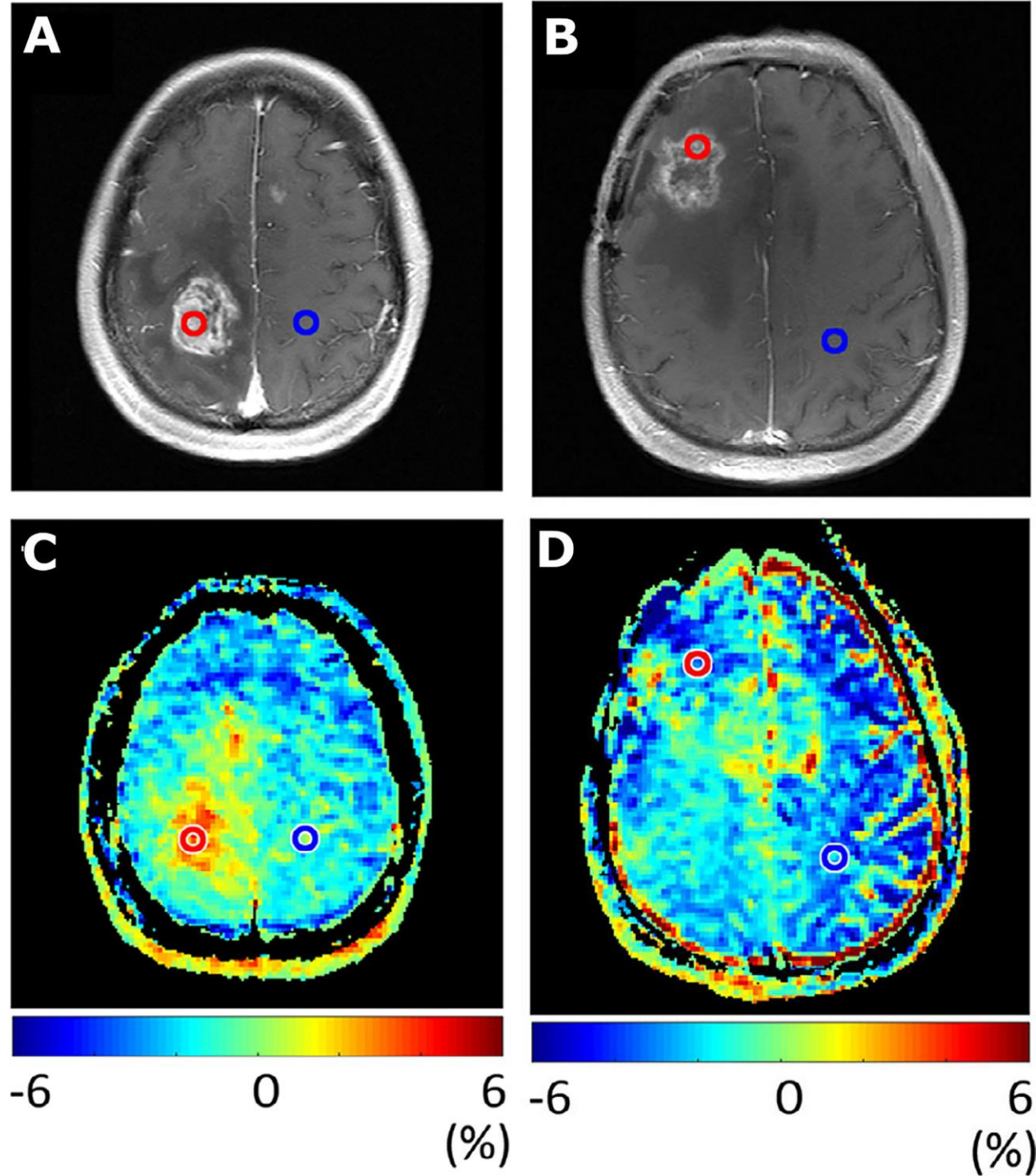
---

- Amide-proton transfer CEST.
- Permite identificar indirectamente cantidad de proteínas, que estaría aumentado en progresión y normal o disminuida en cambios por tratamientos.
- Escaso uso con alguna publicación prometedora de posible superioridad a espectroscopía y perfusión, pero metaanálisis reciente similar (S 85% y E 88%).

Park YW, Ahn SS, Kim EH, Kang S-G, Chang JH, Kim SH, et al. Differentiation of Recurrent Diffuse Glioma From Treatment-Induced Change Using Amide Proton Transfer Imaging: Incremental Value to Diffusion and Perfusion Parameters. *Neuroradiology* (2021) 63:363–72. doi: 10.1007/s00234-020-02542-5

Chen K, Jiang XW, Deng LJ, She HL. Differentiation between glioma recurrence and treatment effects using amide proton transfer imaging: A mini-Bayesian bivariate meta-analysis. *Front Oncol.* 2022 Aug 1;12:852076. doi: 10.3389/fonc.2022.852076. PMID: 35978813; PMCID: PMC9376615.

Booth et al. High-Grade Glioma Treatment Response Monitoring Biomarkers: A Position Statement on the Evidence Supporting the Use of Advanced MRI Techniques in the Clinic, and the Latest Bench-to-Bedside Developments. Part 2: Spectroscopy, Chemical Exchange Saturation, Multiparametric Imaging, and Radiomics. *Front Oncol.* 2022 Feb 28;11:811425. doi: 10.3389/fonc.2021.811425



# PET

---

- PET FDG escasa utilidad.
- PET con aminoácidos no superior a perfusión pero puede inclinar la balanza en casos dudosos de mayor importancia.

Albert et al. (2016). Response assessment in neuro-oncology working group and european association for neuro-oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro-Oncology* 18, 1199-1208. doi: 10.1093/neuonc/now058

Cui et al. (2021). Diagnostic Accuracy of PET for Differentiating True Glioma Progression From Post Treatment-Related Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2021 May 20;12:671867. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.671867>

**ECR 2021**

MARCH 3-7 VIENNA



# Recurrence assessment in glioblastoma: $^{11}\text{C}$ -Methionine PET vs perfusion MRI.

**A.C Igual Rouilleault**, I. Soriano Aguadero, A. Paternain Nuin, J. Bastidas Tamayo, P. Malmierca Ordoqui,  
R. García de Eulate , M. Calvo Imirizaldu, J. Arbizu Lostao, P. Domínguez Echavarri

Clínica Universidad de Navarra (Pamplona)



# INTRODUCTION

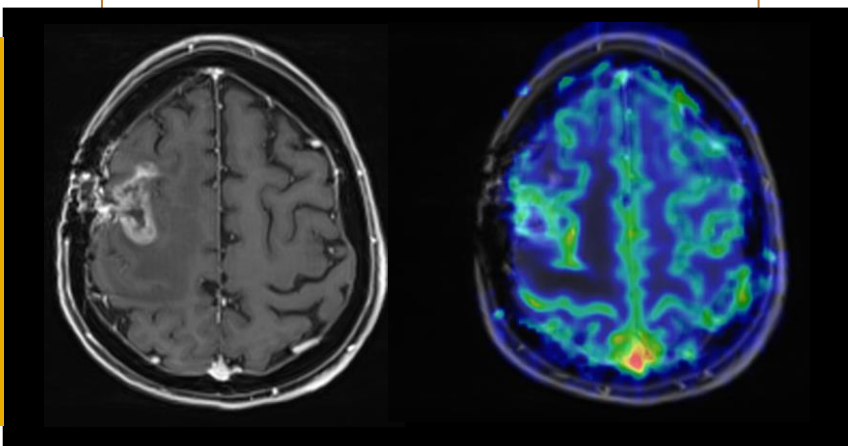
ECR 2021  
MARCH 3-7 VIENNA



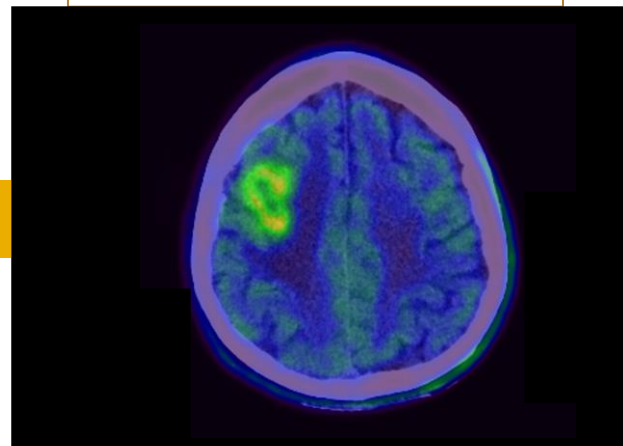
Perfusion MRI

Amino Acid PET

Tumor recurrence (TR)

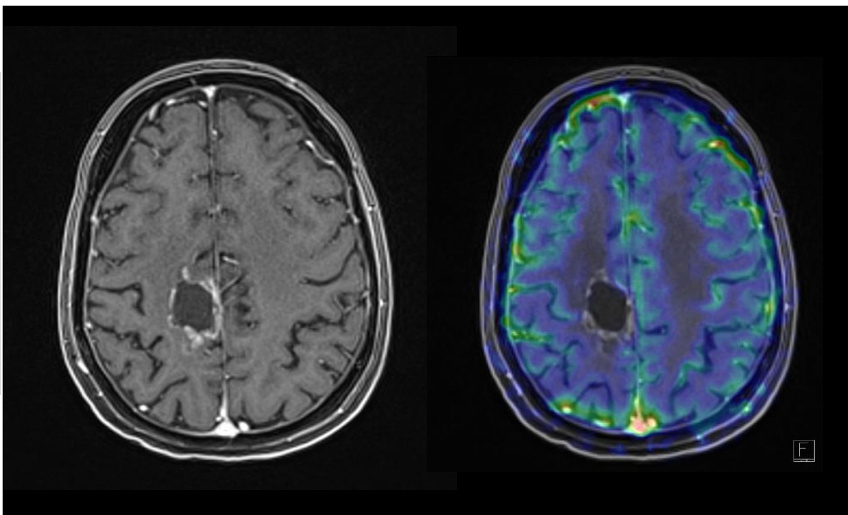


↑ rCBV

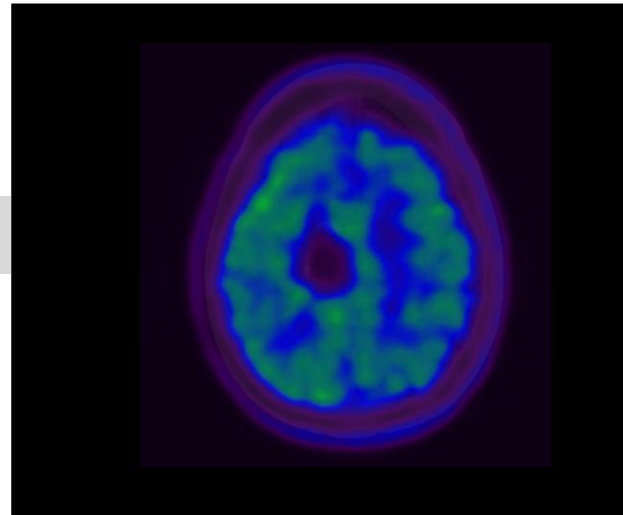


↑ TBR

Radiation necrosis (RN)



↓ rCBV



↓ TBR



Clínica  
Universidad  
de Navarra





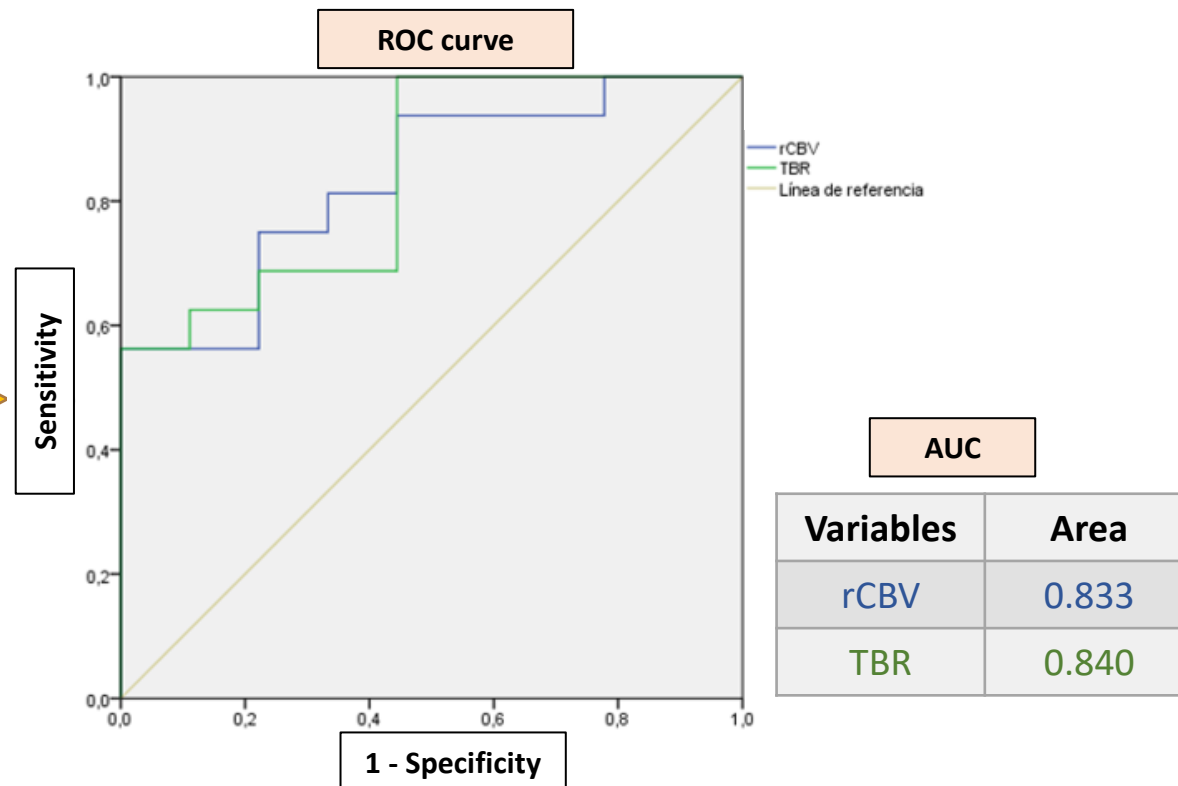
## Statistical analysis

### Perfusion MRI

SENSITIVITY	SPECIFICITY	PPV	NPV
81%	100%	100%	75%

### MET-PET

SENSITIVITY	SPECIFICITY	PPV	NPV
100%	78%	89%	100%





## Statistical subanalysis

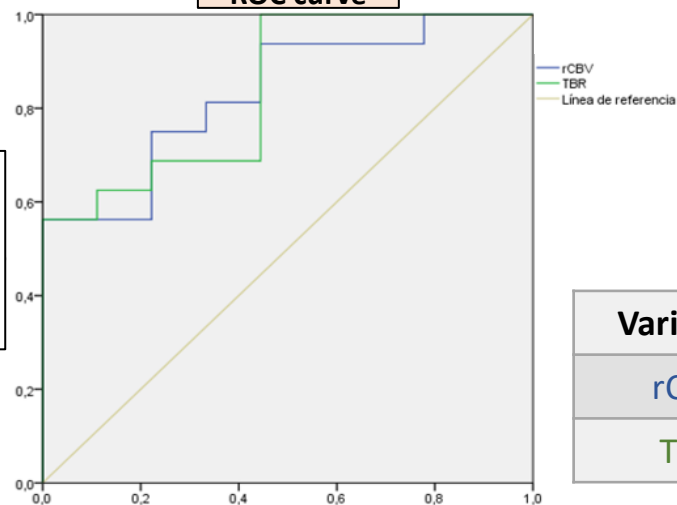
### Perfusion MRI

SENSITIVITY	SPECIFICITY	PPV	NPV
81%	100%	100%	75%



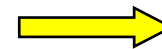
SENSITIVITY	SPECIFICITY	PPV	NPV
92%	100%	100%	89%

ROC curve

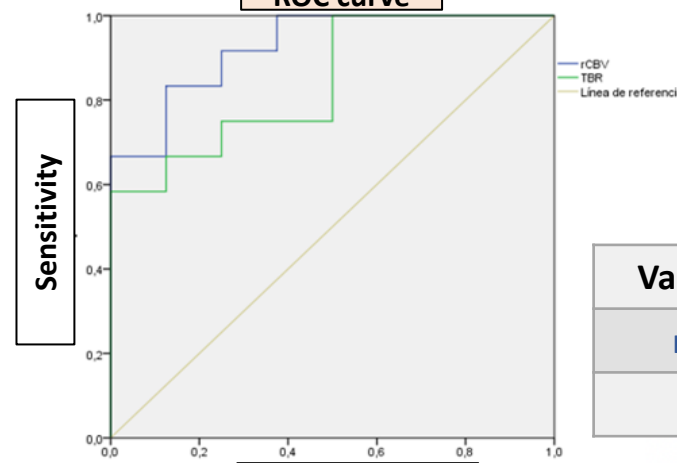


AUC

Variables	Area
rCBV	0.833
TBR	0.840



ROC curve



AUC

Variables	Area
rCBV	0.927
TBR	0.844

# Multiparamétrico

---

- Escasa mejoría o ninguna respecto a la técnica mejor en cada estudio. Relevancia clínica aún menor.
- En nuestro centro frecuente PET en casos complejos.

Suh et al. Multiparametric MRI as a Potential Surrogate Endpoint for Decision-Making in Early Treatment Response Following Concurrent Chemoradiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Radiol* (2018) 28:2628–38. doi: 10.1007/s00330-017-5262-5

van Dijken BRJ, van Laar PJ, Holtman GA, van der Hoorn A. Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance Imaging Techniques for Treatment Response Evaluation in Patients With High-Grade Glioma, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Radiol* (2017) 27:4129–44. doi: 10.1007/s00330-017-4789-9

# Uso real

---

- Pese a amplia disponibilidad escaso uso en encuesta europea reciente.
- “Of advanced MRI techniques, to differentiate radiation necrosis from progressive disease, **perfusion** imaging is used most commonly (**56%** of centers), whereas MRS and DWI are used rarely (6% and 5% of centers, respectively)”
  - Thust SC, Heiland S, Falini A, Jäger HR, Waldman AD, Sundgren PC, et al. Glioma Imaging in Europe: A Survey of 220 Centres and Recommendations for Best Clinical Practice. *Eur Radiol* (**2018**) 28:3306–17. doi: 10.1007/s00330-018-5314-5

# Uso real

---

- “Perfusion imaging is widely adopted despite the lack of reimbursement and the limited support for perfusion imaging in guidelines at the time of the survey, suggesting that both the radiologist and the referring physician find value in these techniques”

Booth et al. High-Grade Glioma Treatment Response Monitoring Biomarkers: A Position Statement on the Evidence Supporting the Use of Advanced MRI Techniques in the Clinic, and the Latest Bench-to-Bedside Developments. Part 2: Spectroscopy, Chemical Exchange Saturation, Multiparametric Imaging, and Radiomics. *Front Oncol.* 2022 Feb 28;11:811425. doi: 10.3389/fonc.2021.811425. PMID: 35340697; PMCID: PMC8948428.

# Conclusiones

---



# En resumen

---

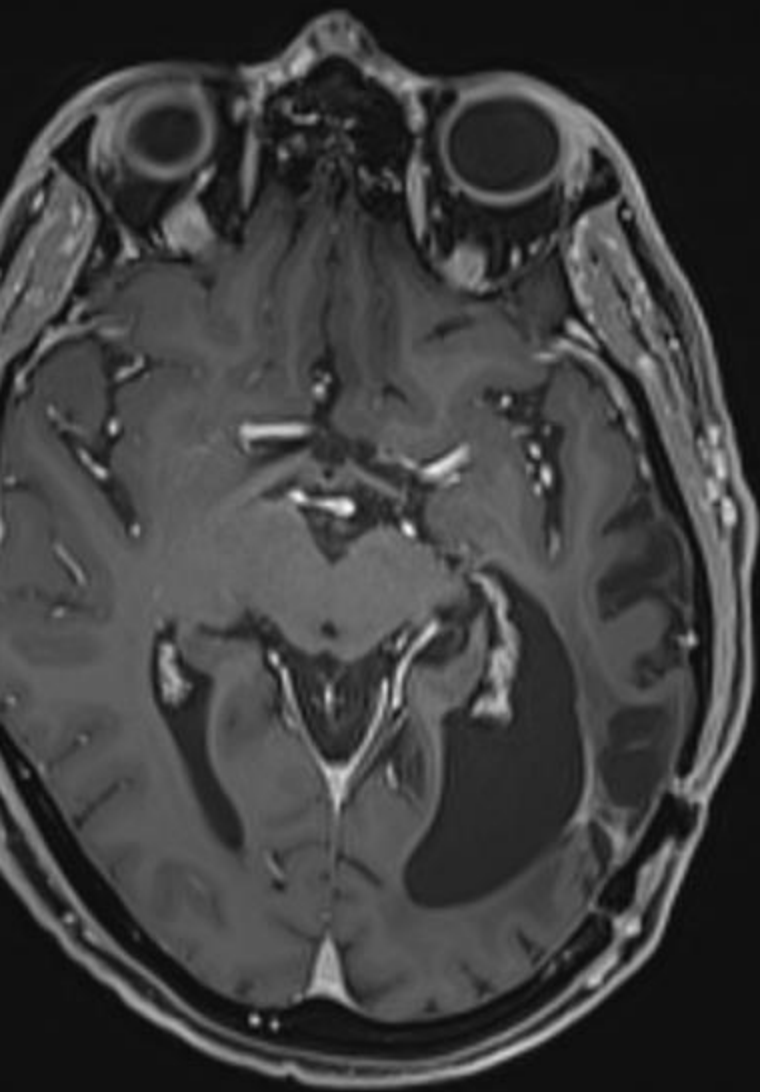
- Muy importante RM avanzada para progresión frente a cambios por los tratamientos.
- ¡Mantenlo simple! Mejor optimizar una técnica que realizar muchas.
- **Perfusión** como técnica recomendada y más estudiada, en especial DSC. No parece que ningún avance vaya a superarla significativamente.

# En resumen

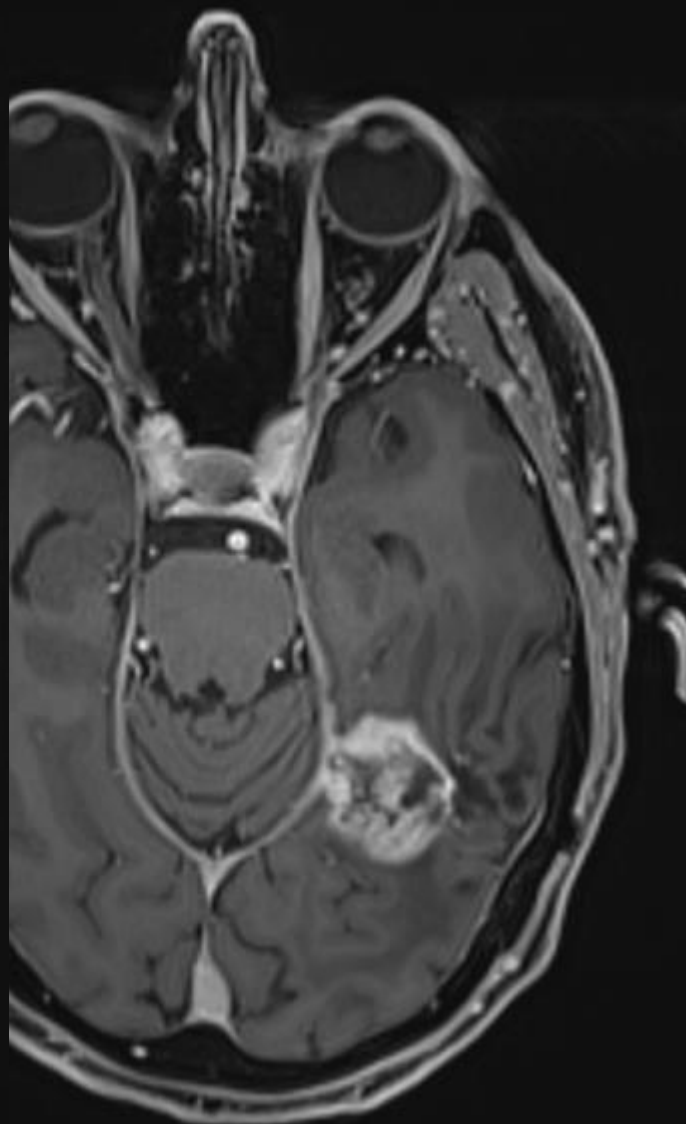
---

- Perfusión elevada **sugiere** progresión real.
- Perfusión normal o disminuida **sugiere** cambios por los tratamientos, en los primeros 6 meses pseudoprogresión, a partir de los 6 meses radionecrosis.
- Realce fuera del margen de RT es siempre progresión.

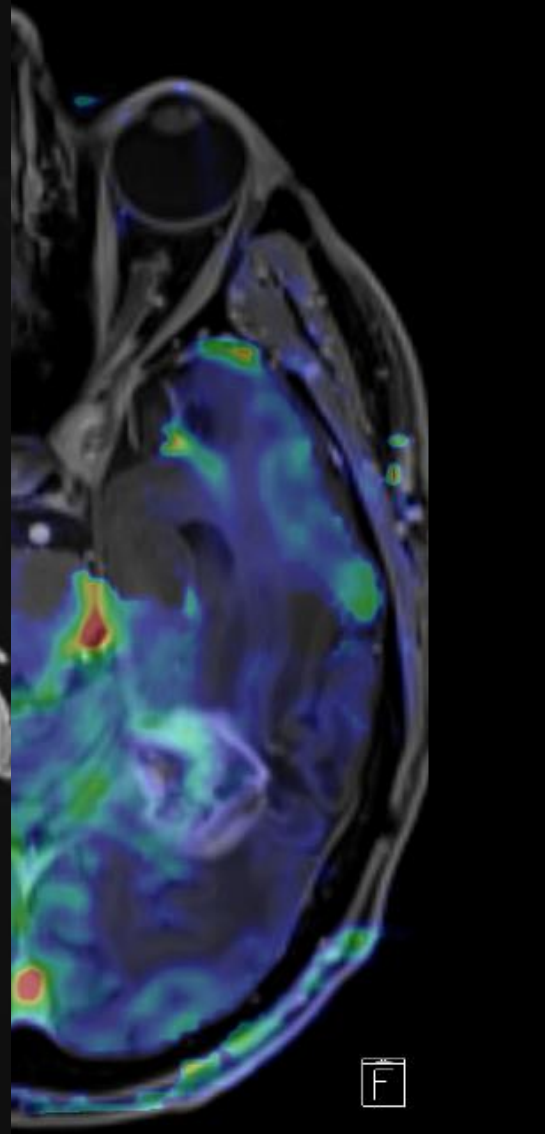




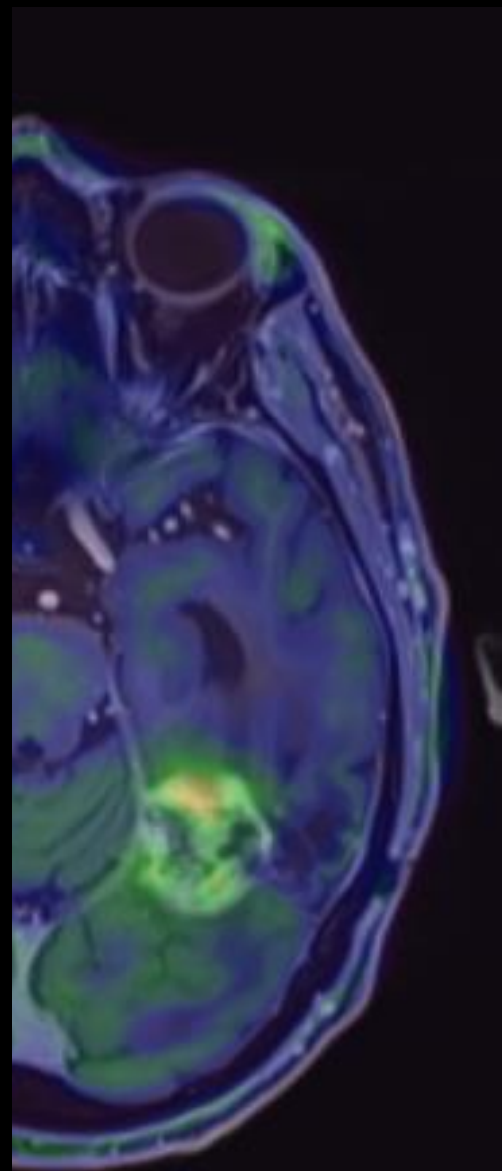
P



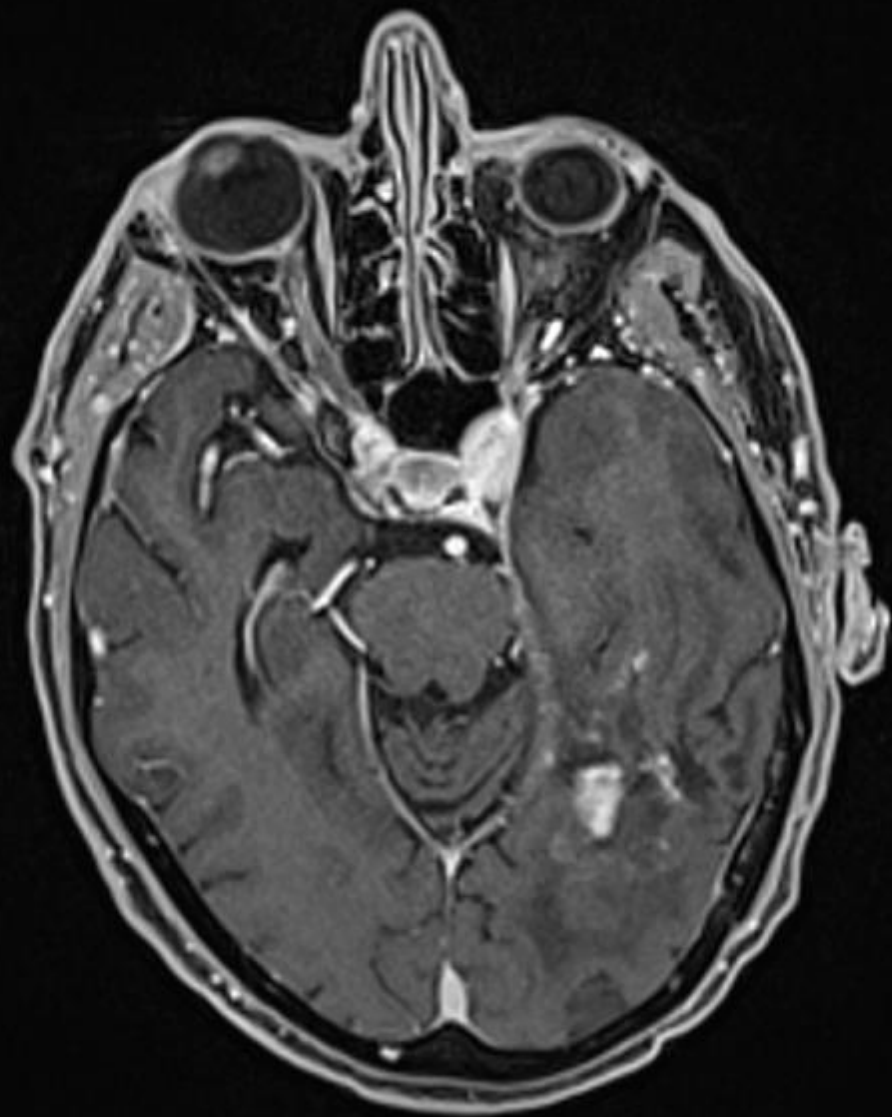
P



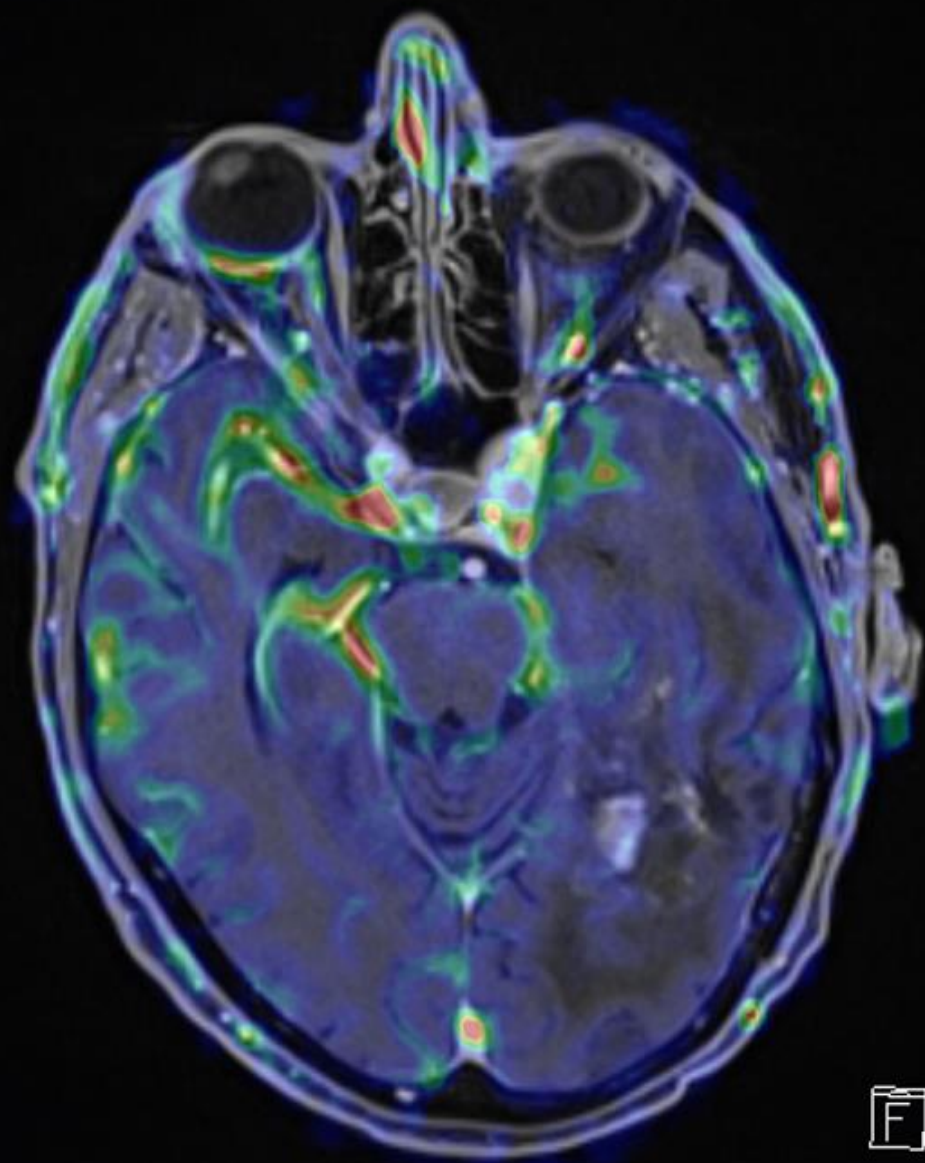
F



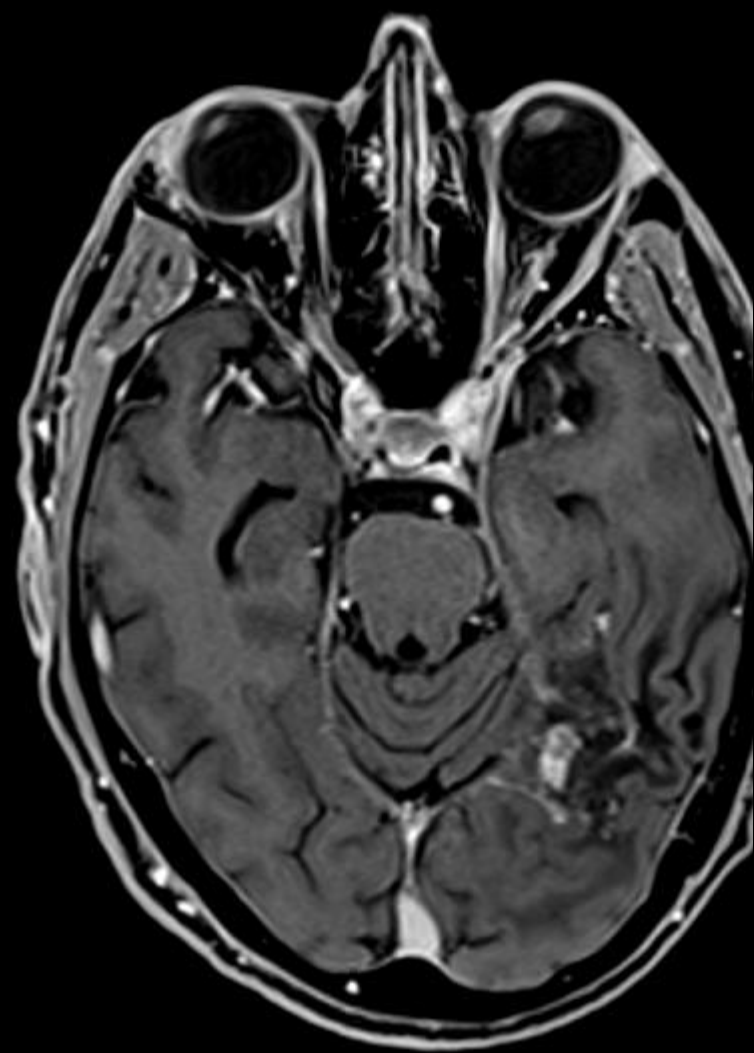
R



P

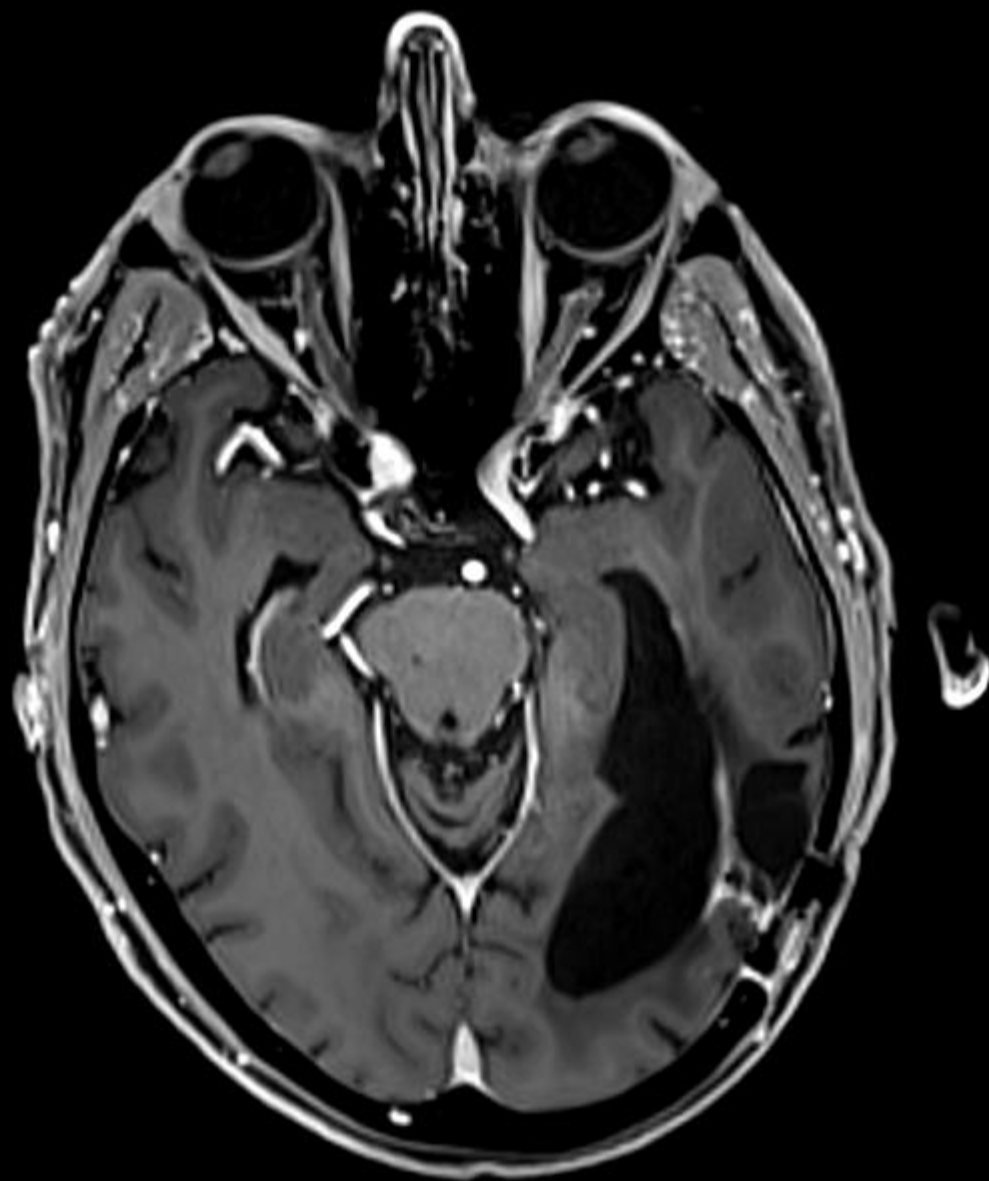


R

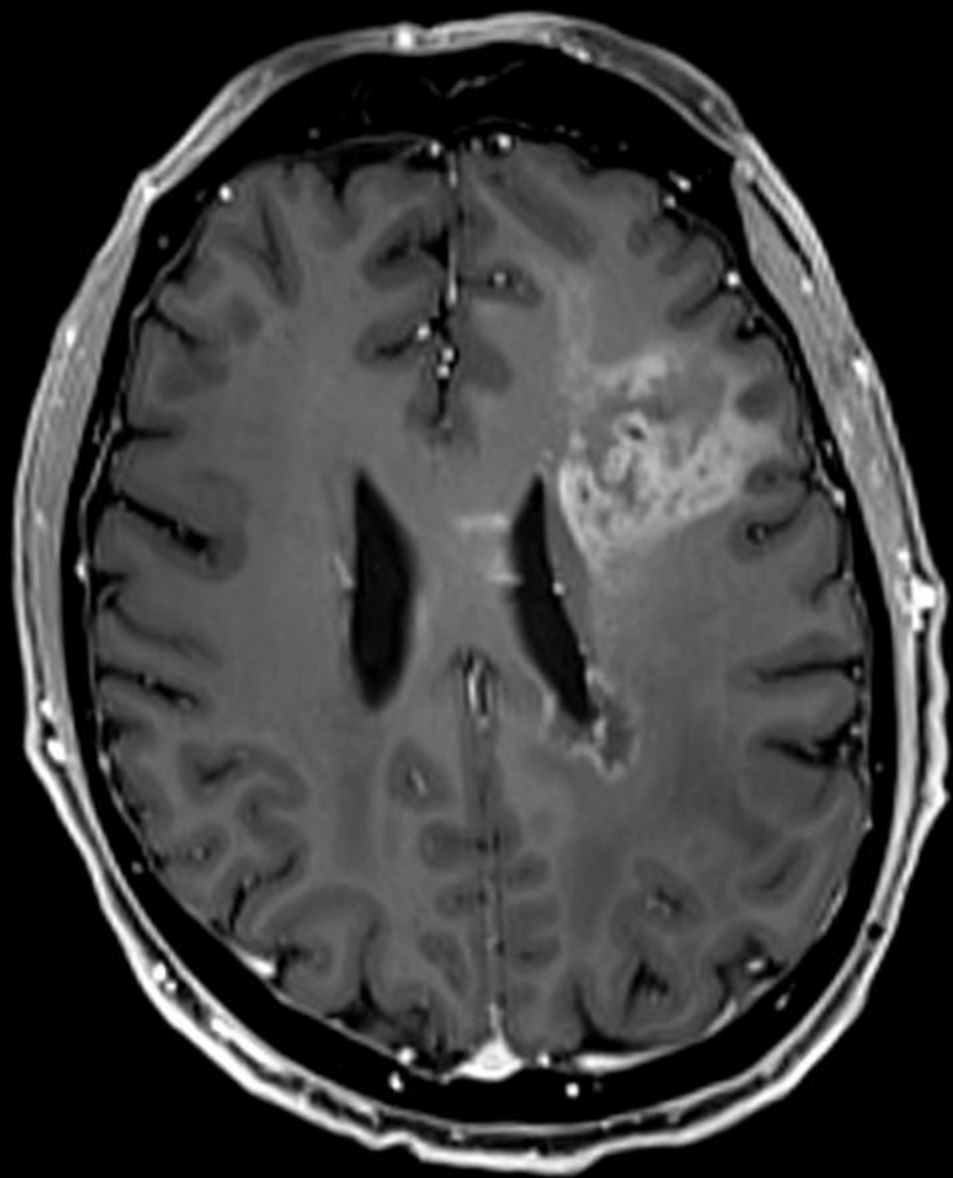


P

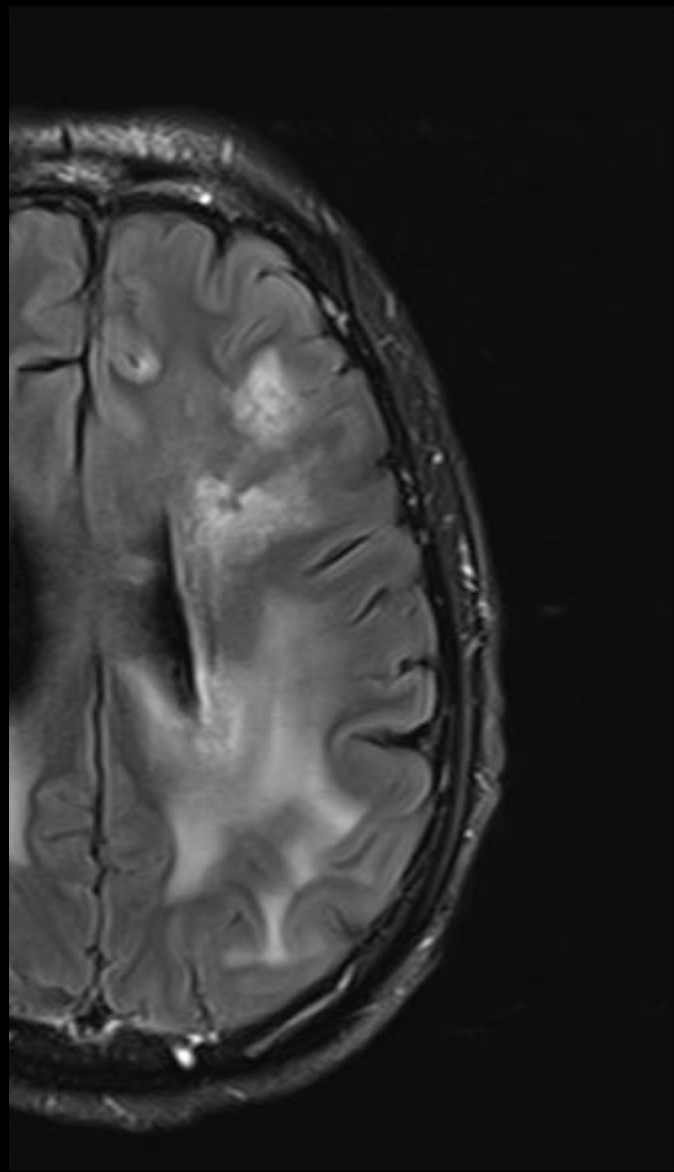
R



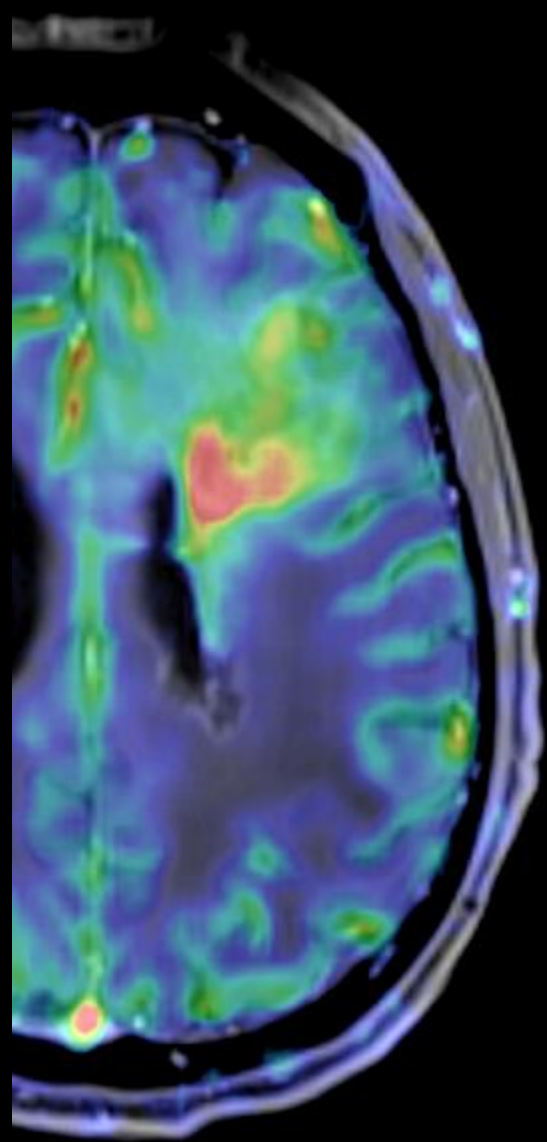
P

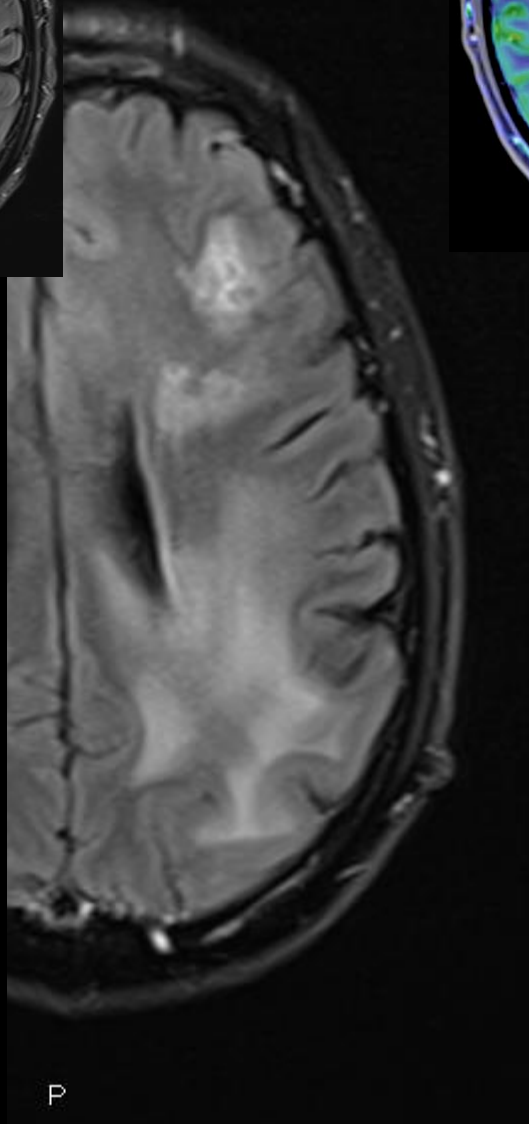
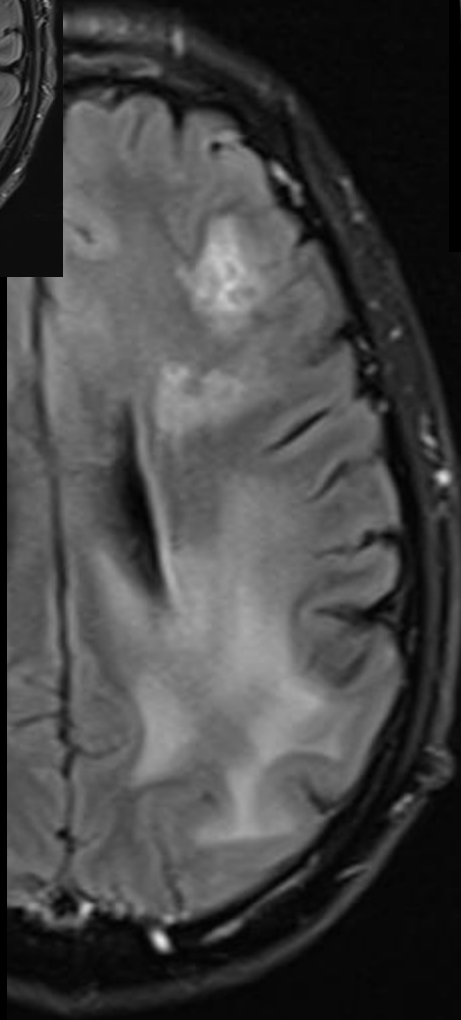
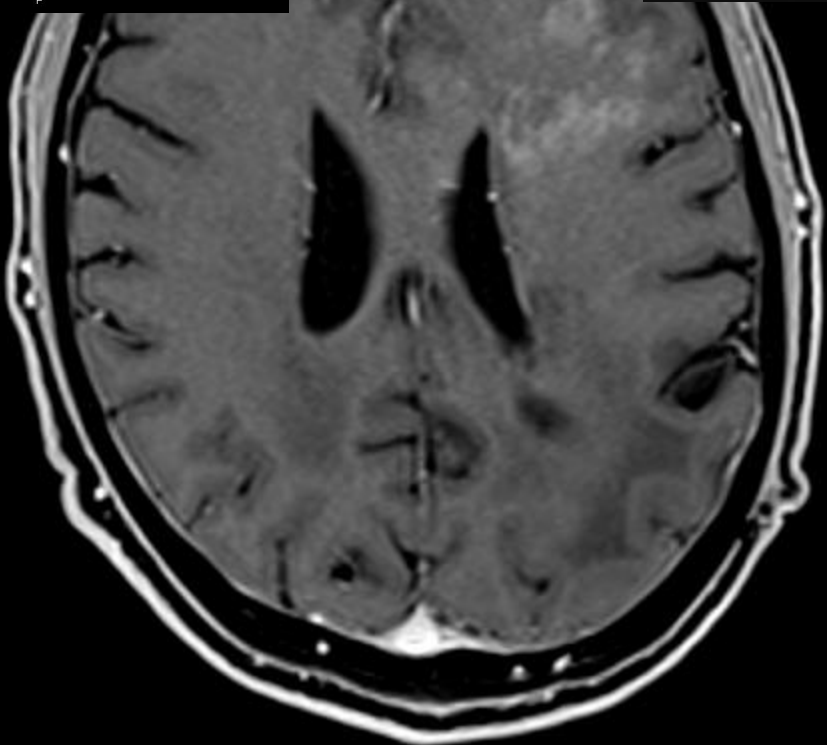
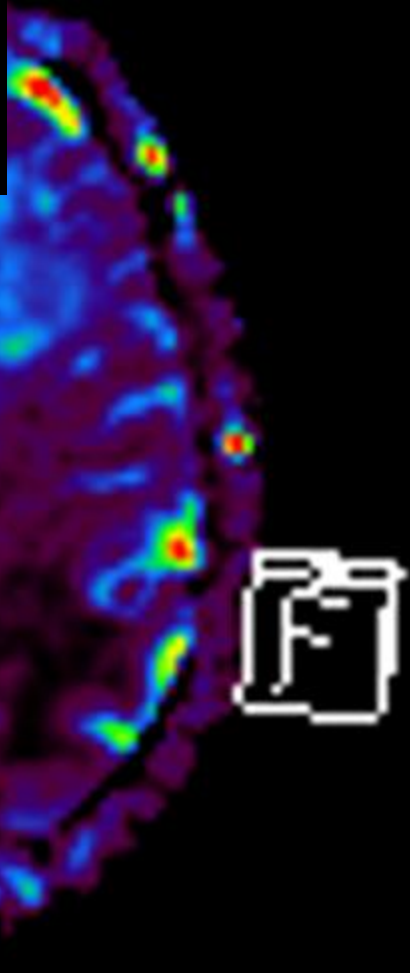
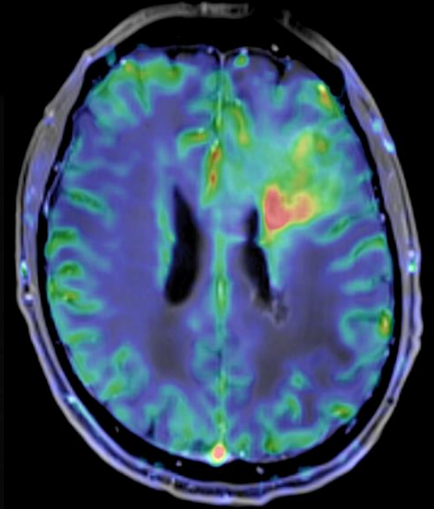
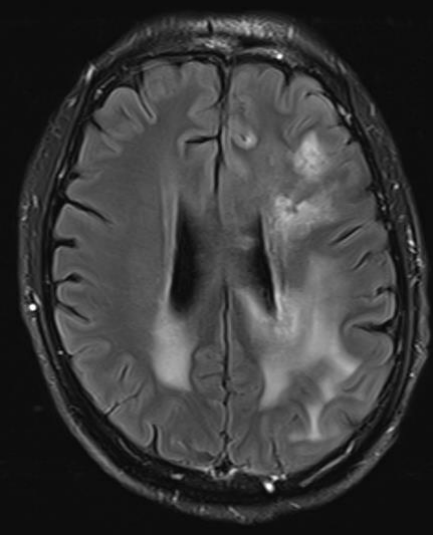
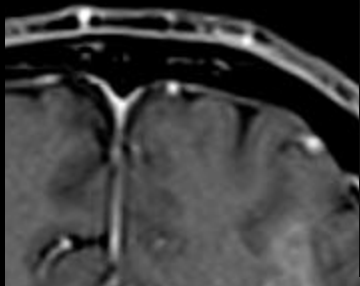
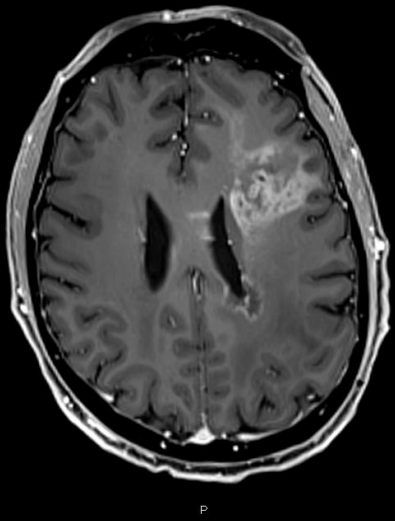


P



P





P

P

# Puntos a recordar

---

- Importancia de la RM postQ precoz.
- Importancia de conocer tratamiento recibidos e incluso campos de RT y tiempo.
- Importancia de incluir (al menos) la **perfusión** (DSC) en todos los estudios, pero asumir un grado de incertidumbre. Si existe duda razonable en general es mejor control evolutivo que retirar un tratamiento que podría estar siendo eficaz.

# ¡GRACIAS POR SU ATENCIÓN!

Dr. Pablo Domínguez Echávarri

---

[pdaniel@unav.es](mailto:pdaniel@unav.es)



Clínica  
Universidad  
de Navarra