

seram
Sociedad Española de Radiología Médica

34

Congreso Nacional

PAMPLONA **24 MAYO**
27 2018

Palacio de Congresos Baluarte

23 mayo Cursos Precongreso

Papel de las pruebas de imagen en el seguimiento del paciente con melanoma



Félix Serrano Puche
Leticia Liébana Carpio
Guillermo Lomeña Álvarez
María Requena Santos
UGC Radiodiagnóstico
Hospital Regional de Málaga

Objetivos docentes

Revisar el papel del radiólogo en el seguimiento del paciente con melanoma, tanto en la detección de recidivas loco regionales como en la valoración de la respuesta al tratamiento en los casos de melanoma metastásico, profundizando en las diferencias entre el empleo de criterios RECIST y de criterios para inmunoterapia (iRECIST)

Revisión del tema

La **ecografía** es fundamental en la **detección de recidivas loco regionales** pues permite *caracterizar adenopatías* descubiertas en la exploración física y *detectar adenopatías no palpables* [1].

Dado que la afectación ganglionar habitualmente precede a la diseminación hematógena es importante conocer los signos ecográficos que caracterizan a las adenopatías malignas.

Detección de recidivas loco-regionales: ECOGRAFIA

- La afectación ganglionar habitualmente precede a la diseminación hematológica
- Suele seguir la vía de drenaje:
 - Miembro inferior: ingle homolateral
 - Miembro superior: axila homolateral
 - Cabeza y cuello: grupos cervicales y supraclaviculares bilaterales
 - Tronco: más impredecible (ingles y axilas)

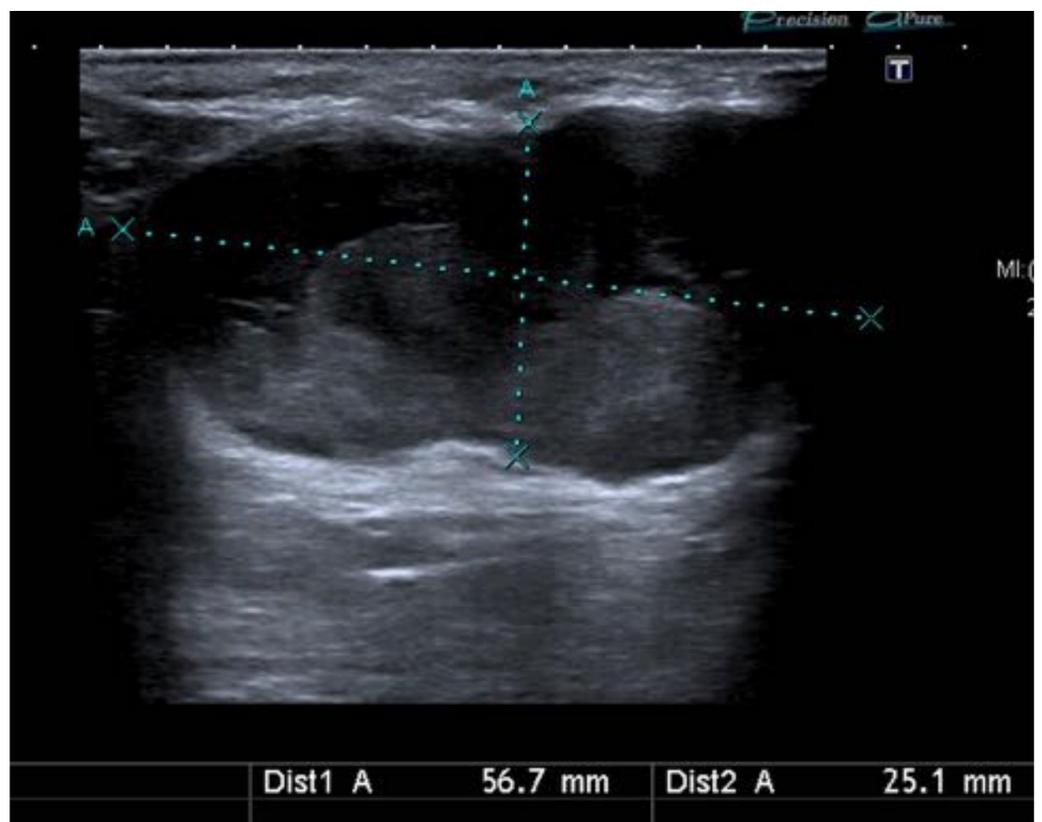
Detección de recidivas locoorregionales:

ECOGRAFIA

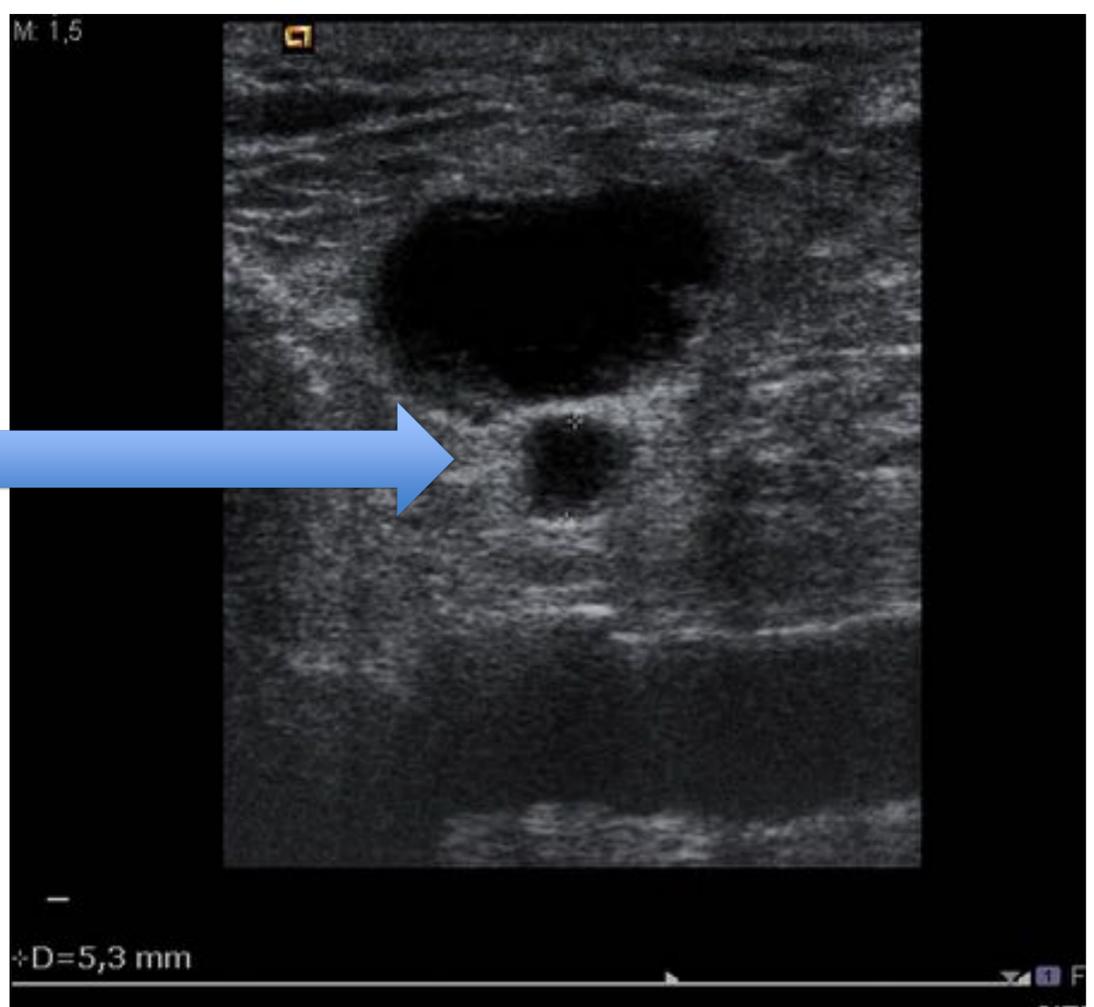
- Signos ecográficos de adenopatías malignas
 - Tamaño aumentado
 - Morfología redondeada
 - Ecotextura: pérdida del hilio graso
 - Engrosamiento focal de la cortical del ganglio
 - Alteración de la vascularización en el estudio doppler (la única vascularización normal del ganglio es la del hilio, cualquier otra sugiere malignidad)

- Signos ecográficos de adenopatías malignas
 - Tamaño aumentado
 - Morfología redondeada
 - Ecotextura: pérdida del hilio graso

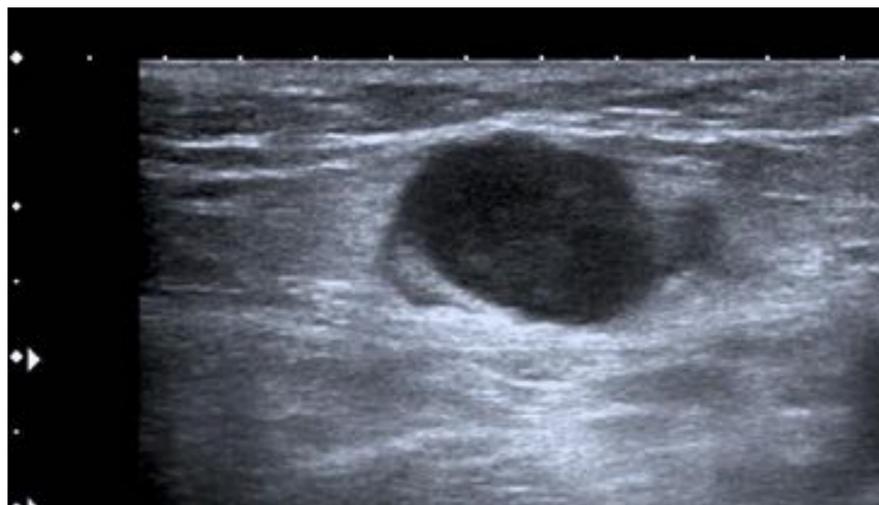
Aumento de tamaño
y ausencia de hilio



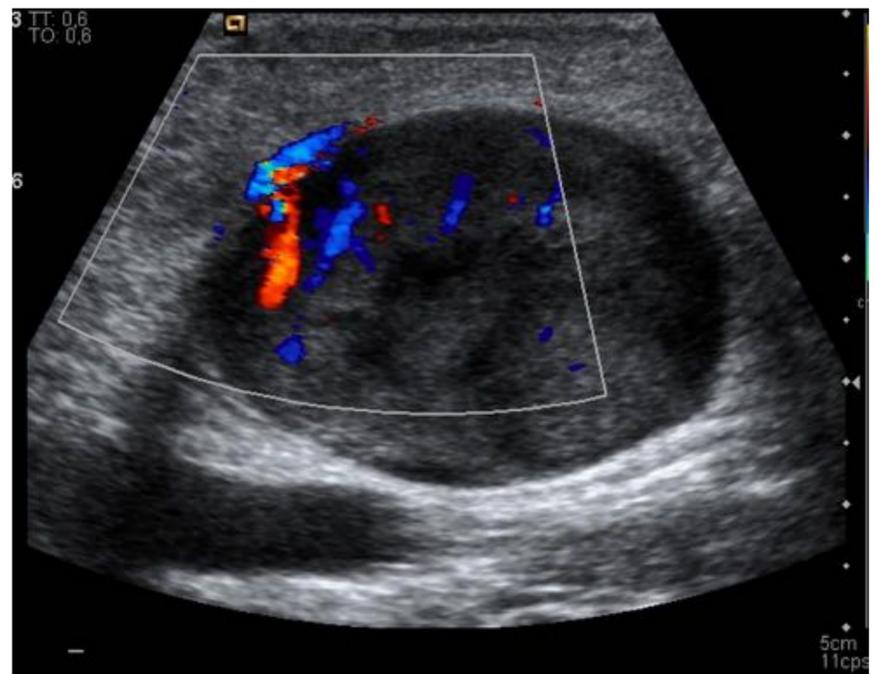
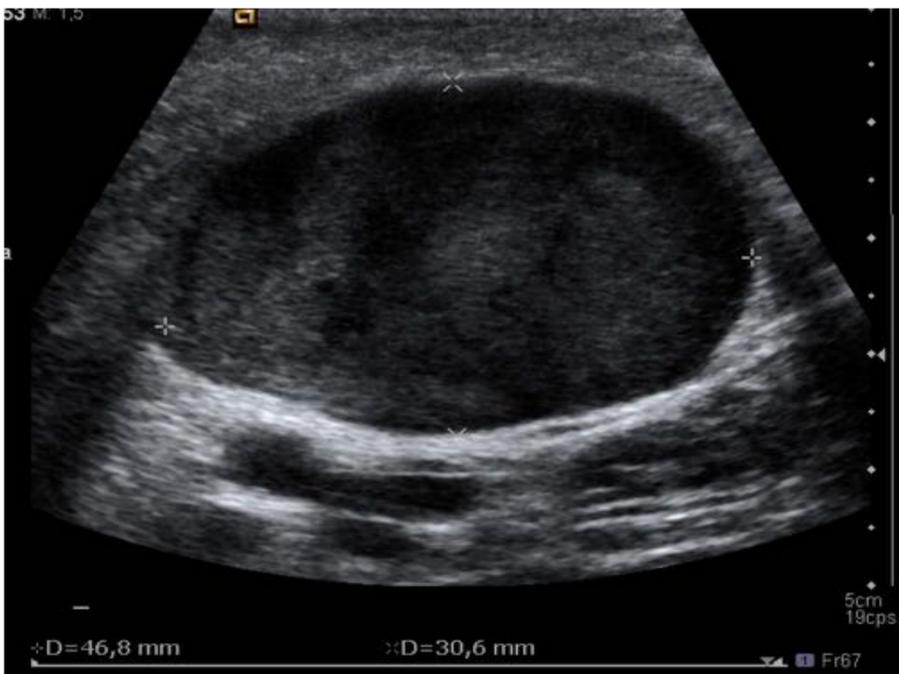
Morfología
redondeada
y ausencia
de hilio



- Signos ecográficos de adenopatías malignas
 - Engrosamiento focal de la cortical del ganglio
 - Alteración de la vascularización en el estudio doppler



Nódulo cortical y desplazamiento del hilio graso.



Ausencia de hilio y alteración de la vascularización

Valoración de respuesta al tratamiento en el melanoma metastásico

A la hora de valorar la respuesta por imagen al tratamiento en los pacientes con melanoma metastásico el radiólogo debe conocer que:

- en el caso de **melanoma metastásico BRAF mutado tratado con inhibidores de BRAF** se emplean los **criterios RECIST 1.1** de respuesta [2]

Hay que evaluar las *lesiones diana*, las *lesiones no diana* y la aparición de *nuevas lesiones*

Las **lesiones diana** son aquellas lesiones medibles que se eligen para el seguimiento del paciente oncológico a partir del estudio de basal. Serán un máximo de dos lesiones por órgano y hasta cinco lesiones en total.

Para evaluar objetivamente la respuesta al tratamiento oncológico es necesario estimar la *carga tumoral de las lesiones diana en el estudio basal* (suma de sus diámetros) que nos permitirá realizar las comparaciones con los estudios posteriores al inicio del tratamiento.

El resto de lesiones medibles y no medibles se denominarán **lesiones no diana**, que deben ser registradas en nuestro informe inicial (por ejemplo, como múltiples metástasis pulmonares) y no requieren ser medidas en cada evaluación, pero sí informar de sus modificaciones.

Valoración de respuesta al tratamiento en el melanoma metastásico BRAF mutado tratado con inhibidores de BRAF

CRITERIOS RECIST 1.1

RESPUESTA	DEFINICIÓN RECIST 1.1
Evaluación de lesiones diana	
Respuesta completa (RC)	Desaparición de todas las lesiones diana y 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 la 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 (NADIR), incluido el estudio basal si ésta es la menor. La suma de los diámetros debe haber aumentado en al menos 5 mm.
Enfermedad estable (EE)	No hay suficiente disminución comparado con estudio basal para calificar de RP ni suficiente aumento con respecto al NADIR para calificar PE

RESPUESTA	DEFINICIÓN RECIST 1.1
Evaluación de lesiones no diana	
RC	Desaparición de lesiones no diana y normalización de los marcadores tumorales
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
PE	Progresión inequívoca de las lesiones no diana existentes

RESPUESTA	DEFINICIÓN RECIST 1.1
Evaluación de nuevas lesiones	

Las nuevas lesiones deben ser inequívocas especialmente cuando las lesiones diana presentan RP o RC

Cuidado con errores:

- Diferente técnica
- Hallazgos no tumorales
- Nuevas lesiones blásticas óseas (pueden representar buena evolución de lesiones preexistentes)
- Necrosis de lesiones hepáticas (pueden ser confundidas con nuevas lesiones quísticas)

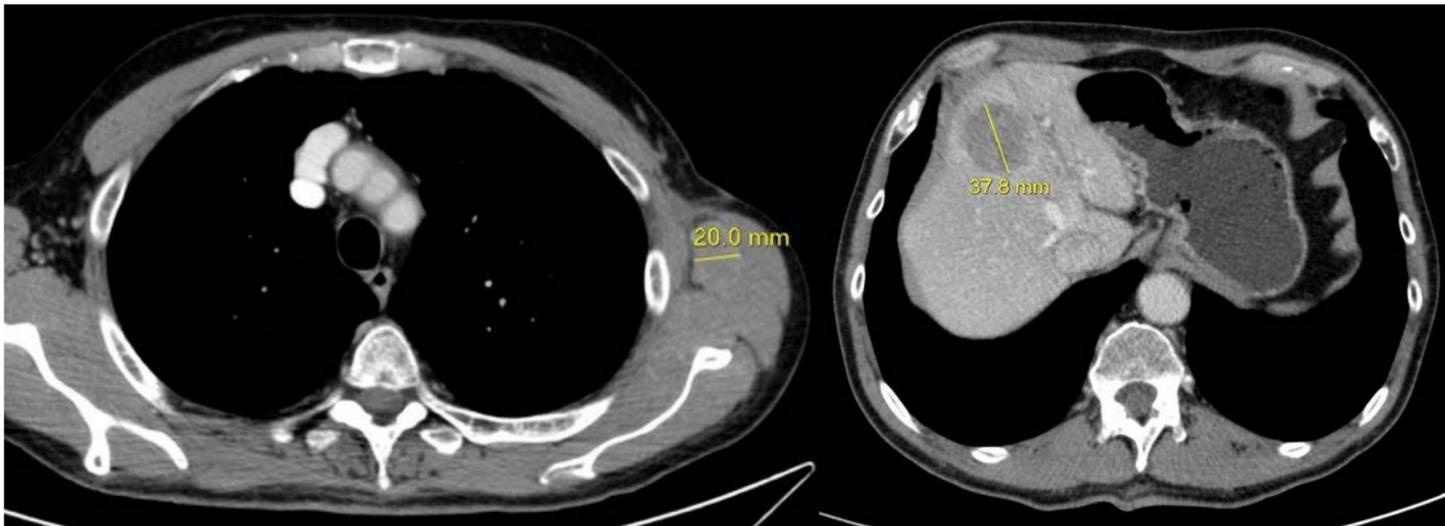
LESIONES DIANA	LESIONES NO DIANA	NUEVAS LESIONES	RESPUESTA GLOBAL
RC	RC	No	RC
RC	No-RC / No-PE	No	RP
RP	RC o No-RC / No-PE	No	RP
EE	RC o No-RC / No-PE	No	EE
PE	Cualquiera	Sí o No	PE
Cualquiera	PE	Sí o No	PE
Cualquiera	Cualquiera	Sí	PE

Valoración de respuesta al tratamiento en el melanoma metastásico BRAF mutado tratado con inhibidores de BRAF

CRITERIOS RECIST 1.1

Varón 79 años. Melanoma a nivel del cuello

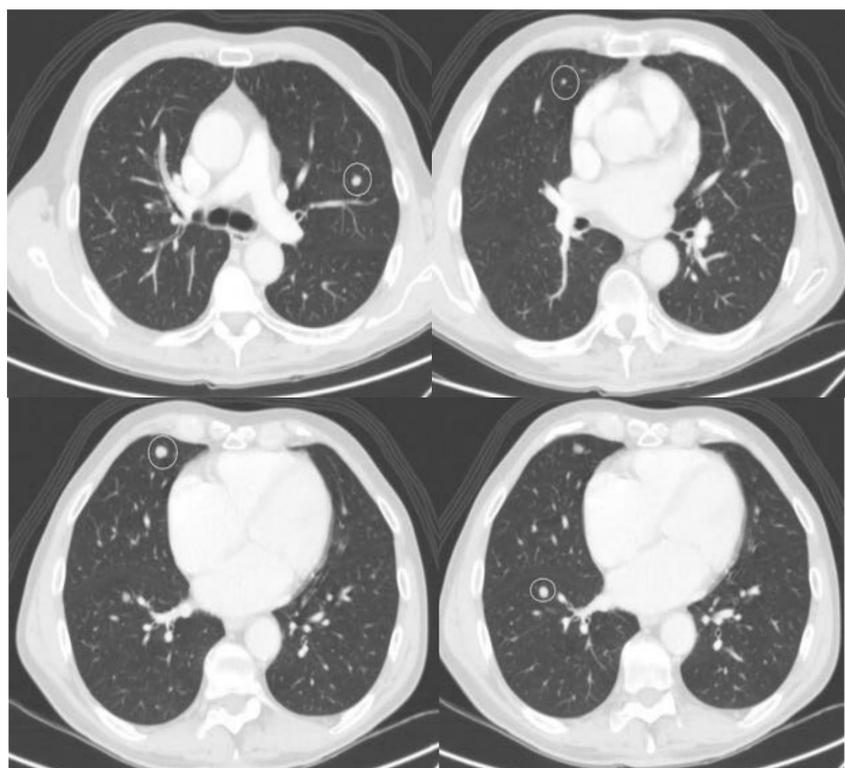
Septiembre 2016



Lesiones
diana

Carga tumoral estudio basal:
 $20 + 38 + 12 \text{ mm} = 70 \text{ mm}$

Lesiones
no diana

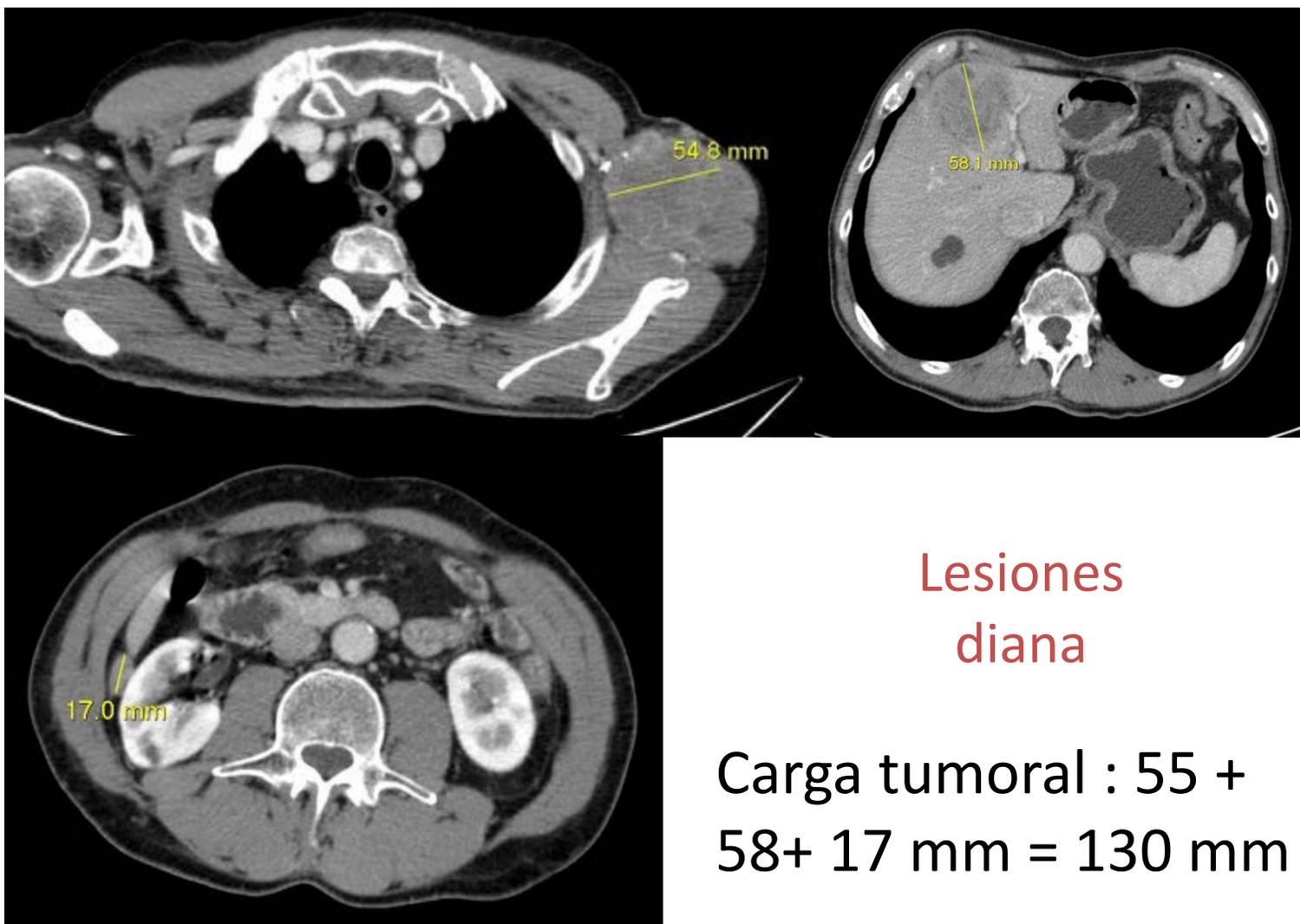


Valoración de respuesta al tratamiento en el melanoma metastásico BRAF mutado tratado con inhibidores de BRAF

CRITERIOS RECIST 1.1

Varón 79 años. Melanoma a nivel del cuello

Marzo 2017

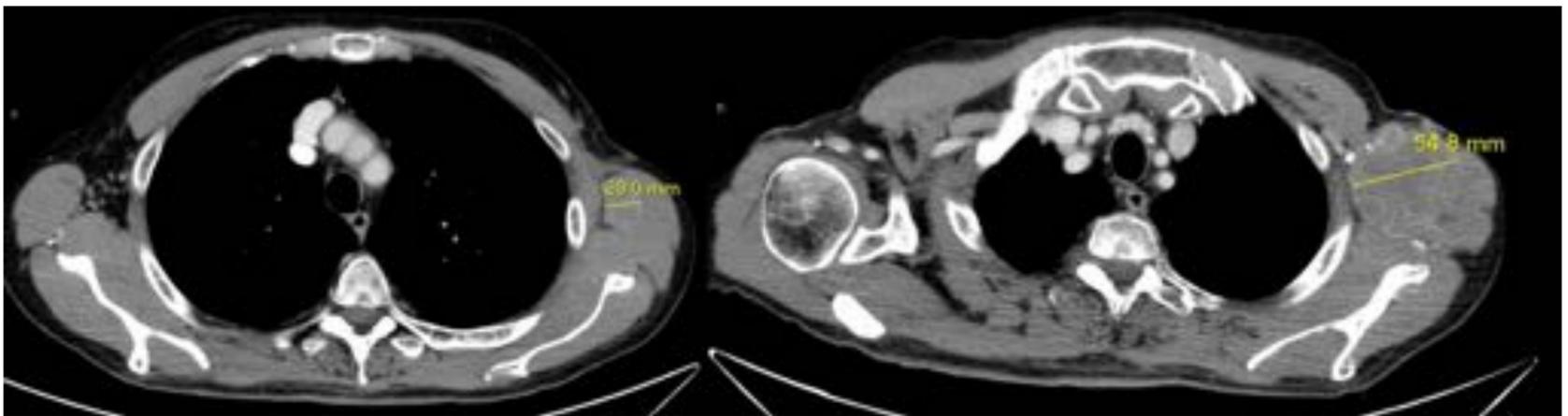


Nuevas
Lesiones



Valoración de respuesta al tratamiento en el melanoma metastásico BRAF mutado tratado con inhibidores de BRAF

CRITERIOS RECIST 1.1



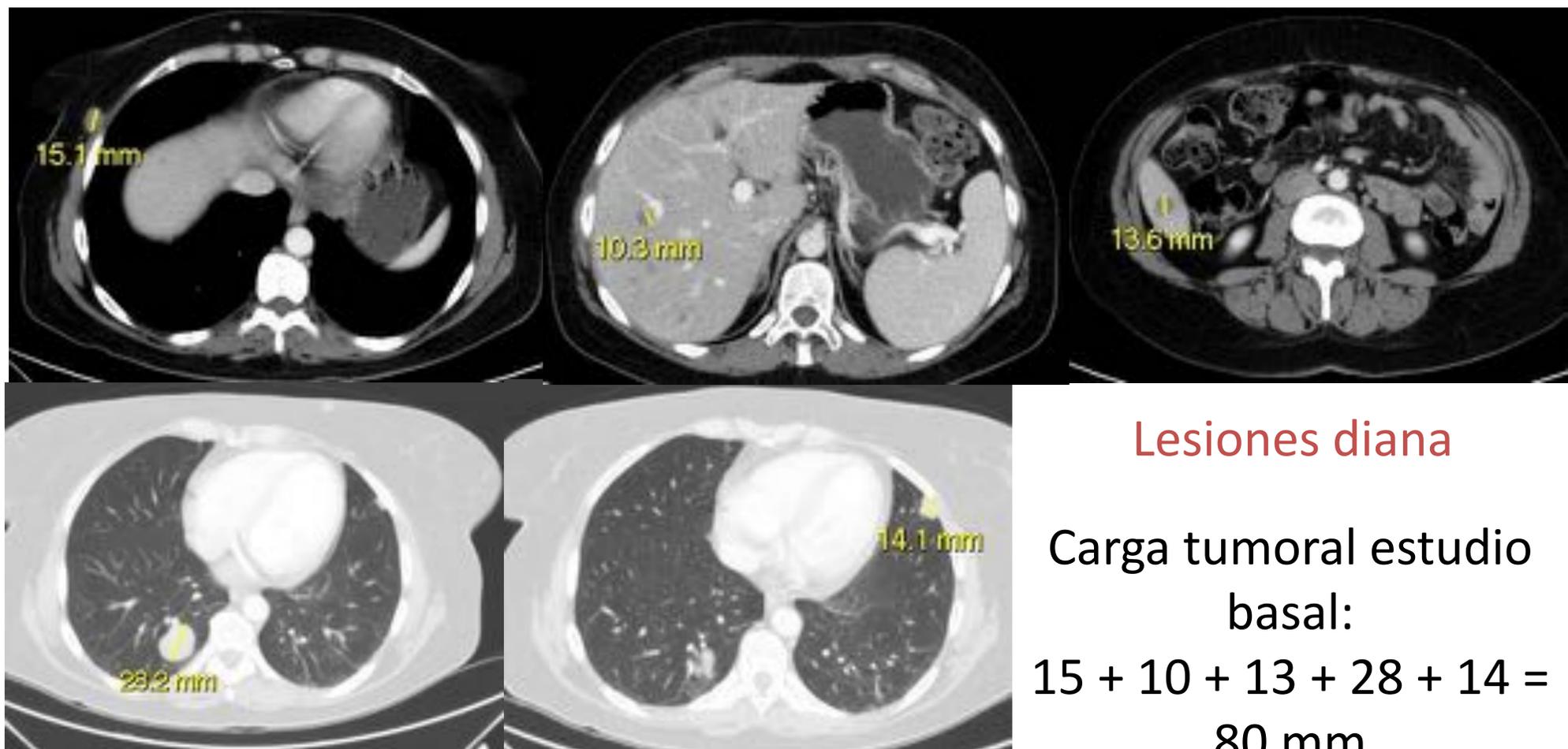
	Estudio Basal		FU1
	Organo	mm	mm
	Adenopatía axilar Izda	20	55
	Hígado SVIII	38	58
Lesiones diana	Implante flanco derecho	12	17
Suma diámetros Lesiones Diana		70	130
% Cambio respecto a estudio basal			85%
% Cambio respecto a estudio con menor carga tumoral			
RESPUESTA LESIONES DIANA			PE
Lesiones no diana	Micronódulos pulmonares		
RESPUESTA LESIONES NO DIANA			no RC no PE
NUEVAS LESIONES			Si
RESPUESTA GLOBAL			PE

Valoración de respuesta al tratamiento en el melanoma metastásico BRAF mutado tratado con inhibidores de BRAF

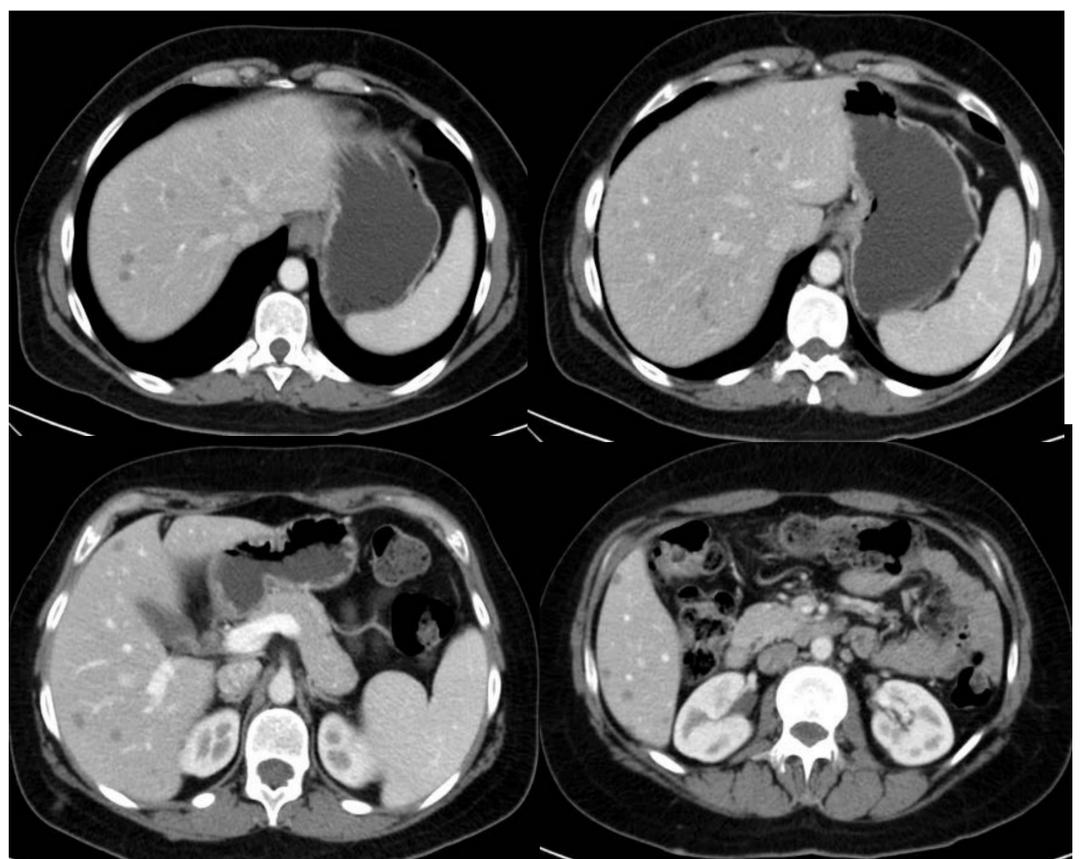
CRITERIOS RECIST 1.1

Mujer 44 años. Melanoma cuero y posterior recidiva con adenopatía cervical, metástasis subcutáneas, hepáticas y pulmonares.

Abril 2017



Lesiones
no diana

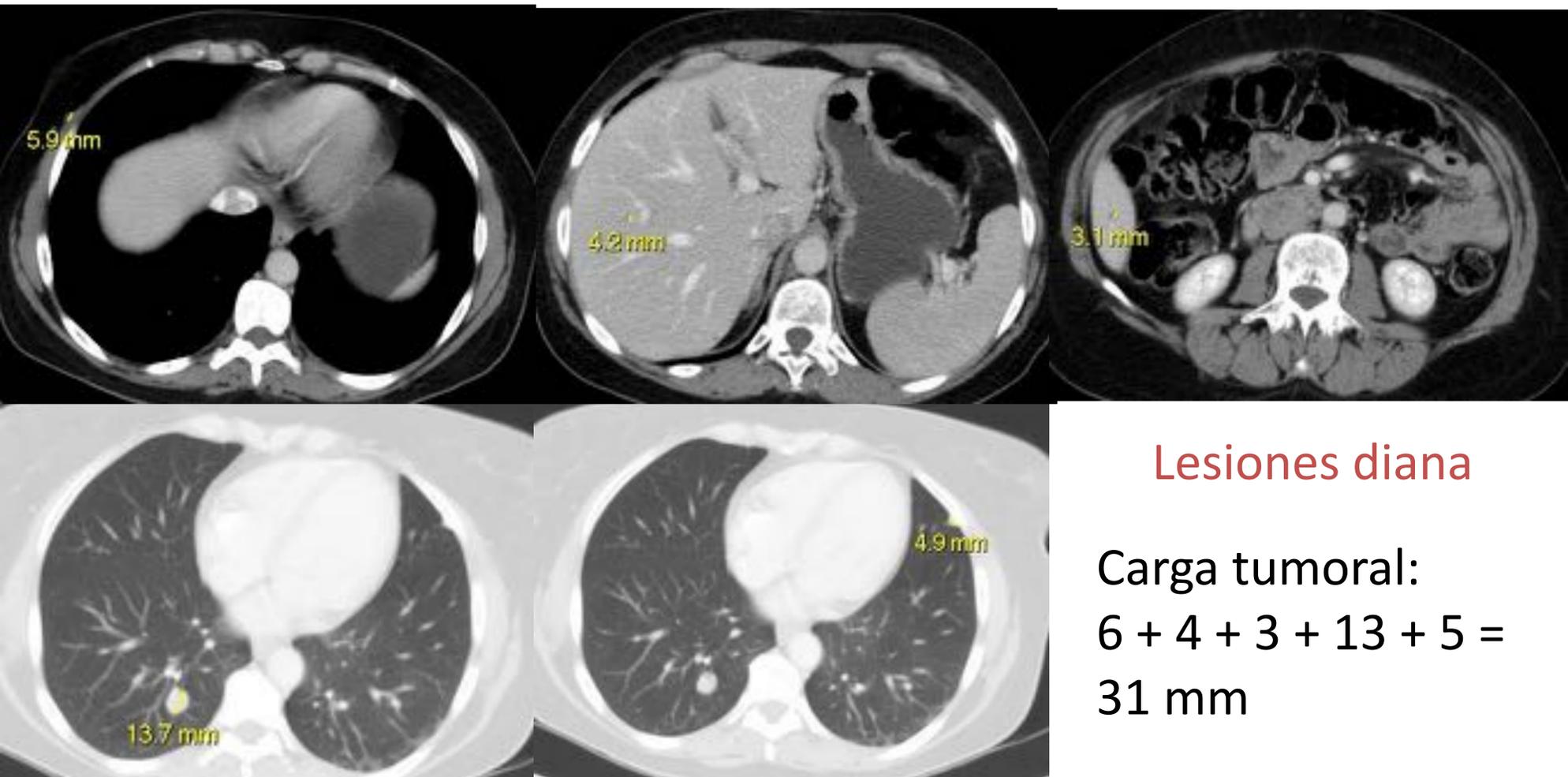


Valoración de respuesta al tratamiento en el melanoma metastásico BRAF mutado tratado con inhibidores de BRAF

CRITERIOS RECIST 1.1

Mujer 44 años. Melanoma cuero y posterior recidiva con adenopatía cervical, metástasis subcutáneas, hepáticas y pulmonares.

Octubre 2017



Lesiones diana

Carga tumoral:

$$6 + 4 + 3 + 13 + 5 = 31 \text{ mm}$$

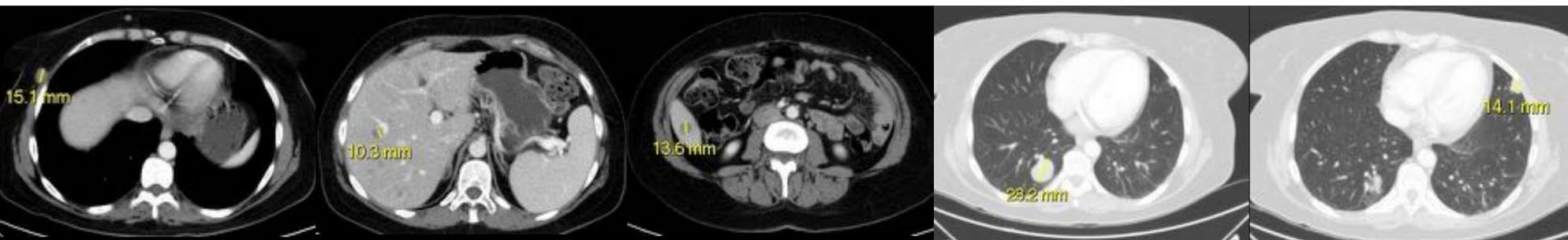
Lesiones
no diana



Valoración de respuesta al tratamiento en el melanoma metastásico BRAF mutado tratado con inhibidores de BRAF

CRITERIOS RECIST 1.1

Mujer 44 años. Melanoma cuero y posterior recidiva con adenopatía cervical, metástasis subcutáneas, hepáticas y pulmonares.



	Organo	mm	mm
	TCS pared	15	6
	Hígado SVIII	10	4
Lesiones diana	Hígado SVI	13	3
	Pulmón LID	28	13
	Pulmón Lingula	14	5
Suma diámetros Lesiones Diana		80	31
% Cambio respecto a estudio basal			-61%
% Cambio respecto a estudio con menor carga tumoral			
RESPUESTA LESIONES DIANA			RP
Lesiones no diana	Metástasis hepáticas		
RESPUESTA LESIONES NO DIANA			no RC no PE
NUEVAS LESIONES			No
RESPUESTA GLOBAL			RP

Valoración de respuesta al tratamiento en el melanoma metastásico

A la hora de valorar la respuesta por imagen al tratamiento en los pacientes con melanoma metastásico el radiólogo debe conocer que:

- en los melanomas sin mutación de BRAF tratados con inmunoterapia se deben utilizar unos **criterios de respuesta específicos** (se comprobó que los criterios RECIST no siempre reflejaban adecuadamente la respuesta al tratamiento).

En el año 2009 aparecieron los **criterios de respuesta a inmunoterapia (irRC)** [3].

En el año 2013 se planteó la necesidad de criterios de respuesta para inmunoterapia que utilizaran medidas unidimensionales [4] y que se llamaron **criterios irRECIST**.

Posteriormente se buscó asimilar todavía más los criterios de respuesta para inmunoterapia a los criterios RECIST 1.1 por lo que se empieza a hablar de **criterios irRECIST 1.1** [5].

En el año 2017 aparecieron las modificaciones de los criterios RECIST denominadas **iRECIST** [6,7].

En el caso de la inmunoterapia también se deben reconocer los posibles efectos adversos (colitis, neumonitis, hepatitis, tiroiditis, hipofisitis) para no confundirlos con progresión de la enfermedad

Valoración de respuesta al tratamiento en el melanoma metastásico sin mutación de BRAF tratados con inmunoterapia **CRITERIOS irRC**

Hay cuatro patrones de respuesta al tratamiento con inmunoterapia en pacientes con melanoma metastásico:

- Respuesta en lesiones basales sin aparición de nuevas lesiones
- Enfermedad estable (en algunos casos seguida de disminución de la carga tumoral)
- *Respuesta después de un incremento inicial de la carga tumoral*
- *Reducción de la carga tumoral a pesar de la aparición de nuevas lesiones*

Por tanto, un grupo de pacientes que reciben inmunoterapia desarrollan patrones atípicos de respuesta (pseudoprogresión), de forma que la carga tumoral disminuye tras un aumento inicial o tras la aparición de nuevas lesiones

La evaluación de la pseudoprogresión supone un desafío a la hora de tomar decisiones respecto al tratamiento pues no puede ser evaluada con los criterios RECIST

Para incorporar estos patrones de respuesta atípicos surgen los **criterios de respuesta a inmunoterapia (irRC)** que tienen en cuenta lo siguiente:

- Ante un aumento de la carga tumoral es necesario repetir el estudio de imagen a las 4 semanas para confirmarlo antes de hablar de progresión de la enfermedad
- La aparición de nuevas lesiones no implican progresión de la enfermedad si no que se incluyen en la carga tumoral

Valoración de respuesta al tratamiento en el melanoma metastásico sin mutación de BRAF tratados con inmunoterapia

CRITERIOS irRC vs irRECIST

Inconvenientes y fallos de irRC: el uso de medidas bidimensionales

- sujeto a mayor variabilidad
- con menor capacidad de detectar pequeños cambios en la carga tumoral
- dificulta la comparación entre los resultados de ensayos con inmunoterapia y de otros tratamientos que emplean criterios de respuesta RECIST

Por este motivo se plantea el empleo de medidas unidimensionales para valorar la respuesta a inmunoterapia, lo que se denomina **irRECIST**, y posteriormente se introducen los criterios **irRECIST1.1** buscando asimilar aún más los criterios de respuesta a los criterios RECIST 1.1

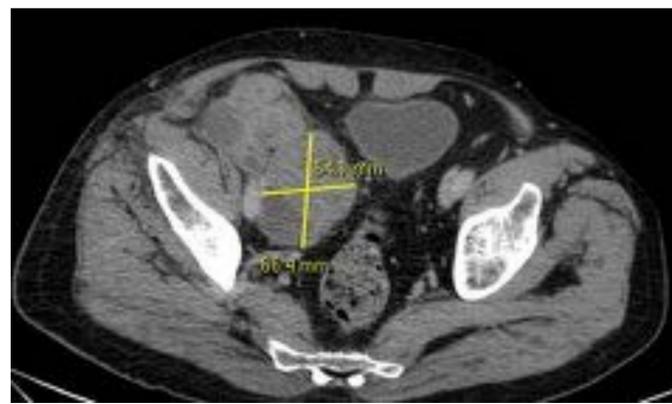
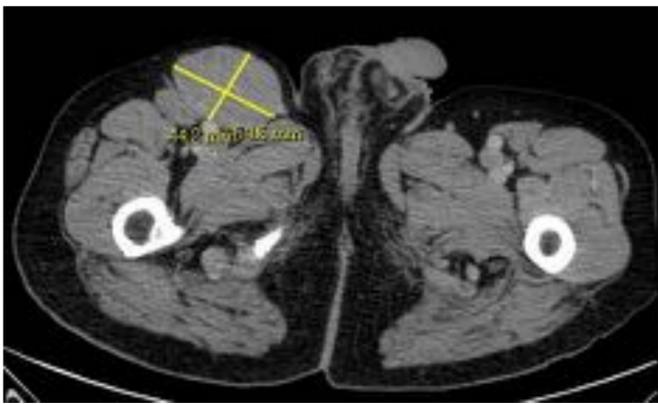
	Medidas bidimensionales (original irRC)	Medidas unidimensionales (irRECIST / irRECIST 1.1)
Medida de cada lesión	Diámetro mayor x Diámetro perpendicular mayor	Diámetro mayor
Lesiones medibles	$\geq 5 \times 5 \text{ mm}^2$	$\geq 10 \text{ mm}$ de diámetro mayor / $\geq 15 \text{ mm}$ adenopatías
Suma de las medidas	Suma de las medidas bidimensionales de todas las lesiones diana y de las nuevas si existen	Suma del diámetro mayor de todas las lesiones diana y de las nuevas si existen
Respuesta	RC: desaparición de todas las lesiones RP: disminución $\geq 50\%$ respecto al estudio basal PE: incremento $\geq 25\%$ respecto a la mejor respuesta	RC: desaparición de todas las lesiones RP: disminución $\geq 30\%$ respecto al estudio basal PE: incremento $\geq 20\%$ respecto a la mejor respuesta ($> 5 \text{ mm}$)
Nuevas lesiones	La presencia de nuevas lesiones no define progresión. Las medidas de las nuevas lesiones se incluyen en la suma de las medidas	
Confirmación	Se requiere confirmación en dos pruebas consecutivas separadas al menos 4 semanas	

Valoración de respuesta al tratamiento en el melanoma metastásico sin mutación de BRAF tratados con inmunoterapia

CRITERIOS irRC vs irRECIST

Varón 79 años. Melanoma pie derecho 2013. En TC de **Enero 2016** adenopatías inguinales y pélvicas

Valoración según irRC



$44 \times 64 = 2816 \text{ mm}^2$

$54 \times 66 = 3564 \text{ mm}^2$

Carga tumoral basal 6380 mm²

Mayo 2016



$20 \times 28 = 560 \text{ mm}^2$

$31 \times 46 = 1426 \text{ mm}^2$

Carga tumoral 1986 mm²

irRC ↓ 68% RP

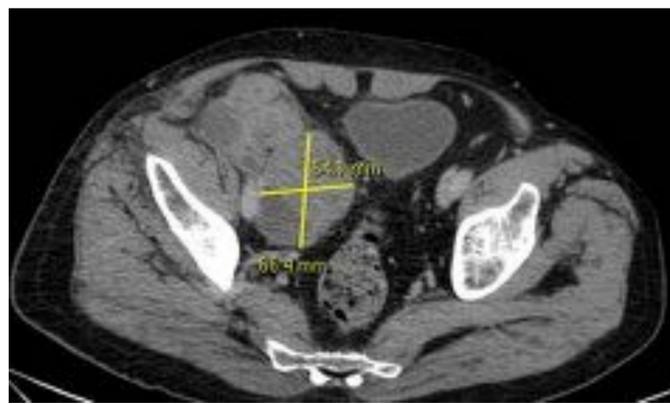
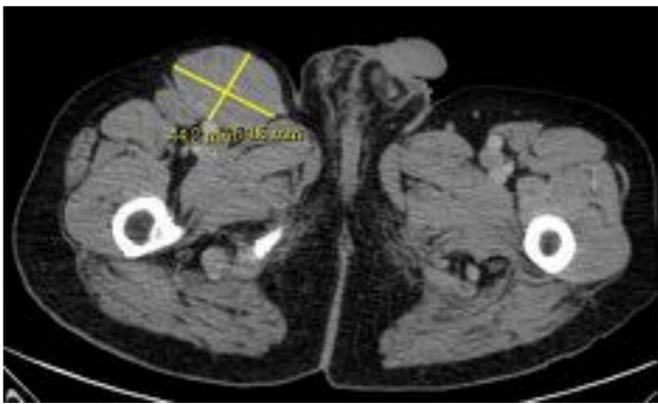
Medidas bidimensionales (original irRC)	
Medida de cada lesión	Diámetro mayor x Diámetro perpendicular mayor
Lesiones medibles	≥ 5 x 5 mm ²
Suma de las medidas	Suma de las medidas bidimensionales de todas las lesiones diana y de las nuevas si existen
Respuesta	RC: desaparición de todas las lesiones RP: disminución ≥ 50% respecto al estudio basal PE: incremento ≥ 25% respecto a la mejor respuesta

Valoración de respuesta al tratamiento en el melanoma metastásico sin mutación de BRAF tratados con inmunoterapia

CRITERIOS irRC vs irRECIST

Varón 79 años. Melanoma pie derecho 2013. En TC de **Enero 2016** adenopatías inguinales y pélvicas

Valoración según irRECIST



Carga tumoral basal $64 + 66 = 130$ mm

irRECIST tiene en cuenta el diámetro mayor de todas las lesiones, incluyendo las adenopatías

Mayo 2016



Carga tumoral $29 + 46 = 75$ mm

Medidas unidimensionales (irRECIST / irRECIST 1.1)
Diámetro mayor
≥ 10 mm de diámetro mayor / ≥ 15 mm adenopatías
Suma del diámetro mayor de todas las lesiones diana y de las nuevas si existen
RC: desaparición de todas las lesiones
RP: disminución $\geq 30\%$ respecto al estudio basal
PE: incremento $\geq 20\%$ respecto a la mejor respuesta (≥ 5 mm)

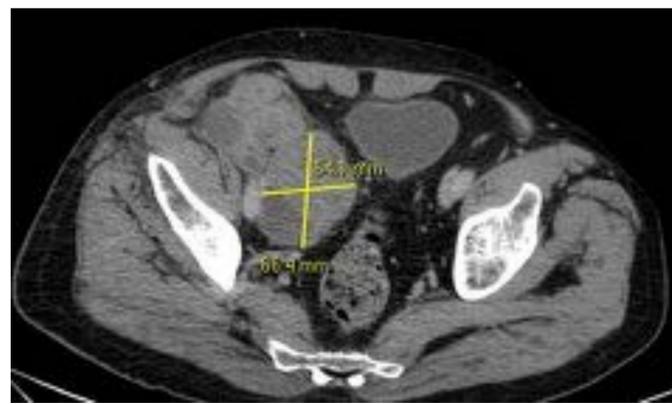
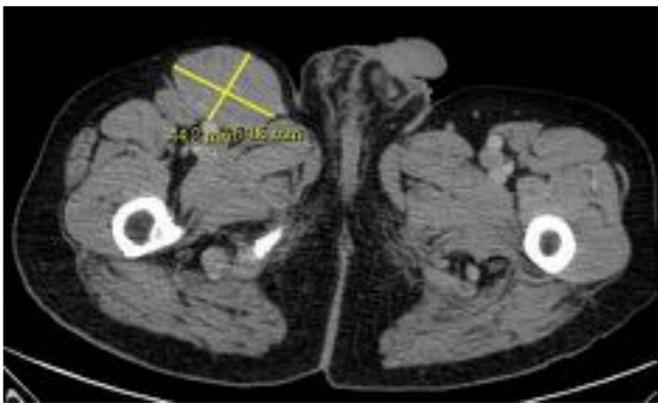
irRECIST ↓ 42% RP

Valoración de respuesta al tratamiento en el melanoma metastásico sin mutación de BRAF tratados con inmunoterapia

CRITERIOS irRC vs irRECIST

Varón 79 años. Melanoma pie derecho 2013. En TC de **Enero 2016** adenopatías inguinales y pélvicas

Valoración según irRECIST 1.1



Carga tumoral basal $44 + 54 = 98$ mm

irRECIST 1.1 tiene en cuenta el diámetro mayor de las lesiones y el diámetro menor de las adenopatías

Mayo 2016



Carga tumoral $20 + 31 = 51$ mm

Medidas unidimensionales (irRECIST / irRECIST 1.1)
Diámetro mayor
≥ 10 mm de diámetro mayor / ≥ 15 mm adenopatías
Suma del diámetro mayor de todas las lesiones diana y de las nuevas si existen
RC: desaparición de todas las lesiones
RP: disminución $\geq 30\%$ respecto al estudio basal
PE: incremento $\geq 20\%$ respecto a la mejor respuesta (≥ 5 mm)

irRECIST 1.1 ↓ 47% RP

Valoración de respuesta al tratamiento en el melanoma metastásico sin mutación de BRAF tratados con inmunoterapia

CRITERIOS iRECIST

En el año 2017 un grupo de trabajo de RECIST elabora una guía para valoración de inmunoterapia: **iRECIST**

Es una modificación de los criterios RECIST 1.1 que incluye recomendaciones en cuanto a terminología y definiciones de respuesta para asegurar que los diseños y recogida de datos de los ensayos clínicos que incluyan inmunoterapia sean comparables y en última instancia se puedan validar estos criterios modificados

RECIST 1.1	iRECIST
Definición de lesión medible y no medible	✓
Definición de lesión diana y no diana	✓
Definición y manejo de las adenopatías	✓
Definiciones de RC, RP y enfermedad estable	✓
Definición de Progresión de la enfermedad en lesiones diana y no diana (iRECIST habla de Progresión no confirmada iUPD)	✓

RECIST 1.1	iRECIST
Manejo de nuevas lesiones	NUEVO
Tipos de respuesta tras progresión según RECIST 1.1	NUEVO
Confirmación de Progresión	NUEVO

Valoración de respuesta al tratamiento en el melanoma metastásico sin mutación de BRAF tratados con inmunoterapia

CRITERIOS iRECIST

Manejo de nuevas lesiones según criterios RECIST 1.1

- Se clasifican en medibles / no medibles y en Diana / No Diana
- Nuevas lesiones Diana (NL-D): Máximo de 5 lesiones medibles (2 por órgano) y se calcula la suma de sus diámetros (iSUM) pero no se incluye en la suma de los diámetros de las lesiones diana, se tiene en cuenta por separado
- El resto de lesiones se consideran nuevas lesiones no diana (NL-ND)

Tipos de respuesta tras progresión según criterios RECIST 1.1

En iRECIST se considera Progresión no confirmada (iUPD)

El tratamiento tras progresión según criterios RECIST 1.1 sólo se puede realizar si el paciente se encuentra clínicamente estable (que no haya empeorado su estado general ni hayan aumentado los síntomas de su enfermedad o el tratamiento requerido)

- iUPD debe confirmarse en un control realizado entre 4 y 8 semanas
- Si se confirma se habla de iCPD (Progresión Confirmada)
- Si no se confirma y la carga tumoral disminuye con respecto al estudio basal puede haber respuesta completa (iRC), respuesta parcial (iRP) o enfermedad estable (iSD) en cuyo caso para que haya progresión se necesita una nueva iUPD que sea confirmada posteriormente (iCPD)

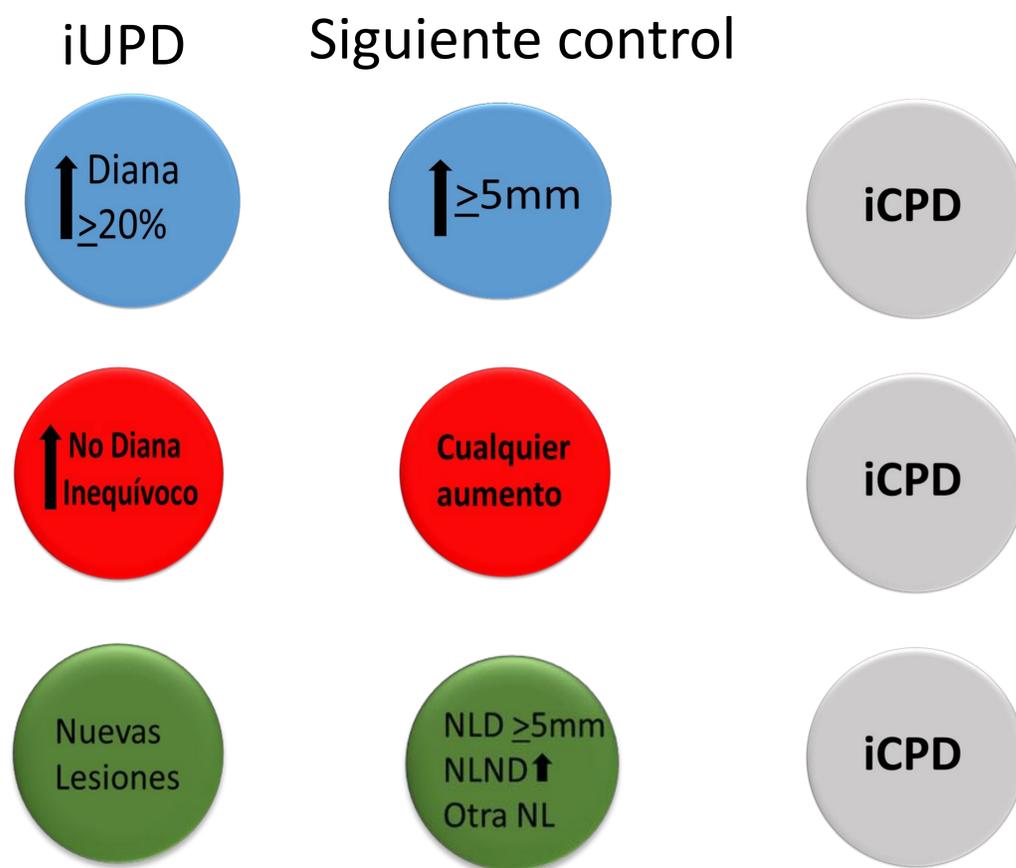
Valoración de respuesta al tratamiento en el melanoma metastásico sin mutación de BRAF tratados con inmunoterapia

CRITERIOS iRECIST

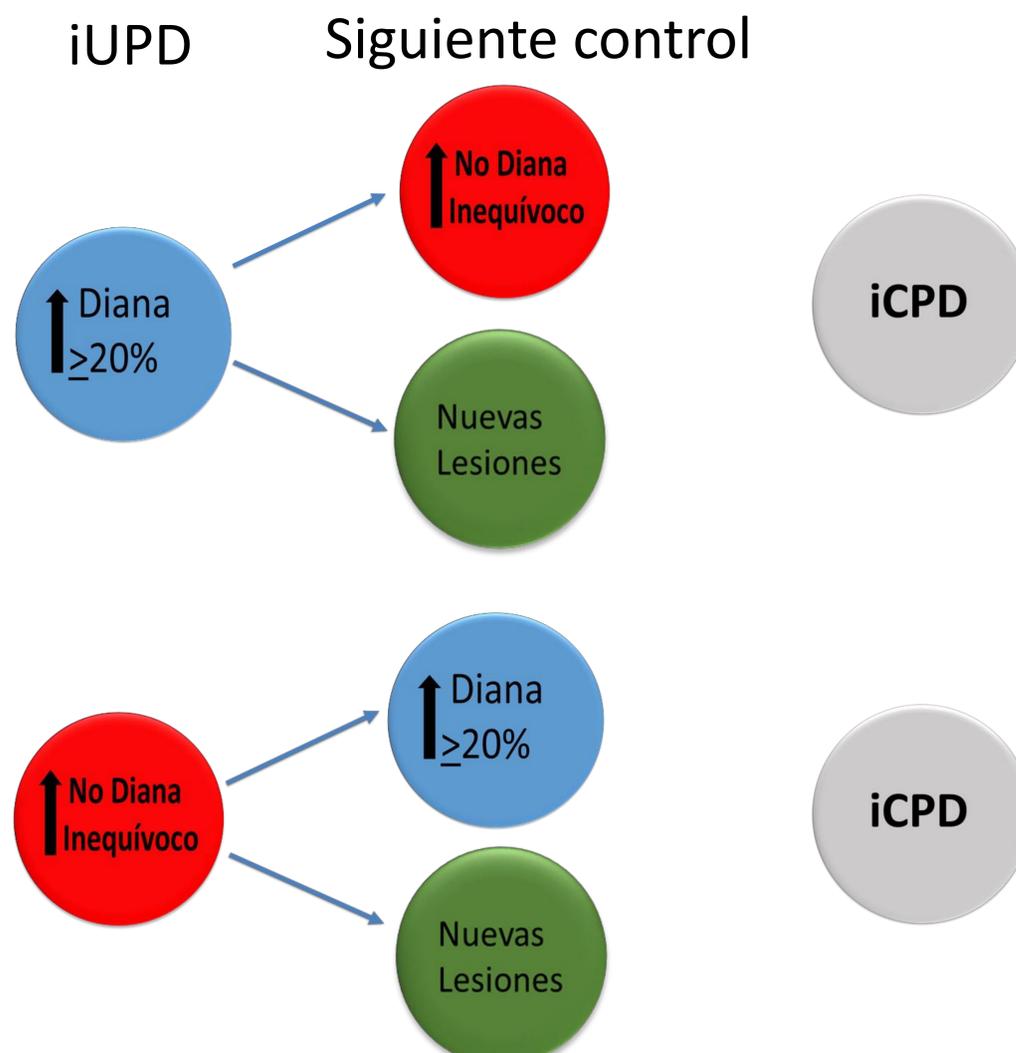
Confirmación de progresión

Hay dos maneras de confirmar la progresión:

-La categoría que establece la iUPD empeora



-Una lesión en una categoría que no cumplía criterios de iUPD ahora cumple criterios RECIST de progresión



Valoración de respuesta al tratamiento en el melanoma metastásico sin mutación de BRAF tratados con inmunoterapia

CRITERIOS iRECIST

Varón 39 años. Melanoma en brazo izquierdo. En Febrero 2016 metástasis cerebral única que se reseca.

En TC de control metástasis axilar izquierda y nódulo pulmonar.

Noviembre 16



Carga tumoral estudio basal: $18 + 10 \text{ mm} = 28 \text{ mm}$

Valoración de respuesta al tratamiento en el melanoma metastásico sin mutación de BRAF tratados con inmunoterapia

CRITERIOS iRECIST

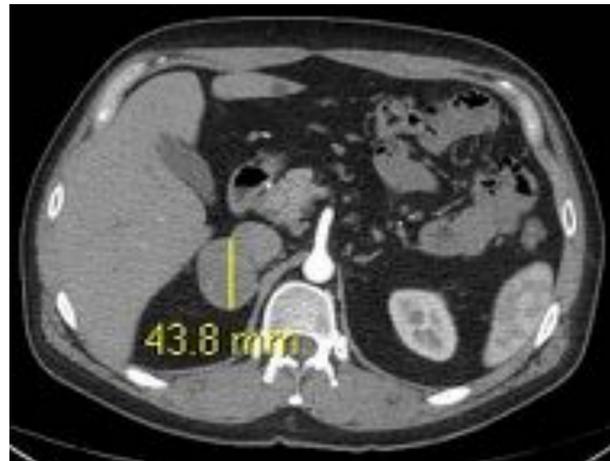
Varón 39 años. Melanoma en brazo izquierdo. En Febrero 2016 metástasis cerebral única que se reseca.

En TC de control metástasis axilar izquierda y nódulo pulmonar.

Marzo 2017



Carga tumoral: $30 + 12 \text{ mm} = 42 \text{ mm}$



Nuevas lesiones diana: $20 + 44 \text{ mm} = 64 \text{ mm}$

	Estudio basal	Marzo 17
Suma diámetros	28 mm	42 mm
Respuesta LD		iUPD
Nuevas lesiones		64 mm
Respuesta global		iUPD

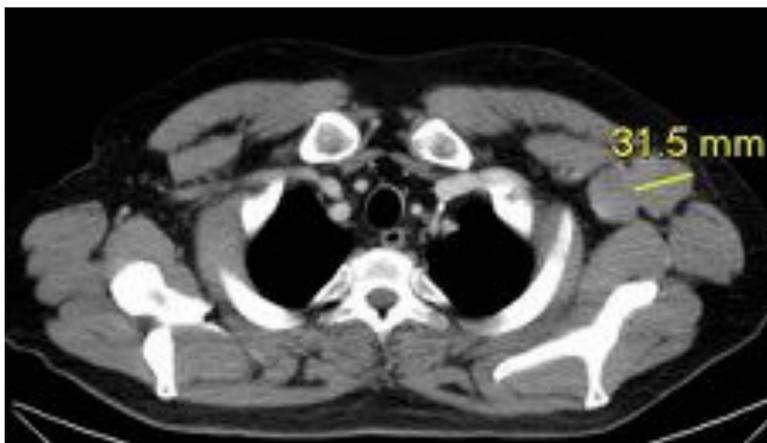
Valoración de respuesta al tratamiento en el melanoma metastásico sin mutación de BRAF tratados con inmunoterapia

CRITERIOS iRECIST

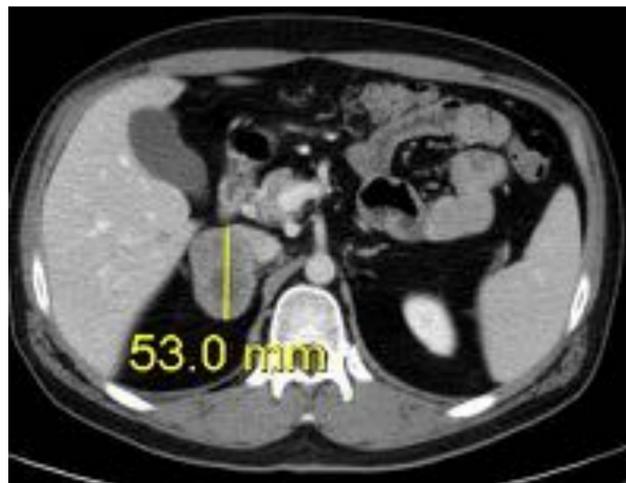
Varón 39 años. Melanoma en brazo izquierdo. En Febrero 2016 metástasis cerebral única que se reseca.

En TC de control metástasis axilar izquierda y nódulo pulmonar.

Mayo 2017



Carga tumoral: $31 + 11 \text{ mm} = 42 \text{ mm}$



Nuevas lesiones diana: $25 + 53 \text{ mm} = 78 \text{ mm}$

	Estudio basal	Marzo 17	Mayo 17
Suma diámetros	28 mm	42 mm	42 mm
Respuesta LD		iUPD	iUPD
Nuevas lesiones		64 mm	78 mm
Respuesta global			iCPD



Conclusiones

El radiólogo desempeña un papel esencial en el seguimiento del paciente con melanoma, para ello debe detectar precozmente las recidivas loco regionales fundamentalmente con la ecografía y en el caso de pacientes con melanoma metastásico debe conocer el tratamiento empleado para utilizar los criterios de respuesta adecuados (RECIST 1.1 vs iRECIST)

Bibliografía

1. Ungureanu, L et al. The role of lymph node ultrasound evaluation in melanoma – review of the literature.. Med Ultrason 2016;18(2): 224-230
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: 228e47
3. Wolchok JD, Hoos A, O’Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe´ C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res 2009;15:7412e20.
4. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, Suda M, Ramaiya NH, Hodi FS. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. Clin Cancer Res 2013;19: 3936e43
5. Nishino M. Immune-related response evaluations during immunecheck- point inhibitor therapy: establishing a “common language” for the new arena of cancer treatment. J Immunother Cancer 2016;4:30.
6. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol 2017;18: e143e52
7. Ferte´ C, Marabelle A. iRECIST: a clarification of tumour response assessment in the immunotherapy era. Eur J Cancer 2017;77:165e7.