



Criterios RECIST 1.1: Actualización y análisis

Elisa Antolinos Macho, Antonio Michael Fernández, Alba Salgado Parente, Abel González Huete, Marina Herrero Huertas, Cayetano Sempere Ortega, Elena Serrano Tamayo, Elena Canales Lachén

Hospital Ramón y Cajal, Madrid

INTRODUCCIÓN

Los **criterios RECIST** (Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos) constituyen el *gold standard* en la evaluación de respuesta en la mayoría de los ensayos clínicos oncológicos desde su publicación inicial en el año 2000 (basados en las guías de respuesta de la WHO), y que posteriormente fueron revisados y actualizados en 2009 (**versión 1.1**). Dado el continuo avance en investigación y la aparición de nuevas terapias, es fundamental una continua actualización por parte de los radiólogos.

Por ello, en este trabajo se pretende revisar los puntos clave a tener en cuenta para la elaboración de un buen estudio basal (selección de lesiones, reproducibilidad, características de las lesiones seleccionadas) así como todos aquellos aspectos relevantes para las sucesivas reevaluaciones.

Asimismo, se señalarán los errores más frecuentes, se analizarán las principales limitaciones y los problemas y controversias que estos criterios plantean en el día a día en los informes radiológicos.

REVISIÓN DEL TEMA

Los estudios según Criterios RECIST 1.1 se basan en:

1) Un primer análisis para determinar la **carga tumoral global inicial** (previo al tratamiento, aproximadamente 1 mes antes).

2) Controles sucesivos (reevaluaciones) cada 6-8 semanas coincidiendo con el final de cada ciclo de tratamiento.

Una vez analizados todos los datos se recogen en un informe tipo **(Fig. 1)**, donde se refleja la evolución de la enfermedad de forma esquemática.

Ensayo clínico: Nombre ensayo. Fármaco. Tumor.
 Motivo de consulta/información clínica: **Reevaluación** (número). Estudio **basal**.
 Tipo de Exploración: Exploración radiológica realizada. Fases y contrastes.
 Criterios de evaluación: RECIST 1.1.

Presencia de complicaciones: ¿TEP, toxicidad...?

Nuevas lesiones: -

Lesiones diana

FECHA									
Lesión 1:									
Lesión 2:									
Lesión 3:									
Lesión 4:									
Lesión 5:									
CARGA TUMORAL									
VALORACIÓN	---								

Lesiones No-Diana:

Evaluación GLOBAL de la enfermedad:

FECHA									
Enfermedad Diana									
Enfermedad No Diana									
Nuevas Lesiones	--								
Respuesta Global	--								

Resto de hallazgos y comentario: Resto de hallazgos radiológicos destacables desde el punto de vista oncológico.

CONCLUSIÓN: Evaluación Global de la Enfermedad. Criterios de Respuesta.

Figura 1: Informe tipo RECIST

Para el radiólogo que realiza este tipo de informes es fundamental conocer los conceptos fundamentales de los criterios RECIST 1,1, al igual que tener en cuenta los posibles problemas y errores tanto en la elaboración de un informe basal como en el análisis de las reevaluaciones sucesivas. Por ello, este trabajo pretende hacer un repaso a los conceptos más relevantes y suponer una puesta al día de todos los aspectos a considerar a la hora de realizar un estudio de este tipo.

ASPECTOS GENERALES

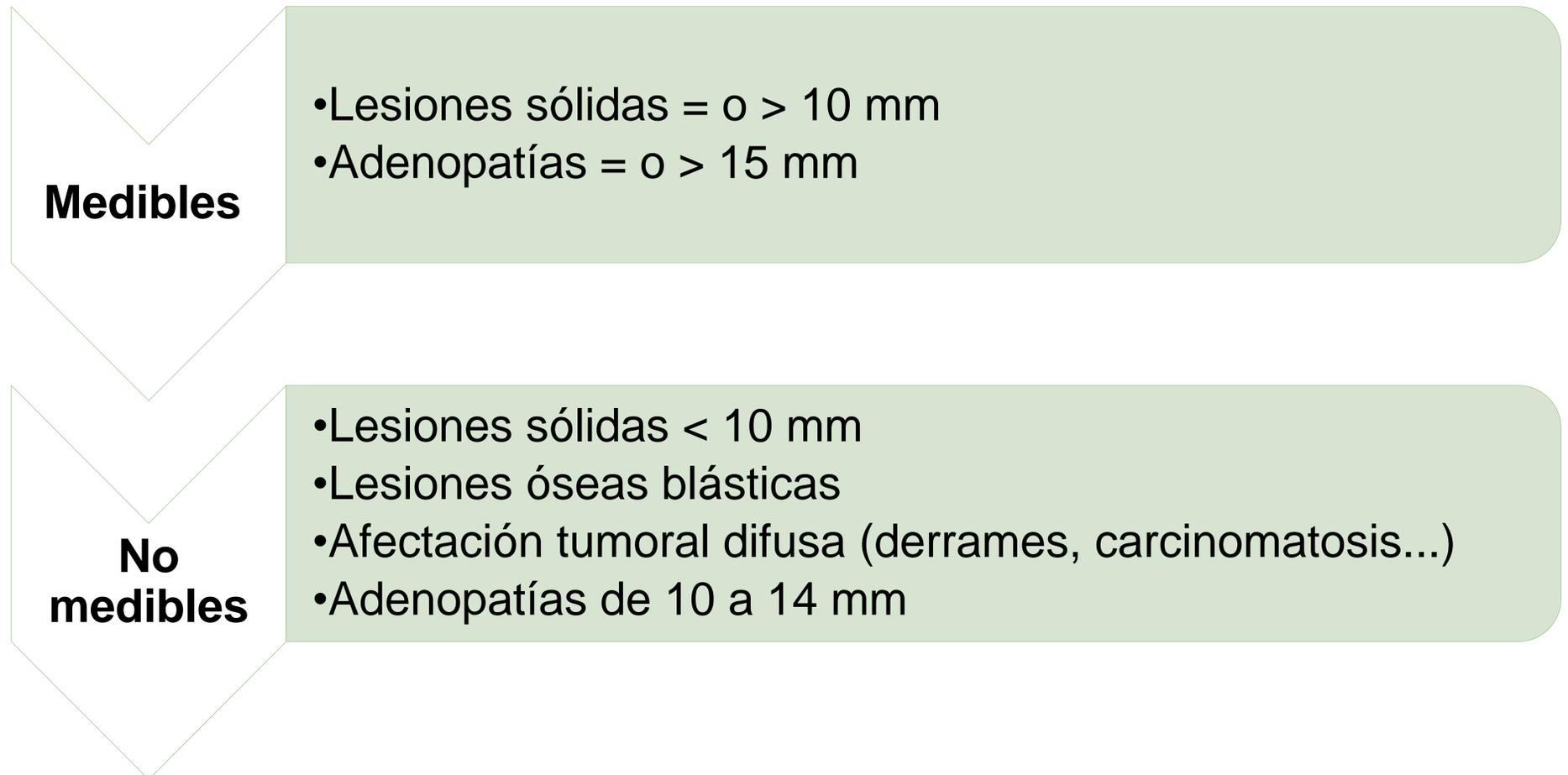
El objetivo de los Criterios RECIST 1.1 es evaluar el estado global de la enfermedad:

- **Respuesta Completa (RC)**
- **Respuesta Parcial (RP)**
- **Enfermedad Estable (EE)**
- **Progresión de la Enfermedad (PE)**

Para ello, hay **tres puntos** importantes a valorar de forma independiente, y que al final del estudio se combinarán en la evaluación global de la enfermedad.

- 1. Lesiones Diana:** evaluación cuantitativa
- 2. Lesiones No Diana:** evaluación cualitativa
- 3. Nuevas lesiones:** ausencia o presencia

Para ello, es fundamental conocer de qué enfermedad basal partimos, así como la forma de elegir lesiones diana e incluso cómo considerar las **lesiones medibles y no medibles**.



ESTUDIO BASAL

Una vez tenemos localizadas las lesiones medibles, tenemos que seleccionar de forma correcta las lesiones diana. Esta elección va a repercutir en todas las reevaluaciones, por lo que hay que elegir cuidadosamente aquellas que nos parecen más representativas de la enfermedad.

Lesiones diana

- **Hasta 5 lesiones** en total
- Como máximo, **2 lesiones por órgano**. Los órganos pares (pulmones, riñones...) cuentan como 1 órgano, al igual que todo el sistema linfático (podrán escogerse hasta 2 adenopatías/conglomerados adenopáticos)

- **Lesiones representativas** de la enfermedad **y reproducibles**. Hay que evitar escoger lesiones en zonas que puedan cambiar de orientación, morfología o localización tales como tracto **gastrointestinal**, **bases pulmonares**, **pared vesical** o **anejos**.

- **Medición correcta (Fig. 2):**

- Eje largo de la lesión en plano axial puro.
- Eje corto en adenopatías y conglomerados adenopáticos.

- No se deben escoger lesiones que dudemos de su malignidad (nunca alcanzaremos RC)

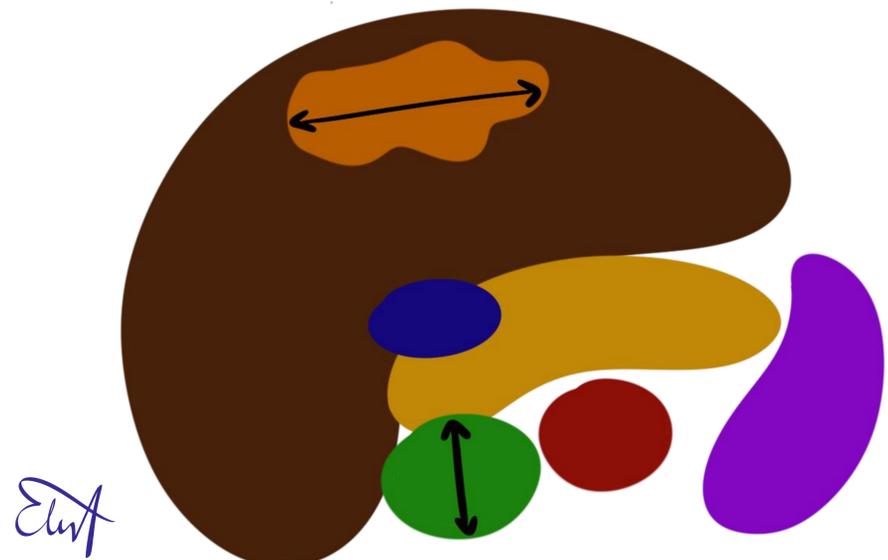


Figura 2: *Cómo medir lesiones sólidas (en naranja, flecha larga) y adenopatías (en verde, flecha corta)*

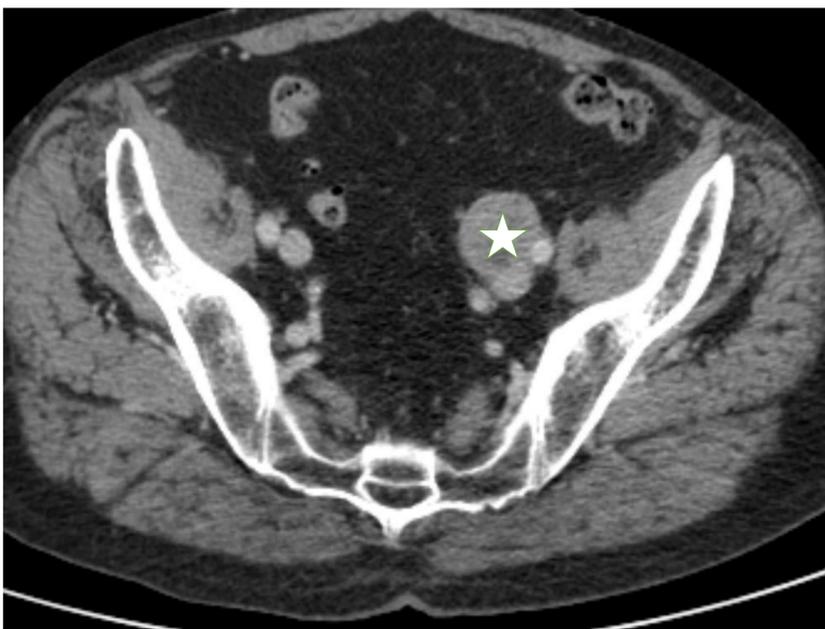


Figura 3: *Adenopatía voluminosa (>15 mm) en cadena ilíaca externa izquierda (estrella), podría ser enfermedad diana.*

Figura 4: *Lesión en pared vesical posterolateral (punta de flecha). No es recomendable como enfermedad diana debido a que su tamaño dependerá del grado de distensión vesical.*



Anillo hipervascular

Incluir en la medición

Tejido tumoral viable

Lesiones óseas

Incluir líticas o mixtas con componente de partes blandas

A evitar si existen otro tipo de lesiones

Lesiones quísticas o necróticas

A evitar si existen lesiones sólidas

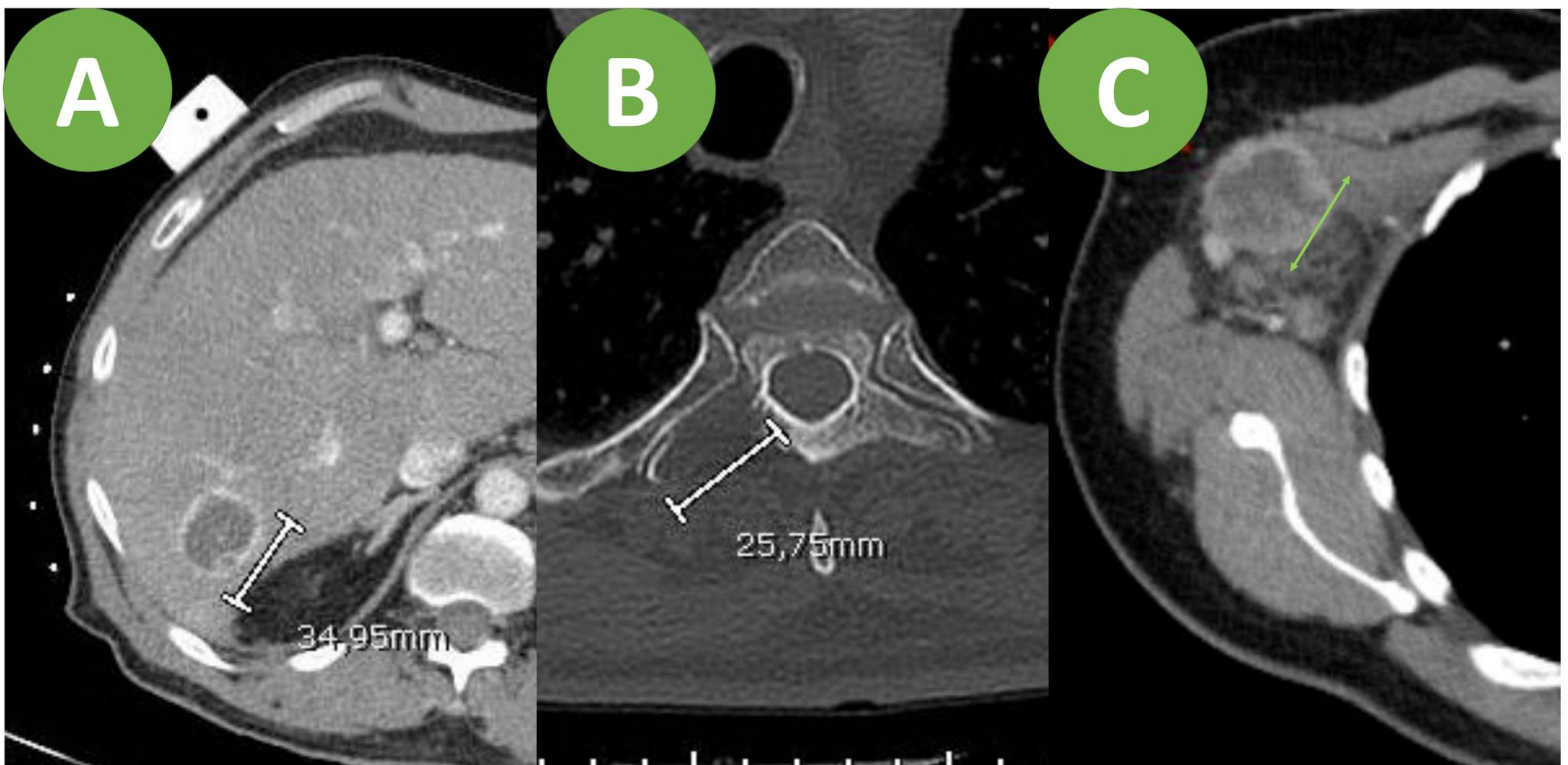


Figura 5: Lesión con anillo hipervascular (A), lesión ósea lítica caracterizable como medible (B) y adenopatía necrótica (C)

Lesiones no diana

Una vez se ha completado el total de las lesiones permitidas, el resto de la afectación tanto medible como no medible debe quedar reflejada como enfermedad no diana. Esta se registra de forma global y cualitativa: sin medidas, y descritas en conjunto como un único ítem. Por ejemplo, en un paciente con depósito secundario hepático, se podrían escoger dos de ellas como enfermedad diana y el resto se describiría como “metástasis hepáticas múltiples”

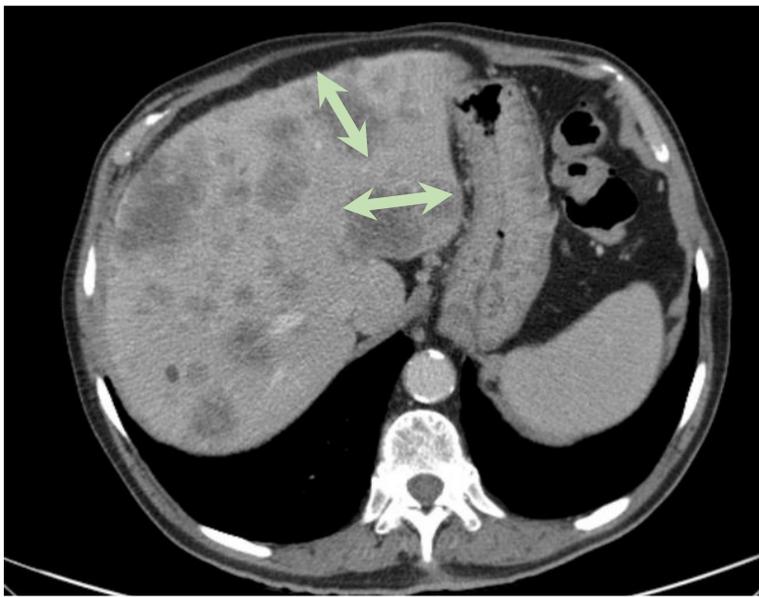


Figura 6: Paciente con metástasis hepáticas al que en el estudio basal se **seleccionan** dos como lesiones diana. El resto serán incluidas en el informe como enfermedad no diana, y su evolución valorada de forma cualitativa.



Figura 7: Derrame pleural maligno en paciente con cáncer de mama metastásico (lesión no diana)

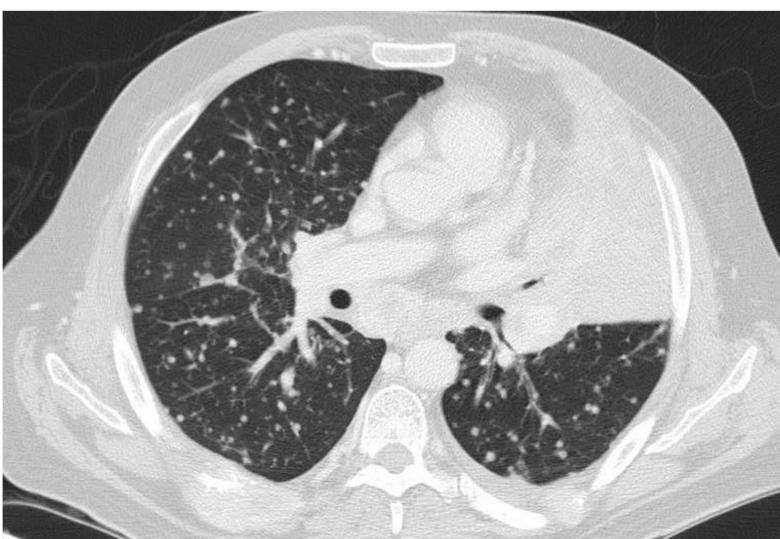


Figura 8: Diseminación tumoral pulmonar difusa como ejemplo de lesión no diana.



Figura 9: Carcinomatosis peritoneal en paciente con carcinoma gástrico del tipo "omental cake" como ejemplo de lesión no diana.

Metas del estudio basal

- Escoger y medir la enfermedad diana
- Describir enfermedad no diana
- Dar carga tumoral basal

Lesiones diana a escoger

- Enfermedad medible
- Reproducibles en axial puro
- **NO** lesiones óseas blásticas
- **NO** lesiones radiadas **SIN** progresión demostrada

Puntos a tener en cuenta

Si solo adenopatías como lesiones diana: puede llegar a RC con carga tumoral >0

REEVALUACIONES

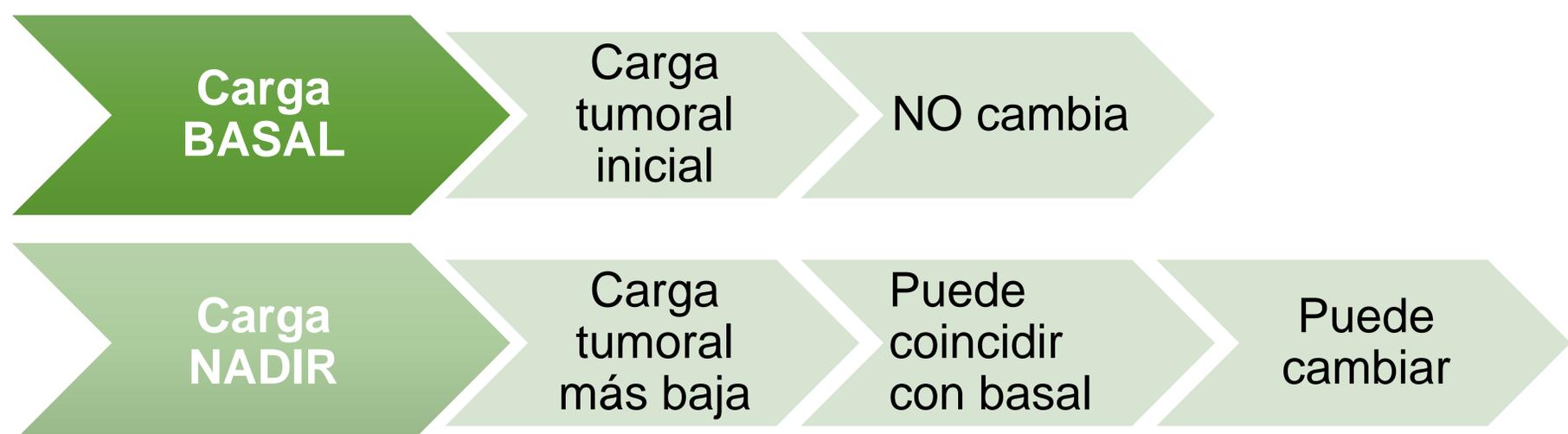
En este grupo incluimos el resto de estudios que se realizan según los criterios RECIST 1.1 después del basal. En ellos, lo principal es:

- Realizar un análisis cuantitativo de lesiones diana.
- Valoración cualitativa de la enfermedad no diana.
- Búsqueda de nuevas lesiones.

Una vez con estos ítems registrados, se realiza una valoración global de la enfermedad.

Para ello se analiza la **progresión o la respuesta**:

1. Análisis de la progresión: comparar la carga tumoral actual con **NADIR**.
2. Análisis de respuesta: comparar la carga tumoral actual con **BASAL**.



Aspectos a analizar en reevaluaciones

- **Cambio de orientación:** siempre hay que valorar el eje mayor independientemente de cambio en la orientación (el corto en los ganglios).
- **Fragmentación de las lesiones:** se selecciona la suma de los diámetros de todas las lesiones diana resultantes.
- **Coalescencia de las lesiones:** se mide el eje máximo de la lesión resultante.

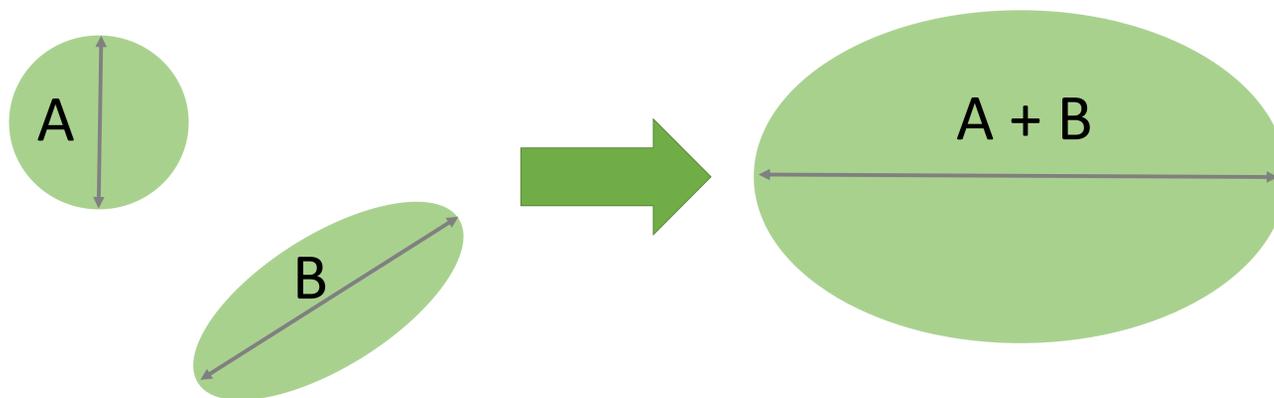


Figura 10: Lesiones diana (A y B) que coalescen en una única lesión (A + B) que hay que medir en su eje largo y referir que es una suma de lesiones.

- **Lesiones muy pequeñas para ser medidas:** salvo desaparición, se recomienda dar el valor real o, en su defecto, 5 mm.
- **Lesiones cavitadas:** medirla por completo pese a la persistencia del tamaño, indicando que existe disminución del volumen tumoral.
- **Lesiones nuevas:** no toda lesión nueva es progresión. Por ejemplo, lesiones esclerosas óseas que aparecen con el tratamiento como signo de respuesta (había depósito, pero se ha esclerosado).

Otras lesiones

- Nuevas lesiones
- Hay que confirmar que la lesión es nueva y real (y no debido a la técnica, el contraste, presencia de una infección o debido a los efectos secundarios de los fármacos).
 - Ante sospecha de una nueva lesión, si no estamos seguros, se recomienda no incluir como tal y referenciar para que se estudie en el siguiente estudio. Si se confirma como nueva lesión, se referirá en el informe como progresión de la enfermedad desde la fecha que se describió su aparición, no desde que se confirma.
- Si la lesión aparece en un área no valorada previamente, se considera nueva lesión y, por tanto, **progresión de la enfermedad**. Por ello, se recomienda hacer TC que incluya todas las áreas potencialmente afectas de enfermedad al inicio según el tipo tumoral en el estudio basal, aunque más adelante limitemos los estudios.
- Lesiones tratadas
 - Si se trata de una **lesión tratada tras inicio del estudio**, es **No evaluable**.
 - Si se trata de una lesión en un área **previamente tratada**, es **No medible** salvo que haya progresión objetivable tras el tratamiento.

- Lesiones no evaluables (NE)

- Imágenes de mala calidad.
- Lesiones difícil de delimitar por cambios circundantes (por ejemplo, nódulo pulmonar englobado en una neumonía).
- Tratamiento local (cirugía, radiación, ablación) salvo que el protocolo del ensayo indique otro manejo

Si una lesión diana es NE: resultado es NE (independientemente resto de lesiones salvo que haya un crecimiento significativo donde no haya duda de progresión). Por tanto sólo dos opciones: **NE o PE**

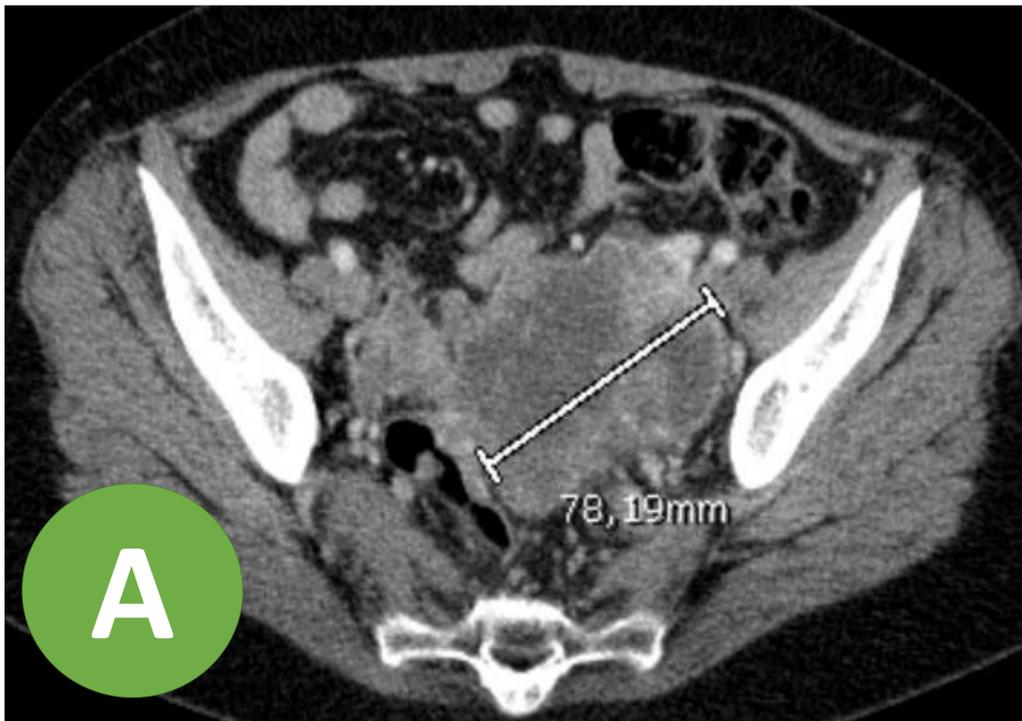


Figura 11A: Masa anexial derecha tomada como lesión diana en el estudio basal.

Figura 11B: Estudio de reevaluación de la misma paciente tras intervención quirúrgica (anexectomía), por lo que el estudio pasa a ser No Evaluable.



Valoración global de la enfermedad

Enfermedad Diana	Valoración ED
Respuesta completa (RC)	Todas las lesiones (no adenopatías) han desaparecido. Adenopatías diana de < 10 mm.
Respuesta parcial (RP)	Descenso de la carga tumoral de >30% respecto a carga tumoral basal.
Estabilidad enfermedad (EE)	Respuesta entre RP y PE (Aumento <20%/5mm y descenso <30%).
Progresión enfermedad (PE)	Aumento de la carga tumoral de >20% y >5 mm respecto a la carga tumoral nadir.
No evaluable (NE)	Una o más lesiones no pueden ser evaluadas (por ejemplo, resección de una de ellas).

Enfermedad no diana	Valoración EnD
Respuesta completa (RC)	Todas las lesiones (no adenopatías) han desaparecido. Adenopatías diana de < 10 mm.
No respuesta completa/No progresión enfermedad (No-NC/No-PE)	Ni RC ni PE
Progresión enfermedad (PE)	Progresión inequívoca de las lesiones no diana evaluadas como grupo
No evaluable (NE)	Una o más lesiones no pueden ser evaluadas (por ejemplo, resección de una de ellas).

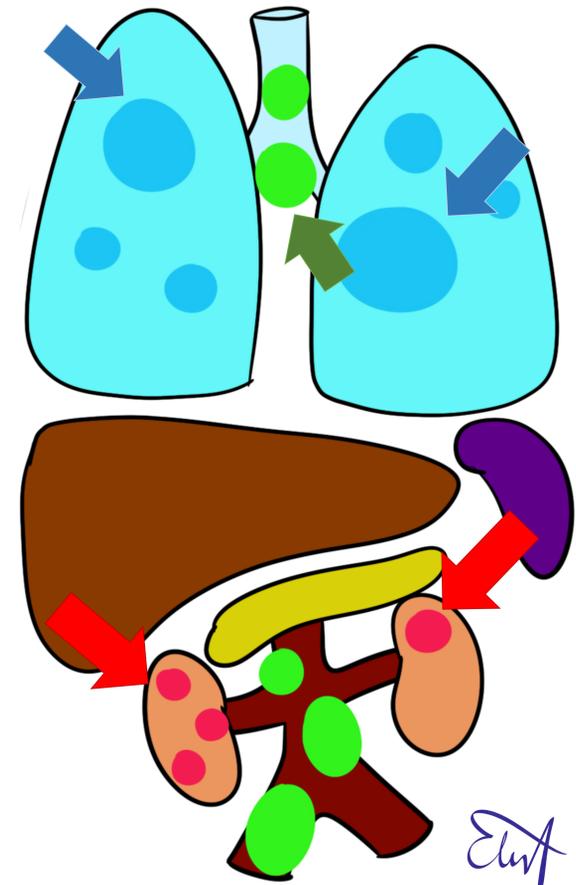
Enf. Diana	Enf. No diana	Nuevas lesiones	Respuesta GLOBAL
RC	RC	No	RC
RC	No RC/No PE	No	RP
RC	NE	No	RP
RP	No PE	No	RP
EE	No PE	No	EE
NE	No PE	No	NE
PE	-	-	PE
-	PE	-	PE
-	-	Sí	PE

ERRORES FRECUENTES AL APLICAR RECIST 1.1

1) En la selección de las lesiones:

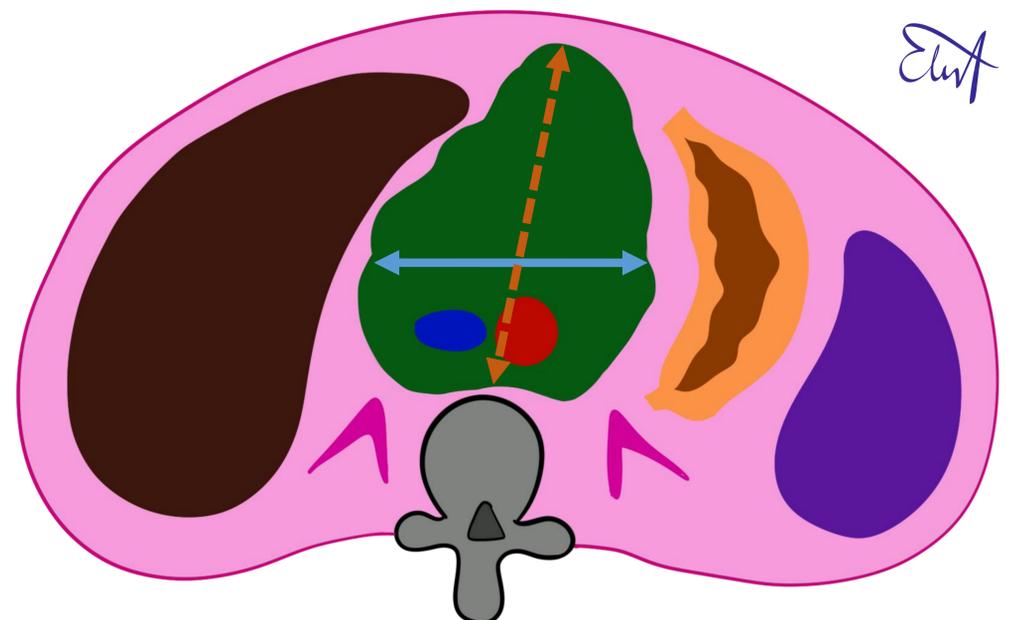
- Hay que recordar que los órganos pares como los pulmonares, al igual que el sistema linfático, cuentan como un solo órgano.

Figura 12: Esquema con múltiples lesiones pulmonares, renales y adenopatías, donde se han seleccionado dos pulmonares (flechas azules), renales (flechas rojas) y una adenopatía (flecha verde).



- En caso de seleccionar una lesión benigna por error (o tejido de granulación, cambios postratamiento..), nunca alcanzaremos la respuesta completa incluso si el paciente responde adecuadamente.
- Los conglomerados adenopáticos, por muy voluminosos que sean, deben medirse siempre en el eje corto.

Figura 13: *Conglomerado adenopático mesentérico, donde mediríamos en el eje corto (flecha completa) en lugar del largo (flecha discontinua).*



- Para evitar errores en la medición de lesiones hepáticas, hay que hacer dicha medición en la fase donde sean mejor objetivables y referenciarlo en el informe para favorecer que se repita en dicha fase en controles posteriores.
- NO hay que medir lesiones tras el tratamiento con radiofrecuencia o crioablación porque la cicatriz residual que deja es mayor que la lesión original.
- NO hay que tomar lesiones óseas blásticas como lesiones diana.

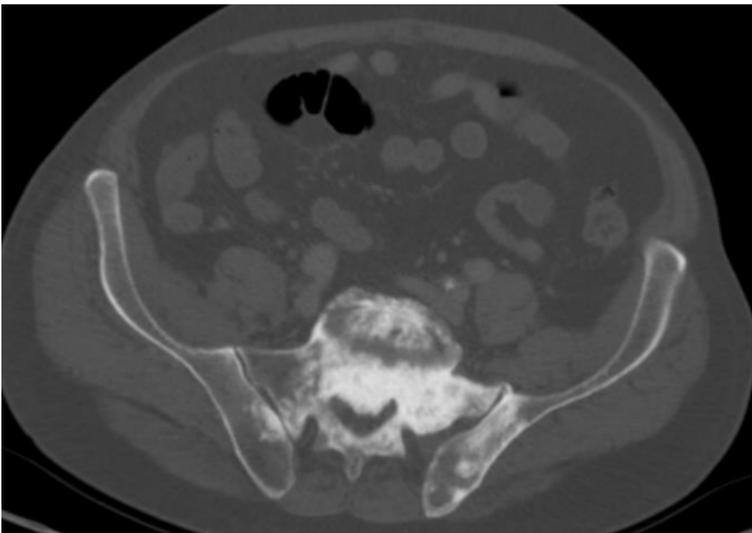


Figura 14: Lesión blástica en sacro y palas ilíacas, lesiones NO caracterizables como lesión diana.

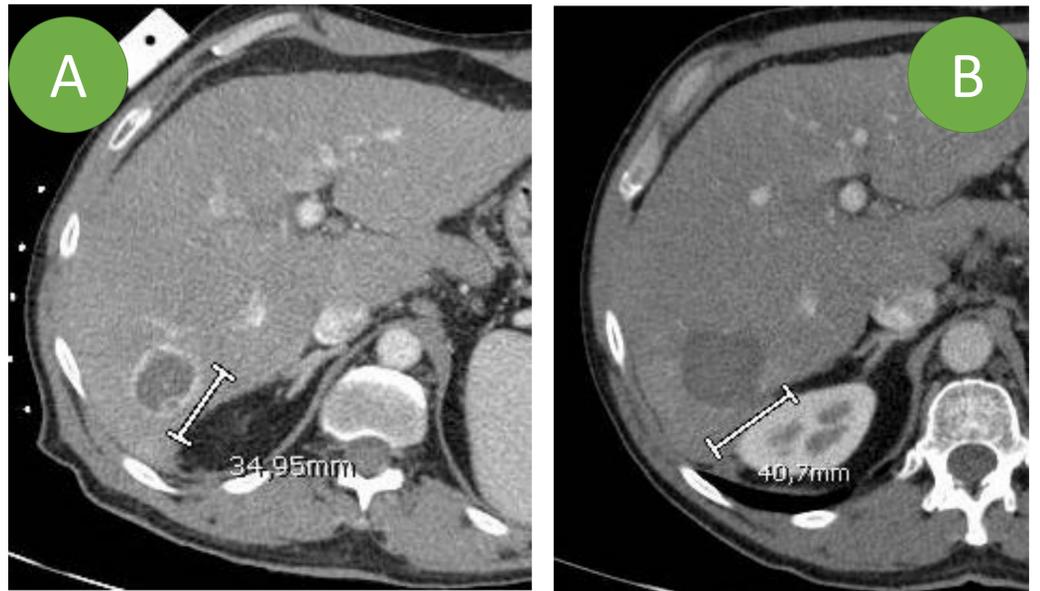


Figura 15: Lesión hepática ANTES (A) y DESPUÉS (B) de hacer radiofrecuencia. La zona de aparente lesión ha aumentado de tamaño (3,5 cm -> 4 cm)

2) En las reevaluaciones:

- Nunca hay que cambiar las lesiones seleccionadas inicialmente, **una lesión diana será lesión diana a lo largo de todo el estudio.**
- Hay que tener en cuenta los crecimientos lentos, y por tanto comparar entre diferentes estudios y no sólo con el inmediatamente previo, al igual que con el NADIR y el BASAL.
- Ante cambios de la orientación, hay que seleccionar el eje máximo de la lesión.

CONTROVERSIAS/PROBLEMAS RECIST

Los CRITERIOS RECIST 1.1 pretenden evitar al máximo la variabilidad de cara a valorar la carga tumoral. No obstante desde que comenzó su uso en el año 2000 y se modificaron en el 2009 (Criterios 1.1), han aparecido nuevas dianas terapéuticas, se han modificado los objetivos de los ensayos clínicos y ha habido grandes avances en las técnicas de imagen.

De tal manera que, en el día a día, se han ido observando distintos problemas y limitaciones que ponen de relieve la necesidad de la incorporación de variaciones en los mismos, o incluso la creación de unos nuevos criterios.

Algunos argumentos para estas modificaciones se basan

en los siguientes ítems:

- 1) Los actuales criterios RECIST solo consideran el tamaño tumoral. Por tanto, tienen una visión anatómica y no tienen en cuenta otros aspectos como:
 - Composición de las lesiones.
 - Cambios de atenuación.
 - Aparición de cavitación/necrosis.
 - Datos de viabilidad.
 - Vascularización, cambios inflamatorios.

2) No diferencia entre las distintas opciones de tratamiento, y por tanto no analiza los diferentes cambios que pueden producir los distintos tratamientos.

3) No diferencia entre distintas enfermedades: engloba a los distintos tipos tumorales en un mismo análisis, no reflejando la complejidad o la variabilidad entre las distintas enfermedades (por ejemplo ca de ovario, enfermedad con predominio de afectación nodular (carcinomas peritoneal) y por tanto, análisis fundamentalmente cualitativo de la respuesta, y no cuantitativo.

4) Ante coalescencia o disgregación lesional, puede existir un falso crecimiento o regresión.

Como consecuencia, ya se han ido desarrollando otros criterios de respuesta más específicos como CHOI, CHESON...

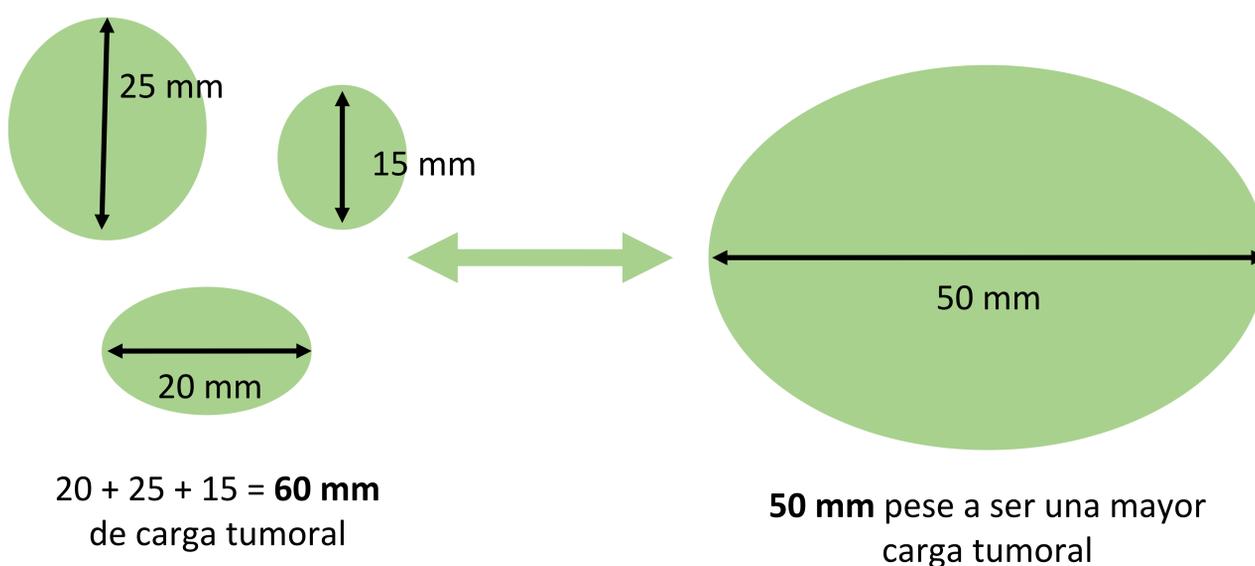


Figura 16: *Coalescencia o disgregación de lesiones, donde puede existir una falsa regresión o progresión.*

Los criterios pretenden evitar la variabilidad, y a pesar de los intentos de objetividad y estandarización del sistema, ya de base presentan un componente subjetivo como es la valoración de las lesiones no-diana. Igualmente la selección de las propias lesiones diana está sesgada como reflejan varios estudios recientes.

Por ello cada vez mas estudios ponen en duda su eficacia, así como plantean los problemas que muchas veces presentan las discrepancias clínico-radiológicas que se observan en la práctica clínica diaria.

PERSPECTIVAS FUTURAS:

Ante los problemas planteados previamente, que constituyen el campo de batalla en el día a día, los nuevos planteamientos se deberían centrar en:

- Promover un cambio en el análisis: intentar combinar esta visión y manejo únicamente anatómico junto con una valoración más funcional, considerando otros factores como el volumen o incluso la actividad.
- Valorar la utilización de otras técnicas de imagen sobre todo con criterios funcionales (MRI perfusión, difusión) o introducir la inteligencia artificial.
- Considerar las nuevas estrategias terapéuticas para la valoración (quimioterápicos, antiangiogénicos, inmunoterapia, etc) así como analizar los distintos tipos tumorales y su diferente comportamiento y evolución.
- Búsqueda de parámetros más eficaces que consigan una mejor correlación clínico-radiológica.

CONCLUSIÓN

Hay que tener en cuenta los aspectos más relevantes de los criterios RECIST 1.1 (actualización) y los errores más frecuentes para poder realizar un buen informe.

Tampoco hay que olvidar las limitaciones que estos criterios pueden presentar en la práctica clínica diaria y analizar posibles cambios o mejoras con el objetivo de conseguir un mejor análisis de las distintas enfermedades con las diferentes terapias existentes.

BIBLIOGRAFÍA

- RECIST needs Revision: a wake-up call for Radiologist. C.K. Kuhl. Radiology: Volume 292: 110-111 Number 1-July 2019.
- RECIST 1.1 Standardisation and disease-specific adaptations: Perspectives from the RECIST Working Group. L.H. Schwartz; L. Seymour; S. Litière; R. Ford; S. Gwyther et al. European Journal of Cancer 62 (2016) 138-145
- Is RECIST Version 1.1 Reliable for tumor Response Assessment in metastatic cancer? J. Sosna. Radiology 2019; 290:357-358
- The beginning of the end for conventional RECIST-novel therapies requires novel imaging approaches. M. Gerwing; K. Herrmann; A. Helfen; C. Schliemann; W.E. Berdel; M. Eisenblätter and M. Wildgruber. Nature Reviews. Clinical Oncology. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0169-5>
- RECIST revised: Implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. E. van Meerten; H. Gelderblom; J.L. Bloem. Eur. Radiol (2010) 20: 1456-1467.
- doi 10.1007/s00330-009-1658-y
- RECIST 1.1 Update and Clarification: from the RECIST Committee. L.H. Schwartz; S. Litière; E. de Vries; R. Ford; S. Gwyther; S. Mandrekar; L. Shankar et al. Eur J Cancer. 2016 July; 62: 132-137 doi: 10.1016/j.ejca.2016.03.081
- Pitfalls in RECIST Data Extration for Clinical Trials : Beyond the Basics. R.G. Abramson; C.R. McGhee; N. Lakomkin and C. Arteaga. Acad Radiol. 2015 June; 22(6): 779-786. doi:10.1016/j.acra.2015.01.015
- Interobserver Variation in Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 A. Karmakar; A. Kumtakar; H. Sehgal; S. Kumar; A. Kalyanpur. Adad Radiol 2019; 26:489-501 <https://doi.org/10.1016/j.acra.2018.05.017>