

Estudiando la respuesta en oncología desde la sala de rayos: Criterios RECIST y otros

Irene Serrano Bergillos¹, Victoria Rueda Narváez¹,
Nuria López-Galiacho Heras²

¹Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

²Hospital General de Albacete, Albacete.

Objetivo docente

La radiología juega un papel fundamental en la evaluación de la respuesta a los tratamientos oncológicos, por lo que resulta esencial conocer cómo se lleva a cabo esta tarea. Efectuaremos un repaso de los criterios RECIST, así como otros sistemas específicos para evaluar la respuesta tumoral (CHOI, mRECIST, iRECIST, Lugano), aportando nuestra experiencia en la realización de informes radiológicos mediante estos criterios en el ámbito de la investigación.

Revisión del tema

- INTRODUCCIÓN -

El uso de **imágenes** se ha convertido en parte integral de la evaluación de respuesta al tratamiento en oncología, ya que proporcionan **marcadores aceptables de respuesta al tratamiento**, lo que permite acortar la duración del ensayo clínico en comparación con el uso de medidas estándar de supervivencia^[1,2].

Algunas medidas que pueden extraerse de imágenes incluyen la supervivencia libre de progresión (tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad), tiempo hasta progresión (a diferencia del anterior, no incluye muertes), tasa de respuesta objetiva (reducción del tumor), respuesta completa y mejor respuesta general (mejor respuesta categórica obtenida para cada paciente)^[1].

El primer intento de sistematización de mediciones fueron los criterios de la OMS (1981)^[3]. Posteriormente se desarrollaron los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos o criterios RECIST 1.0 (2000) que fueron revisados más tarde, elaborando los actuales **criterios RECIST 1.1**. (2009)^[2], los más comúnmente usados.

En nuestro caso, aplicamos los criterios RECIST y otros criterios específicos para ciertos tumores y tratamientos en más de 200 ensayos clínicos en fase I, II y III. Realizamos controles de cada paciente a las 6-8 semanas, obteniendo diversos resultados. Ejemplificaremos con algunos de estos casos los distintos criterios de respuesta.

- CRITERIOS RECIST -

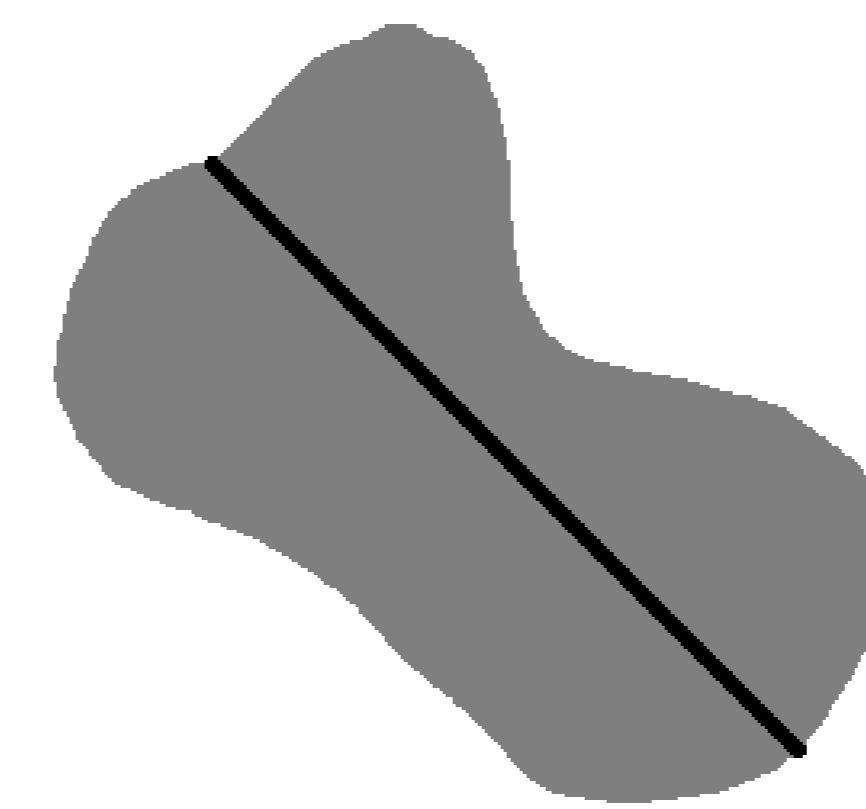
1. EXPLORACIÓN INICIAL

¿CUÁNDO? Dentro de las cuatro semanas previas al inicio del tratamiento^[4].

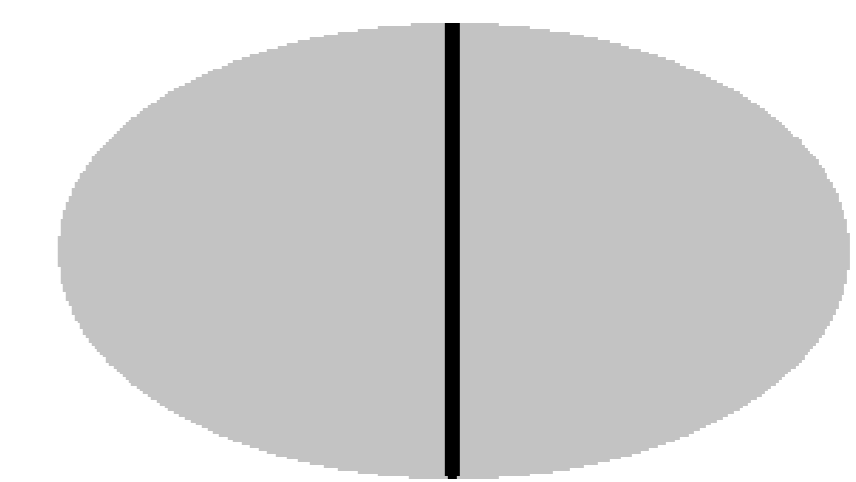
¿CUÁL? TC con contraste intravenoso y grosor de corte <5mm (RM y PET son alternativas)^[4].

PASO 1 – DEFINIR LAS LESIONES DIANA

- Elegir **5 lesiones medibles** (nunca más de 2 en un mismo órgano) que cumplan el criterio de tamaño^[2,4].
- Medir sus diámetros máximos y sumarlos para obtener la **suma de diámetros largos (SDL)**^[2,4].



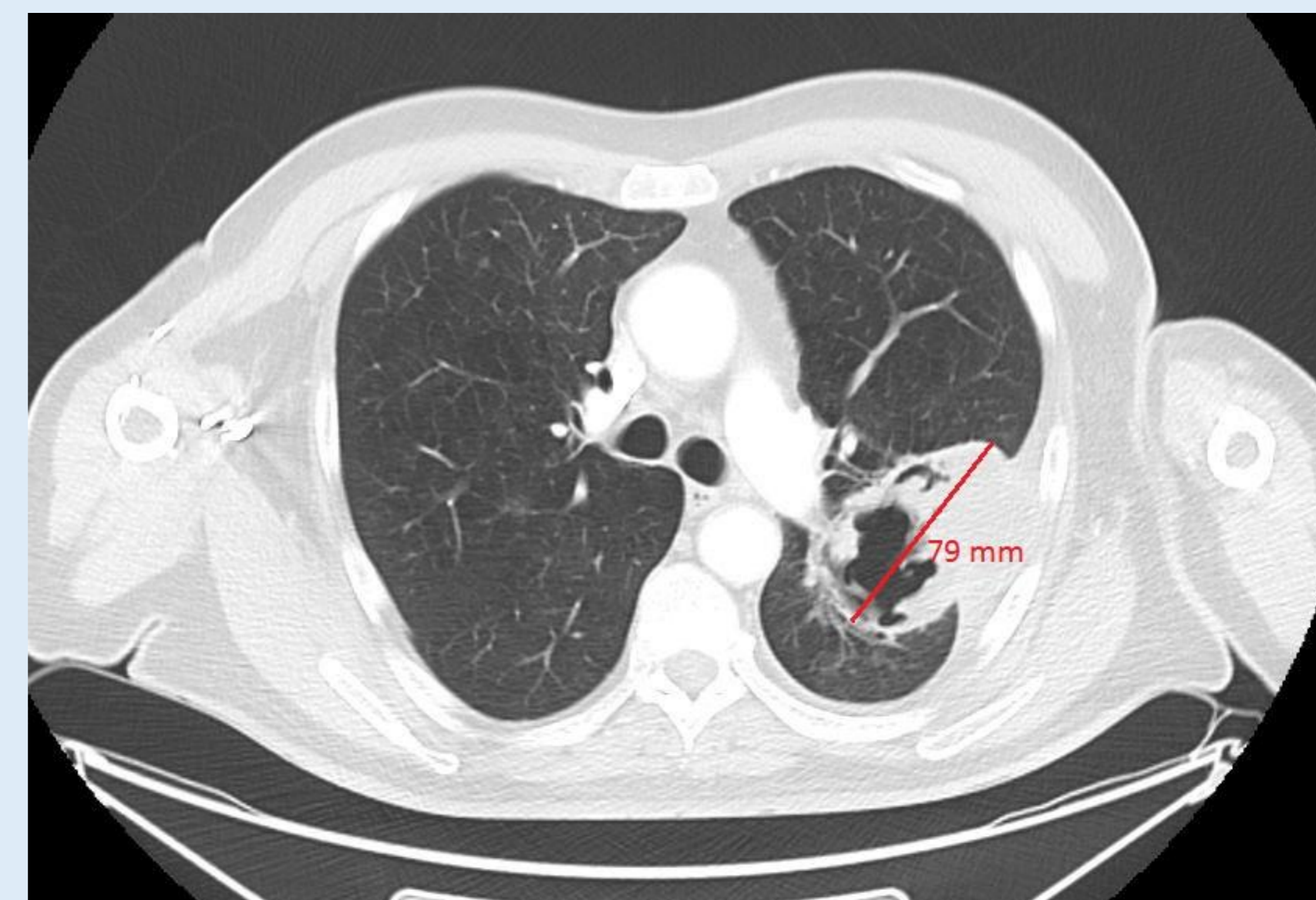
Masas > 10 mm
(diámetro máximo)



Adenopatías > 15 mm
(eje corto)

Entra en nuestro ensayo clínico un nuevo paciente con cáncer de pulmón metastásico, que presenta tres lesiones medibles: la masa pulmonar (79 mm), una metástasis hepática (17 mm) y un implante peritoneal adyacente al psoas (57 mm).

SDL: 79 + 57 + 17 mm = 153.



El paciente presentaba adenopatías de eje corto inferior a 15 mm y otros implantes peritoneales de tamaño menor a 10 mm, por lo que no cumplían criterios para ser considerados lesiones diana y por tanto, no computaron para el SDL.

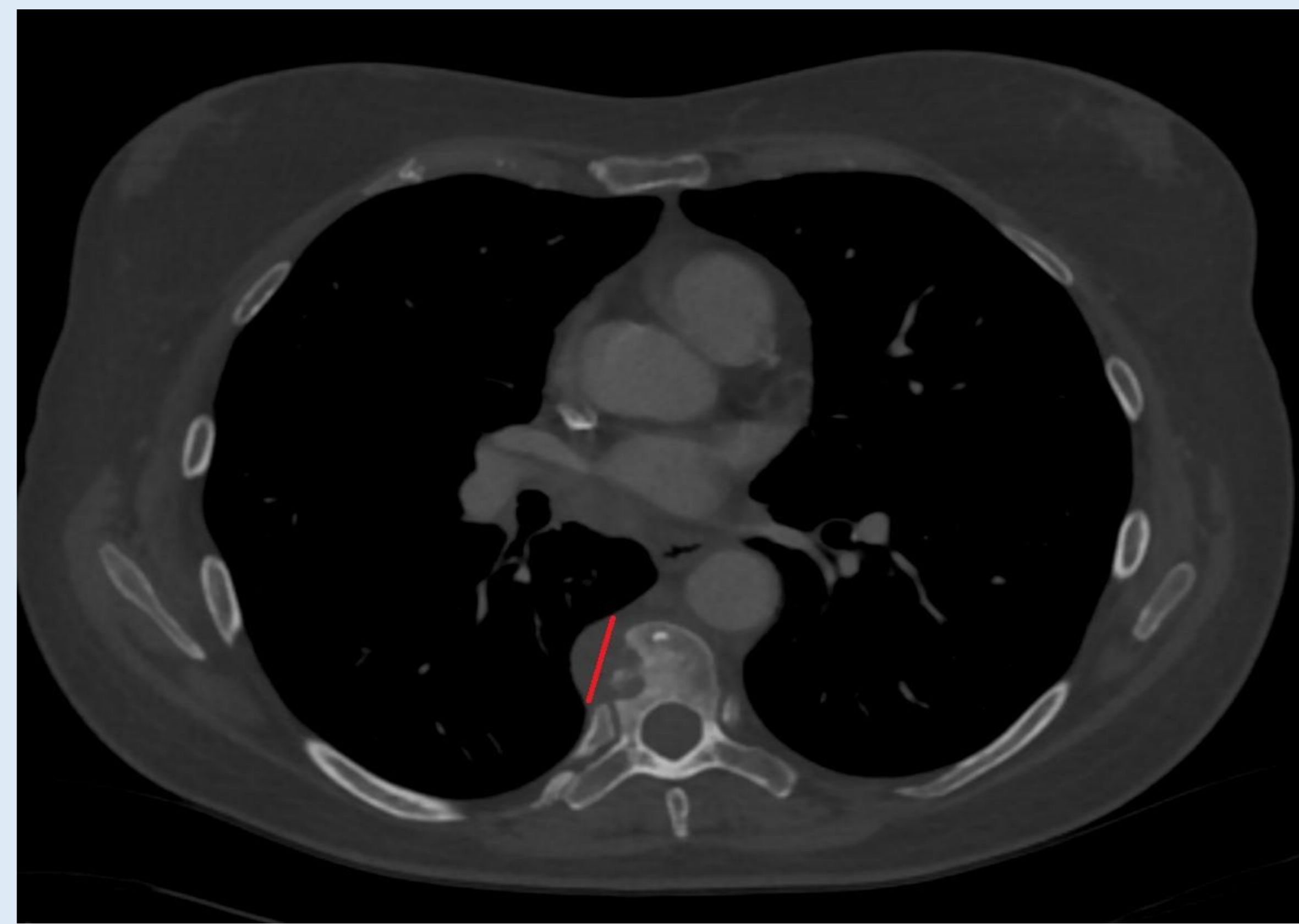
Ten en cuenta que:

- ✓ No deben usarse como diana las lesiones tratadas (por ejemplo, las sometidas a radioterapia) [4].
- ✓ Si una lesión presenta halo hipervasculoso, este debe incluirse en la medición [4].
- ✓ Una lesión ósea solo puede ser diana si tiene componente de partes blandas y ese es el que se mide [4].
- ✓ En el mesotelioma, el diámetro máximo se mide en el espesor [4].
- ✓ Aunque para elegir una adenopatía como lesión diana debe alcanzar 15 mm de eje corto, aquellas de 10-15 mm pueden ser clasificadas como no diana. Las de eje corto inferior a 10 mm son consideradas no patológicas [2].

Esta paciente presenta un engrosamiento pleural, que debe medirse en su espesor.



Esta paciente presenta una lesión ósea, cuyo componente de partes blandas puede medirse.

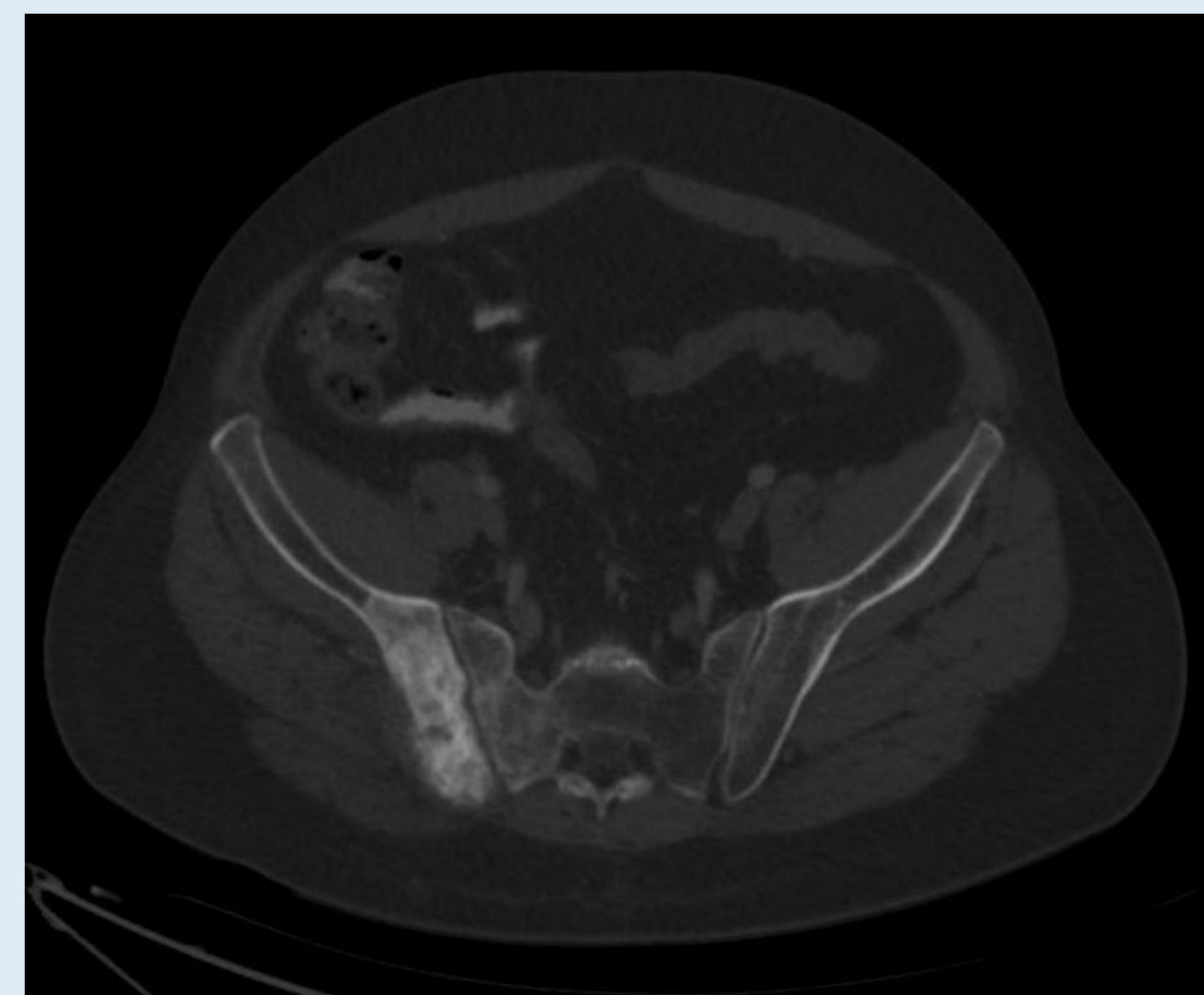


PASO 2 – DEFINIR LAS LESIONES NO DIANA

Deben **describirse** para determinar su presencia o desaparición en futuros controles. Pueden ser:

- a) Lesiones no medibles (ascitis, derrames, linfangitis, tumores en órganos móviles que cambian su disposición, metástasis óseas) [4].
- b) Lesiones medibles que no cumplen los criterios de tamaño para ser considerados diana [4].
- c) Lesiones medibles que cumplen criterios de tamaño pero ya hemos elegido las cinco lesiones diana [4].

Metástasis ósea blástica que por su naturaleza no puede ser medida, por lo que debe considerarse lesión no diana.



2. SEGUIMIENTO

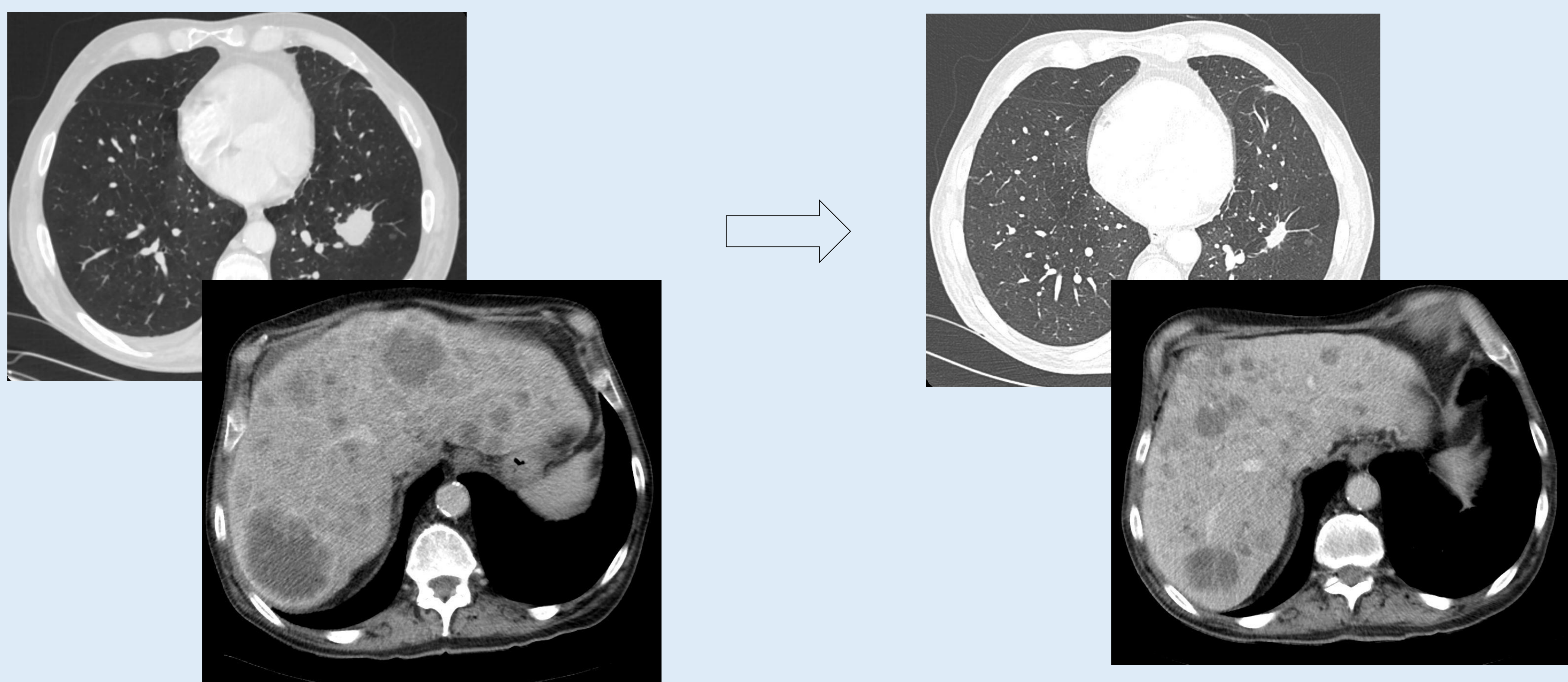
En los controles sucesivos (que deberán realizarse con la misma modalidad y parámetros de estudio que el inicial), atenderemos a tres cuestiones^[4]:

1. Medir los diámetros máximos de las cinco **lesiones diana** que se eligieron en el estudio inicial, efectuar la suma de estos (SDL) y compararlos con el NADIR (SDL más pequeña durante el tratamiento).
2. Determinar la persistencia o desaparición de las **lesiones no diana**.
3. Describir **nuevas lesiones**.

Ten en cuenta que ^[4]:

- ✓ Siempre se debe medir el diámetro máximo en el mismo plano, pero no necesariamente al mismo nivel o en la misma dirección.
- ✓ Una lesión en un área que no se había escaneado previamente se considera nueva.
- ✓ Las lesiones óseas blásticas no se consideran nuevas, pues pueden ser evolución de una lítica no vista.
- ✓ Si una lesión se rompe en dos, deben sumarse sus nuevos dos diámetros como uno solo.
- ✓ Si una lesión diana se vuelve muy pequeña, la medición por defecto son 5 mm. Si desaparece, 0 mm.
- ✓ No debe cambiarse de lesiones dianas, aunque ya no alcancen el tamaño mínimo.
- ✓ Se ha planteado que en las lesiones que se cavitan con el tratamiento se reste el área cavitada para medir el diámetro, pero esto aún no está estandarizado.

En este paciente con cáncer de pulmón se eligieron como diana la lesión pulmonar y las dos lesiones hepáticas de mayor tamaño. El resto de lesiones hepáticas fueron consideradas lesiones no diana, puesto que no pueden tomarse más de dos por órgano. En el control, se registró una disminución del SDL y de las lesiones no diana. No aparecieron nuevas lesiones.



Los criterios para determinar si el tumor desaparece, disminuye, permanece igual o aumenta son^[4]:

- **Respuesta completa (RC):** desaparición de todas las lesiones
- **Respuesta parcial (RP):** SDL disminuye el 30% o más respecto al NADIR, las lesiones no diana no progresan y no se identifican nuevas lesiones.
- **Enfermedad estable (EE):** no reúne criterios para respuesta parcial ni para enfermedad progresiva.
- **Progresión de la enfermedad (PE):** SDL aumenta el 20% o más* respecto al NADIR y/o lesiones no diana progresan y/o se identifican nuevas lesiones.

**Para determinar progresión es importante el hecho de que se requiere un aumento absoluto de más de 5 mm. Esto es importante porque en pacientes con enfermedad de pequeño volumen, un aumento mínimo de tamaño debido a la variabilidad de la medición podría cumplir con el criterio del 20%, sin ser un aumento real de la carga tumoral^[2].*

En las lesiones no diana se requiere un empeoramiento sustancial para catalogarlo como tal, por ejemplo, un aumento del derrame pleural de leve a severo, o un aumento de la enfermedad linfagítica de localizada a generalizada. También debe tenerse en cuenta que una progresión debida a lesiones no diana sin aumento de las lesiones diana es extremadamente rara^[2].

El papel del PET

Si el paciente tenía PET negativo al inicio y ahora es positivo, se considera progresión de la enfermedad. Si el paciente no tenía PET al inicio y ahora es positivo, debe realizarse un nuevo TC para confirmar que existe progresión de la enfermedad. Si no se confirma, deberán realizarse TCs adicionales hasta detectar la progresión, considerando la fecha de progresión como la del TC. Sin embargo, si en el TC ya se visualizaba la lesión y esta no ha aumentado de tamaño, no debe considerarse progresión de la enfermedad^[2,4].

3. ELABORACIÓN DEL INFORME

Debemos registrar:

- Modalidad y parámetros del estudio
- Lesiones diana, su tamaño y el SDL
- Lesiones no diana
- Nuevas lesiones
- Otros hallazgos incidentales.
- Conclusión: determinar RC, RP, EE, PE.

Se propone una tabla para registro de datos.

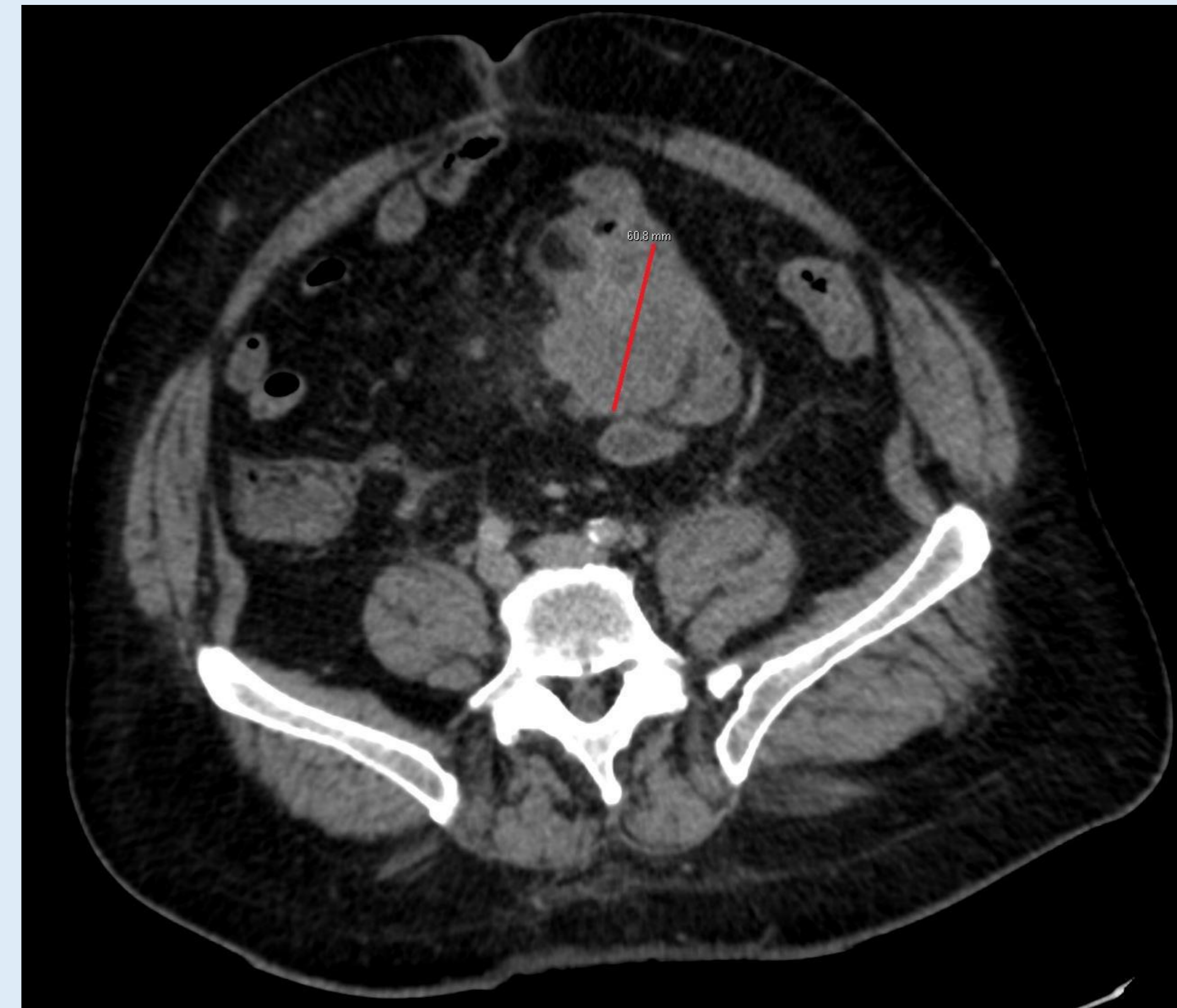
		BASELINE	PRIMER CONTROL	...
LESIONES DIANA	1			
	2			
	3			
	4			
	5			
	SDL			
	% respecto a baseline	-		
	% respecto a NADIR	-		
LESIONES NO DIANA				
NUEVAS LESIONES				
COMENTARIOS				
CONCLUSIÓN		-		

Nuestro paciente tiene antecedentes de neoplasia vesical intervenida, que ha progresado pese a la quimioterapia. Por esta razón entra en ensayo clínico y es seguido cada ocho semanas, registrando cómo evoluciona su enfermedad:

En mayo (estudio baseline) presenta una única lesión diana: un implante peritoneal de 60 mm.

Además, como lesiones no diana se describen varias adenopatías retroperitoneales y otros implantes peritoneales que no tienen tamaño suficiente para ser considerados lesiones diana.

Actualmente este estudio es nuestro NADIR, porque es la única medida que tenemos.

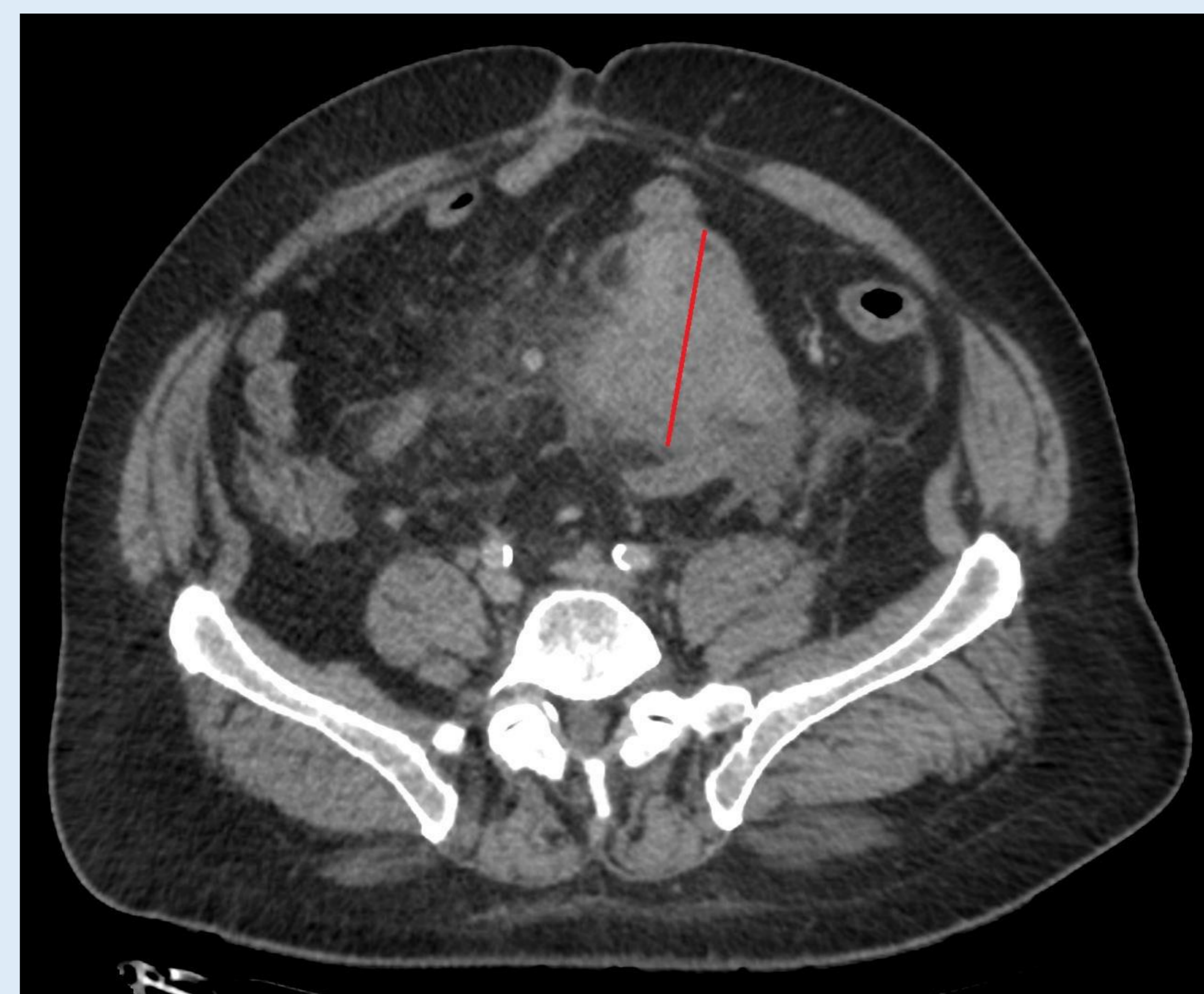


En el control de julio, la lesión diana ha crecido hasta 70mm. Esto supone un crecimiento del 18.6%.

Las lesiones no diana permanecen estables. No se identifican nuevas lesiones.

Como la lesión diana no alcanza el 20% de crecimiento necesario para considerarlo progresión, deducimos que la conclusión es enfermedad estable.

Nuestro NADIR sigue siendo el primer estudio, pues constituye el SDL más bajo.



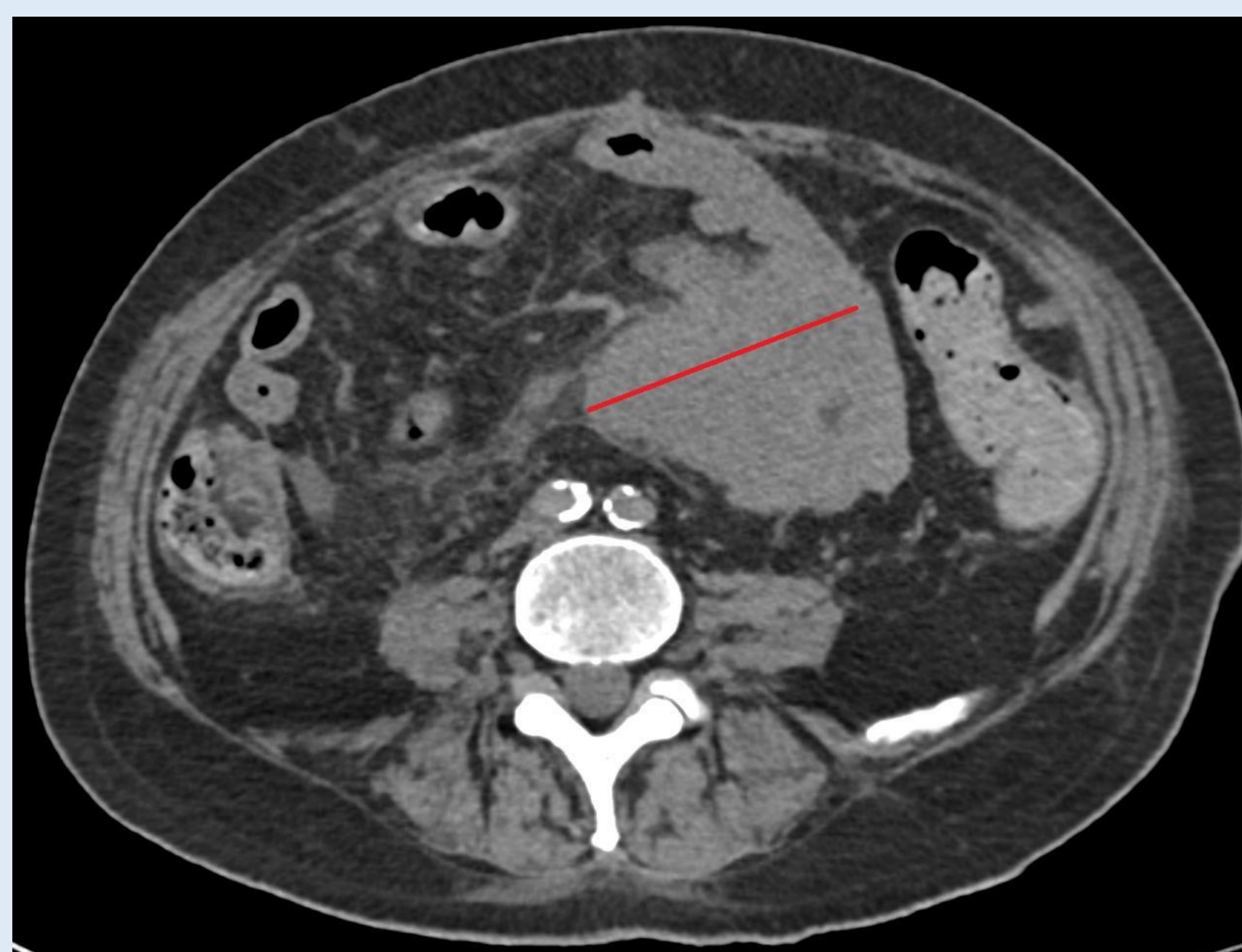
En el control de septiembre no se observa ningún cambio: enfermedad estable.

En el control de noviembre, la lesión diana ha disminuido hasta 63mm. Esto supone un aumento de tamaño sobre el NADIR (que sigue siendo el baseline) del 6.3%.

Las lesiones no diana permanecen estables. No se identifican nuevas lesiones.

Por tanto, continúa siendo enfermedad estable.

En el control de diciembre, la lesión diana ha crecido hasta alcanzar 80mm (aunque su eje mayor ahora es otro). Esto supone un crecimiento del 35%, por lo que ha progresado. Además, las lesiones no diana también han progresado, puesto que el resto de implantes han aumentado su tamaño. Nótese que aunque ahora tienen un tamaño >10mm, continúan siendo lesiones no diana, porque se definieron como tales al principio del estudio. Adicionalmente, se observan nuevas lesiones: aparición de nuevos implantes y colecciones. Por tanto, estamos ante una progresión de la enfermedad.



		MAYO (BASELINE)	JULIO	SEPTIEMBRE	NOV	DIC
LESIONES DIANA	1	60mm	70mm	70mm	63mm	80mm
	2	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	-
	SDL	60mm	70mm	70mm	63mm	80mm
	% respecto a baseline	-	18.6%	18.6%	6.3%	35%
	% respecto a NADIR	-	18.6%	18.6%	6.3%	35%
LESIONES NO DIANA	Adenopatías retroperitoneales <15mm Otros implantes <10mm	Estables	Estables	Estables	Implantes aumentan de tamaño	
NUEVAS LESIONES	-	No	No	No	Nuevos implantes y colecciones	
COMENTARIOS	Es NADIR (menor SDL)					
CONCLUSIÓN	-	Enfermedad estable	Enfermedad estable	Enfermedad estable	Enfermedad progresiva	

4. LIMITACIONES DE LOS CRITERIOS RECIST

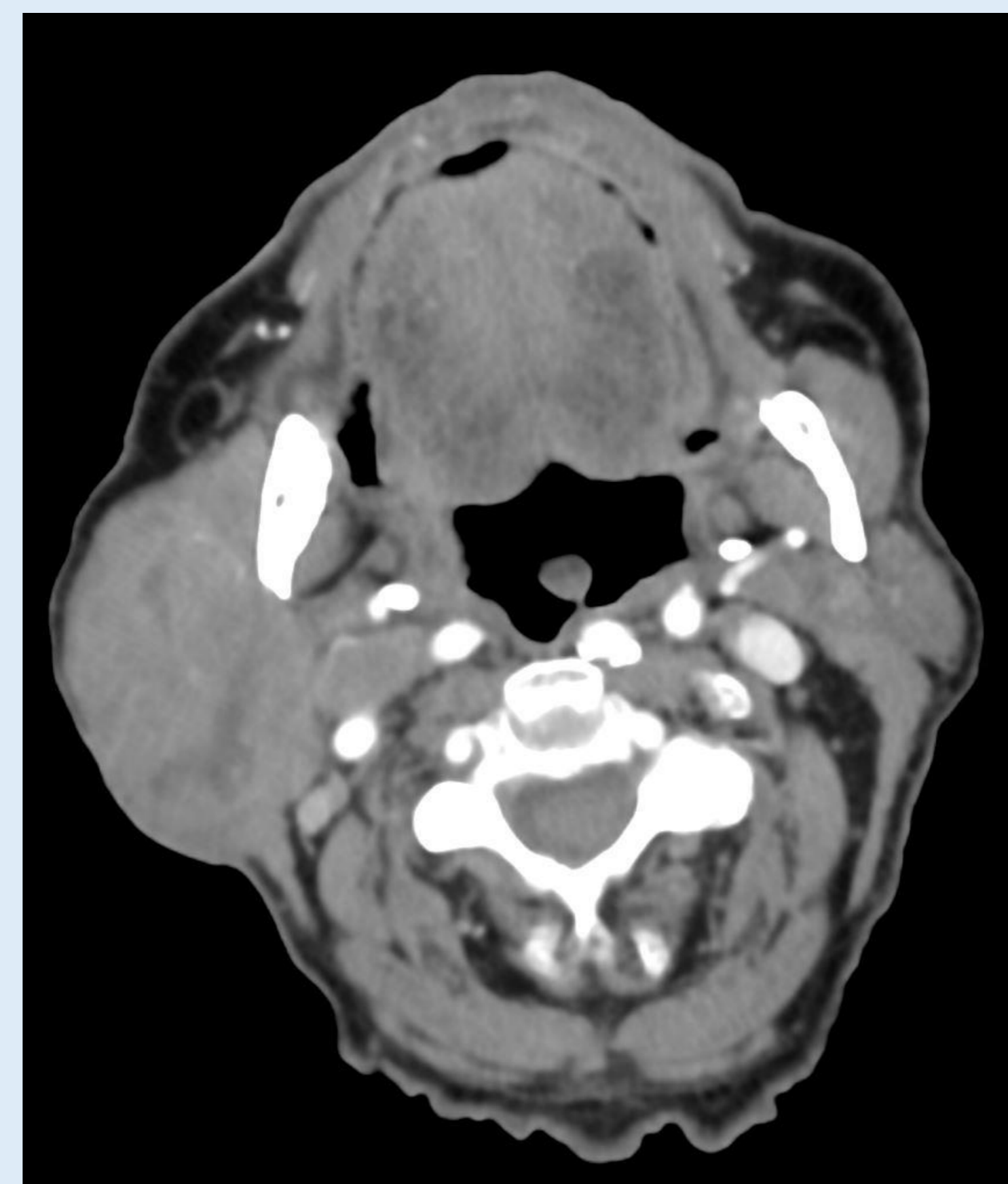
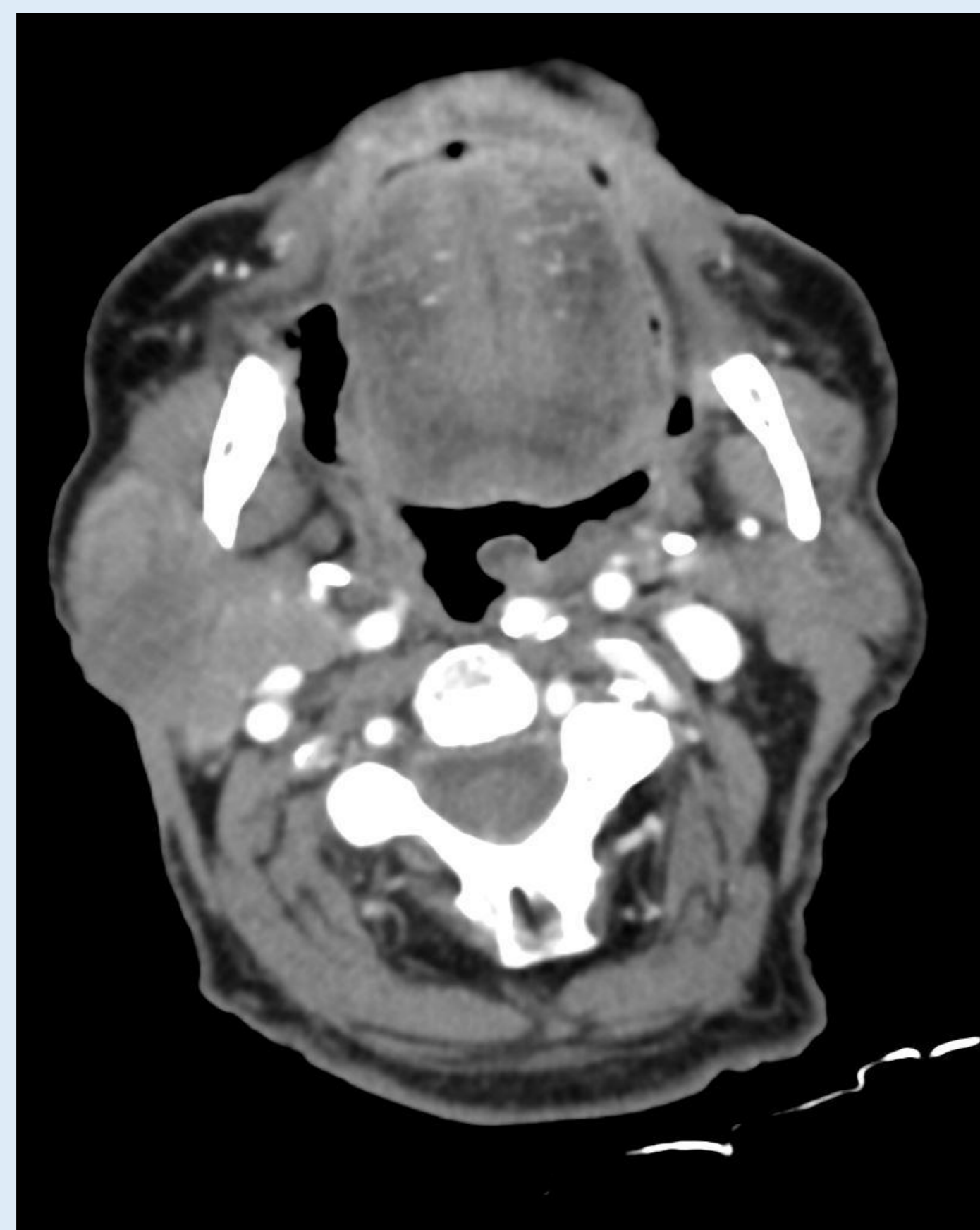
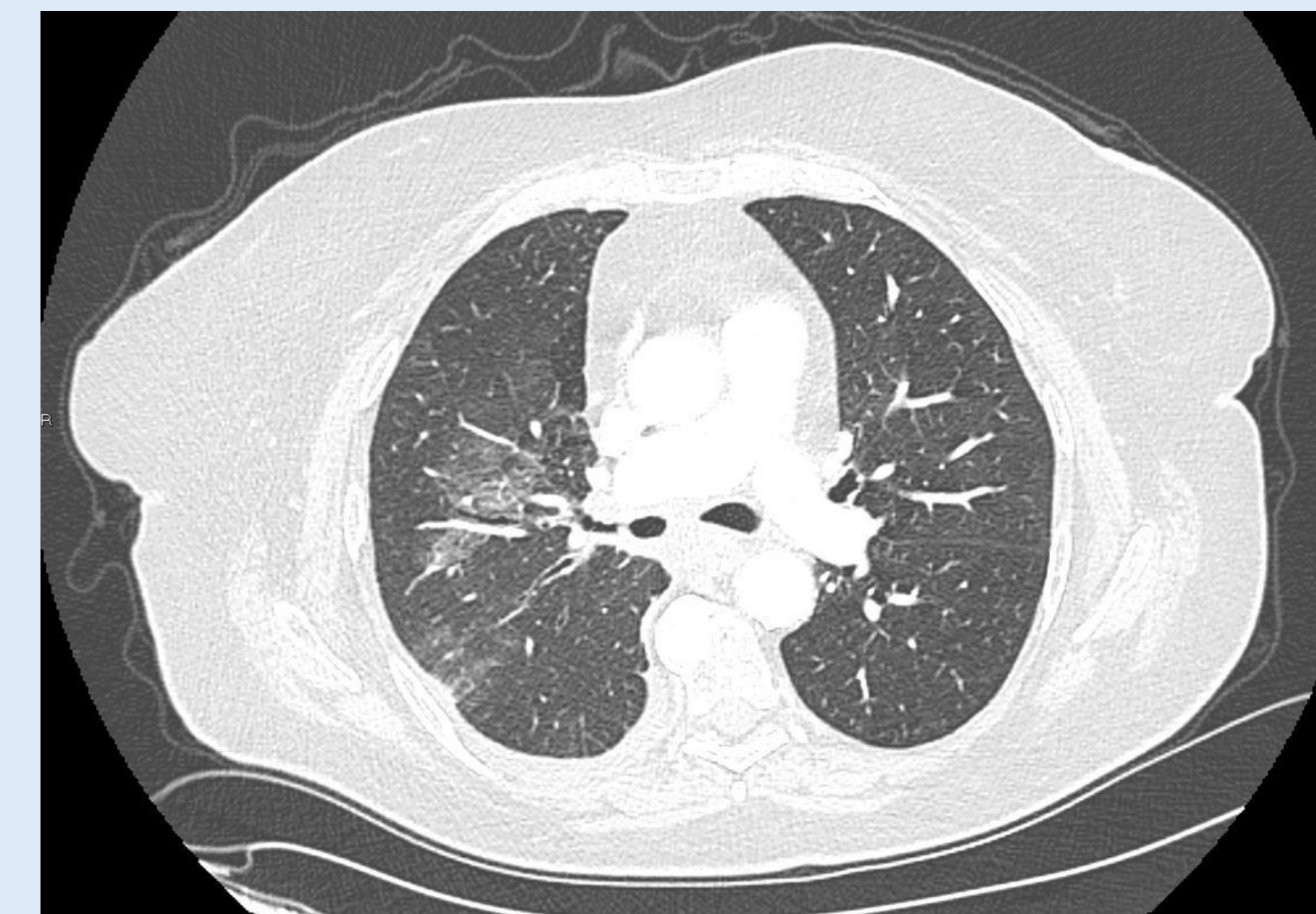
ENFERMEDADES CONCOMITANTES

El paciente oncológico puede sufrir otras enfermedades que tengan traducción en la prueba de imagen, lo cual puede alterarnos las mediciones o confundirnos sobre posibles nuevas lesiones. Esto sucede con cierta frecuencia en las infecciones. Para salir de dudas, veremos cómo evoluciona en sucesivos controles.

Esta paciente se encontraba en seguimiento de un cáncer de pulmón metastásico que hasta entonces se había mantenido como enfermedad estable.

En el último control se identifica un área de vidrio deslustrado en pulmón derecho.

La paciente resultó positiva para infección por SARS-Cov-2.



Este paciente presentaba una masa en parótida derecha. En el segundo control, la masa había crecido exponencialmente, lo cual hizo ascender drásticamente el valor del SDL. En el tercer control, la masa había vuelto a sus valores previos.

El paciente había una sufrido una parotiditis.

VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR

Kuhl et al^[5] realizaron un estudio para determinar la homogeneidad en las conclusiones tras la aplicación de los criterios RECIST por parte de diferentes radiólogos. Determinaron que si estos seleccionaban el mismo conjunto de lesiones diana, existía un excelente acuerdo al definir la respuesta. Sin embargo, la concordancia disminuyó significativamente si se seleccionaba una lesión diferente, lo cual sucedió en un número de casos nada despreciable. Por tanto, proyecciones de mejora de estos criterios deben pasar por definir mejor cuáles son las lesiones elegibles, para así homogeneizar resultados.

UTILIZACIÓN DE UN SOLO CRITERIO

Los criterios RECIST únicamente toman en consideración el tamaño de la lesión, lo cual puede ser en ocasiones engañoso para definir la respuesta tumoral. Para solventar esto se han propuesto otros criterios.

- OTROS CRITERIOS -

Criterios CHOI

Son criterios específicos para **tumores GIST** que hayan sido tratados con **imatinib**^[4]. El tamaño de estos tumores generalmente disminuye con el tratamiento, pero puede no hacerlo o incluso aumentar porque se produzcan fenómenos de necrosis, degeneración mixoide o hemorragia interna. Cuando esto sucede, la atenuación global disminuye drásticamente^[2,3]. Por esta razón, estos criterios tienen en cuenta la **hipoatenuación** como buena respuesta al tratamiento^[4]. Este fenómeno incluso puede simular nuevas lesiones que en un inicio eran isodensas y se han hecho visibles al disminuir su atenuación con el tratamiento. En estos casos, podemos ayudarnos del PET para certificar que no hay actividad metabólica dentro de esas masas^[2].



Criterios mRECIST

Son criterios específicos para el **hepatocarcinoma** tratado con **terapias dirigidas**, tales como sorafenib, quimioembolización, radioterapia interna^[3,6]... La diferencia fundamental es la importancia del realce arterial, por lo que es fundamental la realización de un TC dinámico^[6].

Para ser seleccionada como lesión diana, la lesión debe ser elegible por RECIST y mostrar **realce en fase arterial**^[3]. Así, se medirá el diámetro más largo del componente tumoral que realza en fase arterial^[6]. Las adenopatías hiliares son patológicas si >20 mm^[4].

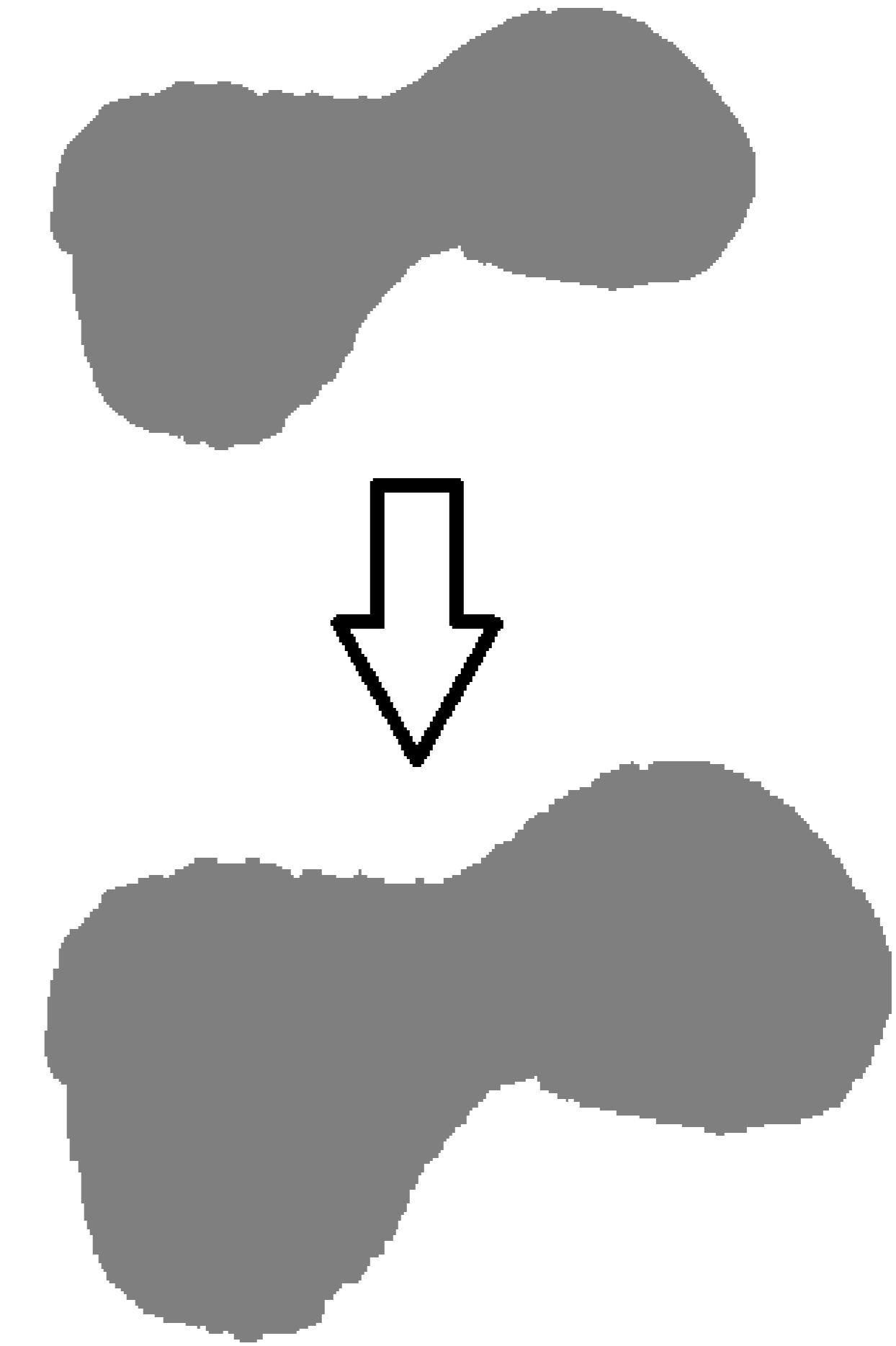
Son lesiones no diana la trombosis portal o la presencia de un tumor infiltrativo difícilmente medible^[3,6]. El derrame y ascitis requiere demostrar malignidad si el resto de hallazgos sugiere enfermedad estable o respuesta^[4].



Criterios iRECIST

Son criterios específicos para **inmunoterapia**. Los mecanismos de acción de estos fármacos con activación de las células T pueden provocar incremento inicial del tamaño que simule progresión^[4,7]. Esto se denomina **pseudoprogresión**, y se ha descrito en el carcinoma no microcítico de pulmón, melanoma y carcinoma de células renales.

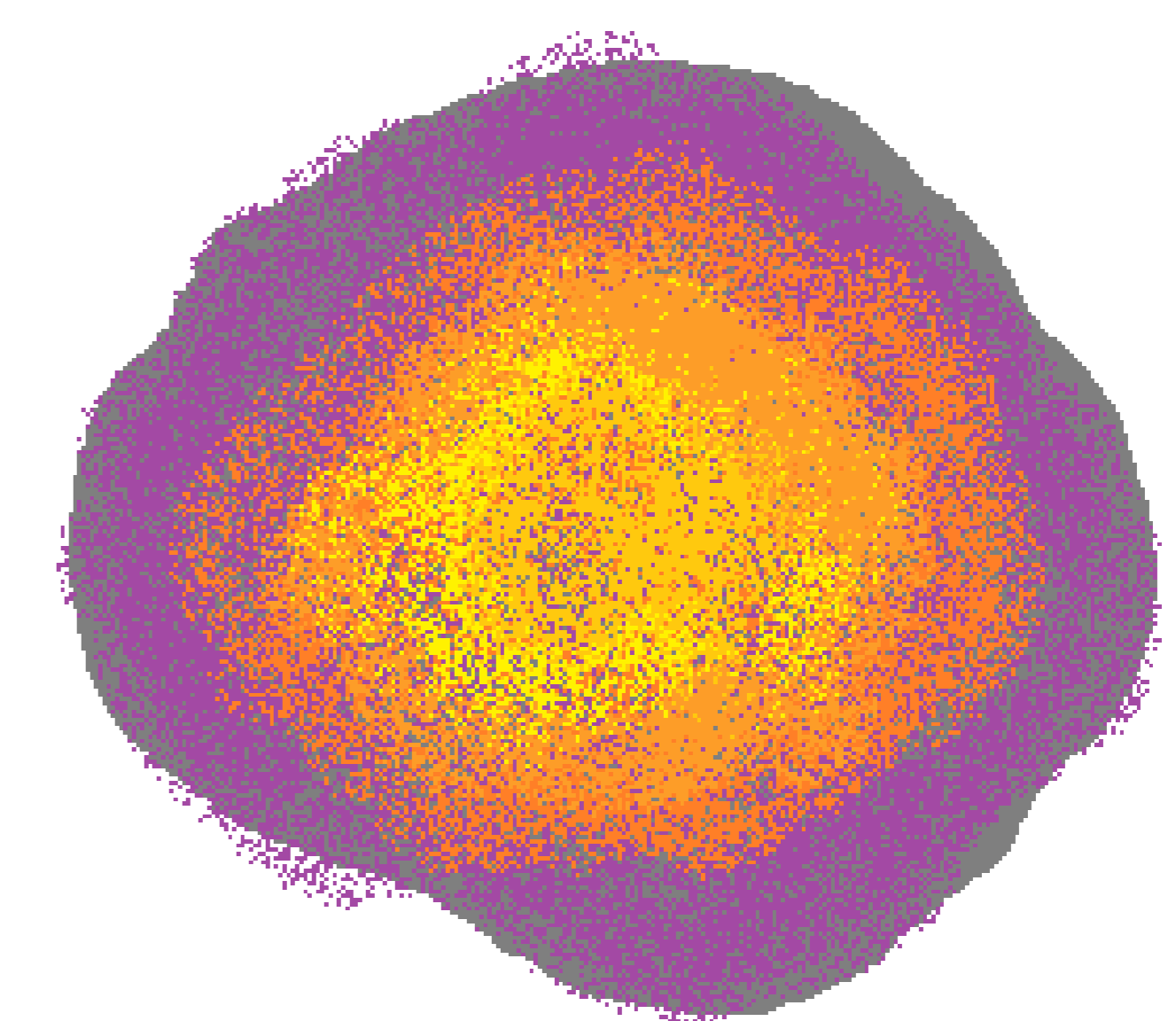
La clave es reparar en que ocurre al comienzo de la terapia. Si sigue creciendo en sucesivas es porque la progresión es verdadera. Por ello, es fundamental que la respuesta se confirme a las 4 semanas de detectarse los cambios^[7].



Criterios de Lugano

Son criterios específicos para el **linfoma**. Incorporan el **PET-TC** para la evaluación inicial, estadiaje y evaluación de respuesta al tratamiento. Al igual que en RECIST, las adenopatías deben tener un tamaño superior a 15 mm y las lesiones medibles extranodales, más de 10 mm. Sin embargo, la medición se hace de forma **bidimensional** (diámetros perpendiculares), obteniendo la suma de diámetros perpendiculares de varias lesiones (máximo 6). Elegiremos preferentemente la mayor cantidad posible de lugares anatómicos, con preferencia por las lesiones de mayor tamaño y las localizaciones mediastínica y retroperitoneal. Las lesiones no diana incluyen el resto de lesiones medibles, el bazo y las lesiones no medibles^[6].

Se valora la captación PET como: 1 (no captación), 2 (captación <mediastino), 3 (captación >mediastino y < hígado), 4 (moderadamente > hígado), 5 (claramente > hígado o nuevas lesiones)^[6].



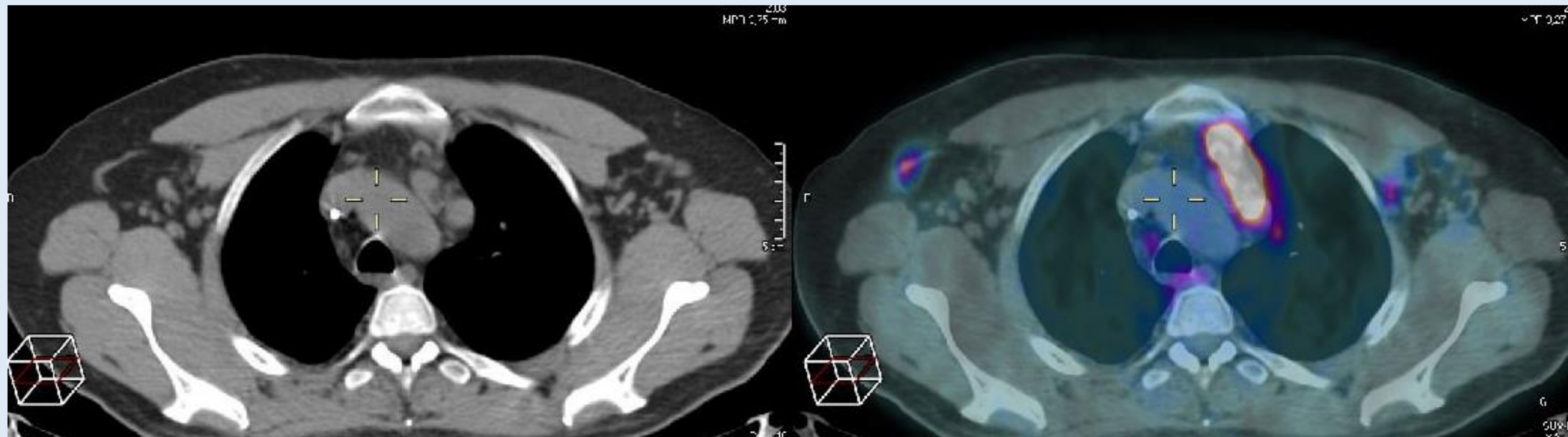
	CHOI	mRECIST	iRECIST	Lugano
RC	Desaparición de todas las lesiones diana	Desaparición de cualquier realce arterial en las lesiones diana.	Desaparición de todas las lesiones. Precisa confirmación.	En TC, desaparición completa de la enfermedad, con adenopatías <1.5cm. En PET, respuesta metabólica completa con captación 1-2-3 con o sin masa residual.
RP	Al menos 10% de disminución de tamaño o 15% de disminución de la atenuación, sin progresión de las lesiones no diana ni aparición de nuevas lesiones.	Al menos 30% de disminución de SDL de las lesiones diana realizadas.	Disminución del 50% del SDL. Precisa confirmación.	En TC, disminución del 50% suma del producto de diámetros. En PET, respuesta metabólica parcial con captación 4-5 con disminución respecto a previo.
EE	No RP, no PE	No RP, no PE	No RP, no PE	No RP, no PE
PE	Aumento de tamaño de más del 10%, nuevas lesiones o nuevos nódulos intratumorales.	Aumento del 20% de las lesiones con realce arterial, o presencia de nuevas lesiones con realce. Si la lesión mide más de 1 cm y presenta realce típico, es considerado hepatocarcinoma	Aumento del 25% del SDL. Precisa confirmación.	En TC existe una compleja clasificación (nuevas adenopatías >15, nuevas lesiones >10, aumento volumen esplénico). En PET, captación 4-5 en cualquier lesión con aumento de la misma respecto a nadir o nuevos focos de captación.

Crterios de respuesta tumoral [2,6].

Este paciente sufre de linfoma no Hodgkin de tipo folicular. En el estudio baseline se seleccionaron dos lesiones diana: una adenopatía paraórtica izquierda de 16mm y una adenopatía en la cadena iliaca externa derecha de 19mm (SDL = 35).

Como lesiones no diana se describieron adenopatías laterocervicales, mediastínicas, retroperitoneales e iliacas bilaterales con un eje corto menor de 15mm.

Se realizó un PET-TC donde se evidenciaron múltiples áreas de captación patológica de FDG sobre diversas adenopatías en todos los compartimientos.



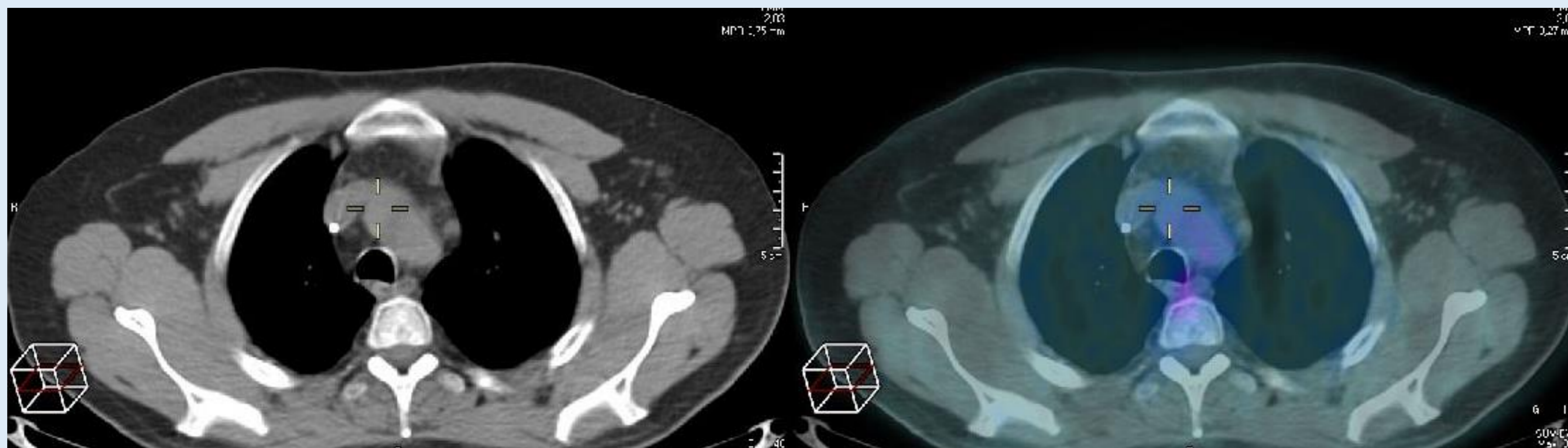
En el control realizado ocho semanas después, la adenopatía paraórtica izquierda había disminuido hasta los 8mm de eje corto. La adenopatía en la cadena iliaca externa derecha ahora alcanzaba 7mm de eje corto (SDL=15mm). Esto suponía una reducción del SDL del 57.14%.

La lesiones no diana persistían (aunque menores) y no se evidenciaron nuevas lesiones.

Por estas razones, fue catalogado de respuesta parcial según los criterios RECIST.

Se realizó un nuevo PET-TC, donde ninguna de las adenopatías mostraba captación patológica del trazador.

Fue catalogado de respuesta metabólica completa según los criterios de Lugano.



Conclusiones

Conocer los diferentes sistemas de evaluación de respuesta en oncología es básico en la práctica actual de la radiología, ya que se trata de sistemas cada vez más implantados en la radiología oncológica, tanto en el ámbito de la investigación como asistencial.

Los criterios RECIST son los más utilizados, si bien cuentan con ciertas limitaciones que han hecho desarrollar otros sistemas, algunos de ellos específicos para ciertos tumores o tratamientos. Existen otros biomarcadores de imágenes que podrían proporcionar información pronóstica en el futuro, pero aún se encuentran en desarrollo.

Referencias bibliográficas

1. Ruchalski K, Braschi-Amirfarzan M, Douek M, Sai V, Gutierrez A, Dewan R et al. A primer on RECIST 1.1 for oncologic imaging in clinical drug trials. *Radiol Imaging Cancer* [Internet]. 2021;3(3):e210008. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/rycan.2021210008>.
2. Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya NH, Van den Abbeele AD. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2010;195(2):281-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20651182>.
3. Tirkes T, Hollar MA, Tann M, Kohli MD, Akisik F, Sandrasegaran K. Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criterio. *Radiographics* [Internet]. 2013;33(5):1323-41. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1148/rg.335125214>.
4. RECIST 1.1 and more [Internet]. *Radiologyassistant.nl*. [citado el 11 de marzo de 2022]. Disponible en <https://radiologyassistant.nl/more/recist-1-1/recist-1-1>
5. Sosna J. Is RECIST version 1.1 reliable for tumor response assessment in metastatic cancer? *Radiology* [Internet]. 2019;290(2):357-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2018182179>
6. Baleato-González S, García-Figueiras R. Criterios específicos de respuesta tumoral. *Radiología* [Internet]. 2018;60(S1):64-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rx.2018.01.005>
7. Vivas I. Errores comunes en la interpretación oncológica. *Radiología* [Internet]. 2018;60(S1):53-63. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.rx.2018.01.002>