

# **Patrones de evolución radiológica en pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico estadio IV con translocación ALK tratados con Crizotinib.**

**Tipo:** Comunicación Oral

**Autores:** Alicia M. Linares Beltrán, Silvia Caparrós Cánovas, Lucía Fernández Rodríguez, Inmaculada Pinilla Fernández, Patricia Cruz Castellanos, María Isabel Torres Sánchez

## **Objetivos**

En los últimos años ha habido cambios trascendentales en el tratamiento del cáncer de pulmón, con el desarrollo de dianas terapéuticas específicas que permiten individualizar los tratamientos. Éstos presentan mecanismos de acción y patrones de respuesta distintos, lo cual supone un reto para los radiólogos en la evaluación y seguimiento de la respuesta del cáncer de pulmón.

Mediante este estudio se pretende valorar el patrón de respuesta radiológico en pacientes con adenocarcinoma de pulmón en estadio IV con translocación ALK tratados con Crizotinib.

## **Material y métodos**

### **CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO**

Los criterios que se utilizan para valorar la respuesta al tratamiento oncológico por imagen han ido variando a lo largo de las tres últimas décadas.

Los primeros fueron los criterios creados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicados en 1981, que establecían unos parámetros uniformes y estandarizados para registrar la respuesta al tratamiento oncológico, la recurrencia y el intervalo libre de enfermedad. Se basaba en una medida bidimensional y no establecía un tamaño mínimo de las lesiones ni el número de lesiones que debían ser seleccionadas para el seguimiento (lesiones diana).

En el año 2000, se publicaron los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

llamados posteriormente criterios RECIST 1.0, que se revisaron posteriormente en el año 2009 (criterios RECIST 1.1).

Los criterios RECIST 1.1 son los que se utilizan en la actualidad en el seguimiento del tratamiento de la mayor parte de los tumores sólidos. Estos criterios surgieron como modificación de los anteriores criterios de respuesta, basados fundamentalmente en la reducción del volumen tumoral, estableciendo la definición de lesiones medibles y no medibles, de lesiones diana y no diana (utilizando siempre una medida unidimensional) y modificaron los criterios de respuesta al tratamiento (**tabla 1**).

Sin embargo, la aparición de nuevos tratamientos oncológicos diferentes a las terapias citotóxicas clásicas, los cuales producen otros tipos de respuesta diferente a la disminución del tamaño de la lesión, hace que surja la necesidad de crear otros criterios que permitan evaluar dicha respuesta, ya que el uso exclusivo de los criterios RECIST 1.1 pueden infravalorar la respuesta al tratamiento.

Así pues, se deben tener en cuenta otros parámetros a la hora de evaluar la respuesta tumoral, como son (**figura 2**)

- la cavitación
- la disminución de la atenuación
- la desaparición de la parte sólida versus halo en vidrio deslustrado, sobre todo en los tumores subsólidos.
- La lenta evolución de tumores con EGFR y ALK obliga a añadir el término de “progresión lenta”.

El desarrollo de dianas terapéuticas específicas, que permiten individualizar los tratamientos, son un reto para los radiólogos en la evaluación y seguimiento de la respuesta del cáncer de pulmón.

La imagen radiológica es la mejor herramienta en la evaluación de la respuesta al tratamiento, habiendo mantenido un ritmo de desarrollo paralelo a los avances clínicos.

El radiólogo debe conocer los recientes avances en las alteraciones genéticas y sus implicaciones clínicas para poder interpretar adecuadamente los estudios de imagen y valorar la respuesta del tumor al tratamiento, siendo muy importante una colaboración multidisciplinar.

## **PACIENTES Y TRATAMIENTO**

Se realizó una evaluación retrospectiva de los estudios de tomografía computerizada (TC) toracoabdominopélvica tras la administración de contraste intravenoso (CIV) en 16 pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado (estadio IV) con translocación ALK en tratamiento con Crizotinib, controlados en el Hospital Universitario La Paz.

Los pacientes fueron incluidos en un ensayo clínico fase III, cada uno de los cuales firmó un consentimiento informado específico del protocolo.

Todos los pacientes presentaban carcinoma de pulmón de célula no pequeña en estadio IV, de los cuales 2 (12.5%) eran hombres y 14 (87.5%) eran mujeres, con una edad media de 50 años y una edad mediana de 45 años. Tanto el diagnóstico como el estadiaje y la existencia de translocación ALK fueron confirmados por el servicio de anatomía patológica del hospital.

El crizotinib se administró oralmente a una dosis de 250 mg/12 horas, de forma continua. Se continuó hasta progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inaceptable.

Se realizó un primer estudio de TC toracoabdominopélvico con CIV como screening que se comparó con

los estudios realizados en la semana 6 y 12 de tratamiento con crizotinib. Se evaluó la respuesta radiológica según la versión de los criterios RECIST 1.1 y los nuevos parámetros, entre los que incluimos: la disminución de la atenuación, la disminución del realce periférico, la existencia o no de cavitación.

## ANÁLISIS DE IMAGEN

Se realizó una TC toracoabdominopélvica con contraste intravenoso en fase venosa, previo al inicio de tratamiento, a los 16 pacientes incluidos en el estudio.

Posteriormente se realizaron los estudios con el mismo protocolo de adquisición a cada uno de los pacientes en las semanas 6 y 12 tras el inicio de tratamiento con Crizotinib. Dos pacientes fueron excluidos en la semana 12, uno por progresión de la enfermedad y el otro por toxicidad hepática.

En primer lugar se evaluó objetivamente la respuesta al tratamiento oncológico, realizándose una estimación de la carga tumoral a nivel pulmonar, ganglionar y hepática en el estudio de screening para poder realizar después un estudio comparativo tras el inicio del tratamiento con Crizotinib. Se midieron las lesiones más representativas según los criterios RECIST 1.1, que posteriormente se compararon con las medidas obtenidas en la semana 6 y 12 tras el inicio del tratamiento con Crizotinib, valorándose de forma objetiva la respuesta tumoral. Se clasificaron en diferentes categorías en base a la respuesta al tratamiento: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), progresión de la enfermedad (PE) o enfermedad estable (EE). (**Tabla 3**)

Posteriormente se estableció un valor de atenuación medio a cada una de las lesiones diana en unidades Hounsfield (UH) en pulmón, ganglios e hígado. Se compararon con los TC de las semanas 6 y 12 considerando la existencia de respuesta parcial (PR) para aquellos pacientes que disminuían el valor de atenuación en más de un 15%.

A su vez, se objetivó la presencia de realce periférico de las distintas lesiones y la evaluación de la misma en los estudios posteriores.

Por último, se valoró la existencia o no de cavitación de las lesiones y la presencia o no de derrame pleural así como la evolución de estos parámetros.

## **Resultados**

### 1- En pulmón:

- **Tamaño de la lesión:** el 81.25% de los pacientes mostraron una disminución del tamaño de la lesión de forma precoz a la 6ª semana. De éstas, aproximadamente el 53.84% continuaron disminuyendo de tamaño en el estudio posterior y el 30.76% permanecieron estables. Globalmente, el 80 % cumplieron criterios RECIST 1.1 de respuesta parcial, con una disminución del tamaño de la lesión mayor al 30%.
- **Disminución de la atenuación:** se identificó una disminución de la atenuación mayor a un 15% en el 56.25 % en el TC de la 6ª semana, con estabilidad o disminución de la misma en el estudio posterior.
- **Numero de lesiones:** se evidenció una disminución del número de lesiones pulmonares en el 50% de los casos de forma precoz (semana 6), con estabilidad de las mismas en el estudio posterior. En ningún caso se objetivó un aumento del número de lesiones en pulmón.

## (Figuras 1- 9)

### 2- Afectación ganglionar:

- **Tamaño:** En cuanto a la afectación ganglionar, el 81.25% presentaron una disminución del tamaño en el TC de la semana 6 post-tratamiento. En la semana 12 aproximadamente el 50 % permanecieron estables en tamaño y el 37 % continuaron disminuyendo.
- **Atenuación:** El 87.5 % mostró una marcada disminución de la atenuación en la 6ª semana. Se objetivó una estabilidad de la atenuación en el 50 % y disminución de la misma en el otro 50 % de los pacientes en el estudio posterior.
- **Número de adenopatías:** Se evidenció una estabilidad del número de adenopatías en los estudios post-tratamiento.

### (Figuras 7, figura 10)

### 3- Afectación hepática:

De los 16 pacientes incluidos en el estudio, sólo 8 pacientes presentaban afectación hepática. El 75 % de éstos revelaron una leve disminución del **tamaño** de las lesiones y un 87.5 % disminuyeron discretamente de **atenuación**. El **número** de lesiones hepáticas permaneció estable en los estudios de las semanas 6 y 12.

### (Figuras 11-12)

### 4- Derrame pleural:

Únicamente 7 pacientes presentaban derrame pleural en el estudio de screening, de los cuales el 28.6% presentaron mejoría en el TC de la 6ª semana y el 71.4% permanecieron estables.

### 5- Realce periférico y cavitación:

De forma global se objetivó una tendencia a la disminución del realce periférico de las lesiones y no se observó cavitación de ninguna de ellas.

### ( Figuras 1-16)

### **Imágenes en esta sección:**

**Table 1****Guidelines for Imaging Modality, Target Lesions, and Tumor Measurements according to WHO, RECIST 1.0, and RECIST 1.1**

Parameter	WHO	RECIST 1.0	RECIST 1.1
Imaging modality	No particular mention of imaging modality	CT, MRI imaging, and chest radiography are recommended modalities	Same as RECIST 1.0 except: FDG-PET scan is included in detection of new lesions
Measurable lesions	No mention of minimal size of the lesion	A longest diameter of $\geq 10$ mm at CT with a section thickness of $\leq 5$ mm A longest diameter of $\geq 20$ mm at nonhelical CT with a section thickness of 10 mm A longest diameter of $\geq 20$ mm at chest radiography	Same as RECIST 1.0 except: Short axis $\geq 15$ mm for lymph nodes
Target lesions	No mention of the number of lesions to be selected	All measurable lesions up to five per organ and 10 in total All other lesions or sites of disease are recorded as "nontarget lesions"	Same as RECIST 1.0 except: The number of target lesions allowed are up to two per organ and five in total
Measurement	Bidimensional measurements	A sum of the longest diameter for all target lesions is used for assessment	Same as RECIST 1.0 except: Short axis measurement is used for lymph nodes

Source.—References 16, 20–24.

\* Nonmeasurable lesions according to RECIST include other lesions that do not meet the criteria as measurable lesions, such as small lesions with a longest diameter of  $< 10$  mm, skeletal metastases, without a soft-tissue component, ascites, pleural effusion, lymphangitic spread of tumor, leptomeningeal disease, inflammatory breast disease, cystic or necrotic lesions, lesions in an irradiated area, and an abdominal mass not confirmed by imaging, are recorded as "non-target lesions" (21,22). Lymph node measuring  $\geq 10$  mm but  $< 15$  mm in short axis is considered "non-measurable" and therefore recorded as "non-target lesions" according to RECIST 1.1 (22,23).

**Tbl. 1:** Comparación de los criterios de evaluación de respuesta al tratamiento.



**Fig. 2:** Nuevos criterios de respuesta a los tratamientos diana.

Evaluación de lesiones diana	
Respuesta completa (RC)	Desaparición de todas las lesiones diana o adenopatías de menos de 10 mm de eje corto.
Respuesta parcial (RP)	Disminución de al menos el 30% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana con respecto a la obtenida en el estudio basal.
Progresión de enfermedad (PE)	Aumento de al menos el 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana tomando como referencia la menor suma obtenida durante el seguimiento (incluido el estudio basal si ésta es la menor). La suma de los diámetros debe haber aumentado en al menos 5 mm . Aparición de una o más lesiones nuevas.
Enfermedad estable (EE)	No cumple ninguno de los criterios anteriores.

Evaluación de lesiones no diana	
Respuesta completa (RC)	Desaparición de lesiones no diana y normalización de los marcadores tumorales.
Progresión de enfermedad (PE)	Progresión inequívoca de las lesiones no diana existentes.
No-RC/ No-PE	Persistencia de una o más lesiones no diana y/o mantenimiento de los marcadores tumorales por encima del límite alto de la normalidad.

**Tbl. 3:** Clasificación según la respuesta al tratamiento.

## Resultados

### 1- En pulmón:

- **Tamaño de la lesión:** el 81.25% de los pacientes mostraron una disminución del tamaño de la lesión de forma precoz a la 6ª semana. De éstas, aproximadamente el 53.84% continuaron disminuyendo de tamaño en el estudio posterior y el 30.76% permanecieron estables. Globalmente, el 80 % cumplieron criterios RECIST 1.1 de respuesta parcial, con una disminución del tamaño de la lesión mayor al 30%.
- **Disminución de la atenuación:** se identificó una disminución de la atenuación mayor a un 15% en el 56.25 % en el TC de la 6ª semana, con estabilidad o disminución de la misma en el estudio posterior.
- **Numero de lesiones:** se evidenció una disminución del número de lesiones pulmonares en el 50% de los casos de forma precoz (semana 6), con estabilidad de las mismas en el estudio posterior. En ningún caso se objetivó un aumento del número de lesiones en pulmón.

## (Figuras 4- 12)

### 2- Afectación ganglionar:

- **Tamaño:** En cuanto a la afectación ganglionar, el 81.25% presentaron una disminución del tamaño en el TC de la semana 6 post-tratamiento. En la semana 12 aproximadamente el 50 % permanecieron estables en tamaño y el 37 % continuaron disminuyendo.
- **Atenuación:** El 87.5 % mostró una marcada disminución de la atenuación en la 6ª semana. Se objetivó una estabilidad de la atenuación en el 50 % y disminución de la misma en el otro 50 % de los pacientes.
- **Número de adenopatías:** Se evidenció una estabilidad del número de adenopatías en los estudios post-tratamiento.

## (Figuras 10, figura 13)

### 3- Afectación hepática:

De los 16 pacientes incluidos en el estudio, sólo 8 pacientes presentaban afectación hepática. El 75 % de éstos revelaron una leve disminución del **tamaño** de las lesiones y un 87.5 % disminuyeron discretamente de **atenuación**. El **número** de lesiones hepáticas permaneció estable en los estudios de las semanas 6 y 12.

## (Figuras 14-15)

### 4- Derrame pleural:

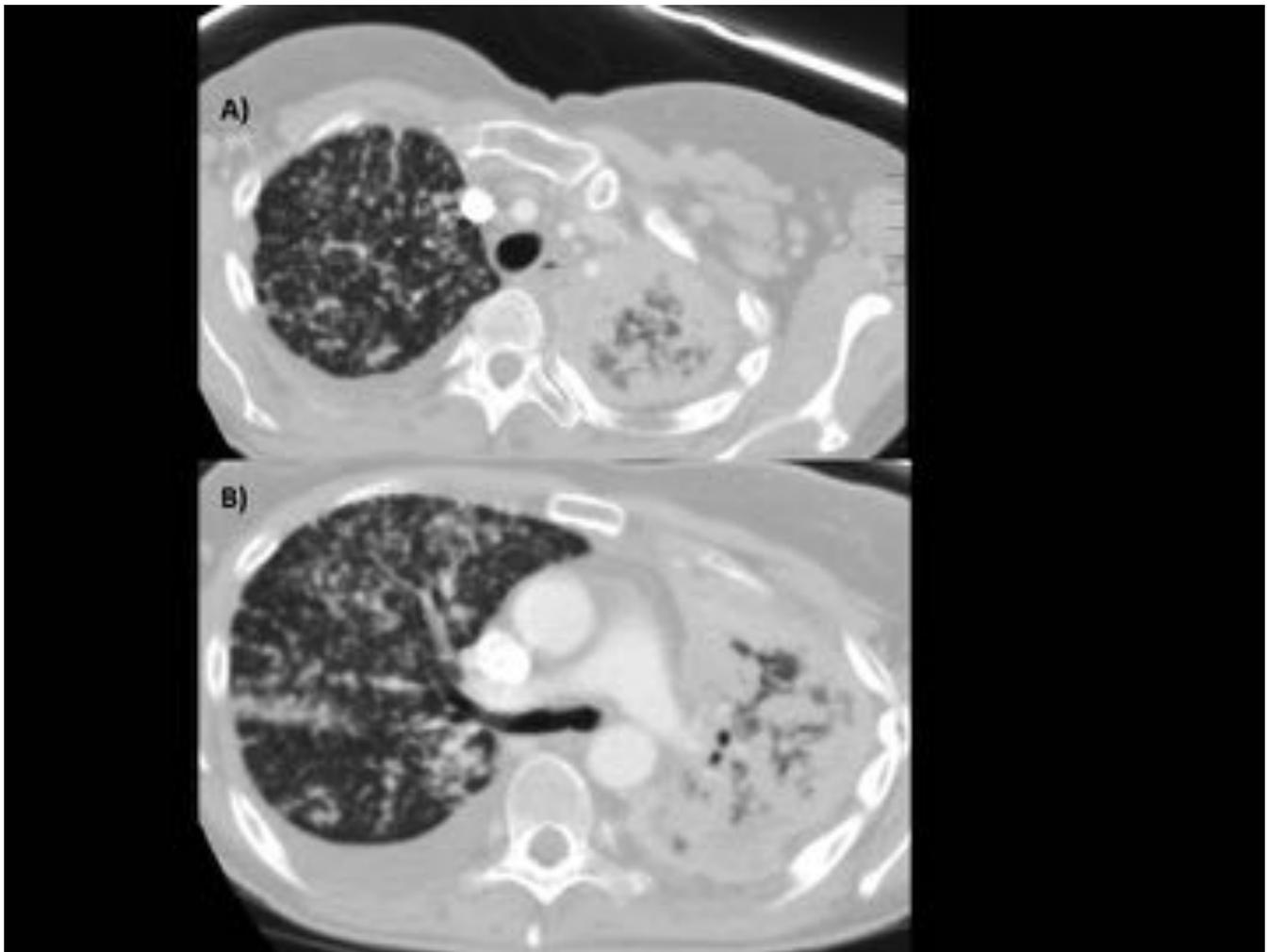
Únicamente 7 pacientes presentaban derrame pleural en el estudio de screening, de los cuales el 28.6% presentaron mejoría en el TC de la 6ª semana y el 71.4% permanecieron estables.

### 5- Realce periférico y cavitación:

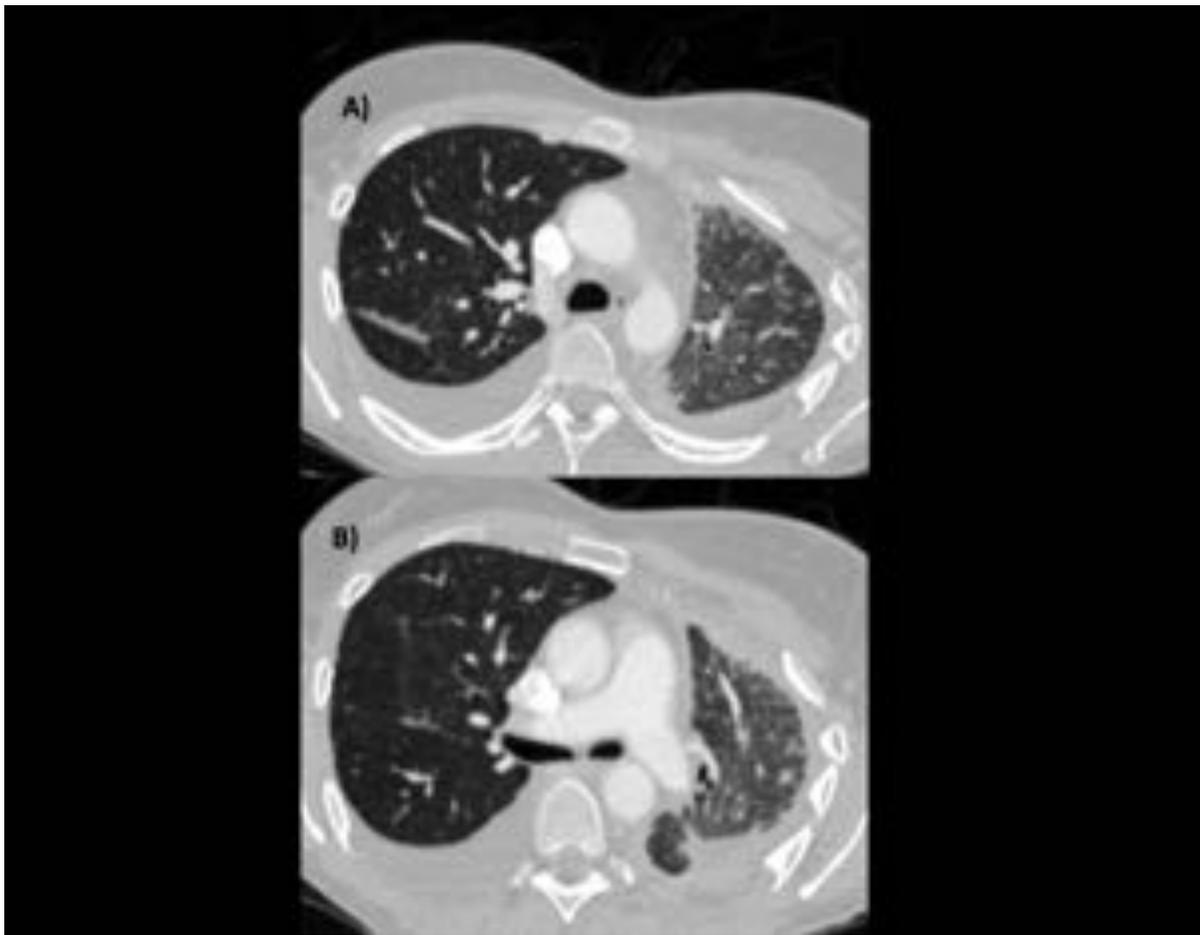
De forma global se objetivó una tendencia a la disminución del realce periférico de las lesiones y no se observó cavitación de ninguna de ellas.

## ( Figuras 4-15)

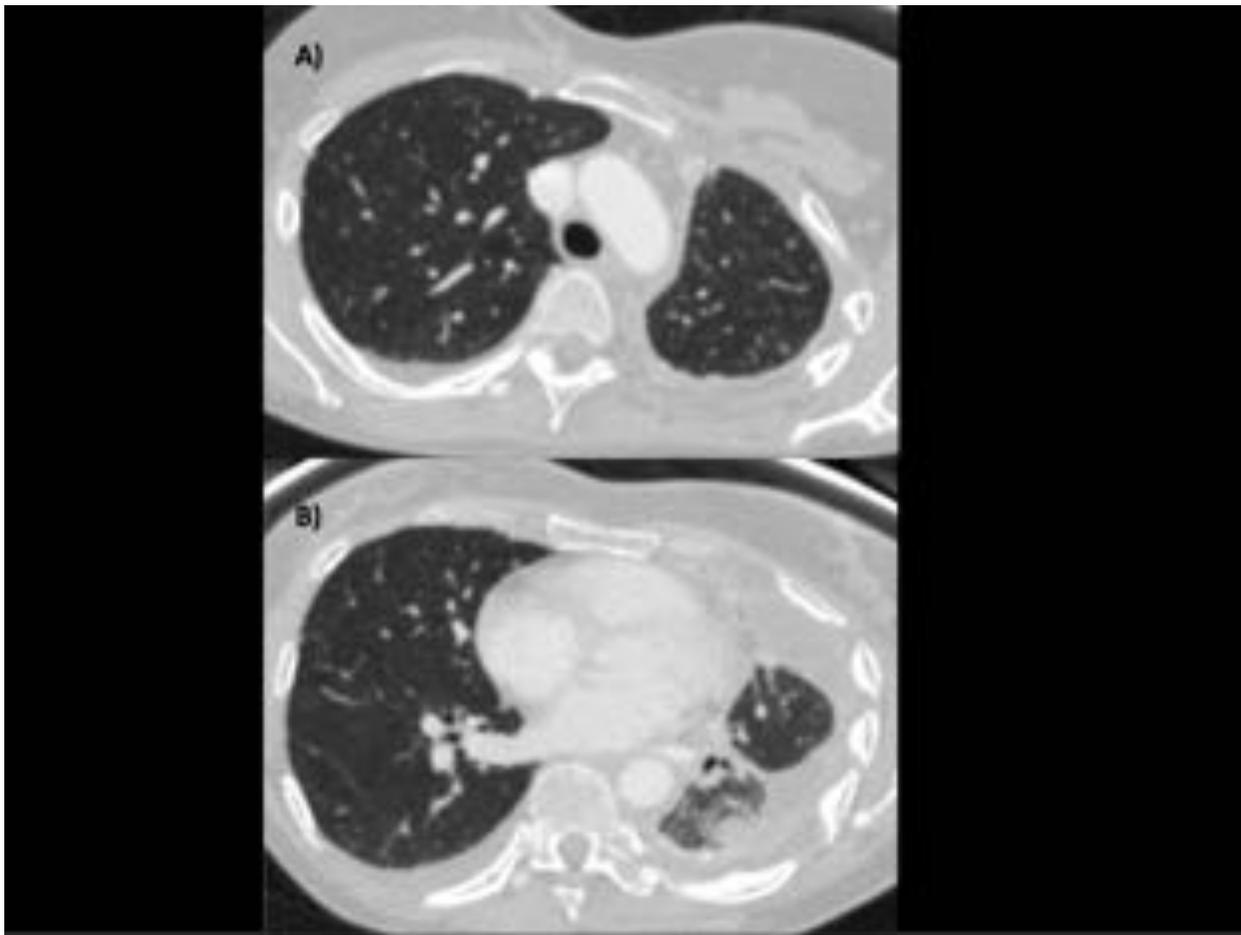
### **Imágenes en esta sección:**



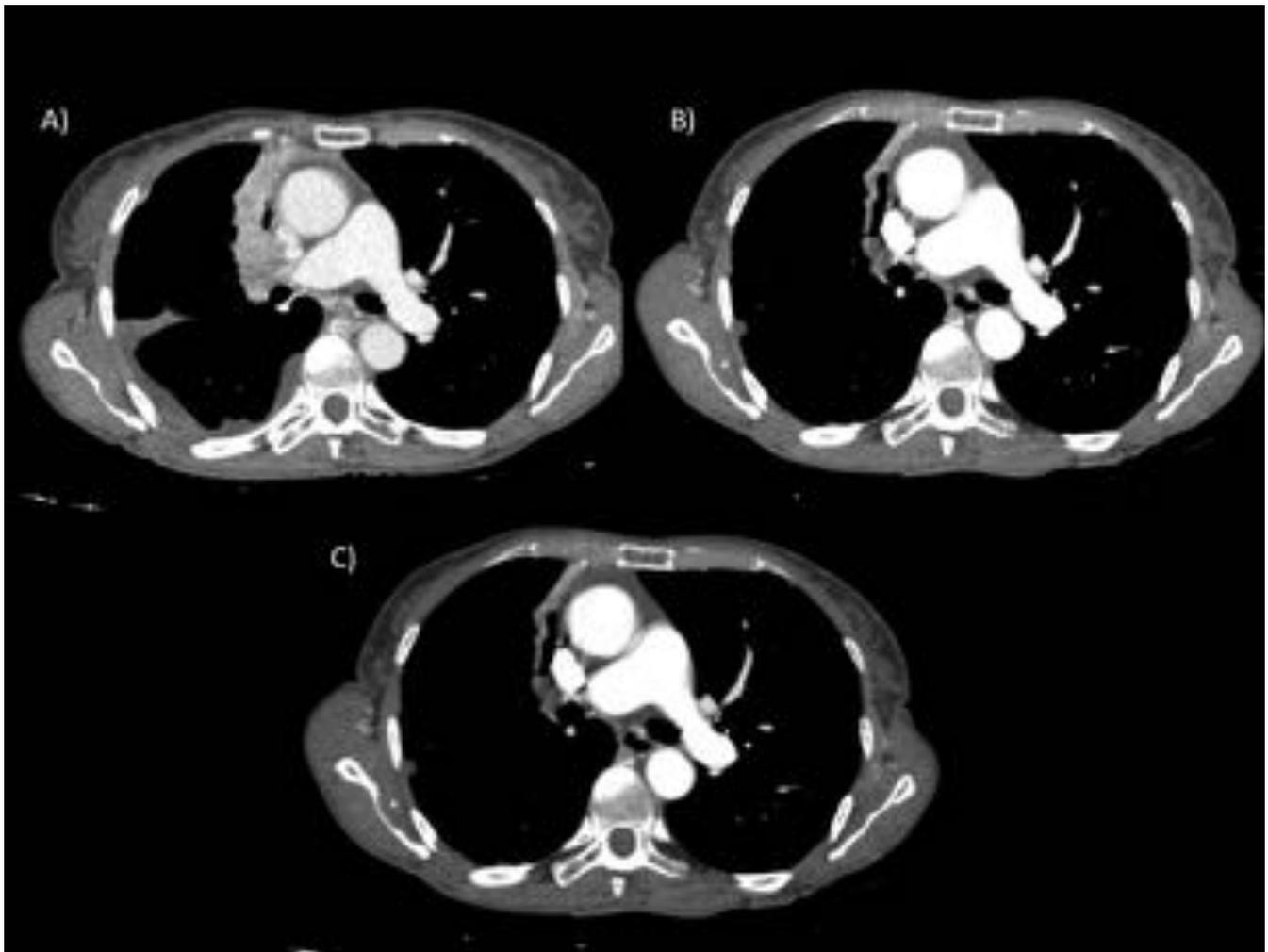
**Fig. 4:** TC de screening en paciente con adenocarcinoma de pulmón estadio IV. TC de tórax con contraste intravenoso, cortes axiales a nivel de troncos supraaórticos (A) y a nivel de la bifurcación de la arteria pulmonar (B). Atelectasia casi completa del hemitórax izquierdo con múltiples y pequeñas imágenes nodulares (subcentimétricas) bilaterales, compatibles con metástasis.



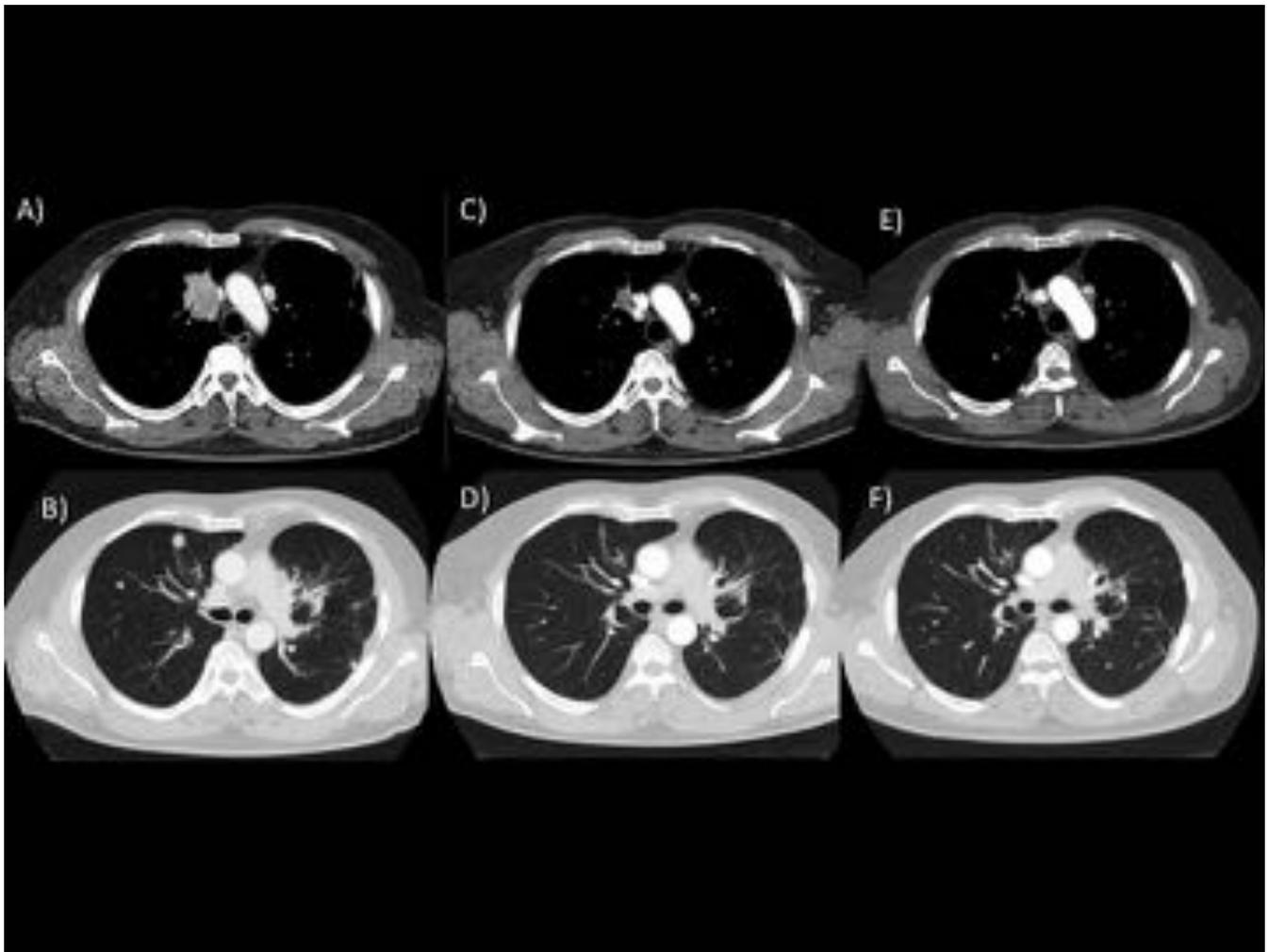
**Fig. 5:** TC torácico con contraste intravenoso de la misma paciente que en la figura 4, realizado 6 semanas posterior al tratamiento con Crizotinib. Cortes axiales a nivel del cayado aórtico (A) y bifurcación de la arteria pulmonar (B). Resolución casi completa con marcada disminución del número de imágenes nodulares y mejor aireación del hemitórax izquierdo.



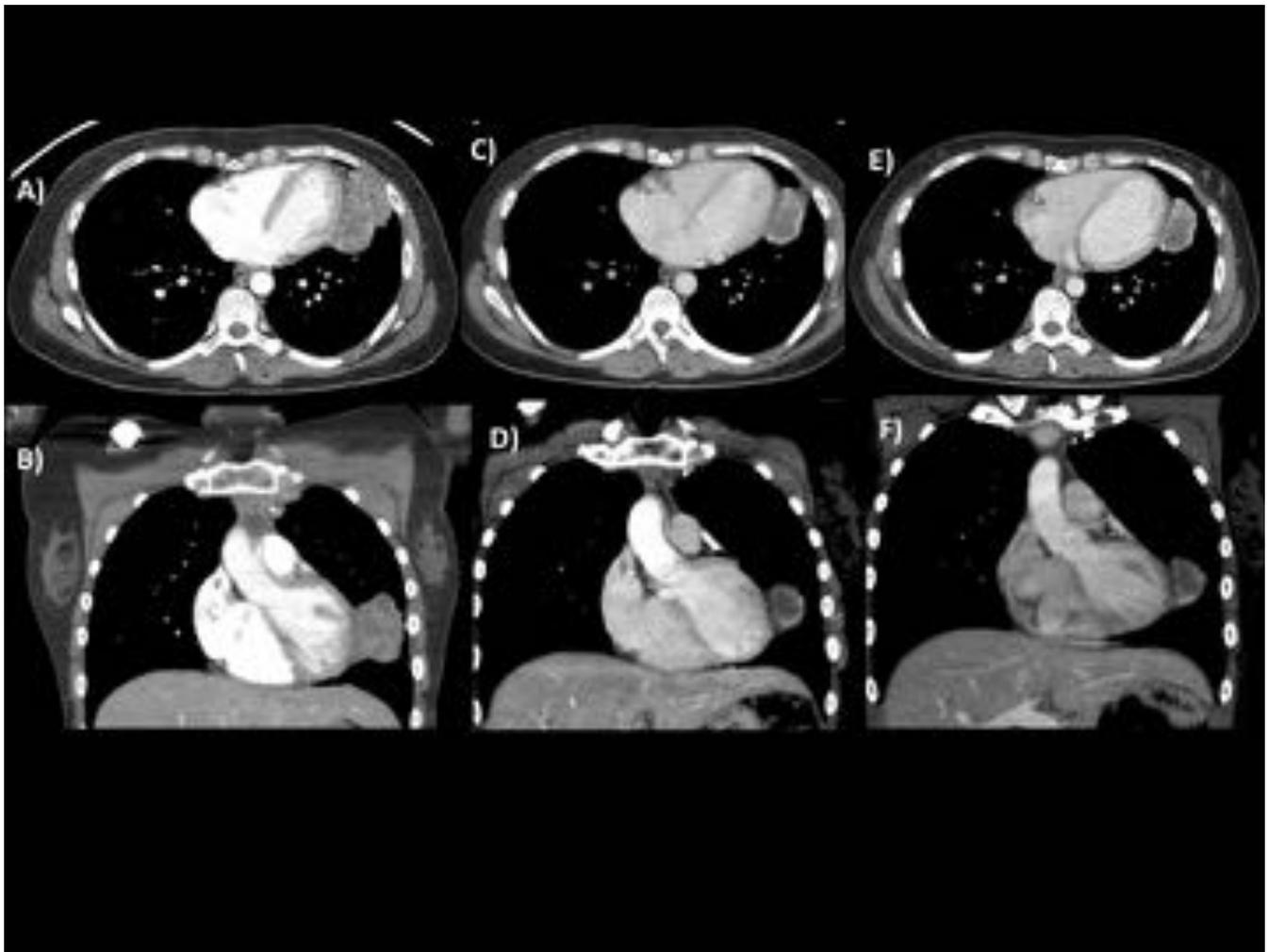
**Fig. 6:** TC torácico con contraste intravenoso de la misma paciente que en la figura 4 y 5, realizado 12 semanas posterior al tratamiento con Crizotinib. Cortes axiales a nivel del cayado aórtico (A) y cavidades cardiacas (B). Tendencia a la disminución tanto en número como en tamaño de los nódulos pulmonares bilaterales con discreta mejora de la aireación del hemitórax izquierdo.



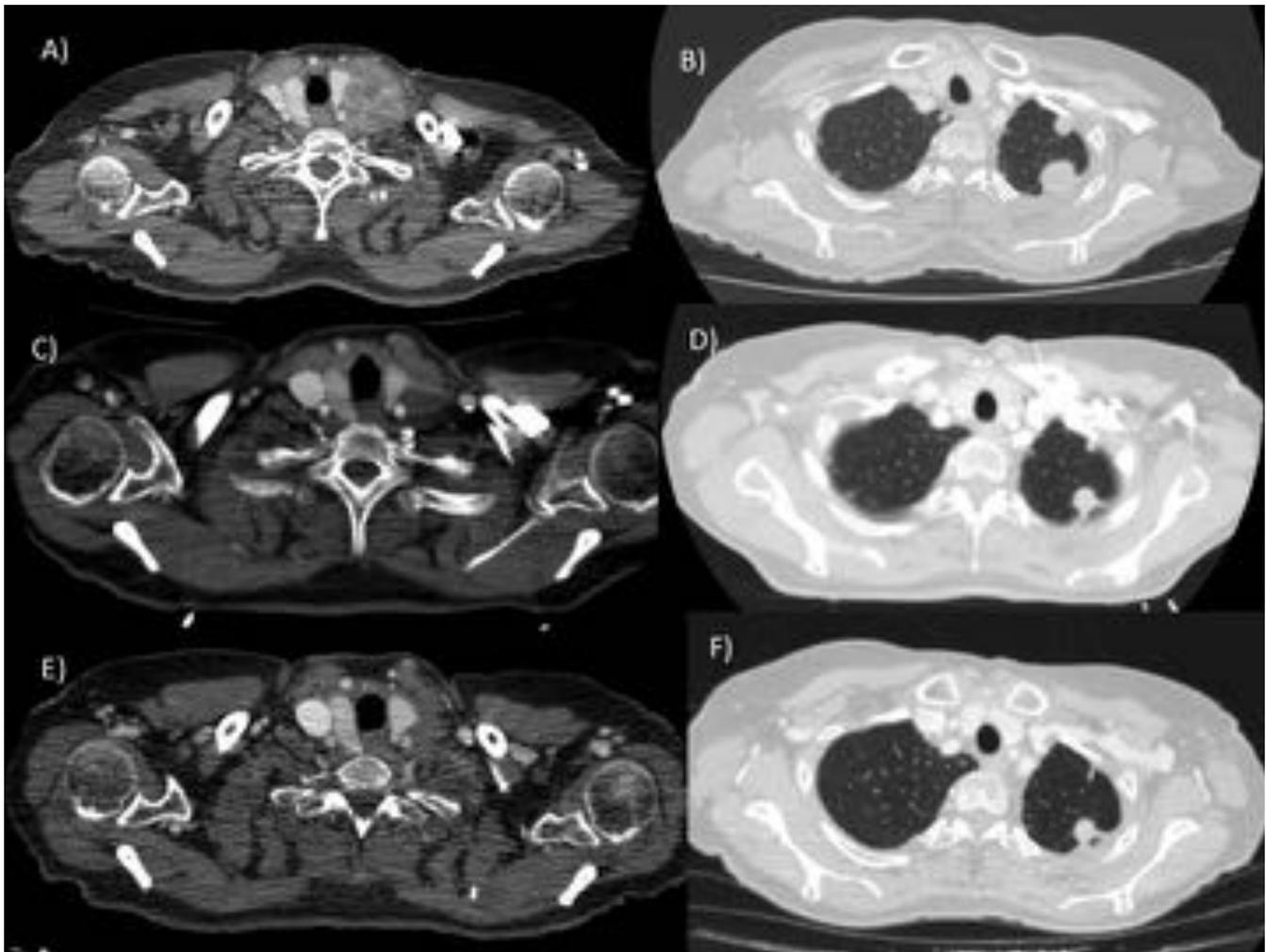
**Fig. 7:** TC de tórax con contraste intravenoso en paciente con adenocarcinoma de pulmón estadio IV. Cortes axiales a nivel de la bifurcación de la arteria pulmonar. A) TC de screening: masa parahiliar derecha con derrame pleural. B) TC a la 6ª semana: marcada disminución del tamaño y la atenuación de la lesión parahiliar derecha y resolución del derrame pleural. C) TC a la 12ª semana: estabilidad de la enfermedad con tendencia a la disminución en tamaño de la lesión parahiliar derecha.



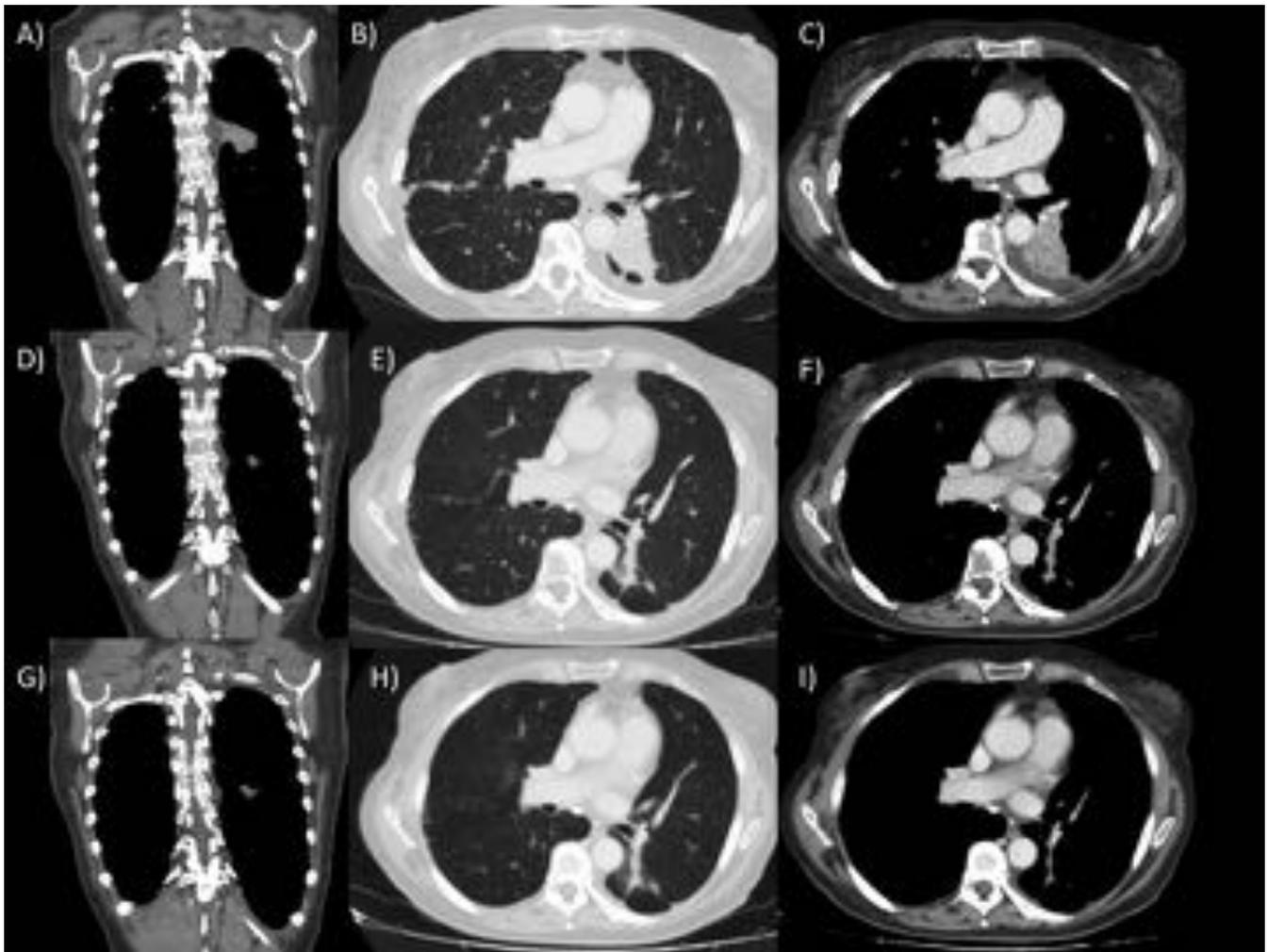
**Fig. 8:** TC torácico con CIV. A y B) TC de screening: (A) masa sólida en lóbulo superior derecho (LSD) con necrosis central y realce periférico. (B) Nódulos pulmonares bilaterales. C y D) TC 6ª semana: (C) Disminución del tamaño y la atenuación de la lesión en LSD y ausencia de realce periférico. (D) Disminución del número y tamaño de los nódulos pulmonares. E y F) TC 12ª semana: Estabilidad de la enfermedad con tendencia a la disminución de tamaño de la lesión del LSD.



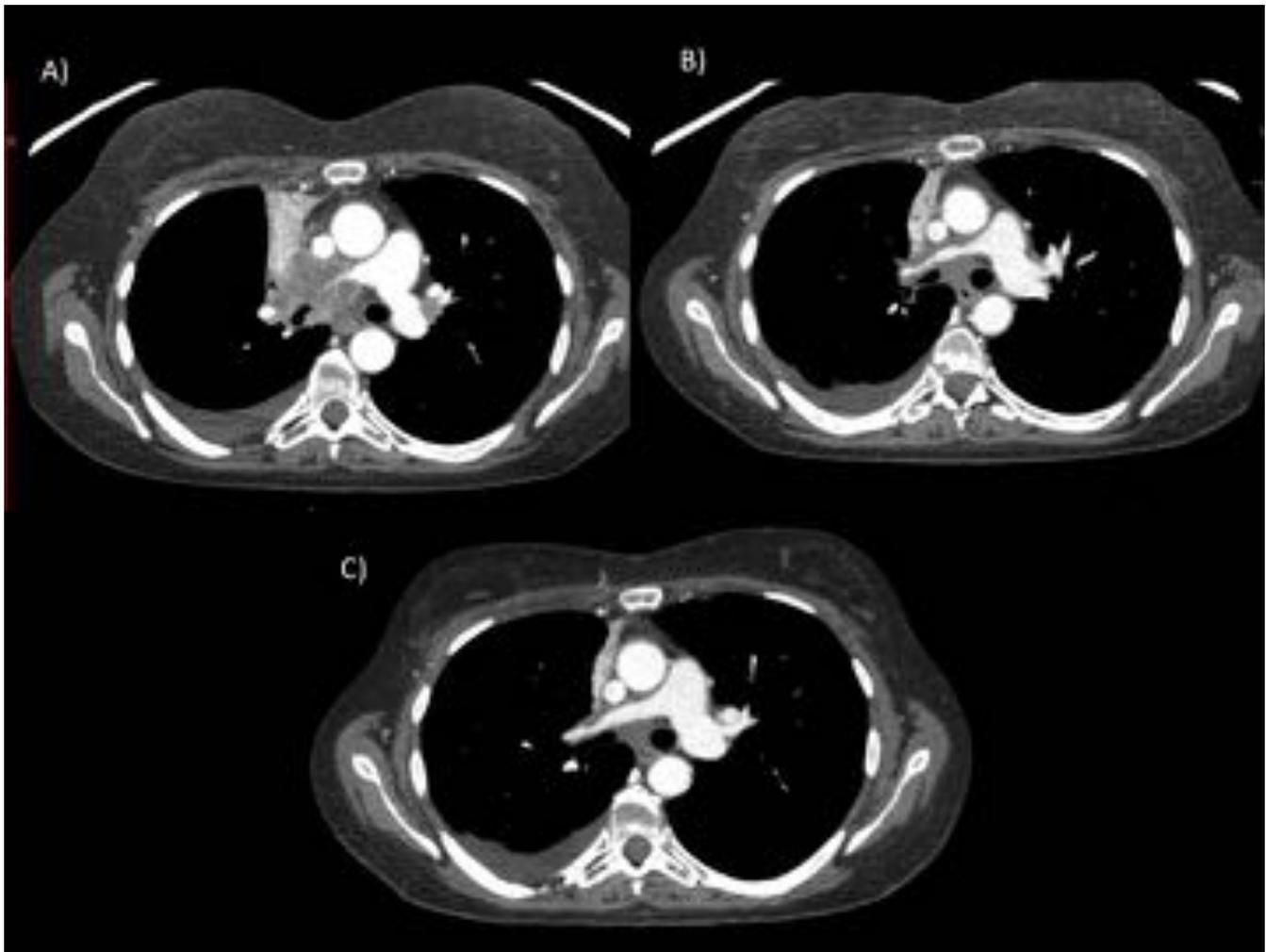
**Fig. 9:** TC de tórax con CIV. A y B) TC screening: Masa de atenuación heterogénea en lóbulo, en contacto con superficie mediastínica. C y D) TC 6<sup>a</sup> semana: Disminución del tamaño y atenuación de la masa en la lóbulo con persistencia del realce periférico. Disminución de la superficie de contacto con el mediastino. E y F) TC 12<sup>a</sup> semana: Leve disminución del tamaño de la masa en lóbulo con persistencia del realce periférico y atenuación similar al estudio previo.



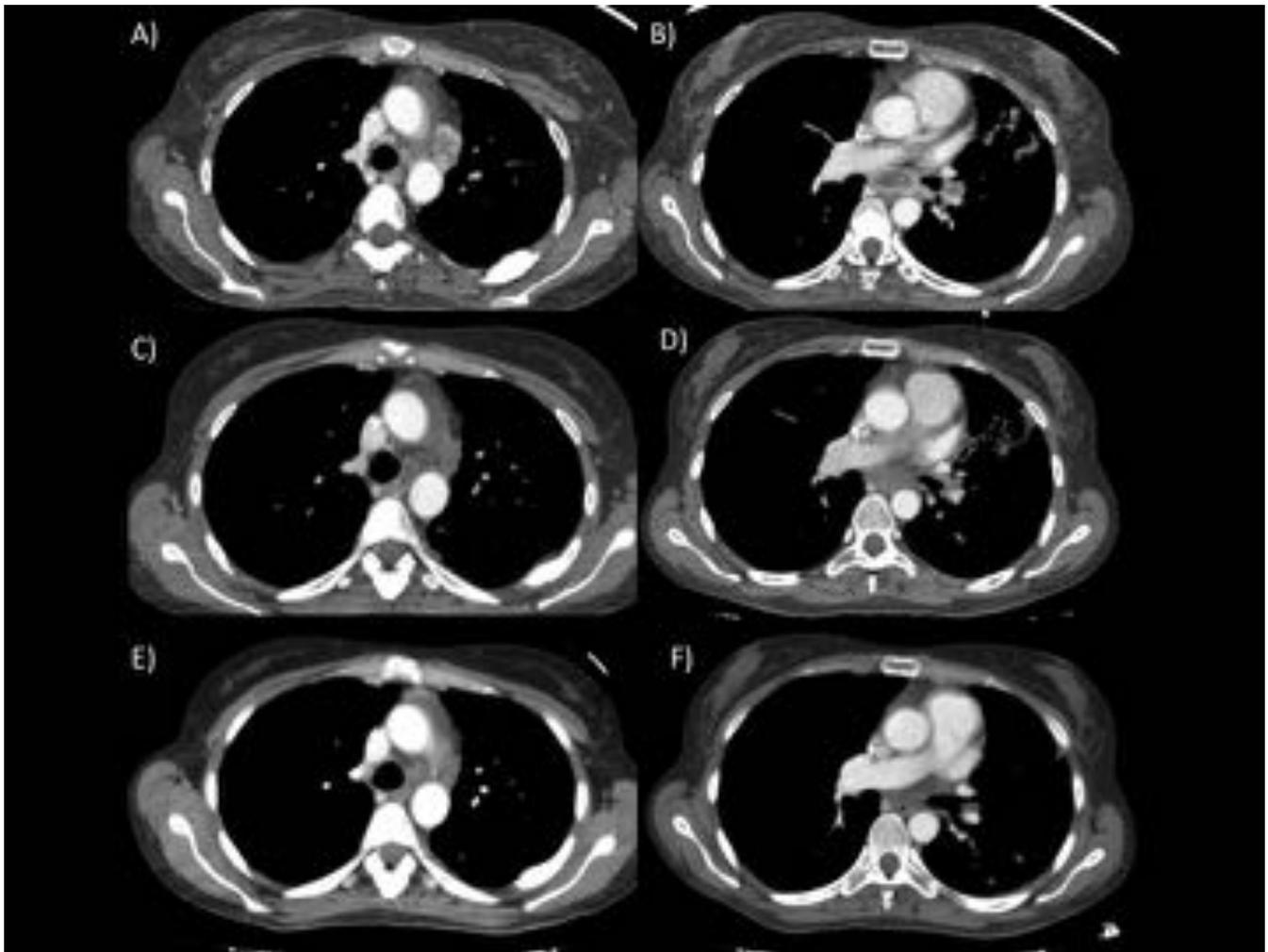
**Fig. 10:** TC torácico con CIV. A y B) TC screening: (A) Gran adenopatía en cadena yugular interna izquierda, con necrosis central y realce periférico. (B) Imágenes nodulares bilaterales. C y D) TC 6<sup>a</sup> semana: (C) Disminución de tamaño y atenuación de la adenopatía y ausencia de realce periférico. (D) Disminución del tamaño con estabilidad en número de nódulos pulmonares. E y F) TC 12<sup>a</sup> semana: Disminución de tamaño de la adenopatía y tendencia a la disminución de tamaño de los nódulos pulmonares.



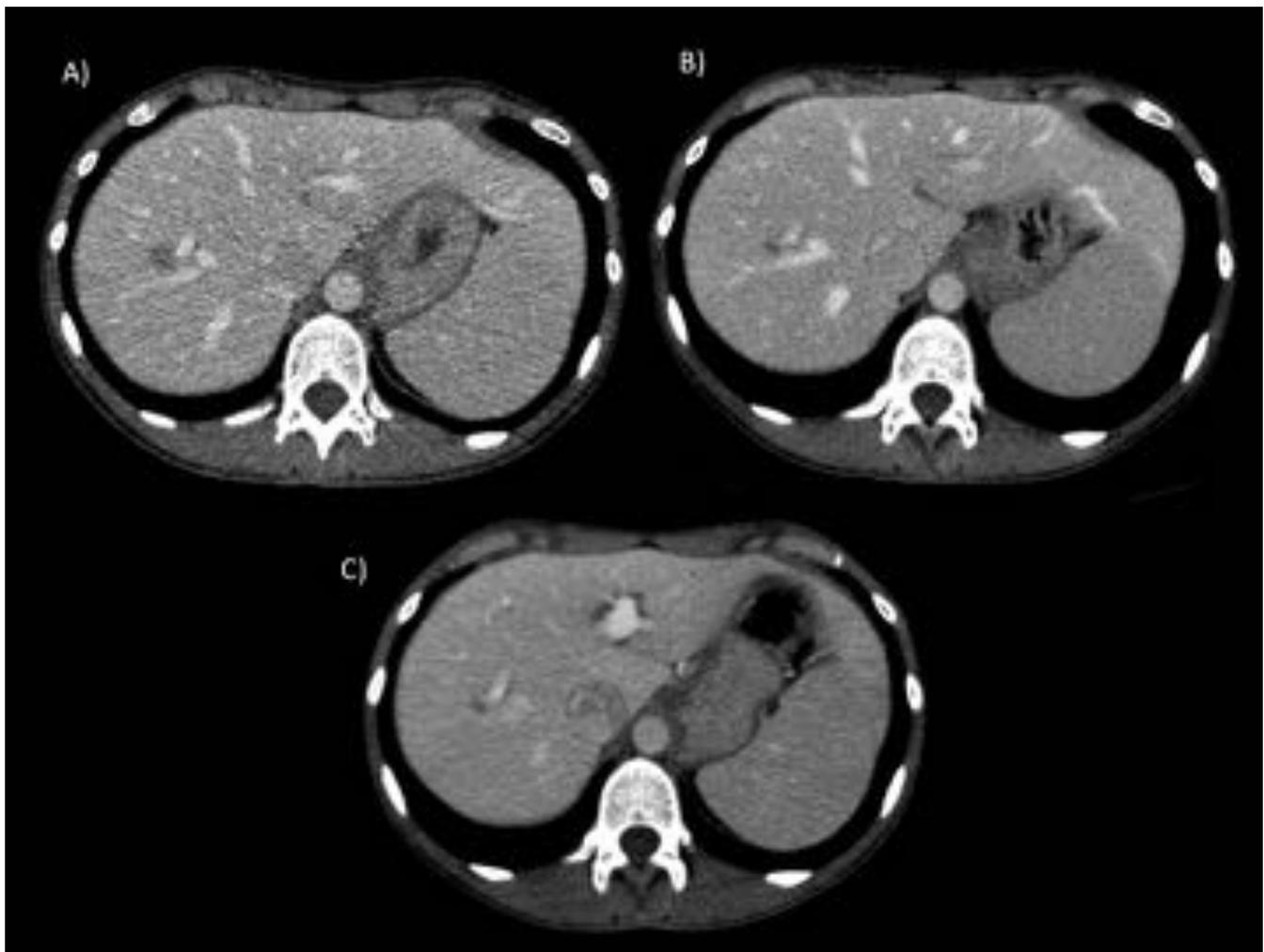
**Fig. 11:** TC de tórax con CIV en mujer de 66 años con adenocarcinoma de pulmón en estadio IV. A,B y C) TC screening: Masa parahiliar izquierda con márgenes espiculados y mínima cantidad de derrame pleural. D, E y F) TC 6ª semana: Importante disminución en tamaño y atenuación de la lesión parahiliar izquierda y ausencia de derrame pleural. G, H e I) TC 12ª semana: Estabilidad de la enfermedad con tendencia a la disminución en tamaño de la lesión parahiliar izquierda.



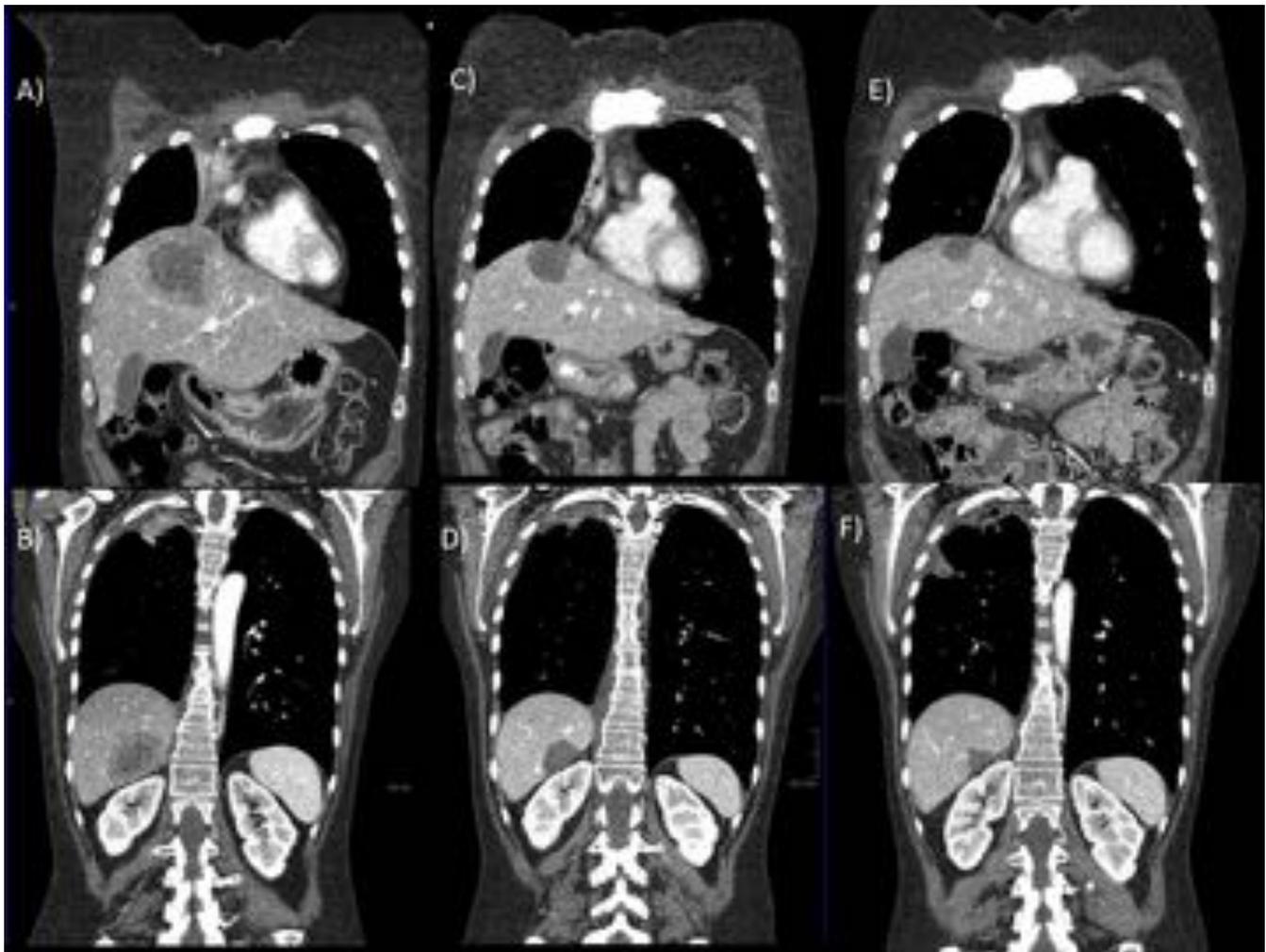
**Fig. 12:** A) TC screening: masa parahiliar derecha que rodea a la vena cava superior y arteria pulmonar derecha. Estenosis del bronquio lobar superior derecho y atelectasia completa del LSD. Derrame pleural derecho. B) TC 6ª semana: Disminución del tamaño y atenuación de la lesión parahiliar derecha, con menor afectación de la arteria pulmonar derecha. Disminución de la atelectasia y persistencia del derrame pleural. C) TC 12ª semana: Tendencia a la disminución del tamaño de la lesión.



**Fig. 13:** TC torácico con CIV en mujer de 32 años con adenocarcinoma de pulmón en estadio IV. A) TC screening: Adenopatías en ventana aortopulmonar, subcarinal e hilar izquierda con realce periférico y necrosis central. B) TC 6ª semana: Disminución en tamaño y atenuación de las adenopatías y ausencia de realce periférico. C) TC 12ª semana: Estabilidad de la enfermedad con tendencia a la disminución en tamaño y atenuación de las adenopatías.



**Fig. 14:** Mujer de 45 años con adenocarcinoma de pulmón en estadio IV. TC toracoabdominopélvico tras la administración de contraste intravenoso, cortes axiales a nivel hepático. A) TC screening: Lesión hepática hipodensa en segmento hepático VIII compatible con metástasis. B) TC 6ª semana: Disminución del tamaño de la lesión hepática. C) TC 12ª semana: Estabilidad en el tamaño y la atenuación de la lesión hepática.



**Fig. 15:** Reconstrucción coronal de TC toracoabdominopélvico con CIV en mujer con adenocarcinoma de pulmón en estadio IV. A) TC screening: Lesiones hepáticas hipodensas con necrosis central y realce periférico en segmentos IVa y VI, compatibles con metástasis. B) TC 6ª semana: Marcada disminución del tamaño y la atenuación de las lesiones hepáticas con ausencia de realce periférico. C) TC 12ª semana: Estabilidad de la enfermedad con tendencia a la disminución de tamaño de las lesiones hepáticas.

## Conclusiones

Los criterios RECIST 1.1, se basan en la reducción del volumen tumoral, los cuales son los que están consensuados actualmente en las guías. Sin embargo, por sí solos, pueden infravalorar la respuesta al tratamiento, sobre todo con los nuevos tratamientos de dianas moleculares.

Mediante este estudio se evidencia una respuesta positiva al tratamiento con Crizotinib y la necesidad de establecer nuevas guías consensuadas que validen los nuevos criterios radiológicos de respuesta conjuntamente con los criterios RECIST 1.1 .

## Bibliografía / Referencias

- Nishino M, Jagannathan JP, Krajewski KM, et al. Personalized tumor response assessment in the era of molecular medicine: cancer-specific and therapy-specific response criteria to complement pitfalls of RECIST. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198(4):737–745. [CrossRef](#), [Medline](#)
- Ferreirós J, Cabeza B, Gayete Á, Sánchez M, Torres MI, Cobo M, Isla D, Puente J, Reguart N, de Castro J. Recommendations for radiological diagnosis and assessment of treatment response in lung cancer: a national consensus statement by the Spanish Society of Medical Radiology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Radiologia*. 2015 Jan-Feb; 57(1):66-78. Epub 2014 Dec 17.
- Matilla Muñoz, M. Pina Pallin, A. Hermosin Pena, J. Galvan Fernandez, R. Petruzzella Lacave, N. Andres Garcia; Valladolid/ES. 10.1594/seram2014/s-0699
- Wolchok JD, Hoos A, O’Day S, et al. (2009) Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 15:7412–7420.
- Lee HY, Lee KS, Ahn MJ, Hwang HS, Lee JW, Park K, et al. New CT response criteria in non-small cell lung cancer: proposal and application in EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. *Lung Cancer* 2011;73:63–69.
- Lee HY, Lee KS, Hwang HS, Lee JW, Ahn MJ, Park K, et al. Molecularly targeted therapy using bevacizumab for non-small cell lung cancer: a pilot study for the new CT response criteria. *Korean J Radiol* 2010;11:618–626.
- M Nishino, H Hatabu, BE Johnson, et al. State of the art: response assessment in lung cancer in the era of genomic medicine. *Radiology*, 271 (2014), pp. 6–27.