

Criterios RANO 2.0: evaluación de respuesta tumoral en gliomas cerebrales.

Eva Taibo Giménez

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC)

Objetivo docente:

- Revisión de los criterios de evaluación radiológica de respuesta tumoral en gliomas cerebrales.
-

Introducción:

- Incidencia de los tumores del Sistema nervioso central (SNC):
 - 10/100.000 habitantes/año → relativamente baja en comparación con otras localizaciones.
 - Alta morbimortalidad.
 - Tumor maligno primario del SNC más frecuente: gliomas (14%)
 - Aproximadamente el 50% glioblastomas.
-

Dificultades en el seguimiento radiológico:

- Lesiones difíciles de medir:
 - Irregularidad
 - Infiltrativas → límites imprecisos
 - Heterogéneas
 - Cambios post-tratamiento → alteración de la barrera hemato-encefálica (BHE), inflamación y gliosis
 - Resección habitualmente subtotal por ausencia de márgenes de seguridad o infiltración de áreas elocuentes.
 - Pueden aparecer nuevas áreas de captación de contraste o alteración de señal T2/FLAIR → ¿cambios post-tratamiento o resto tumoral?
-

Dificultades en el seguimiento radiológico:

- Tratamiento de los gliomas: altamente agresivo y complejo → incluye de forma rutinaria cirugía (Cx), radioterapia (RT) y quimioterapia (QT).
 - Las características propias de este tipo de tumores junto al manejo terapéutico combinado hacen que el seguimiento radiológico sea altamente complejo.
 - Criterios de evaluación de respuesta tumoral. Objetivos:
 - Estandarizar el seguimiento.
 - Aportar un lenguaje común → facilita el abordaje multidisciplinar.
-

Definiciones:

- **RANO** (*Response Assessment in Neuro- Oncology*):
 - Grupo de trabajo internacional.
 - Objetivo: definir los criterios de evaluación radiológica de respuesta al tratamiento en tumores cerebrales.
 - **Criterios RANO 2.0:**
 - Evalúan la respuesta tumoral en gliomas cerebrales.
 - Aplicables a todos los tipos, pero nos exigen conocer el tipo histológico (IDH-wildtype / IDH-mutado).
 - Se usan siempre en ensayos clínicos y se deben utilizar, al menos como guía, en la evaluación en la práctica clínica diaria:
 - Mayor precisión y reproducibilidad interobservador.
 - Lenguaje común que facilita la transmisión de información al resto de los especialistas.
-

ESTUDIO BASAL

Estudio basal (RMb):

Depende del tratamiento recibido:

- Tratamiento RT → RM post-RT: +/- 4 semanas tras finalización
- No tratamiento RT → RM pre-QT, lo más próxima posible al inicio (≤ 14 días)
 - *No la post-Qx inmediata (aunque se permite si no disponemos de otra posterior)

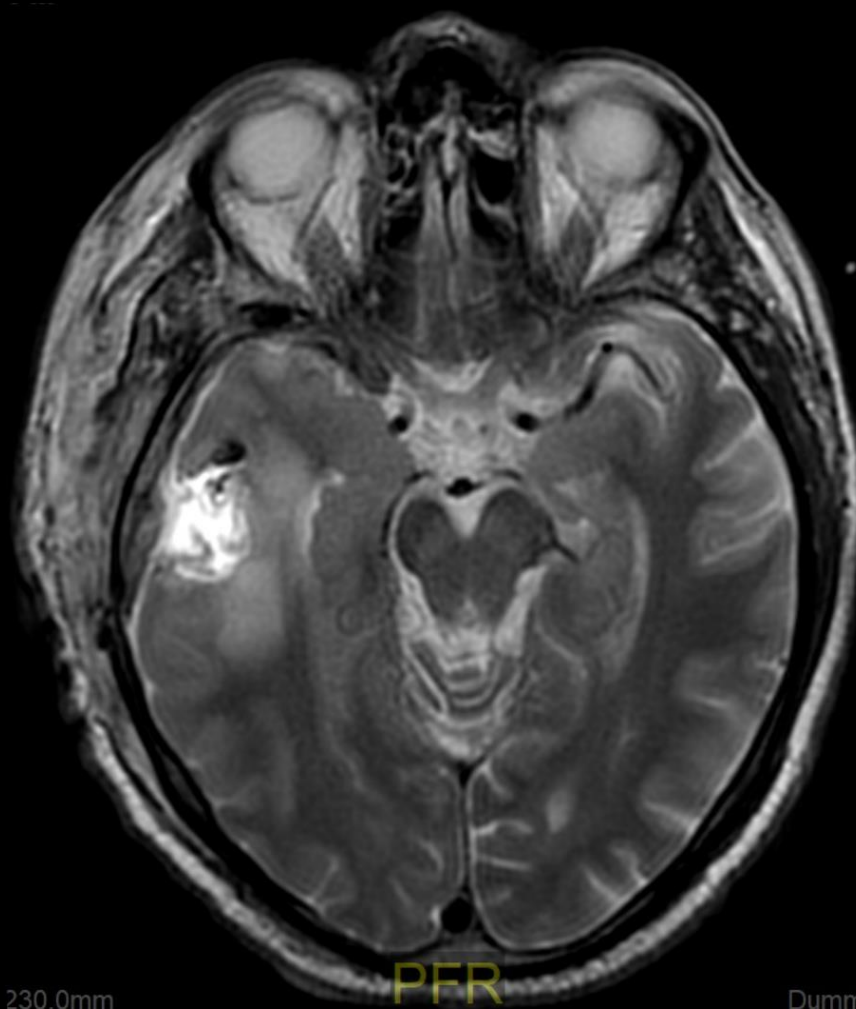


¿Cuál es la RM basal?

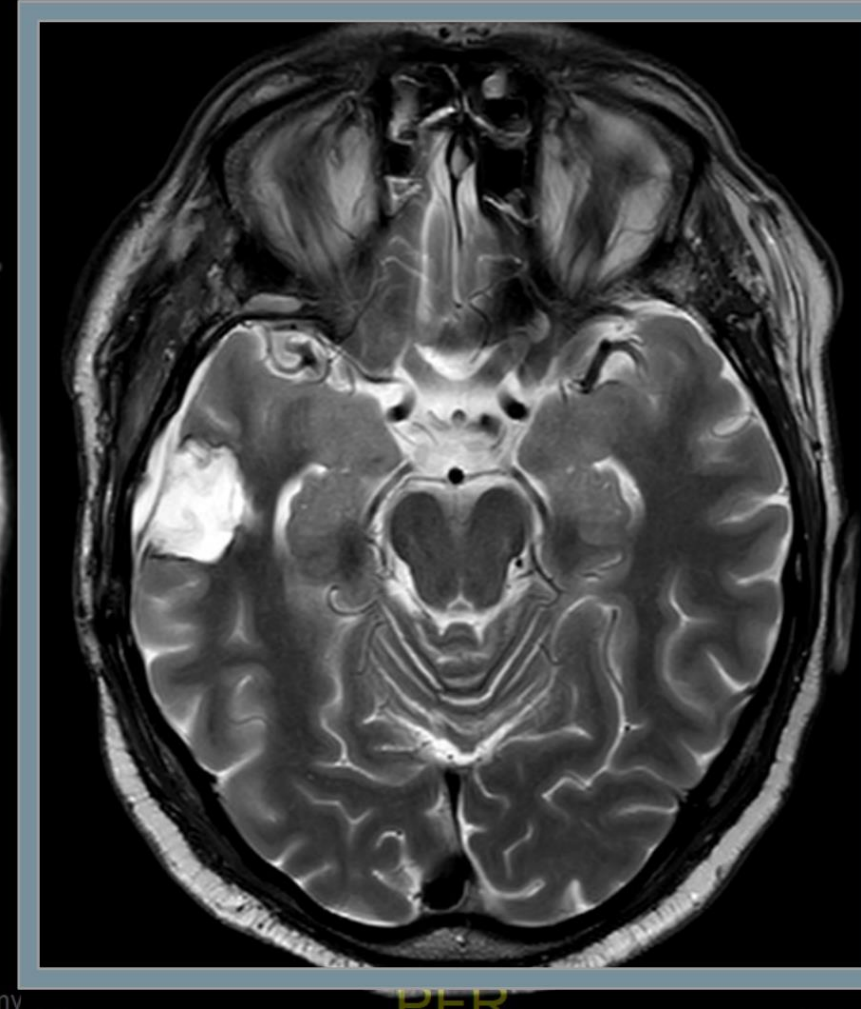
RM pre-Qx



RM post-Qx



RM post-RT



LESIONES DIANA

Lesiones Medibles:

Medición: Sección transversal máxima en 2D (recomendado, se permite volumen 3D aunque no ha demostrado beneficio).

Lesiones Medibles:

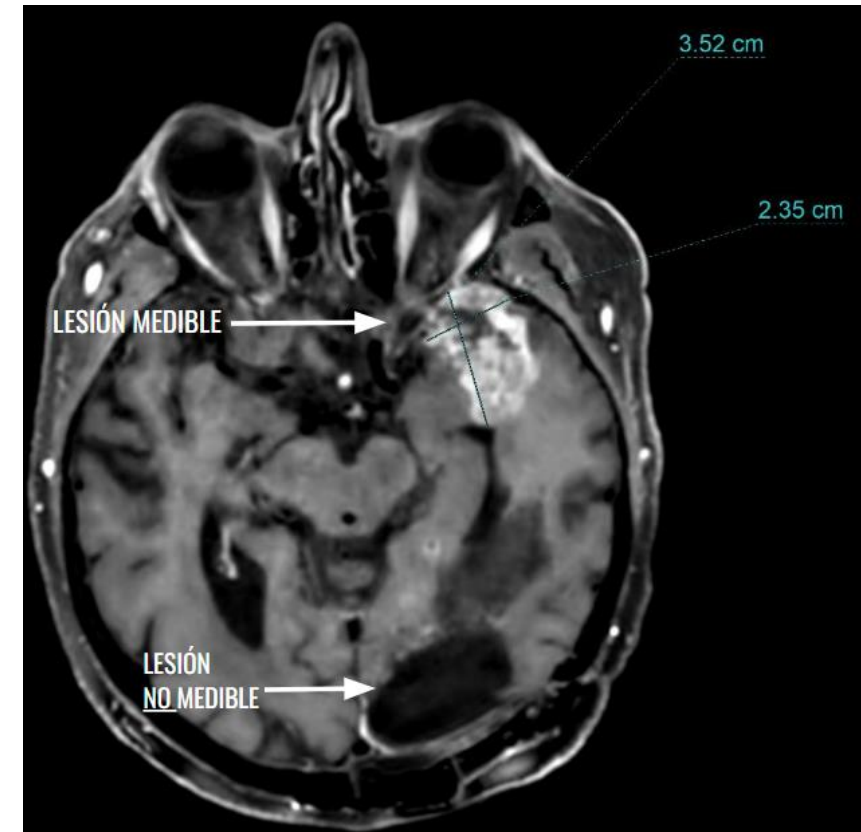
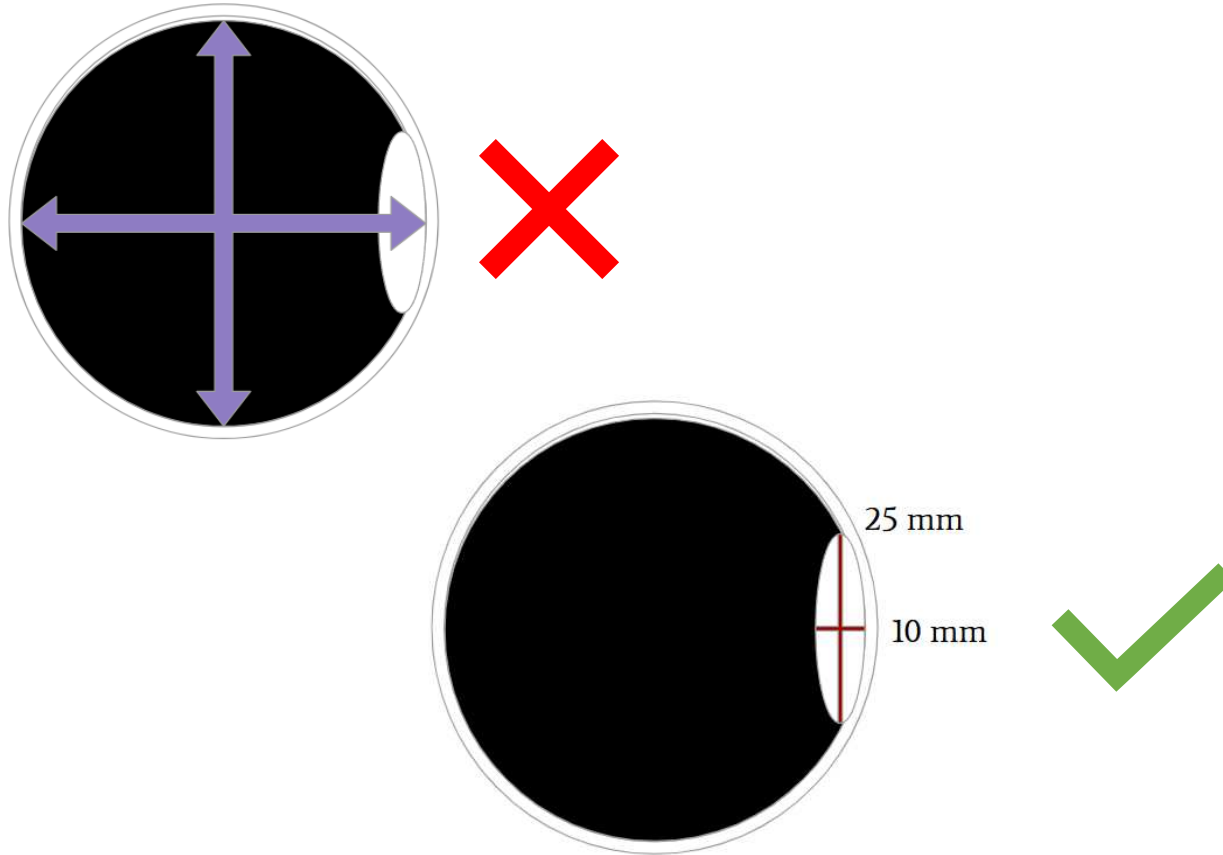
- Enfermedad captante (EC).
 - Tamaño: $\geq 10 \times 10$ mm en el mismo corte → seleccionar en el que se identifique el diámetro mayor.
 - Visible en al menos 2 cortes consecutivos.
 - Solo en IDH-mutado → se permite enfermedad no captante (EnoC) T2/FLAIR (no recomendado, pero posible si no hay lesiones captantes).
-

Lesiones no medibles:

Lesiones no medibles:

- Cavidades postquirúrgicas
 - Necrosis
 - Áreas quísticas
 - Lesiones con márgenes mal delimitados
 - Engrosamientos parietales $< 10 \times 10$ mm
-

Medición:



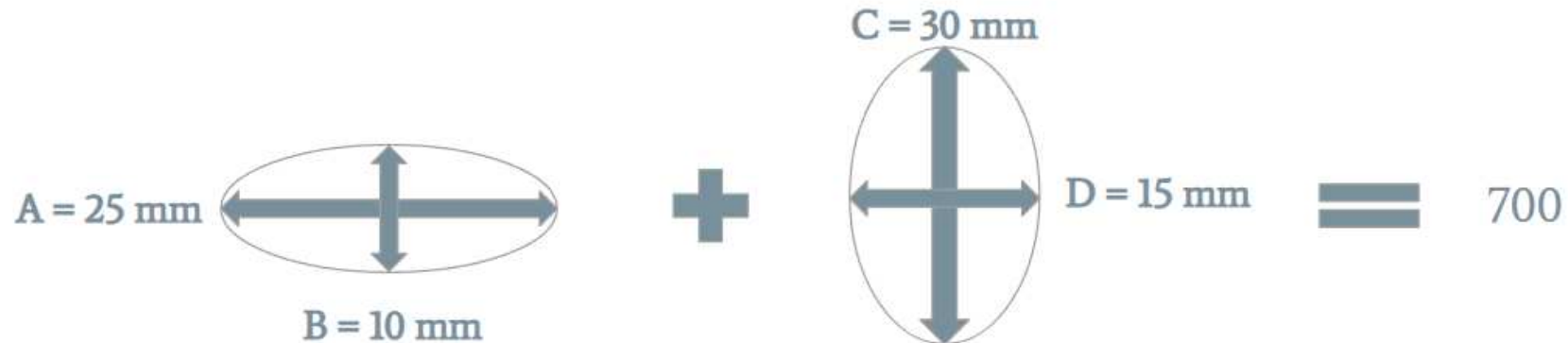
Lesiones diana:

- **Medible:** $\geq 10 \times 10 \text{ mm}$ → requisito indispensable
 - Número: máximo **3** lesiones → si hay más seleccionar las de mayor tamaño.
 - *En gliomas IDH-no mutado hasta 4 lesiones siempre y cuando sean:
 - 2 lesiones captantes
 - 2 lesiones no captantes
-

Lesiones diana: carga tumoral

- Carga tumoral: suma de los productos de las medidas de las lesiones diana.

$$\text{Carga tumoral} = (A \times B) + (C \times D)$$



Lesiones diana: gliomas IDH-*wildtype*

- Máximo **3** lesiones
 - Medible: $\geq 10 \times 10$ mm
 - Si hay más seleccionar las lesiones de mayor tamaño y más fácil medición.
 - Enfermedad **captante**
-

LESIONES DIANA gliomas IDH-*wildtype* - ej: GB multicéntrico



17 x 13 mm = 221

+

19 x 15 mm = 285

+

17 x 11 mm = 187

Carga tumoral total = 693

Lesiones diana: gliomas IDH-mutado

1. Enfermedad captante (EC):

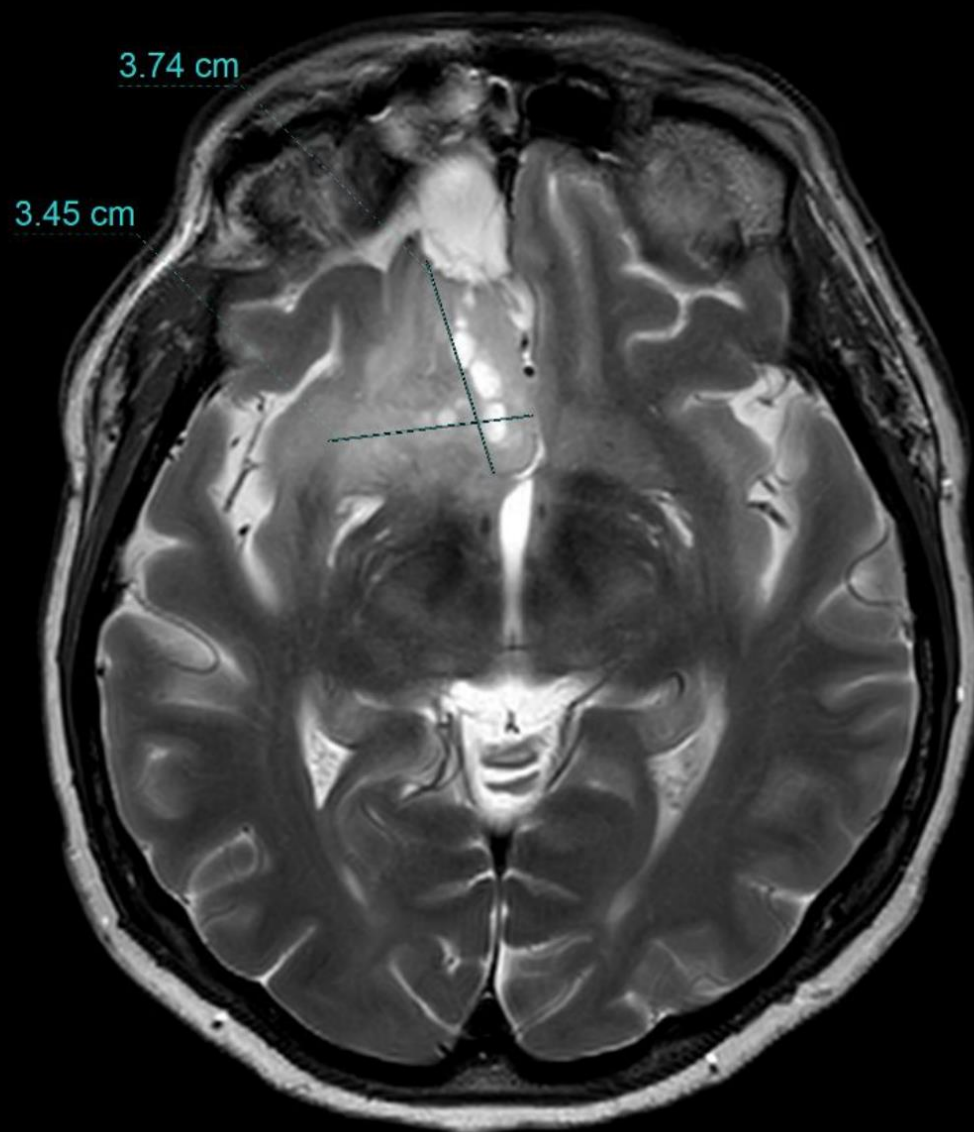
- Medible: $\geq 10 \times 10$ mm
- Máximo **3** lesiones

2. Enfermedad medible no captante T2/FLAIR (EnoC): **Si no hay componente captante o son menos de 3 lesiones*

- Medible: $\geq 10 \times 10$ mm
- Márgenes fácilmente delimitados
- No atribuible a cambios post-tratamiento
- Número:
 - Solo EnoC: máximo **3** lesiones
 - EC y EnoC: máximo **4** → 2 captantes y 2 no captantes

} Medición objetiva

LESIONES DIANA: gliomas IDH-mutado - ej: Oligodendroglioma



Hiperintensidad T2/FLAIR
con cambios quísticos. Sin
lesión captante



Lesión diana: enfermedad
no captante T2/FLAIR



Carga tumoral total: 37 x 34
mm = 1258

Lesiones diana: resumen requisitos

	IDH-wildtype	IDH-mutado
Medible ($\geq 10 \times 10$ mm)	✓	✓
Captante	✓	Enfermedad captante y/o no captante
Número lesiones	Máximo 3	- Solo enfermedad captante o no captante: 3 - Enfermedad captante y no captante: 4 (2 + 2)

CONTROLES

Criterios de respuesta / progresión:

Opciones:

- **Respuesta completa (RC):** desaparición de todas las lesiones medibles y no medibles.
 - **Respuesta parcial (RP):** $\downarrow \geq 50\%$ en 2D (65% en 3D) respecto a la RMb
 - Pseudorespuesta (PsR)
 - **Respuesta minor (Rm):** $\downarrow$ 25-50% de la EnoC 2D (40-65% en 3D) + estabilidad EC
 - ***Solo en gliomas IDH-mutado*
 - **Enfermedad estable (EE):** no cumple criterios de RP ni PE
 - **Progresión de la enfermedad (PE):** $\uparrow \geq 25\%$ en 2D (40% en 3D) respecto a la RMb o la mejor respuesta
 - Pseudoprogresión (PsP)
-

Respuesta completa:

RM de comparación: basal (RMb)

Respuesta completa	IDH- <i>wildtype</i>	IDH-mutado
Enfermedad medible	Desaparición	Desaparición
Enfermedad NO medible	Desaparición	Desaparición
Nuevas lesiones	No	No
Persistencia temporal	≥ 4 semanas	≥ 4 semanas

Respuesta parcial:

RM de comparación: basal (RMb)

Criterios de Respuesta Parcial			IDH- <i>wildtype</i>	IDH-mutado
Enfermedad medible	Lesiones diana	Enfermedad captante	Reducción	Reducción
		Enfermedad NO captante	No aplica	Reducción
	Lesiones NO diana	Enfermedad captante	Estable o reducción	Estable o reducción
		Enfermedad NO captante	No aplica	Estable o reducción
Enfermedad NO medible		Enfermedad captante	Estable o reducción	Estable o reducción
		Enfermedad NO captante	No aplica	Estable o reducción
Nuevas lesiones			No	No
Persistencia temporal			≥ 4 semanas	≥ 4 semanas

*Reducción: 2D ≥ 50% // 3D ≥ 65%

Respuesta minor:

RM de comparación: basal (RMb)

Respuesta minor			IDH- <i>wildtype</i>	IDH-mutado
Enfermedad medible	Lesiones diana	Enfermedad captante	No aplica	Estable
		Enfermedad NO captante	No aplica	Reducción
	Lesiones NO diana	Enfermedad captante	No aplica	Estable
		Enfermedad NO captante	No aplica	Estable o reducción
Enfermedad NO medible		Enfermedad captante	No aplica	Estable
		Enfermedad NO captante	No aplica	Estable o reducción
Nuevas lesiones			No aplica	No
Persistencia temporal			No aplica	≥ 4 semanas

*SOLO para enfermedad **NO** captante → No aplicable en IDH-*wildtype*

Enfermedad estable:

RM de comparación: basal (RMb)

Enfermedad estable			IDH- <i>wildtype</i>	IDH-mutado
Enfermedad medible	Lesiones diana	Enfermedad captante	Estable	Estable
		Enfermedad NO captante	No aplica	Estable
	Lesiones NO diana	Enfermedad captante	Estable o reducción	Estable o reducción
		Enfermedad NO captante	No aplica	Estable o reducción
Enfermedad NO medible		Enfermedad captante	Estable o reducción	Estable o reducción
		Enfermedad NO captante	No aplica	Estable o reducción
Nuevas lesiones			No	No
Persistencia temporal			≥ 4 semanas	≥ 4 semanas

***Estable:** no cumple criterios de RC, RP, Rm ni PE

NOTA: La mejor respuesta tumoral en resección completa es enfermedad estable

Progresión de enfermedad:

RM de comparación: RMb o mejor respuesta

Progresión de enfermedad			RM confirmatoria	IDH- <i>wildtype</i>	IDH-mutado
Enfermedad medible	Lesiones diana	Enfermedad captante		Aumento	Aumento
			<12 sem post-RT	Si	Si
			>12 sem post-RT	No necesaria	Opcional
		Enfermedad NO captante		No aplica	Aumento
	Lesiones NO diana	Enfermedad captante		Aumento	Aumento
				No aplica	Aumento
				No aplica	Aumento
Enfermedad NO medible		Enfermedad captante		Si	Si
		Enfermedad NO captante		No aplica	Si
Nuevas lesiones				Si	Si
Enfermedad leptomeníngea				Si	Si
Persistencia temporal				≥ 4 semanas	≥ 4 semanas

Lesiones medibles o
diseminación leptomeníngea

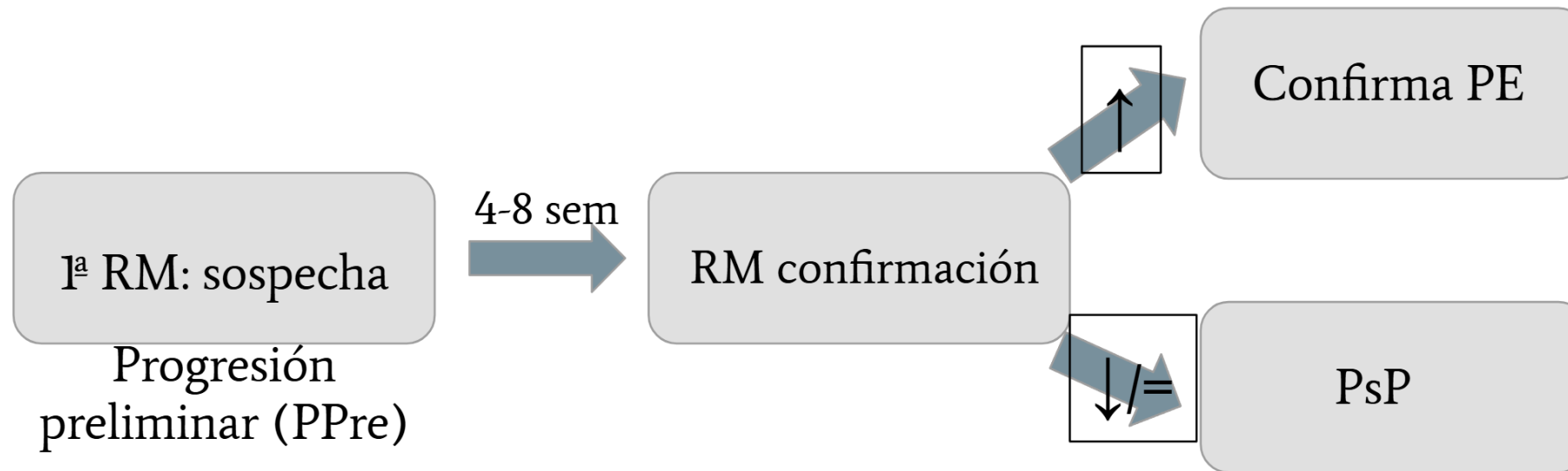
Pseudoprogresión (PsP):

Definición: Aumento de tamaño o aparición de una nueva lesión sin sustrato tumoral.

¿Cuándo debemos pensar en pseudoprogresión?

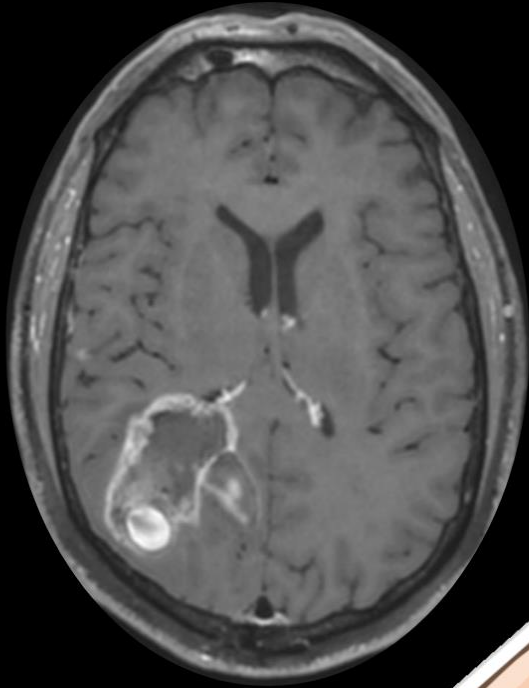
- Tumores tratados con RT
- Aparición de una lesión captante en el área de irradiación → * fuera del área de irradiación: nueva lesión = progresión
- En el periodo de requerimiento de RM de confirmación:
 - En IDH- wildtype: 1ª 12 semanas tras finalizar el tratamiento.
 - En IDH-mutado: 1ª 12 semanas y opcional después → el riesgo de PsP se extiende más en el tiempo.

PSEUDOPROGRESIÓN (PsP): manejo

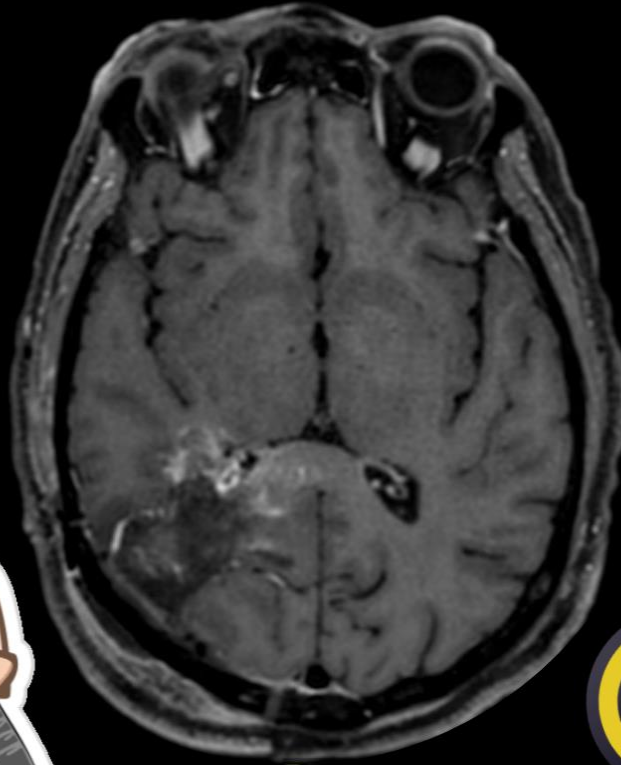


PSEUDOPROGRESIÓN (PsP):

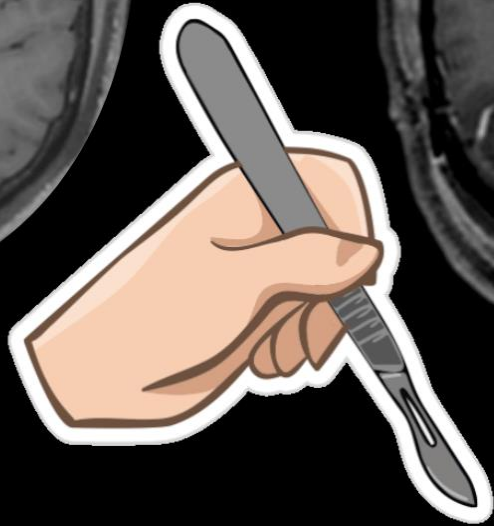
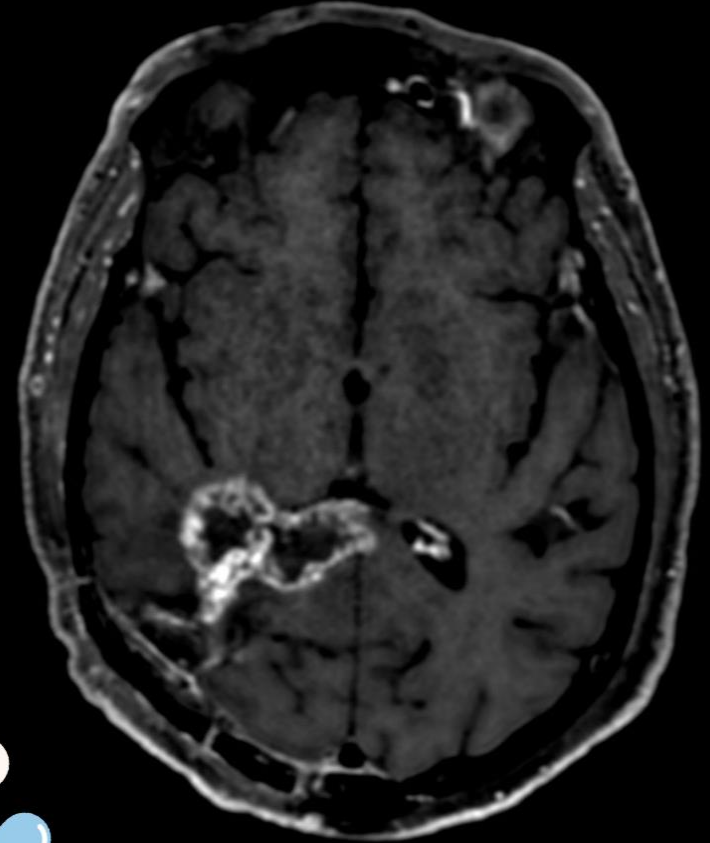
Diagnóstico: 22/09/23:



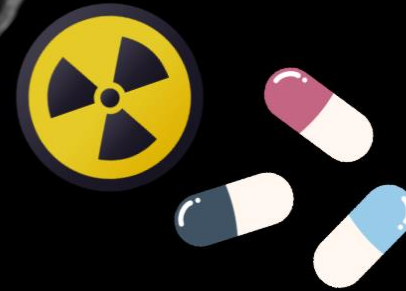
Post-quirúrgica (+48h): 09/10/23



Post-RT (+5 semanas): RM basal



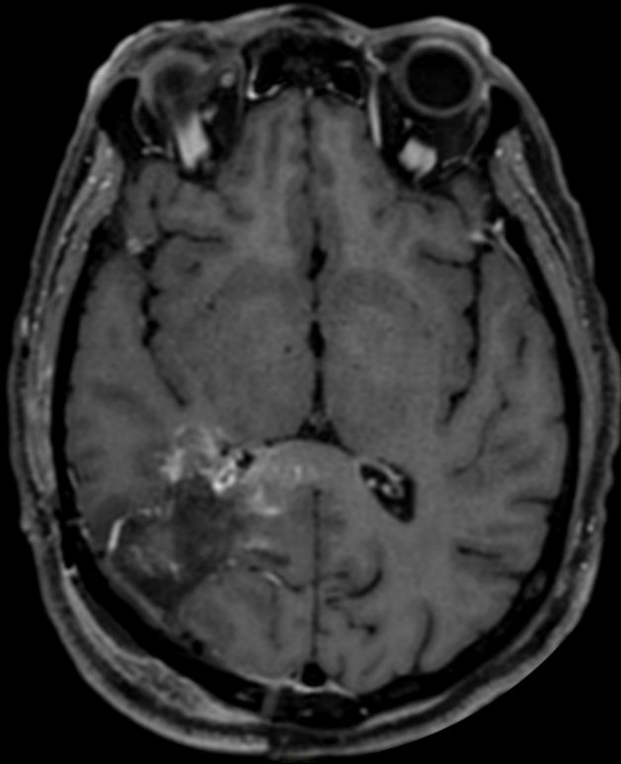
Cirugía: 06/10/23



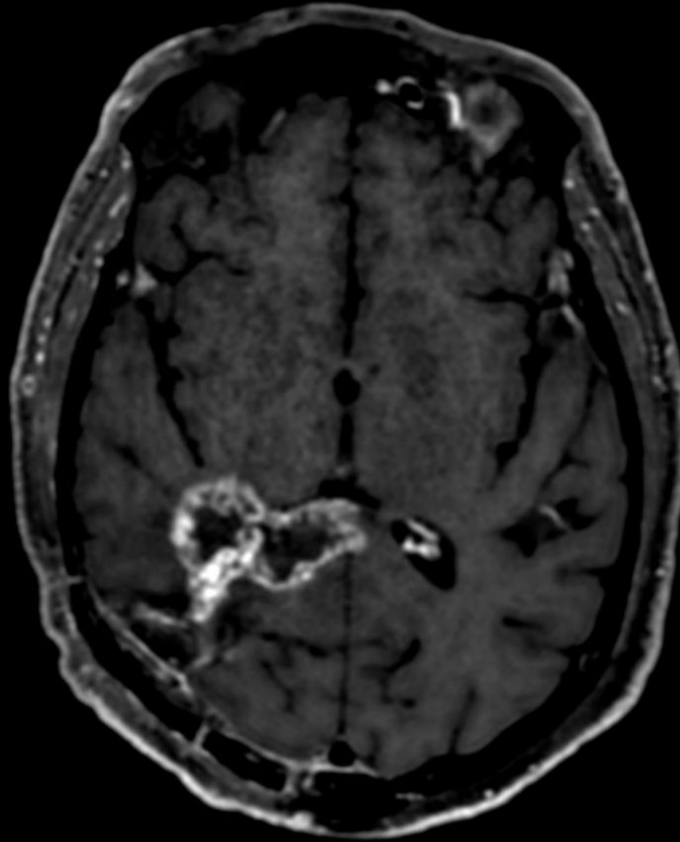
Quimio-radioterapia
adyuvante: fin 14/12/23

PSEUDOPROGRESIÓN (PsP):

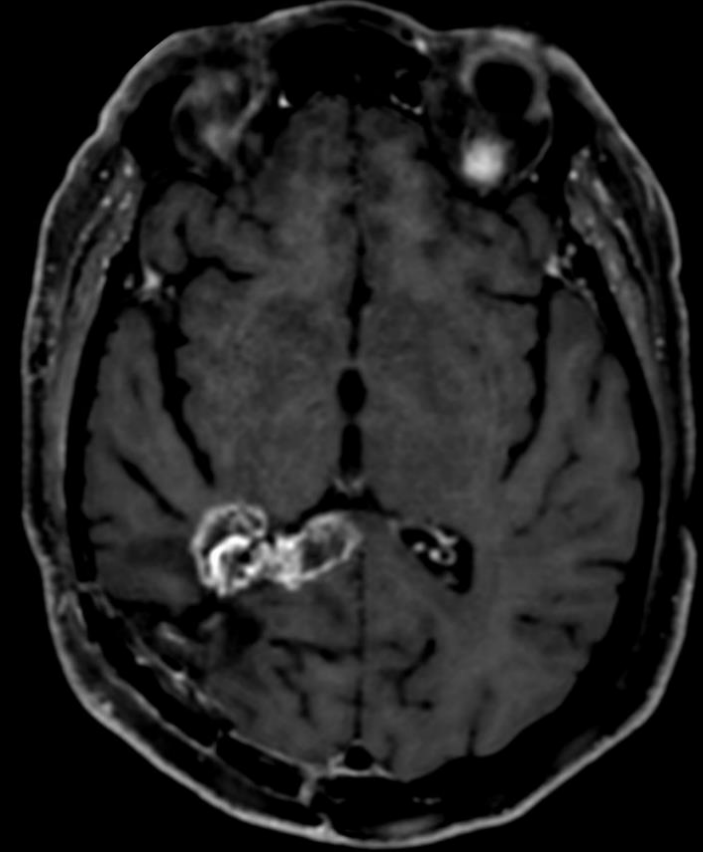
Post-quirúrgica (+48h)



Post-RT (+5 semanas): RM basal



Control (+9 sem):



PPre: PE vs PsP



PsP

Pseudorespuesta (PsR):

Definición: Disminución del área de captación sin respuesta tumoral real (estable o incluso progresión) → habitualmente deterioro clínico.

¿Cuándo debemos pensar en pseudorespuesta?

- Glioblastoma a tratamiento con antiangiogénicos (bevacizumab) → desde + 48h a +4 semanas del inicio.
- Hallazgos de imagen:
 - T1 C+: ↓ Captación
 - T2/FLAIR: =/↑ EnoC

Resumen criterios de respuesta/ progresión:

Criterios de respuesta	Enfermedad medible				Enfermedad NO medible		Nuevas lesiones	RM comparación
	Diana		NO diana					
	Captante	NO captante (No en IDH-wildtype)	Captante	No captante (No en IDH-wildtype)	Captante	No captante (No en IDH-wildtype)		
RC	✗		✗		✗		⊘	RM basal
RP	↓		= / ↓		= / ↓		⊘	RM basal
Rm (SOLO IDH-mutado)	=	↓	=	= / ↓	=	= / ↓	⊘	RM basal
EE	=		= / ↓		= / ↓		⊘	RM basal
PE	↑		↑		✓	✓	✓ / Enf leptomeníngea	RM mejor respuesta

Conclusiones:

- Los criterios RANO 2.0 constituyen una forma de estandarizar la compleja evaluación radiológica de la respuesta tumoral en gliomas y conforman un lenguaje común para múltiples especialistas.
-

Bibliografía:

- Pineda Ibarra C, Oleaga Zufiria L, Valduvieto Ruiz I, Pineda Losada E, Pujol Farré T, González Ortiz S. RANO-2.0: actualización en la valoración de la respuesta tumoral en gliomas. Radiología. 2024; <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033833824001000>
 - Ibarra CPP, Ortiz SG, Pujol T, Alvarez YR, Martorell SM, Vilamajor AM, et al. Criterios RANO 2.0: actualización los criterios de respuesta tumoral en gliomas. seram. 2024;1(1). <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/10709>
 - Youssef G, Rahman R, Bay C, Wang W, Lim-Fat MJ, Arnaout O, et al. Evaluation of standard response assessment in Neuro-Oncology, modified response assessment in Neuro-Oncology, and immunotherapy response assessment in Neuro-Oncology in newly diagnosed and recurrent glioblastoma. J Clin Oncol. 2023;41(17):3160–71. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.22.01579>
 - Louis, D. N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D. J., Cree, I. A., Figarella-Branger, D., Hawkins, C., Ng, H. K., Pfister, S. M., Reifenberger, G., Soffietti, R., von Deimling, A., & Ellison, D. W. (2021). The 2021 WHO classification of tumors of the Central Nervous System: A summary. Neuro-Oncology, 23(8), 1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
 - Wen, P. Y., van den Bent, M., Youssef, G., Cloughesy, T. F., Ellingson, B. M., Weller, M., et al. (2023). RANO 2.0: Update to the Response Assessment in Neuro-Oncology criteria for high- and low-grade gliomas in adults. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 41(33), 5187–5199. <https://doi.org/10.1200/jco.23.01059>
-