

RANO, más que ficción

RANO, more than fiction

► Nicolás Useche¹⁻³, Sonia Bermúdez¹⁻³, Andrés Felipe Cardona³⁻⁵, Enrique Jiménez^{2,3,6}, Fernando Hakim^{2,3,6}, Germán Peña^{2,3,6}, Juan Armando Mejía^{2,3,6}, Gerardo Aristizábal², Carlos Emilio Restrepo^{2,6}, Carlos Bartels^{2,6}, Andrés Quintero^{2,6}, Hernán Carranza^{4,5}, Jorge Miguel Otero^{4,5}, Carlos Vargas^{4,5}, León Darío Ortiz⁷

¹ Departamento de Imágenes Diagnósticas, Sección Neurorradiología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

² Departamento de Neurocirugía, Universidad El Bosque (Bogotá, Colombia).

³ Unidad Funcional Neurooncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁴ Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁵ Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC); investigador asociado ONCOLGroup.

⁶ Departamento de Neurocirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁷ Departamento de Oncología, Sección Neurooncología, Instituto de Cancerología, Clínica Las Américas (Medellín, Colombia).

Abstract

Recently, the Neuro-oncology Working Group, Response assessment in neuro-oncology (RANO) introduced new response criteria for gliomas and its clinical implication. Establishing this working-progress platform and its first report, represent an important step forward in the accurate assessment of response to therapy in patients with malignant gliomas, not only in clinical trials but also in daily practice. Anti-angiogenic therapy and other new treatment modalities have increased the incidence and our awareness of novel imaging phenomena, such as pseudoprogression and pseudoresponse not only within clinical trials, but also in clinical practice. The new RANO criteria include imaging findings and also clinical parameters, such as steroid medication and neurological symptoms into account. Neuroradiologists, oncologists and neuro-oncologists must know the criteria, apply them to standardized findings communication and gain experience in order to correctly use these information. Further research is needed to allow the inclusion of new imaging techniques, such as perfusion, diffusion-weighted imaging, spectroscopy, and volumetric measurements, which will be probably incorporated in the near future.

Key words: Response criteria, response assessment, radiographic response, McDonald criteria, RANO criteria, high-grade glioma.

Resumen

Recientemente, el Grupo de Trabajo en Neurooncología RANO (Response assessment in neuro-oncology) introdujo los criterios para la evaluación de la respuesta de los tumores gliales y su implicación clínica. La creación de esta plataforma y de su primer informe representa un importante paso para precisar la evolución del tratamiento en pacientes con gliomas de alto grado, no solo en el escenario de los ensayos clínicos, sino también en la práctica rutinaria. La terapia antiangiogénica y otras nuevas modalidades de tratamiento han aumentado la incidencia de fenómenos imaginológicos como la pseudoprogresión y la pseudorespuesta. Igualmente, los nuevos criterios de la RANO toman en cuenta parámetros clínicos como el uso de esteroides y la presencia de síntomas neurológicos. Es importante que los neurorradiólogos, oncólogos y neurooncólogos conozcan estos criterios y adquieran experiencia en su aplicación correcta. Por otra parte, es necesaria más investigación que permita incluir nuevas técnicas de imagen, como la perfusión, difusión y espectroscopia, en el futuro próximo.

Palabras clave: Criterios de respuesta, evaluación de respuesta, respuesta radiológica, Criterios de McDonald, Criterios RANO, glioma de alto grado.

Introducción

La respuesta se define como el efecto que se pretende conseguir después de instaurada una acción; en el ámbito de la oncología, es importante medirla luego de las intervenciones, usando la imagen como marcador para mantener o suspender el tratamiento, con el fin de evitar toxicidades y gastos innecesarios. Desde el año 2000, se incluyeron los criterios RECIST (*Response evaluation criteria in solid tumors*) para objetivar el comportamiento biológico de diversas neoplasias¹.

Recientemente, se actualizaron a la versión 1.1, que incluyó parámetros de resonancia magnética (RM) y tomografía con emisión de positrones (PET, por su sigla en inglés) como modalidades aceptadas para evaluar la respuesta². Sin embargo, y dada la complejidad de los tumores del sistema nervioso central, en particular los gliales de alto grado, Levin y colaboradores propusieron en 1977 una serie de parámetros para evaluar por tomografía axial computarizada (TAC): el tamaño tumoral, su característica central y el realce con el

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Andrés Felipe Cardona, MD, MSc, PhD. Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

Dirección: Calle 119 N° 7-75. **Teléfono:** +571 603 0303 ext. 5227. **Correos electrónicos:** a_cardonaz@yahoo.com, andres.cardona@FSFB.org.co

Fecha de recepción: 5 de febrero del 2013. **Fecha de aprobación:** 4 de marzo del 2013.

medio de contraste, y su relación con el estado clínico del paciente para definir la respuesta a la teleterapia^{3,4}.

Posteriormente, McDonald publicó una escala, hasta hace poco vigente, diseñada para graduar la evolución de estas neoplasias en los experimentos clínicos. Estos criterios (tabla 1) se basaron en la evaluación bidimensional, incluyendo el componente que realza en el tumor (producto de los diámetros perpendiculares máximos)⁵. De igual forma, contemplaron el requerimiento base de esteroides y el estado neurológico de los pacientes; no obstante, una de las limitaciones más significativas para valorar la respuesta de los gliomas de alto grado fue que su uso se planteó inicialmente para la TAC y se extrapoló sin confirmación a la RM. Además, han entrado en desuso al aplicar nuevas intervenciones terapéuticas que modifican las características imagiológicas del tumor.

Dado que los gliomas constituyen el 25% de los tumores del sistema nervioso central (SNC), con una incidencia creciente en Australia, Canadá, Finlandia y los Estados Unidos, en el 2010, se propuso la generación de una nueva escala lograda a partir del trabajo conjunto de múltiples especialidades relacionadas con la neurooncología⁶. Dicho esfuerzo se extendió inicialmente a las neoplasias de mayor gradación, el 70% de los casos⁷. Después, el esfuerzo se amplió a los gliomas de bajo grado y para incluir una terminología homogénea con el fin de describir los cambios neuroquirúrgicos⁸. A continuación, se realiza una descripción detallada de los criterios propuestos por el grupo RANO (*Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group*)⁹.

Tabla 1. Criterios de McDonald

Respuesta	Criterio
Respuesta completa	Requiere cumplir todas las condiciones siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Desaparición total de todas las lesiones que realcen con el medio de contraste, sean medibles o no, durante cuatro semanas o más. • No aparición de nuevas lesiones. • No requerimiento de tratamiento con esteroides. • Estabilidad clínica.
Respuesta parcial	Requiere cumplir todas las condiciones siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Reducción \geq 50% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos de todas las lesiones que realcen, durante cuatro semanas o más. • No hay aparición de nuevas lesiones. • Requerimiento de dosis menores o estables de esteroides. • Estabilidad o mejoría clínica.
Enfermedad estable	Requiere cumplir todas las condiciones siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • No cumplir los criterios de respuesta completa, respuesta parcial o progresión. • Estabilidad o mejoría clínica.
Progresión	Requiere cumplir al menos una de las siguientes condiciones: <ul style="list-style-type: none"> • Aumento \geq 25% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de las lesiones que realcen con el medio de contraste. • Aparición de alguna nueva lesión. • Deterioro clínico.

Formato utilizado para la búsqueda de información

La información consignada en la presente revisión fue extraída a partir de búsquedas de la literatura médica practicadas en las bases de datos Medline, Embase y Biosis, desde 1966, 1974 y 1994, respectivamente, hasta el 1° de enero del 2013, usando la plataforma Ovid (Ovid Technologies, Inc., US). Se diseñó una estrategia adicional para la base de datos Lilacs y se recopilaron las referencias más representativas presentadas durante los últimos cinco años en los congresos de la Society of Neuro-Oncology (SNO; www.soc-neuro-onc.org), de la European Association of Neuro-Oncology (EANO; www.eano.eu) y de la Red Latinoamericana de Neuro-Oncología (RedLANO; www.redlano.org). También se contemplaron algunos datos obtenidos de la plataforma Google.

Consideraciones técnicas

Para el seguimiento de los pacientes con tumores cerebrales, se ha recomendado emplear la misma técnica de imagen en todos los momentos temporales, sin modificar, en lo posible, los equipos. Las medidas se deben llevar a cabo en el plano axial, especificando un tamaño mínimo medible para reducir las variaciones en las lesiones más pequeñas. De forma similar a los criterios RECIST, el tamaño mínimo debe ser mayor o igual a dos veces el grosor del corte. Con un protocolo habitual de RM potenciada en T1 con un espesor de corte de 5 mm, el diámetro mínimo sería de 10 mm; sin embargo, si se utilizan 3 mm de espesor de corte sin intervalo entre ellos, se puede mantener un diámetro mínimo de 10 mm. Así mismo, debe obtenerse una secuencia axial potenciada en T2 o FLAIR T2 (Fluid attenuation inversion recovery), siguiendo la misma orientación para poder ser comparada con la secuencia potenciada en T1. En general, para lograr una adecuada comparación de las imágenes con similar resolución de contraste se sugiere que la dosis del medio sea homogénea y normalizada (el paciente debe recibir siempre la misma dosis e igual compuesto de gadolinio). Las secuencias tras la administración del medio de contraste deben adquirirse en un tiempo unificado, empezando cinco minutos después de la inyección; otras secuencias no afectadas por el medio de contraste (difusión) pueden adquirirse después de la administración de este para optimizar el tiempo en máquina y normalizar el intervalo pos inyección del medio.

Criterios de McDonald

Las mayores limitaciones de los criterios propuestos por McDonald incluyen la dificultad para medir formas irregulares, abigarradas o heterogéneas y mal delimitadas. En este sentido, se ha identificado una gran variabilidad interobservador, que puede alcanzar hasta el 26% cuando se determina el diámetro versus el perímetro del tumor¹⁰.

Por otra parte, no se especificaron cómo valorar los tumores multicéntricos ni los realces con el medio de contraste que aparecen alrededor de las cavidades posquirúrgicas. De hecho, en muchas ocasiones, se incluía la cavidad quística en la medición de las lesiones sin considerar si existía o no crecimiento tumoral hacia el interior de la misma¹¹⁻¹⁴. La mayor limitación encontrada en los Criterios de McDonald es que el realce con el medio de contraste puede modificarse por mecanismos ajenos al crecimiento tumoral, incluyendo la dosis base de esteroides, la cantidad y el tipo del medio de contraste administrado, la técnica utilizada para realizar la neuroimagen, los cambios inducidos por la quimiorradiación, la epilepsia, la existencia de inflamación posquirúrgica y el uso de antiangiogénicos.

De forma regular, un incremento significativo (al menos del 25%) en el tamaño de la lesión que realza con el medio de contraste fue considerada como progresión del tumor, lo que se tradujo en el cambio del tratamiento instaurado; sin embargo, el realce con el medio de contraste es inespecífico y refleja el paso del material a través del daño establecido en la barrera hematoencefálica^{15,16}.

Cambios imaginológicos después de la cirugía

Los Criterios de McDonald no consideraron la aparición de realce con el medio de contraste de origen distinto a la progresión tumoral, entre otros, los inducidos por la cirugía. Entre las 48 y 72 horas posteriores a la resección quirúrgica, es frecuente detectar realce con el medio de contraste alrededor de la cavidad^{28,29}. En la actualidad, se sugiere optimizar el estudio posquirúrgico para determinar el grado de resección realizando una RM basal (entre las 24 y 72 horas después del acto quirúrgico); dicho estudio, presenta una sensibilidad y especificidad del 91 y 100% respectivamente, para la detección de lesiones residuales lineales y nodulares, lo que se traduce en un valor predictivo positivo y negativo

del 100 y 93%, respectivamente³⁰. Actualmente, también es importante efectuar un estudio de difusión por RM que permita determinar si existen áreas isquémicas relacionadas con la cirugía que en estudios posteriores podrían realzar con el medio de contraste, y que, de otra manera, se confundirían con recaídas tumorales. Otra fuente de cambios en la secuencia de imágenes no causados por crecimiento tumoral son los tratamientos intracavitarios, entre los que cabe destacar la colocación de carmustina (gliadel), la administración local de inmunotoxinas u otras terapias biológicas, y la braquiterapia intersticial. En estos casos, la secuencia de perfusión por RM con administración de medio de contraste puede ser útil, puesto que la progresión tumoral tiene aumento en la perfusión y los cambios postratamiento no. Recientemente, Ulmer y colaboradores encontraron que el gliadel cambia su apariencia hipointensa inicial en el T1 hacia un área hipointensa con un borde hiperintenso (antes de un mes después de la cirugía); en T2 la carmustina cambia de hipo a isointensa y hay restricción a la difusión alrededor de la superficie del injerto en el borde de la cavidad de la resección que puede verse tan temprano como en el primer día, observándose alrededor de la totalidad de los implantes en el primer mes y pudiendo permanecer al menos por un año. Se confunden con relativa facilidad con abscesos y hacen que sea difícil diferenciar residuo tumoral de cambios postquirúrgicos habituales^{31,32}.

Efectos de la radioterapia (pseudoprogresión)

En los gliomas de alto grado, hasta en el 48% se presenta un aumento significativo en el realce con el medio de contraste de la lesión en la primera RM realizada al completar la fase de quimiorradiación; dicho hallazgo se asocia con una mínima actividad tumoral en presencia de cambios inflamatorios con incremento en la permeabilidad vascular secundario a la irradiación¹⁷. Esta alteración se denomina en la actualidad como pseudoprogresión (PsP) y está claramente asociada a la metilación del promotor de la MGMT (90% de los casos), a la proporción de expresión del MIB1 (KI67) y a la mutación IDH1^{18,19}. En nuestro entorno, la frecuencia de presentación de la PsP alcanza el 20%²⁰ y, al igual que en otras latitudes, representa un enorme reto diagnóstico, debido a la dificultad que implica diferenciarla de la progresión tumoral. En el momento, reconocemos

que la cuarta parte de los pacientes con PsP pueden presentar nuevos síntomas que requieren estrategias dinámicas para el diagnóstico y tratamiento²¹⁻²³ (figura 1).

Recientemente, Young y colaboradores describieron la utilidad de la perfusión, incluyendo la cuantificación del volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV), la altura relativa del pico de perfusión (RPH) y el porcentaje de recuperación de la señal (PSR); en conjunto, la PsP demostró un menor rCBV ($p = 0,009$) y RPH ($p = 0,001$), con un aumento del PSR ($p = 0,039$)²⁴. En contraste, el mismo grupo determinó que el realce subependimario en la primera evaluación imaginológica posquirúrgica fue un hallazgo útil para predecir la progresión real de la enfermedad, con una sensibilidad del 38%,

especificidad del 93% y valor predictivo negativo del 41%²⁵. Siguiendo la misma línea, Kong encontró que una tasa para el rCBV mayor o igual a 1,47 presenta una sensibilidad del 81,5% y una especificidad del 77,8% para el diagnóstico²⁶ (figura 2). Adicionalmente, Geer y colaboradores encontraron que la adición de la perfusión al estudio de resonancia convencional puede resultar en cambios en el manejo del paciente hasta en 8,5% de los casos y mejoría en la confianza para tomar decisiones de manejo hasta en el 57,6% de los casos.

En el pasado, los Criterios de McDonald no incluían la PsP y se limitaron a considerar el tamaño del área del realce, motivo que limita la evaluación de eficacia de

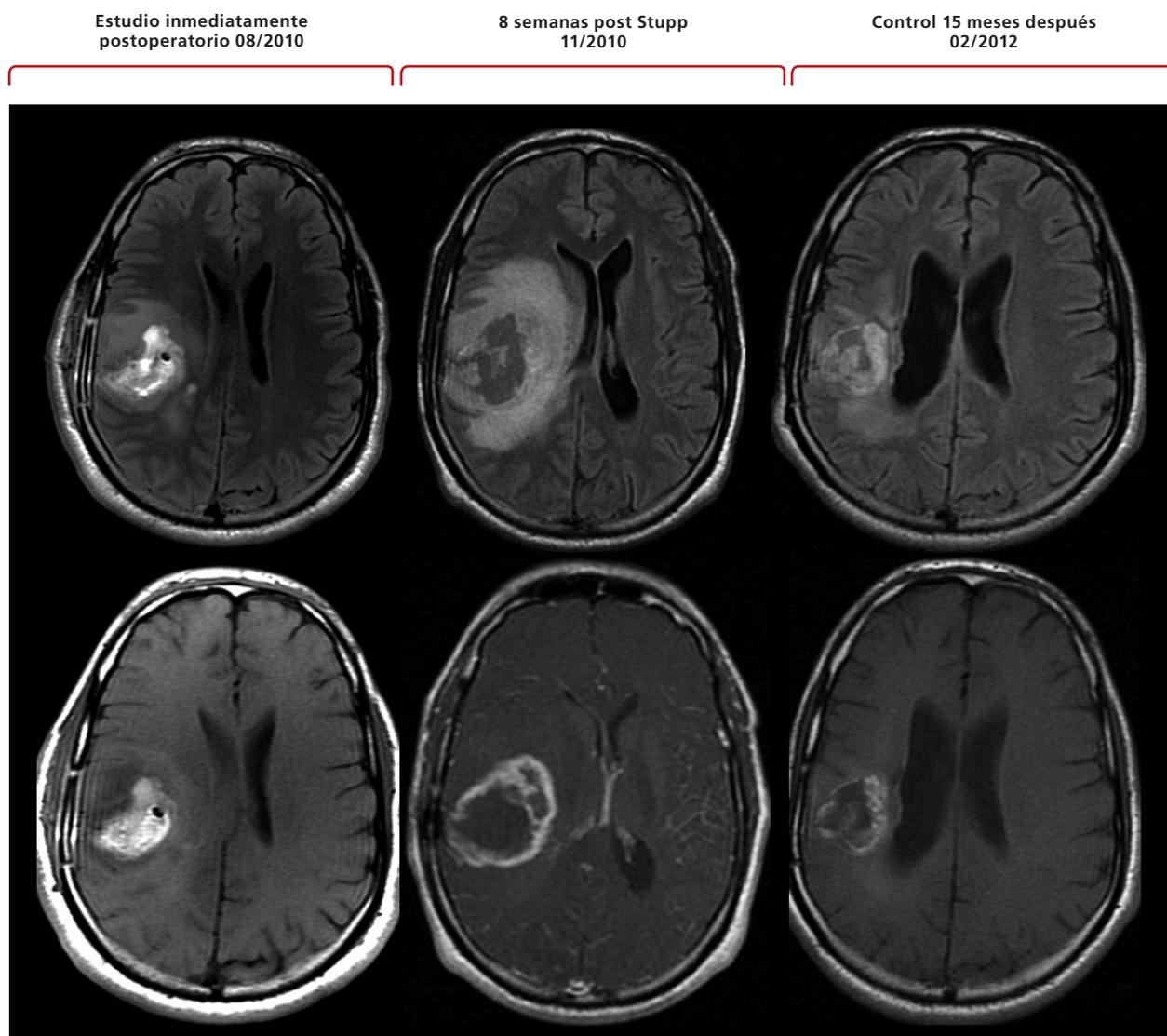


Figura 1. Hombre de 38 años con GB primario pMGMT (+) / IDH1R132H (-) / Pérdida parcial de 1p. Citoreducción óptima (08/2010), seguida de la plataforma Stupp (09/2010) y de bevacizumab por pseudoprogresión sintomática (04.2011). Las imágenes corresponden a secuencias FLAIR (arriba), T1 simple posoperatoria y T1 con contraste en las fechas arriba anotadas, demostrando cambios posquirúrgicos con sangre en el lecho quirúrgico (izquierda); luego aumento en el realce y área de alta señal perilesional (centro) indicando pseudoprogresión seguida de disminución tanto en el realce como en el área de prolongación del T2 (derecha) sin signos de recidiva tumoral.

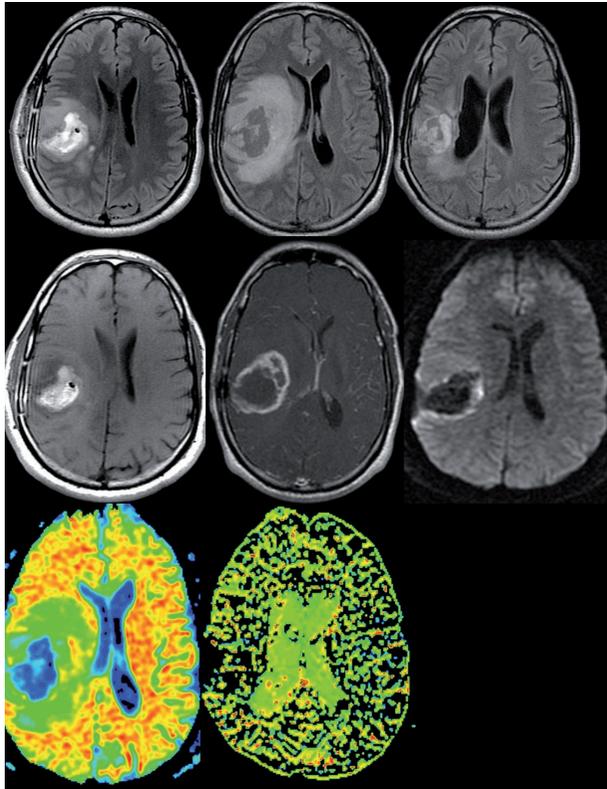


Figura 2. Imágenes del paciente mostrado en la figura 1; la imagen inferior a la derecha demuestra secuencia de difusión 24 horas postresección, evidenciando áreas de contusión posquirúrgica. Las imágenes de perfusión de los controles correspondientes (abajo centro e izquierda) muestran cómo a pesar del aumento en el realce (imágenes centrales) no hay incremento en la perfusión, y como en el control persiste baja la señal lo que refleja ausencia de recidiva tumoral.

los nuevos modelos terapéuticos, incluyendo el bevacizumab. Hace poco, se presentaron los resultados del estudio AVAglio, que consideró el uso temprano del bevacizumab en la plataforma de manejo convencional para los gliomas de alto grado. Este experimento forzará la adopción de medidas imaginológicas, incluyendo la incorporación del componente de alteración de la señal perilesional en secuencias T2/FLAIR, la evaluación cualitativa de las lesiones que realzan con contraste con formas irregulares y los cambios inducidos después de la reconstitución de la barrera hematoencefálica²⁷.

Pseudorespuesta y cambios inducidos por los antiangiogénicos

Dos experimentos clínicos fase II no controlados fueron la base para la aprobación del bevacizumab en el manejo del glioblastoma (GB) recurrente en los Estados Unidos en mayo del 2009; en este país, la tasa de respuesta objetiva, la supervivencia libre de progresión (SLP) a seis meses y la proporción de sujetos vivos a un año sirvieron como medida de los desenlaces

secundarios de eficacia³³. En conjunto, los compuestos dirigidos contra el factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGF) y su receptor (VEGFR), denominados antiangiogénicos permiten la normalización de la vasculatura por medio de la inhibición de la proliferación patológica de las células endoteliales inmaduras que modifican el nicho vascular tumoral³⁴. Los antiangiogénicos disminuyen el realce con el medio de contraste y el edema, incluso 1 a 2 días después del inicio de la intervención. El resultado de este efecto en las imágenes se denomina pseudorespuesta (figura 3), Esta pseudorespuesta radiológica que oscila entre el 25 y 60%³⁵⁻³⁷, no representa un incremento en la supervivencia global (SG).

Diversos estudios preclínicos han indicado que la terapia antiangiogénica incrementa la tendencia del tumor a invadir por vías diferentes a los vasos sanguíneos anómalos, usando vasos sanguíneos maduros o por la vaina de los axones, mecanismo denominado *coopción*, evento que genera cambios que semejan el fenotipo de la gliomatosis^{38,39}. Por otra parte, también se han descrito alteraciones como la multifocalidad y la diseminación subependimaria. Todos estos hallazgos imaginológicos suelen ser más evidentes en las secuencias con información T2 y FLAIR donde es difícil

Antes Bevacizumab **Después Bevacizumab**
Arriba secuencias T1 con contraste y abajo secuencias de difusión

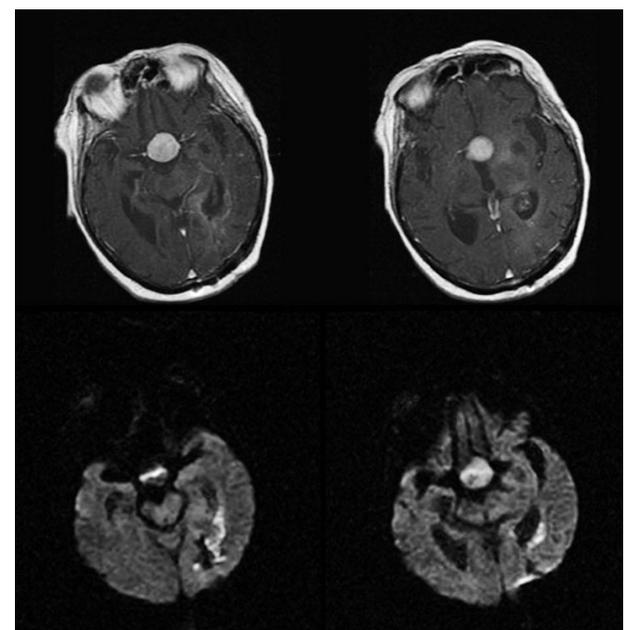


Figura 3. Paciente con antecedente de adenoma hipofisario con glioma periventricular temporooccipital izquierdo antes y después del inicio de bevacizumab. Se demuestra disminución en el realce con el medio de contraste por el efecto antiangiogénico (pseudorespuesta) con persistencia de áreas de restricción de la difusión.

determinar la extensión del componente tumoral que no realza, especialmente cuando existe además edema peritumoral.

Hace poco, Wick y colaboradores describieron una técnica basada en MRIcro *software* para determinar el patrón de progresión en los pacientes expuestos a bevacizumab. El estudio incluyó 44 pacientes con enfermedad recurrente, en los que se encontró respuesta global para la segunda línea de intervención en el 32 y 7% entre quienes recibieron bevacizumab y fueron controles, respectivamente ($p = 0,7$)^{40,41}. De modo similar, la SLP fue de 6,2 meses para los tratados con bevacizumab versus 4,9 meses para el resto. La comparación del tipo de progresión no encontró diferencias entre los grupos (20,5 y 22,7% para los tratados con bevacizumab y sin el antiangiogénico, respectivamente) para el compromiso difuso o a distancia. Estas alteraciones se encontraron en el 22% (bevacizumab) y 18% (no bevacizumab) de las imágenes T1 contrastadas (T1C), y en el 25 y 18% en las imágenes FLAIR ($p > 0,05$). En contraposición con lo descrito previamente, hubo una alta correlación entre los cambios en las imágenes T1C y FLAIR al momento de la progresión, y el riesgo de recurrencia inusual al momento de la falla al bevacizumab no fue diferente entre quienes recibieron y no tuvieron el monoclonal⁴¹.

Los datos de Wick y colaboradores desmienten el hecho de que el bevacizumab y otros antiangiogénicos permitan la transformación del GB a un fenotipo proangiogénico y migratorio, que podría resultar

posteriormente en una mayor morbilidad. Dicha información está sustentada en una breve serie de pacientes. En contra se encuentran los hallazgos de Gruber, que documentó una tasa de afectación difusa superior al 50% en los pacientes con GB que se expusieron a radioterapia, temozolamida y al antiangiogénico en concomitancia⁴².

Los Criterios de McDonald presentan una clara dificultad para interpretar el realce con el medio de contraste cuando se utilizan antiangiogénicos, lo que hace especialmente importante la evaluación del área que no realza en secuencias potenciadas en T2 y FLAIR. A medida que ha crecido la experiencia con los antiangiogénicos, se han ido exponiendo casos en los que se documenta una reducción del área que realza con el medio de contraste con aumento del tamaño de la zona de alta señal en las secuencias con información T2, que sugiere infiltración tumoral; sin embargo, es fundamental considerar que los cambios en estas secuencias con información T2 también pueden ser atribuibles a edema, isquemia, efectos tempranos y tardíos por la radioterapia, por crisis epilépticas repetitivas y por desmielinización^{43,44}.

Criterios de la RANO

Debido a las limitaciones descritas para los Criterios de McDonald y por la proliferación de experimentos clínicos en tumores cerebrales, se llevó a cabo un esfuerzo multinacional para crear unos criterios normalizados de respuesta en neurooncología^{6,45}.

Definiciones

En general, los Criterios RANO definen que las lesiones específicas deben evaluarse de forma seriada, comparando el área que realza con el medio de contraste y el área infiltrativa sin realce, ésta última manifestada como zonas de alta señal en secuencias con información T2 y FLAIR. Al igual que en los Criterios de McDonald, se utiliza el producto de dos diámetros perpendiculares para determinar el tamaño de las lesiones que realzan (figura 4). Se define como enfermedad medible aquella en la que es posible determinar por TAC o RM (siendo preferible la última) los diámetros máximos perpendiculares entre sí, de al menos una lesión que mida 10 mm y que sea visible en dos o más cortes axiales de 5 mm. Se selecciona el diámetro mayor y, para la segunda medida, se traza la línea perpendicular a la anterior

Tabla 2. Criterios para determinar la primera progresión después de la quimiorradiación

Momento de la primera progresión	Criterios de progresión
Antes de las 12 semanas tras completar la fase de quimiorradioterapia	<ul style="list-style-type: none"> Solo se puede diagnosticar una progresión por neuroimagen si aparece una nueva lesión que capta contraste fuera del campo de irradiación (fuera de la región del 80% de la isodosis). Se admite como progresión si existe confirmación histológica de esta después de una resección o una biopsia.
Después de las 12 semanas tras completar la fase de quimiorradioterapia	<ul style="list-style-type: none"> Aparición de una nueva lesión que capta contraste fuera del campo de irradiación con cualquier dosis de esteroides. Aumento $\geq 25\%$ en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de las lesiones captantes respecto a la primera RM posquimiorradioterapia o respecto a las RM subsiguientes donde se hubiese detectado el diámetro mínimo de las lesiones. Para cumplir este criterio, las dosis de esteroides deben estar estables o en ascenso. La presencia de deterioro clínico, no atribuible a la medicación concurrente o a comorbilidad, es suficiente para diagnosticar una progresión de la enfermedad al tratamiento actual, aunque no es suficiente para incluir al paciente en ensayos clínicos a la recurrencia. Para los pacientes que han recibido tratamiento antiangiogénico, un aumento de las lesiones no captantes en T2/FLAIR se considera como progresión. El incremento en T2/FLAIR debe ocurrir con el paciente tomando dosis estables o ascendentes de corticosteroides comparado con la situación del estudio basal o del estudio con la mejor respuesta. El aumento en el área de T2/FLAIR no debe estar causado por comorbilidad, como cambios posradioterapia, desmielinización, isquemia, infecciones, crisis, cambios posquirúrgicos u otros.

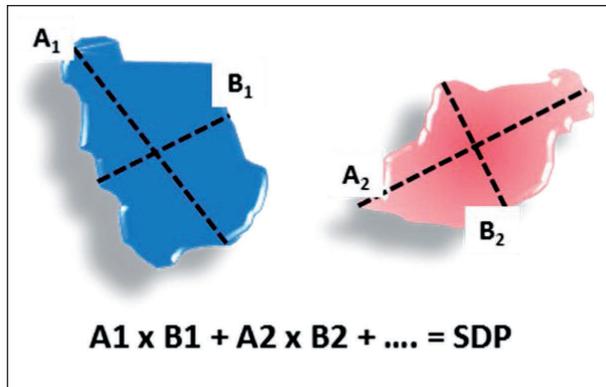


Figura 4. Lesiones blanco (cálculo de los productos de los diámetros máximos y su sumatoria para obtener un valor único: SDP).

en el punto de mayor área. En la RM, el tamaño de la lesión medible debe ser dos veces mayor que el grosor del corte, y, cuando una lesión surge alrededor de un quiste o una cavidad quirúrgica, se considera como no medible, excepto si existe un componente nodular de al menos 10 mm de diámetro. El quiste o la cavidad no deben incluirse nunca en la medición, y las lesiones no medibles se definen como aquellas en las que solo se puede calcular una dimensión (realces lineales con el contraste o el realce fino alrededor de una cavidad) o cuando se encuentran áreas mal delimitadas o nódulos inferiores a 10 mm.

En los pacientes sin enfermedad medible (aquellos en los que se logró resección completa), no es posible evaluar la mejor respuesta y se definirá como un estado estable. Las lesiones satélites a menos de un centímetro del componente tumoral principal y que estén dentro de un mismo territorio deben ser consideradas como una sola lesión midiendo la totalidad. Si existen múltiples lesiones medibles, deben evaluarse al menos las dos mayores, y la cuantificación de la enfermedad consistirá en la suma de los productos de los diámetros máximos perpendiculares de cada lesión. En conjunto, el número máximo de lesiones por medir son cinco para cada caso, incluyendo las de mayor tamaño, aunque existan limitaciones para precisar sus diámetros.

En los pacientes con enfermedad recurrente después de algún tratamiento previo y en presencia de varias lesiones medibles, se deberán evaluar aquellas que hayan aumentado de tamaño en las últimas secuencias imaginológicas; el resto de las lesiones será informado, pero no se considerará parte de las lesiones blanco. En cualquier caso, cuando exista un crecimiento significativo de las lesiones que no se consideran parte del

blanco de medida, se deberá informar una progresión tumoral, aunque las demás no hayan cambiado.

Existen dificultades para delimitar el volumen que se va a tratar con la radioterapia, sin embargo, el método sugerido es la RM, utilizando la secuencia T1 posoperatoria, ya que el uso de las secuencias T2 suele estar distorsionado por el edema adyacente, por la presencia de gliosis o infartos previos. Es importante considerar que el volumen por irradiar incluye 2 cm alrededor del margen más externo del realce con el medio de contraste^{6,46,47}.

Criterios para determinar la primera progresión después de la quimiorradiación

Debido a la dificultad para diferenciar la progresión de los cambios inducidos por la radioterapia, los Criterios RANO recomendaron no evaluar los pacientes de los experimentos clínicos que contemplen el uso de intervenciones de segunda línea sin que hayan transcurrido 12 semanas desde el final de la teleterapia en presencia de una recaída dentro del campo de radiación. Si existe un estudio histopatológico que confirme la progresión, se podrá tratar al paciente sin ninguna limitación. En los casos en los que hayan pasado más de 12 semanas, el riesgo de cambios por radioterapia es menor y las consideraciones son distintas; en general, se aceptó como progresión la aparición de nuevos realces con el medio de contraste fuera del área de irradiación, el empeoramiento clínico y el incremento del 25% en la suma de los diámetros perpendiculares máximos de la lesión blanco, en presencia de dosis de soporte de esteroide estable o creciente. En los casos en los que se estén utilizando antiangiogénicos, un aumento en el área que no realza pero que es de alta señal en secuencias con información T2/FLAIR también se considera progresión de la enfermedad si es posible descartar que sea por isquemia, radioterapia, crisis epilépticas, infección o gliosis. Los cambios en las secuencias T2/FLAIR para diagnóstico de progresión tumoral deben incluir efecto de masa, infiltración del ribete cortical y localización fuera del campo de irradiación^{6,27,48} (tabla 2).

Criterios de respuesta imaginológica

La respuesta imaginológica debe evaluarse comparando las medidas basales del tumor con el evolutivo. La tabla 3 enumera los criterios considerados por la

Tabla 3. Resumen de los criterios de la RANO

Criterio	RC	RP	EE	P
Lesiones que realzan en T1	No hay	↓ ≥ 50%	↓ < 50% pero ↑ < 25%	↑ ≥ 25%
Lesiones en T2/FLAIR	Estables o ↓	Estables o ↓	Estables o ↓	↑
Lesiones nuevas	No hay	No hay	No hay	Están presentes
Esteroides	No	Estables o ↓	Estables o ↓	No aplicable
Situación clínica	Estable o ↑	Estable o ↑	Estable o ↑	↑
Condiciones para la respuesta	Todas	Todas	Todas	Al menos una

RANO para valorar la respuesta en tumores cerebrales; si los cambios fueran equívocos, se sugiere continuar con el tratamiento realizando una evaluación cercana (repetir el examen cuatro semanas después). Si los estudios sucesivos demuestran que existe un aumento de la enfermedad, la fecha de la progresión será la del primer examen en el que se encontró empeoramiento. Como se dijo previamente, la evaluación de la respuesta luego del tratamiento con antiangiogénicos que afectan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica es especialmente compleja, escenario en el cual suele ser necesario hacer una RM de confirmación.

La respuesta completa requiere que se cumplan las siguientes condiciones: a) desaparición de todas las lesiones que realzan con el contraste, tanto las medibles como las no medibles, durante al menos cuatro semanas; b) ausencia de nuevas lesiones; c) ausencia de soporte con esteroides (excepto como terapia sustitutiva por disfunción suprarrenal); y d) estabilidad o mejoría de las lesiones sin realce en las secuencias T2/FLAIR^{6,49,50}. Respecto de este último apartado, Radbruch y colaboradores valoraron 777 RM de seguimiento en 144 pacientes con GB, encontrando que el 62% de los casos muestran cambios a favor de progresión en el T2 y que el 31,5% de las secuencias T1 consideradas como estables progresan en la siguiente evaluación imaginológica. Dicho análisis no fue capaz de hallar ninguna correlación entre el bevacizumab y la progresión medida en la secuencia con información T2⁵¹.

Por otra parte, la respuesta parcial requiere una reducción mayor o igual al 50% en la suma de los productos de los diámetros máximos de todas las lesiones captantes medibles respecto del estudio basal (mantenida por cuatro semanas). También es necesario que no haya: a) progresión de las lesiones no medibles, b) aparición de nuevas lesiones, c) estabilidad o mejoría de las lesiones sin realce en secuencias T2/FLAIR, d) estabilidad o mejoría clínica y e) dosis de esteroides idénticas o inferiores a las de la evaluación basal. Para

confirmar la respuesta parcial, se sugiere efectuar una nueva RM cuatro semanas después; si esta no se lleva a cabo, la respuesta deberá considerarse como enfermedad estable.

La enfermedad estable se encuentra entre quienes no cumplen los criterios de respuesta completa, parcial o progresión, requiriendo al menos tres condiciones: a) la estabilidad de las lesiones captantes en T2/FLAIR, b) una dosis estable de esteroides y c) estabilidad o mejoría clínica. En el caso en que se haya aumentado la dosis de esteroides por aparición o deterioro de los síntomas, sin empeoramiento en la neuroimagen, se sugiere realizar un seguimiento con RM cada cuatro semanas. Si finalmente se documenta la progresión, la mejor respuesta deberá ser la enfermedad estable hasta la última evaluación donde se modificó la dosis de esteroides.

La progresión inequívoca de la enfermedad precisa: a) aumento mayor o igual al 25% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de las lesiones que realzan con el medio de contraste con dosis de esteroides estables, en comparación con el último estudio en el que se hubiere encontrado un menor tamaño del tumor; b) incremento significativo de las lesiones que no realzan en secuencias con información T2/FLAIR con dosis estables o en aumento de los esteroides; c) aparición de nuevas lesiones; d) crecimiento del tamaño de las lesiones no medibles; y e) deterioro clínico no atribuible a otras causas más que a la progresión tumoral o al descenso de la dosis de esteroides. Para este último estrato, la definición de deterioro clínico se deja a criterio del médico responsable del paciente; no obstante, en presencia de una dosis estable de corticoesteroides y sin comorbilidad concurrente, el deterioro puede considerarse si hay descenso del índice funcional (al menos de 20 puntos en la Escala de Karnofsky o su equivalente según el Eastern Cooperative Oncology Group).

Los pacientes con lesiones que realzan no medibles que han aumentado tamaño y se han convertido en medibles también estarán en progresión de la enfermedad. En todos los casos, la transición desde una lesión no medible a medible puede ocurrir con incrementos relativamente pequeños del volumen tumoral (motivo por el cual se considera necesario calcular si el crecimiento ha sido superior al 25% o mayor a 5 mm en el diámetro máximo). Para las lesiones multifocales, la progresión de la enfermedad se define como un aumento mayor o igual al 25% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones medibles, en comparación con la medida más pequeña del tumor tras el inicio del tratamiento. En este escenario, la respuesta parcial se define como una disminución mayor o igual al 50% respecto de la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones medibles, mantenida al menos por cuatro semanas con dosis estables o decrecientes de esteroides.

Papel de las técnicas avanzadas

La medición tridimensional volumétrica de los tumores cerebrales supone un gran avance en la evaluación de respuesta para los gliomas^{52,53}. Hwang definió la utilidad de la volumetría diferencial empleando secuencias de difusión (pacientes con ADC bajo comparado con la corteza normal). En una cohorte

de pacientes tratados con bevacizumab, Hwang y colaboradores encontraron una mayor SLP entre quienes tuvieron un volumen menor a 2,5 cm³ en regiones con ADC bajo comparado con los que tenían un volumen mayor⁵⁴. Esta técnica podría reducir los sesgos atribuibles a la irregularidad en las formas del tumor disminuyendo la variabilidad interobservador a menos de un 20%. Sin embargo, los criterios de la RANO aún no consideran la inclusión de esta técnica por la ausencia de validación prospectiva que permita su inclusión en la práctica rutinaria. Queda pendiente definir el papel de la espectroscopia y de la perfusión por RM así como del PET y SPECT como exámenes diagnósticos complementarios en el proceso de evaluación diferencial de la pseudoprogresión, radionecrosis y progresión tumoral.

Conclusiones

El tratamiento de los tumores cerebrales ha incluido nuevos agentes que modificaron el patrón estándar de evaluación anatómica. Gracias al avance de las técnicas radiológicas, contamos con nuevas estrategias que permiten valorar objetivamente los cambios en las áreas que captan y no captan el contraste en el tumor, pero queda clara la necesidad de instaurar grupos interdisciplinarios que valoren integralmente el estado clínico paralelo a la respuesta imagenológica del tumor.

Referencias

1. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3):205-16.
2. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.
3. Levin VA, Crafts DC, Norman DM, Hoffer PB, Spire JP, Wilson CB. Criteria for evaluating patients undergoing chemotherapy for malignant brain tumors. *J Neurosurg.* 1977;47(3):329-35.
4. Norman D, Enzmann DR, Levin VA, Wilson CB, Newton TH. Computed tomography in the evaluation of malignant glioma before and after therapy. *Radiology.* 1976;121(1):85-8.
5. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol.* 1990;8(7):1277-80.
6. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010;28(11):1963-72.
7. CBTRUS (2009). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2005. Source: Central Brain Tumor Registry of the United States, Hinsdale, IL. <www.cbtrus.org>.
8. Van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, Taphoorn MJ, Jaecke K, Junck L, et al. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *Lancet Oncol.* 2011;12(6):583-93.
9. Vogelbaum MA, Jost S, Aghi MK, Heimberger AB, Sampson JH, Wen PY, et al. Application of novel response/progression measures for surgically delivered therapies for gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) Working Group. *Neurosurgery.* 2012;70(1):234-43.
10. Sorensen AG, Patel S, Harmath C, Bridges S, Synnott J, Sievers A, et al. Comparison of diameter and perimeter methods for tumor volume calculation. *J Clin Oncol.* 2001;19(2):551-7.
11. Grupo de Trabajo Sociedad Española de Neuroradiología. Criterios de respuesta de los tumores cerebrales (diciembre 2011).

Disponible en: <http://www.senr.org/pdf/section_4/Criterios_respuesta_Neuroon2011.pdf>.

12. Sorensen AG, Batchelor TT, Wen PY, Zhang WT, Jain RK. Response criteria for glioma. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5(11):634-44.
13. Henson JW, Ulmer S, Harris GJ. Brain tumor imaging in clinical trials. *ANJR Am J Neuroradiol*. 2008;29(3):419-24.
14. Van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Wen PY, Macdonald DR, Chang SM. End point assessment in gliomas: novel treatments limit usefulness of classical Macdonald's Criteria. *J Clin Oncol*. 2009;27(18):2905-8.
15. Cairncross JG, Macdonald DR, Pexman JH, Ives FJ. Steroid-induced CT changes in patients with recurrent malignant glioma. *Neurology*. 1988;38(5):724-6.
16. Watling CJ, Lee DH, Macdonald DR, Cairncross JG. Corticosteroid-induced magnetic resonance imaging changes in patients with recurrent malignant glioma. *J Clin Oncol*. 1994;12(9):1886-9.
17. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Pession A, Tallini G, et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2192-7.
18. Pouleau HB, Sadeghi N, Balériaux D, Mélot C, De Witte O, Lefranc F. High levels of cellular proliferation predict pseudoprogression in glioblastoma patients. *Int J Oncol*. 2012;40(4):923-8.
19. Motegi H, Kamoshima Y, Terasaka S, Kobayashi H, Yamaguchi S, Tanino M, et al. IDH1 mutation as a potential novel biomarker for distinguishing pseudoprogression from true progression in patients with glioblastoma treated with temozolomide and radiotherapy. *Brain Tumor Pathol* 2012 Jul 3. [Epub ahead of print].
20. Ortiz LD, Cardona AF, Fadul C, Londoño A, Becerra H, Jiménez-Hakim E, et al. Clinical outcome of concomitant chemoradiotherapy followed by adjuvant temozolomide (TMZ) therapy for high-grade gliomas (HGG) in Colombia (RedLANO registry). *J Clin Oncol*. 2011;29(suppl):abstr 2092.
21. Gunjur A, Lau E, Taouk Y, Ryan G. Early post-treatment pseudoprogression amongst glioblastoma multiforme patients treated with radiotherapy and temozolomide: a retrospective analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2011;55(6):603-10.
22. Singh AD, Easaw JC. Does neurologic deterioration help to differentiate between pseudoprogression and true disease progression in newly diagnosed glioblastoma multiforme? *Curr Oncol*. 2012;19(4):e295-8.
23. Knudsen-Baas KM, Moen G, Fluge Ø, Storstein A. Pseudoprogression in high-grade glioma. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2013;(196):31-7.
24. Young RJ, Gupta A, Shah AD, Graber JJ, Chan TA, Zhang Z, et al. MRI perfusion in determining pseudoprogression in patients with glioblastoma. *Clin Imaging*. 2013;37(1):41-9.
25. Young RJ, Gupta A, Shah AD, Graber JJ, Zhang Z, Shi W, et al. Potential utility of conventional MRI signs in diagnosing pseudoprogression in glioblastoma. *Neurology*. 2011;76(22):1918-24.
26. Kong DS, Kim ST, Kim EH, Lim DH, Kim WS, Suh YL, et al. Diagnostic dilemma of pseudoprogression in the treatment of newly diagnosed glioblastomas: the role of assessing relative cerebral blood flow volume and oxygen-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation status. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(2):382-7.
27. Chinot OL, Macdonald DR, Abrey LE, Zahlmann G, Kerloëguen Y, Cloughesy TF. Response assessment criteria for glioblastoma: practical adaptation and implementation in clinical trials of antiangiogenic therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(5):347.
28. Cairncross JG, Pexman JH, Rathbone MP. Post-surgical contrast enhancement mimicking residual brain tumour. *Can J Neurol Sci* 1985;12(1):75.
29. Nicoletti GF, Barone F, Passanisi M, Mancuso P, Albanese V. Linear contrast enhancement at the operative site on early post-operative CT after removal of brain tumors. *J Neurosurg Sci*. 1994;38(2):131-5.
30. Ekinci G, Akpınar IN, Baltacıoğlu F, Erzen C, Kiliç T, Elmaci I, et al. Early-postoperative magnetic resonance imaging in glial tumors: prediction of tumor regrowth and recurrence. *Eur J Radiol*. 2003;45(2):99-107.
31. Ulmer S, Spalek K, Nabavi A, Schultka S, Mehdorn HM, Kesari S, et al. Temporal changes in magnetic resonance imaging characteristics of Gliadel wafers and of the adjacent brain parenchyma. *Neuro Oncol*. 2012;14(4):482-90.
32. Colen RR, Zinn PO, Hazany S, Do-Dai D, Wu JK, Yao K, et al. Magnetic resonance imaging appearance and changes on intracavitary Gliadel wafer placement: A pilot study. *World J Radiol*. 2011;3(11):266-72.
33. Summary minutes of the Oncologic Drugs Advisory Committee, March 31, 2009. Washington, DC: Center for Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration; 2009.
34. Winkler F, Kozin SV, Tong RT, Chae SS, Booth MF, Garkavtsev I, et al. Kinetics of vascular normalization by VEGFR2 blockade governs brain tumor response to radiation: role of oxygenation, angiopoietin-1, and matrix metalloproteinases. *Cancer Cell*. 2004;6(6):553-63.
35. Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E, Zhang WT, Duda DG, Cohen KS, et al. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell*. 2007;11(1):83-95.
36. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2007;25(30):4722-9.
37. Kamoun WS, Ley CD, Farrar CT, Duyverman AM, Lahdenranta J, Lacorre DA, et al. Edema control by cediranib, a vascular endothelial growth factor receptor-targeted kinase inhibitor, prolongs survival despite persistent brain tumor growth in mice. *J Clin Oncol*. 2009;27(15):2542-52.
38. Norden AD, Drappatz J, Muzikansky A, David K, Gerard M, McNamara MB, et al. An exploratory survival analysis of antiangiogenic therapy for recurrent malignant glioma. *J Neurooncol*. 2009;92(2):149-55.
39. Narayana A, Kelly P, Golfinos J, Parker E, Johnson G, Knopp E, et al. Antiangiogenic therapy using bevacizumab in recurrent high-grade glioma: impact on local control and patient survival. *J Neurosurg*. 2009;110(1):173-80.
40. Wick W, Stupp R, Beule AC, Bromberg J, Wick A, Ernemann U, et al. A novel tool to analyze MRI recurrence patterns in glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2008;10(6):1019-24.
41. Wick A, Dörner N, Schäfer N, Hofer S, Heiland S, Schemmer D, et al. Bevacizumab does not increase the risk of remote relapse in malignant glioma. *Ann Neurol*. 2011;69(3):586-92.

42. Gruber L. Change in pattern of relapse in newly diagnosed high-grade glioma following bevacizumab therapy. ASCO 2010 (abstract 2020).
43. Brandsma D, van den Bent MJ. Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(6):633-8.
44. Hygino da Cruz LC Jr, Rodriguez I, Domingues RC, Gasparetto EL, Sorensen AG. Pseudoprogression and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(11):1978-85.
45. Clarke JL, Ennis MM, Yung WK, Chang SM, Wen PY, Cloughesy TF, et al. Is surgery at progression a prognostic marker for improved 6-month progression-free survival or overall survival for patients with recurrent glioblastoma? *Neuro Oncol*. 2011;13(10):1118-24.
46. Farace P, Giri MG, Melià G, Amelio D, Widesott L, Ricciardi GK, et al. Clinical target volume delineation in glioblastomas: pre-operative versus post-operative/pre-radiotherapy MRI. *Br J Radiol*. 2011;84(999):271-8.
47. Jansen EP, Dewit LG, van Herk M, Bartelink H. Target volumes in radiotherapy for high-grade malignant glioma of the brain. *Radiother Oncol*. 2000;56(2):151-6.
48. Gállego Pérez-Larraya J, Lahutte M, Petrirena G, Reyes-Botero G, González-Aguilar A, Houillier C, et al. Response assessment in recurrent glioblastoma treated with irinotecan-bevacizumab: comparative analysis of the Macdonald, RECIST, RANO, and RECIST + F criteria. *Neuro Oncol*. 2012;14(5):667-73.
49. Clarke JL, Chang SM. Neuroimaging: diagnosis and response assessment in glioblastoma. *Cancer J*. 2012;18(1):26-31.
50. Pichler J, Pachinger C, Pelz M, Kleiser R. MRI assessment of relapsed glioblastoma during treatment with bevacizumab: Volumetric measurement of enhanced and FLAIR lesions for evaluation of response and progression-A pilot study. *Eur J Radiol*. 2013;82(5):e240-5.
51. Radbruch A, Lutz K, Wiestler B, Bäumer P, Heiland S, Wick W, et al. Relevance of T2 signal changes in the assessment of progression of glioblastoma according to the Response Assessment in Neurooncology criteria. *Neuro Oncol*. 2012;14(2):222-9.
52. Gladwish A, Koh ES, Hoisak J, Lockwood G, Millar BA, Mason W, et al. Evaluation of early imaging response criteria in glioblastoma multiforme. *Radiat Oncol*. 2011;6:121.
53. Wang MY, Cheng JL, Han YH, Li YL, Dai JP, Shi DP. Measurement of tumor size in adult glioblastoma: classical cross-sectional criteria on 2D MRI or volumetric criteria on high resolution 3D MRI? *Eur J Radiol*. 2012;81(9):2370-4.
54. Hwang EJ, Cha Y, Lee AL, Yun TJ, Kim TM, Park CK, et al. Early response evaluation for recurrent high grade gliomas treated with bevacizumab: a volumetric analysis using diffusion-weighted imaging. *J Neurooncol*. 2013 Feb 17. [Epub ahead of print].