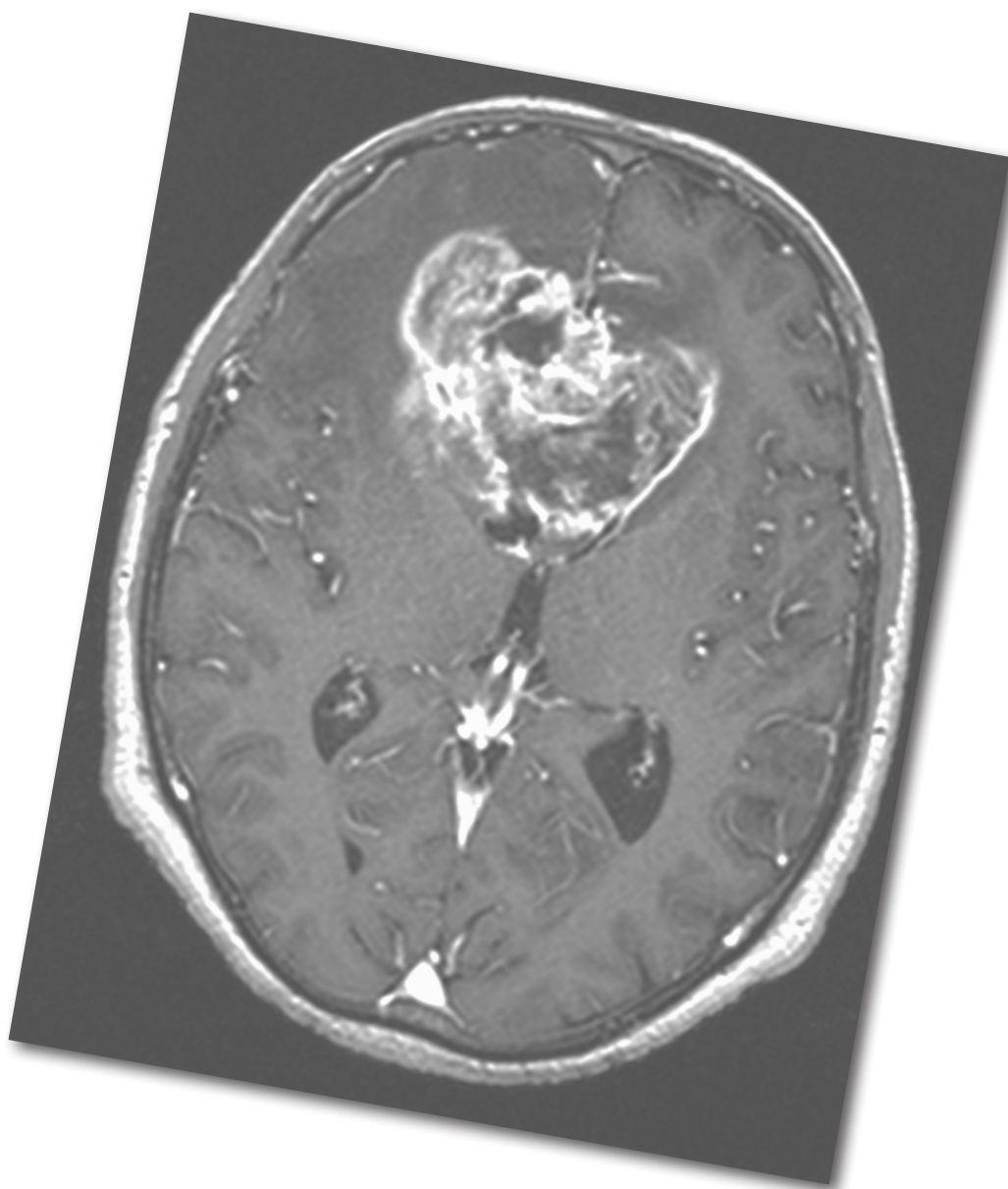
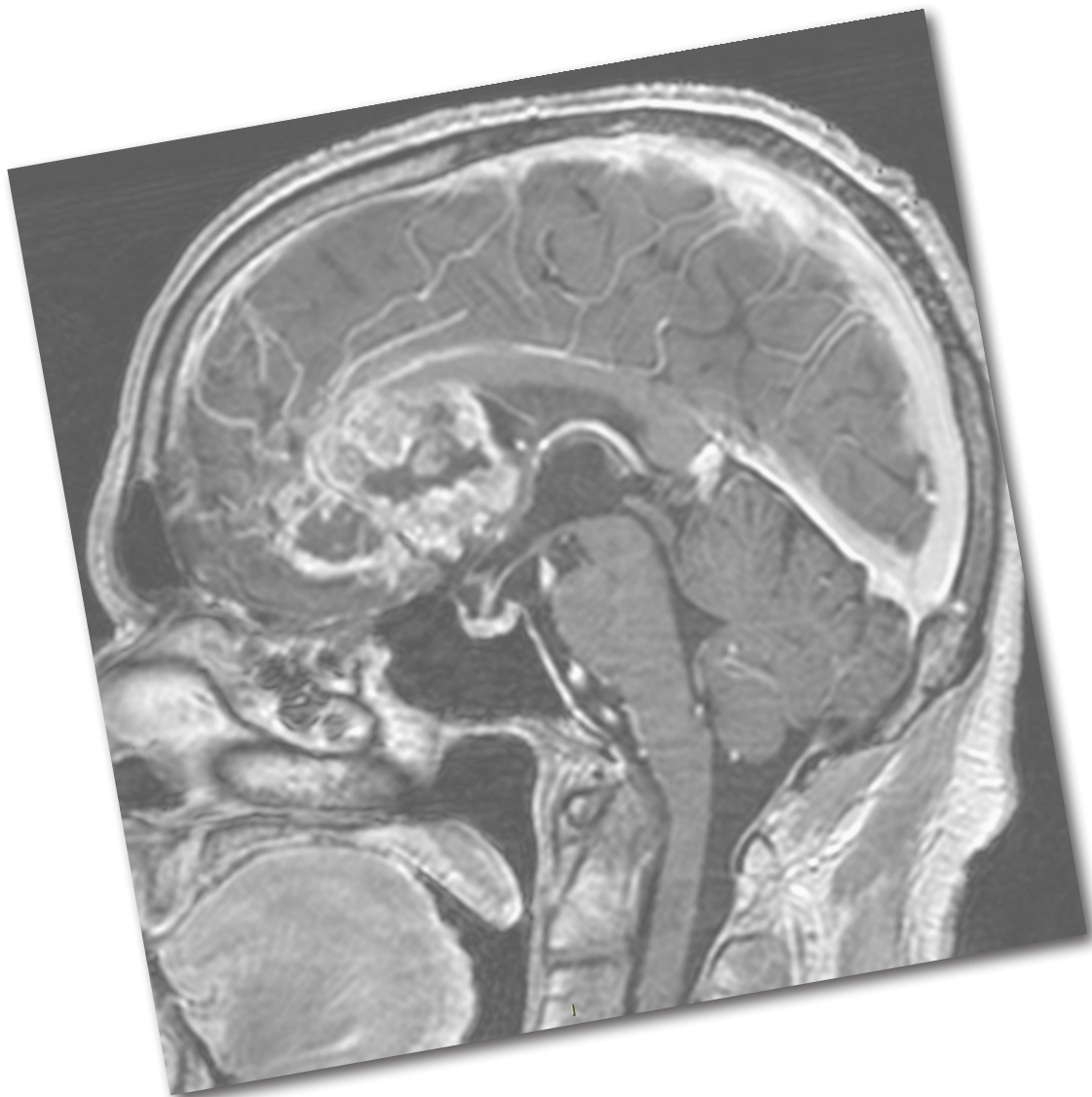




RANO-KRITERIER till hjälp vid bedömning av behandlingseffekt på **HJÄRNTUMÖRER**

Patienter med maligna hjärntumörer behandlas i dag med resektion följt av strålbehandling och kemoterapi. Efter behandlingen kan avbildning av hjärnan med MR vara svårbedömd, eftersom påverkan av själva behandlingen kan vara svår att skilja från tumörrecidiv. RANO-kriterierna från 2010 kombinerar klinisk bedömning av patienten med standardiserad mätning av tumörstorlek på MR-bilder och kan vara till stor hjälp för att optimera behandlingen. Professor **Elna-Marie Larsson**, Institutionen för radiologi, onkologi och strålningsvetenskap vid Uppsala universitet, ger här en översikt över hur RANO-kriterierna kan användas.



En patient med symtom som inger misstanke om hjärntumör undersöks noggrant av en klinisk läkare. I den fortsatta utredningen utförs en radiologisk undersökning med avbildning av hjärnan som, tillsammans med den kliniska informationen i remissen, bedöms av en radiolog. Datortomografi (DT) eller magnetkameraundersökning (MR) kan användas för diagnostiken.

MR är den bästa metoden för detektion och avgränsning av tumörer samt kartläggning av påverkan på viktiga intilliggande strukturer i hjärnan. Denna information behövs för planering av behandlingen, vanligen tumörresektion, ofta följd av strålbehandling och kemo-terapi (beroende på tumörtyp).

I många fall ställs diagnosen initialt med hjälp av DT, som har större tillgänglighet och kortare väntetid än MR. Alla patienter som ska opereras för

hjärntumör undersöks dock med magnetkamera inför operationen.

KONTRASTUPPLADDNING ETT LÄCKAGE

MR-undersökningen utförs före och efter intravenös injektion av gadolinium-baserat kontrastmedel för att avgränsa och karaktärisera tumören bättre. Glioblastoma multiforme (WHO grad IV) är den vanligaste primära maligna hjärntumören hos vuxna. Den uppvisar praktiskt taget alltid kontrastuppladdning. Kontrastuppladdningen orsakas av läckage av kontrastmedel från blodbanan till extracellulärutrymmet på grund av avsaknad av normal blodhjärnbarriär i patologiska tumörkärl.

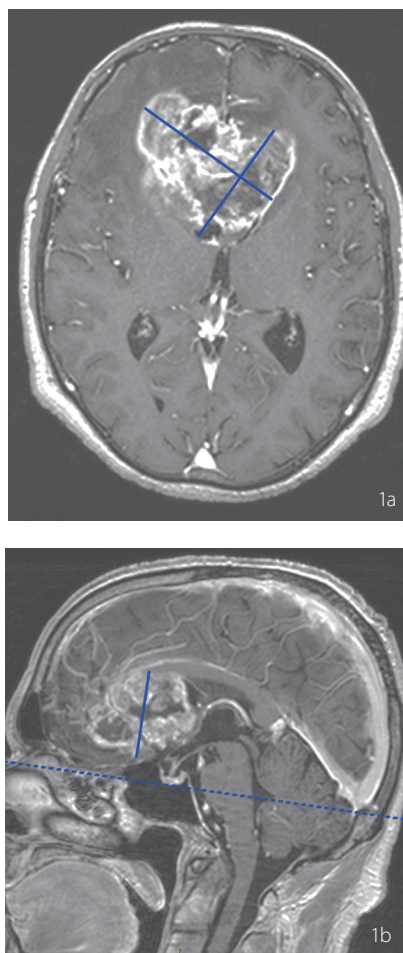
Anaplastiskt astrocytom (WHO grad III) har varierande grad av kontrastuppladdning medan diffust astrocytom (WHO grad II) sällan uppvisar kontrastuppladdning. Oligodendrogliom

grad II och III har varierande grad av kontrastuppladdning. Således är bedömning av kontrastuppladdning till viss hjälp men inte pålitlig för att avgöra tumörens malignitetsgrad. Nya fysiologiska MR-metoder, som diffusions-MR och perfusions-MR, kan bidra till större säkerhet i tumörkaraktistiken, men används hittills endast på större sjukhus.

Hur mäter vi tumören vid diagnos och för att bedöma behandlingsvar?

Vid radiologisk beskrivning av en nyupptäckt tumör anges storleken oftast med mått som inte är standardiserade. Vid behandlingsuppföljning anges storleksförändring ofta enbart som visuellt uppskattad förändring och ibland med måttangivelse. Det finns olika sätt att mäta hjärntumörer på MR-bilder. Man kan mäta i en (längd), två (längd x bredd) eller tre (längd x bredd x höjd) dimensioner (figur 1) alternativt mäta

MÄTNING AV EN TUMÖR MED KONTRASTUPPLADDNING



Figur 1. Patient med glioblastoma multiforme (WHO grad IV). T1-viktade MR-bilder efter intravenös kontrastmedelsinjektion visar oregelbunden kontrastuppladdning. a. Den tvärsnittsbild där kontrastuppladdande tumör är störst används för att mäta tumörens längd (största mått) och bredd (största mått vinkelrätt mot längden). b. Sagittal bild kan användas för att mäta tumörens höjd vinkelrätt mot tvärsnittet.

hela volymen Eftersom tumörer ofta har oregelbunden form är valet av linjära mått ganska subjektivt. Volymmätning är mer objektiv men tidskrävande om den ska göras manuellt, eftersom man då måste rita in tumörens kontur på varje snitt.

Halvautomatiska metoder för mätning av tumörvolym har huvudsakligen använts för forskning men börjar bli tillgängliga i kliniska radiologiska digitala system. De har dock hittills använts i mycket begränsad omfattning i klinisk radiologisk vardag.

TVÄRSNITTSDIAMETRAR MÄTS

I kliniska läkemedelsprövningar krävs korrekta och reproducerbara metoder för mätning av tumörstorlek för att objektivet kunna bedöma behandlingens effekt. För detta ändamål publicerades MacDonald-kriterierna 1990¹. Dessa kriterier utvecklades ursprungligen för DT och har senare tillämpats även på MR-undersökningar. Största tvärsnittsdiаметer på kontrastuppladdande tumörkomponent och största diameter vinkelrätt mot denna på samma bild mäts (figur 1a) och kombineras med information om pågående steroidbehandling och klinisk neurologisk status.

Produkten av de två uppmätta diametrarna beräknas och mätresultat från multipla lesioner adderas. Kriterierna definierar komplett respons, partiell respons, stabil sjukdom och progress. Relativt stor förändring av måtten krävs för att uppnå kriterierna för respons och progress.

Macdonaldkriterierna har använts i många kliniska prövningar för behandling av glioblastom, men har flera begränsningar. Framförallt är de svåra att använda efter introduktion av ny behandling med angiogeneshämmande medel. Dessutom har MR-tekniken utvecklats avsevärt sedan 1990 med möjlighet att bedöma tumörstorlek på ett mer sofistikerat sätt än att mäta två diametrar på kontrastuppladdande komponent.

Eftersom kontrastuppladdning i en hjärntumör är en specifik följd av blod-hjärnbarriär-läckage kan den påverkas av flera faktorer, som inte är relaterade till tumörprogress eller tumörregress. Behandling med steroider eller angiogeneshämmande medel kan minska kontrastuppladdningen relativt kraftigt medan inflammatorisk reaktion på operation eller strålbehandling kan ge ökad kontrastuppladdning.

Man kan också se kontrastuppladdning under några veckor efter ischemi. Mer uttalad kontrastuppladdning ses vid magnetfältstyrkan 3T än 1,5T vid samma kontrastmedelsdos och ändring av MR-sekvensparametrar kan också påverka graden av kontrastuppladdning. Detta försvårar förstas bedömningen av ändrad storlek på kontrastuppladdande lesion eller nytillkommen kontrastuppladdning. Dessutom kan icke-kontrast-

uppladdande tumörkomponenter öka i storlek utan att detta påverkar Macdonaldkriterierna.

Eftersom felaktiga bedömningskriterier dels kan påverka patientens behandling och dels kan leda till felaktiga slutsatser om behandlingseffekt i kliniska prövningar, introducerades

Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO)-kriterierna 2010².

RANO-KRITERIERNA BREDARE

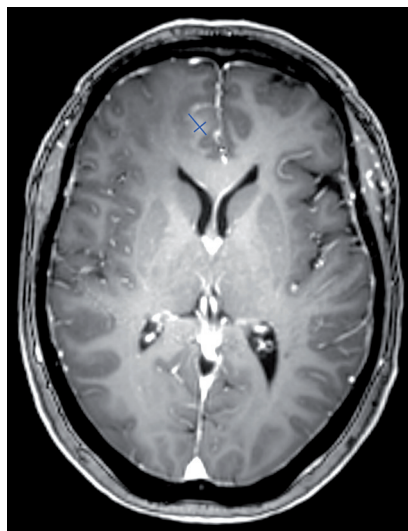
RANO-kriterierna tar hänsyn till både kontrastuppladdande och icke-kontrastuppladdande tumörkomponenter. Kontrastuppladdande tumörkomponent mäts på T1-viktad kontrastmedelsförstärkt bild på samma sätt som beskrivits ovan för Macdonaldkriterierna (figur 2a). Dessutom mäts icke-kontrastuppladdande tumör med hög signalintensitet på T2-viktad eller FLAIR-sekvens (fluid attenuated inversion recovery) på motsvarande sätt (figur 2b).

Det kan vara svårt att skilja tumör från ödem eller postterapeutiska förändringar på T2/FLAIR-bilder (figur 2b). Det är viktigt att alltid jämföra med tidigare MR-undersökningar för att underlätta bedömningen. Man har inte närmare definierat kriterier för mätning av tumören på T2/FLAIR-bilder, varför man rimligen försöker mäta längd och bredd på samma sätt som för kontrastuppladdande tumör. Dessa mått används i kriterierna endast för att kunna ange om tumören är oförändrad, större eller mindre (till skillnad från måtten på T1-viktad bild som används för beräkning av diameterprodukt).

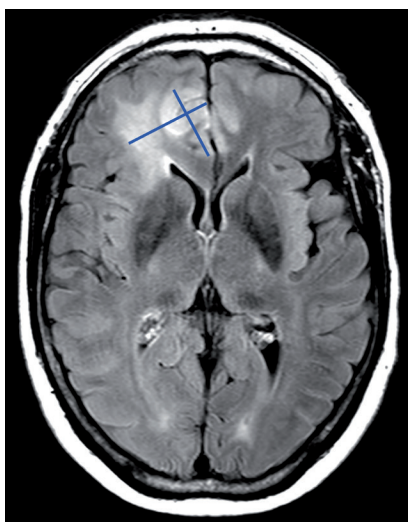
Man har till skillnad från Macdonaldkriterierna också definierat "mätbara lesioner" som välvgränsade och med minst två vinkelräta diametrar uppgående till 10 millimeter vid 5 millimeters snitt-tjocklek och synliga på två eller flera sådana snitt. Lesioner runt en cista eller resektionskavitet ska ha en tydlig komponent med större diameter än 10 millimeter för att vara mätbar.

Eftersom reaktiv kontrastuppladdning ofta tillkommer i kanten av en postoperativ resektionskavitet 48–72 timmar postoperativt, rekommenderas en MR-undersökning inom 48 timmar postoperativt (absolut inte senare än 72 timmar). Denna undersökning används som utgångsläge för att undvika att re-

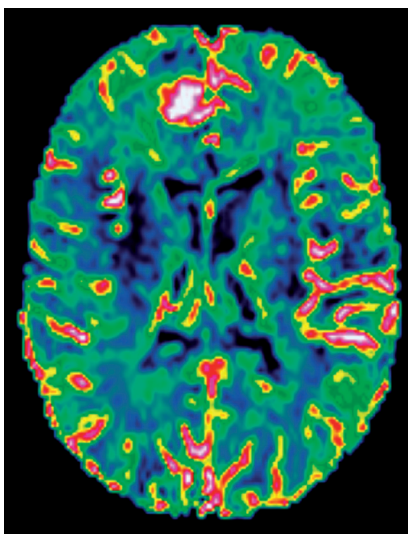
MÄTNING AV EN TUMÖR MED OLIKA STORLEK PÅ KONTRASTUPPLADDANDE OCH ICKE-KONTRASTUPPLADDANDE DEL



Figur 2. Patient med anaplastiskt astrocytom (WHO grad III). Den lilla kontrastuppladdande delen representerar malign omvandling inuti en mer låggradig större tumör.



a. T1-viktad MR-bild efter intravenös kontrastmedelsinjektion visar den lilla uppladdande komponentens största tvärsnitt, där längd och bredd mäts.



b. Tumörens icke kontrastuppladdande del inkluderas i mätningen av längd och bredd på FLAIR-bild. Denna mätning är svårare, eftersom tumörens avgränsning inte är tydlig. En del av signalförändringarna (vitt på bilden) har ett mer ödemliknande utseende, men har inkluderats i mätningen eftersom de fanns redan på en tidigare MR-undersökning (då fanns ännu inte någon kontrastuppladdning) och därför med all sannolikhet representerar tumörväxt.

c. Perfusions-MR visar relativ cerebral blodvolym (vitt och rött är högsta blodvolym). Motsvarande den kontrastuppladdande tumörkomponenten ses kraftigt ökad blodvolym, vilket talar för malign tumör. Perfusions-MR är här tydligare än den T1-viktade bilden (a) och var därför till stor hjälp för att ställa diagnosen malign omvandling, vilket ledde till beslut att reseccera tumören.

aktiv postoperativ kontrastuppladdning misstolkas som kvarvarande tumör², vilket har stor betydelse i den fortsatta uppföljningen av tumören. Den radiologiska uppföljningen bör helst utföras med samma MR-scanner, åtminstone helst vid samma magnetfältstyrka, och med samma MR-sekvensparametrar. RANO-kriterierna tar även hänsyn till steroidbehandling och klinisk status. De sammanfattade kriterierna ses i tabell 1.

Pseudoprogess Standardbehandling av glioblastoma multiforme efter neurokirurgisk resektion innefattar strålbehandling med samtidig temozolamidbehandling. Efter cirka 4 veckors uppehåll ges sex cykler (å 4 veckor) med kemoterapi med temozolamid. Hos upp till 20–30 procent av de behandlade patienterna ses ökad kontrastuppladdning i tumörområdet (inom strålfältet) 4–12 veckor efter avslutad strålbehandling och denna uppladdning avtar sedan under fortsatt kemoterapi³. Detta är således ingen progress utan en reaktion på strålbehandlingen och kallas därför pseudoprogess.

Detta är svårt att värdera vid mätning av kontrastuppladdande tumör. Därför rekommenderar RANO-kriterierna att man endast kan ange progressiv sjukdom inom de första 12 veckorna efter avslutad strålbehandling om tumörprogress ses utanför strålfältet eller om fyndet är verifierat med histopatologisk undersökning².

Pseudoregress Angiogeneshämmande medel kan ge avsevärd minskning av kontrastuppladdningen i en tumör redan 1–2 dagar efter en enda behandling. Detta kallas pseudoregress, eftersom det är en normalisering av blodhjärnbarriären snarare än en reduktion av tumörstorleken³. Här ser man på FLAIR-bilder oförändrad eller ökad icke-kontrastuppladdande tumör, varför RANO-kriterierna kan vara mer rättvisande än Macdonaldkriterierna.

VID LÅGGRADIGA GLIOM

2011 publicerades RANO-kriterier för låggradiga gliom (WHO grad II), som ju ofta saknar kontrastuppladdning. Kriterierna baserades därför på mätning av tumören på MR med T2-viktade eller FLAIR-sekvenser⁴. Vid komplett respons ses ingen kvarvarande tumör, vid partiell respons är diameterprodukten redu-

SAMMANFATTNING AV RANO-KRITERIER FÖR HÖGMALIGNA GLIOM

KRITERIER	Komplett respons	Partiell respons	Stabil sjukdom	Progress
MR: T1 med kontrast-medel	Ingen kvarvarande tumör	≥50% minskning av diameterprodukt	<50% minskning men <25% ökning av diameterprodukt	≥25% ökning av diameterprodukt
MR: T2/FLAIR	Oförändrad eller mindre tumör	Oförändrad eller mindre tumör	Oförändrad eller mindre tumör	Större tumör
MR: ny lesion	Nej	Nej	Nej	Ja
Steroidbehandling	Nej	Oförändrad eller minskad	Oförändrad eller minskad	Inkluderas inte i bedömningen
Klinisk status	Oförändrat eller bättre	Oförändrat eller bättre	Oförändrat eller bättre	Sämre
Krav för respons eller progress	Alla	Alla	Alla	Ett av ovanstående

Tabell 1. Sammanfattning av RANO-kriterier för högmaligna gliom (2. Wen et al)

cerad med minst 50 procent under minst fyra veckor, vid "minor response" har diameterprodukten reducerats med 25–50 procent, vid stabil sjukdom är diameterprodukten väsentligen oförändrad (+/- 25 procent) och vid progressiv sjukdom ses nya lesioner eller ökad kontrastuppladdning eller minst 25 procent ökad diameterprodukt. Man tar även hänsyn till steroidbehandling och klinisk neurologisk status.

EFTER KIRURGISK BEHANDLING

2012 publicerades rekommendationer för användning av RANO-kriterierna efter kirurgisk behandling³. Där betonade man återigen vikten av en tidig postoperativ MR-undersökning, helst inom 48 timmar. Diffusionsviktade MR-bilder bör användas för att påvisa postoperativ ischemi, som senare kan resultera i icke-tumörsakad kontrastuppladdning.

Bedömning av resektionsgrad av låggradiga gliom bör ske först 12 veckor postoperativt för att inte misstolka reaktivt ödem som kvarvarande tumör. Vid alla tumörgrader bör man bedöma såväl kontrastuppladdande som icke-kontrastuppladdande tumörkomponenter när resektionsgraden fastställs. Volumetriska metoder bör användas när de blir mer etablerade. Man föreslår också en mer adekvat terminologi för bedömning av resektionsgrad.

Hur kan vi förbättra bedömningen av gliom i klinisk radiologisk vardag?

RANO-kriterierna för höggradiga och låggradiga gliom borde användas inte bara i kliniska prövningar utan även i klinisk radiologisk rutinverksamhet för en mer objektiv bedömning av behandlingseffekt. Därmed får klinikern information som kan användas för att optimera behandlingen för varje enskild patient.

Radiologen bör mäta längd och bredd på kontrastuppladdande tumör på största tvärsnitt enligt ovan och dessutom längd och bredd på icke-kontrastuppladdande tumör på motsvarande sätt. Tumörens höjdmått ingår inte i RANO-kriterierna men kan vara bra att ange som ett komplement för att ge klinikern en bättre helhetsbild av tumören.

Det är önskvärt att använda en standardiserad mätning och bedömning av tumörer i olika delar av landet så att patienter på olika sjukhus kan behandlas baserat på samma kriterier. Detta har stor betydelse för beslut om byte av behandling vid misstänkt tumörprogress. Inom en nära framtid kommer volymbestämning av tumörerna och fysiologiska MR-metoder, som diffusions-MR, perfusions-MR (figur 2c) och i vissa fall MR-spektroskopi, att användas mer rutinmässigt och bidra till större diagnostisk säkerhet och inte minst säkrare bedömning av behandlingsresultat.

REFERENSER

1. 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.
2. 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.
3. Lutz K, Radbruch A, Wiestler B, Baumer P, Wick W, Bendszus M: Neuroradiological response criteria for high-grade gliomas. *Clin Neuroradiol* 2011;21:199-205.
4. van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, Taphoorn MJ, Jaeckle K, Junck L, Armstrong T, Choucair A, Waldman AD, Gorlia T, Chamberlain M, Baumert BG, Vogelbaum MA, Macdonald DR, Reardon DA, Wen PY, Chang SM, Jacobs AH: Response assessment in neuro-oncology (a report of the rano group): Assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *The lancet oncology* 2011;12:583-593.
5. Vogelbaum MA, Jost S, Aghi MK, Heimbarger AB, Sampson JH, Wen PY, Macdonald DR, Van den Bent MJ, Chang SM: Application of novel response/progression measures for surgically delivered therapies for gliomas: Response assessment in neuro-oncology (rano) working group. *Neurosurgery* 2012;70:234-243; discussion 243-234.

ELNA-MARIE LARSSON, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR RADIOLOGI, ONKOLOGI OCH STRÅLNINGVETENSKAP, UPPSALA UNIVERSITET, UPPSALA, ELNA-MARIE.LARSSON@RADIOL.UU.SE

