

Control radiológico del tratamiento de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal con anti- EGFR (cetuximab) o antiangiogénicos (bevacizumab). ¿Como evaluar la respuesta?.

Tipo: Comunicación Oral

Autores: **Ruben Diez Bandera**, Alfonso Illade Fornos, Maria Rosa Bouzas Sierra, Ruben Mendez Rodriguez, Raquel Seijo Rodriguez, Juan Manuel Vieito Fuentes

Objetivos

Valorar la respuesta al tratamiento con bevacizumab o cetuximab de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal comparando los criterios morfológicos de Chun y los criterios RECIST 1.1, así como su correlación con el grado de regresión tumoral en las muestras de anatomía patológica.

Analizar las posibles diferencias entre el grupo de tratamiento de bevacizumab y el grupo de cetuximab.

Material y métodos

De un total de 33 pacientes a los que se realizó resección de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal entre los años 2011 y 2014 en nuestro centro, se seleccionaron aquellos que habían recibido quimioterapia neoadyuvante tanto con cetuximab como con bevacizumab (22 pacientes).

Se excluyeron los pacientes de los que no se disponía de TC inicial, aquellos cuyos controles fueran realizados con RM, y aquellos que hubieran recibido tratamiento concomitante con quimioembolización o ablación por radiofrecuencia.

Las imágenes se obtuvieron con 2 equipos de TC uno de 16 y otro de 64 detectores con una colimación de 1.25 mm. En la mayoría de los casos se realizó una única adquisición en fase portal tras la administración de contraste yodado intravenoso.

Se revisaron todas las imágenes desde el diagnóstico así como en los sucesivos controles de seguimiento hasta el momento de la cirugía.

Para la evaluación de la respuesta radiológica se utilizaron los criterios RECIST 1.1 y los criterios de respuesta morfológica como sigue:

Los criterios de respuesta RECIST 1.1 se definen como:

- Respuesta Parcial (RP): Disminución de más de un 30% de la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana.
- Progresión de la enfermedad (PE): aumento de más de un 20% de la suma de los diámetros de las lesiones diana, o aparición de nuevas metástasis.
- Enfermedad Estable (EE): aquellos que no cumplen ninguno de los criterios ni de respuesta parcial ni de progresión de la enfermedad.
- Respuesta Completa (RC): desaparición de todas las lesiones.

Los criterios de respuesta morfológica clasifican las metástasis en 1 de 3 grupos (Chun et al¹.)

- Grupo 3: lesiones heterogéneas de pared gruesa mal definida.
- Grupo 1: lesiones homogéneas, hipodensas, con pared fina y bien definida.
- Grupo 2: aquellas metástasis que no cumplen ni criterios del grupo 3 ni del grupo 1.

Según esto, la respuesta morfológica se define como:

- Optima: cambio del grupo 3 o 2 al 1.
- Incompleta: cambio del grupo 3 al 2.
- No respuesta: sin cambios o aumento de grupo.

La respuesta patológica se valoró de acuerdo con la clasificación de Becker et al.² en:

- Grado 1: sin evidencia de tumor residual o <10% de células tumorales residuales (respuesta excelente).
- Grado 2: 10-50% de células tumorales residuales (buena respuesta).
- Grado 3: >50% de células tumorales residuales (respuesta menor o no respuesta).

Se evaluó la respuesta tanto con los criterios RECIST 1.1 como con los criterios morfológicos a las 6-12 semanas del inicio del tratamiento inmunoterápico (Bev/Cet), y se comparó con el grado de regresión tumoral en las muestras de anatomía patológica obtenidas tras la cirugía.

Resultados

Un total de 17 pacientes cumplieron los criterios de inclusión del estudio, 10 (59%) en el grupo de bevacizumab (Bev) y 7 (41%) en el grupo del cetuximab (Cet). Sus características demográficas se resumen en la [Tabla 1](#).

El grado de regresión tumoral (GRT) fue similar en ambos grupos, siendo clasificada la respuesta como excelente (grado 1) en el 40% de los pacientes tratados con Bev y en el 43% de los tratados con Cet

Buena respuesta patológica (grado 2) se observó en el 50% del brazo de Bev y en el 57% del grupo de Cet. ([Tabla 2](#)).

Se analizaron las posibles asociaciones entre grado de regresión tumoral y la respuesta radiológica medida según criterios RECIST 1.1 y criterios morfológicos de Chun en ambos grupos.

Respuesta RECIST 1.1

Se obtuvo respuesta parcial (PR) según RECIST en 4 de los 10 pacientes (40%) grupo de Bev ([tabla 3](#)), y en 6 de los 7 (86%) del grupo de Cet ([tabla 4](#)). Esta respuesta radiológica se correlacionó con una excelente respuesta histológica (<10% de células tumorales residuales) en el 20% de los pacientes de grupo de bevacizumab y en un 43% de los pacientes tratados con cetuximab.

Fueron clasificados como enfermedad estable (SD) 6 de los 10 tratados con Bev (60%), y en este caso su correlación con el grado de respuesta histológica fue menos homogéneo que aquellos que obtuvieron respuesta parcial (2 pacientes mostraron excelente respuesta radiológica, en 3 esta fue buena, y 1 paciente no tuvo respuesta histológica). En el grupo de cetuximab sólo 1 paciente tuvo enfermedad estable y su grado de respuesta histológica fue bueno.

Ninguno de los pacientes presentó progresión de la enfermedad en ninguno de los grupos como consecuencia del diseño del estudio.

El análisis basado en los criterios morfológicos fue el siguiente:

Una respuesta óptima fue hallada en 5 de los 10 pacientes de Bev (50%), y sólo en 2 de 7 (26%) de grupo de Cet. Dicha respuesta morfológica óptima se asoció con una excelente respuesta histológica en el 80% de los pacientes tratados con Bev, y en el 100% de los tratados con Cet.

Respuesta morfológica incompleta fue mostrada por el 50% (5 de 10) de los pacientes del grupo de Bev y sólo 1 en el del grupo de Cet. Su correlación con el grado de respuesta histológica fue el siguiente, el 80% de los pacientes tratados con Bev y con respuesta morfológica incompleta se asociaron con un grado de regresión tumoral 2 (entre 10-50% de células tumorales residuales). El 20% restante tuvo un grado de regresión tumoral 3. El único paciente del grupo de cetuximab que tuvo respuesta incompleta tuvo un grado de regresión tumoral 2.

En cuanto a la ausencia de respuesta morfológica, ningún paciente tratado con Bev tuvo tal resultado, mientras que el 57% (4 de 7) de los tratados con cetuximab presentaron este patrón. En este caso, la mayoría de ellos (75%) se correlacionaron con un grado de regresión tumoral 2, y el 25% restante con un grado de regresión tumoral 1.

Una respuesta histológica excelente (GRT1) fue correlacionada con una respuesta morfológica óptima en el 40% de los pacientes tratados con Bev ([tabla 5](#)) y en el 29% de los pacientes tratados con Cet ([tabla 6](#)).

En el grupo de Bevacizumab:

Respuesta morfológica óptima se correlacionó con excelente respuesta histológica en el 40% de los pacientes, y la respuesta morfológica incompleta con buena respuesta histológica en otro 40%, y excelente (GRT1) en el 10% ([tabla 5](#)).

Sin embargo respuesta parcial RECIST1.1 sólo se asoció con excelente respuesta histológica en el 20% de los casos, y con buena respuesta histológica (GRT2) en otro 20%. La enfermedad estable se relacionó con excelente respuesta en el 20% y con buena respuesta en el 30% ([tabla 7](#)).

Por otro lado, en el grupo de Cetuximab:

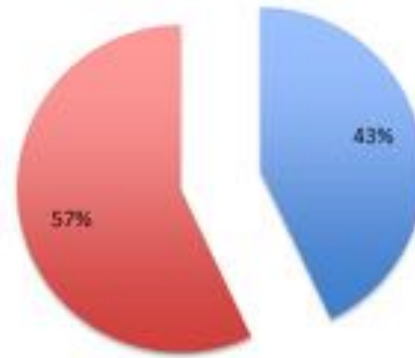
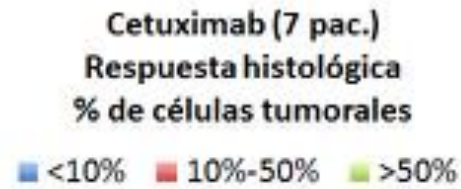
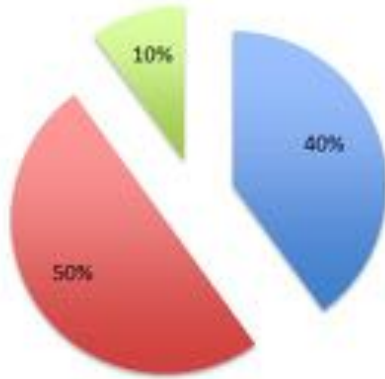
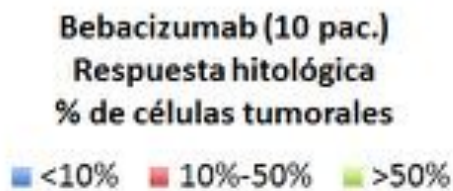
Respuesta morfológica óptima se correlacionó con excelente respuesta histológica en el 29% de los casos, y aunque la ausencia de respuesta morfológica fue observada en el 57% de los pacientes, de estos 1 (14%) tuvo una excelente respuesta patológica, y los otros 3 (43%) una buena respuesta histológica ([Tabla 6](#)).

La respuesta parcial RECIST1.1 en este grupo se asoció con excelente respuesta en el 43% y con buena respuesta en otro 43% ([Tabla 8](#)).

Imágenes en esta sección:

	Edad (años)	Sexo
Bev 1	67	Mujer
Bev 2	60	Varón
Bev 3	51	Varón
Bev 4	63	Mujer
Bev 5	45	Mujer
Bev 6	58	Mujer
Bev 7	63	Varón
Bev 8	74	Varón
Bev 9	70	Varón
Bev 10	60	Varón
Cet 1	71	Varón
Cet 2	70	Varón
Cet 3	67	Mujer
Cet 4	68	Mujer
Cet 5	57	Varón
Cet 6	63	Varón
Cet 7	65	Varón

Tbl. 1: Características demográficas



Tbl. 2: Grado de regresión tumoral en los grupos de Bevacizumab y Cetuximab.

Bev.	Pac. 1	Pac. 2	Pac. 3	Pac. 4	Pac. 5	Pac. 6	Pac. 7	Pac. 8	Pac. 9	Pac. 10
GRT 1 (< 10%)	1 SD		1 PR				1 PR		1 SD	
GRT 2 (10-50%)		2 PR		2 PR	2 SD	1 SD		2 SD		
GRT 3 (> 50%)										2 SD

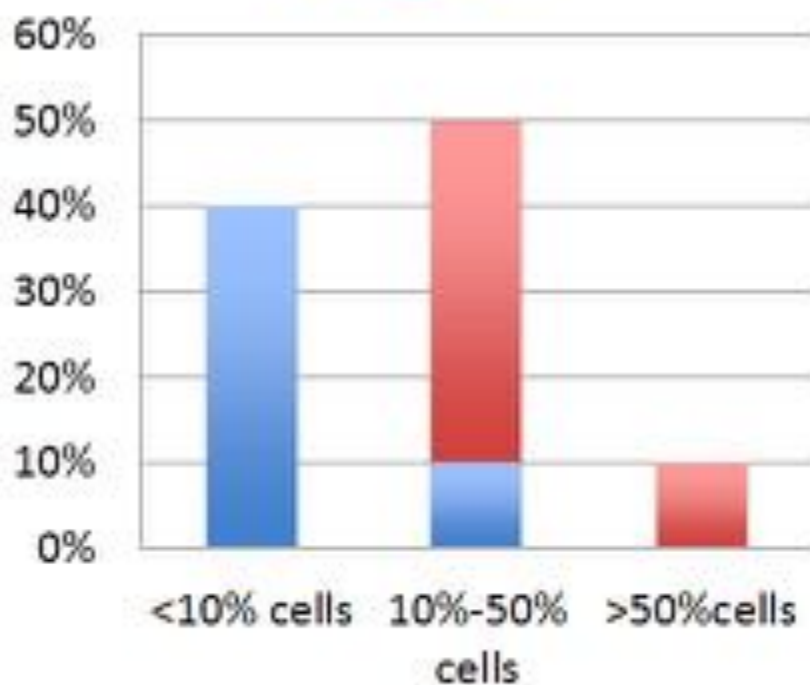
Tbl. 3: Pacientes tratados con Bevacizumab (paciente por paciente): RECIST 1.1 y respuesta morfológica (6-12 semanas después del inicio de la inmunoterapia) y su correlación con la respuesta histopatológica. PR = respuesta parcial, SD = enfermedad estable. Respuesta morfológica: 1 = óptima, 2 = incompleta, 3 = no respuesta. GRT = grado de regresión tumoral con porcentaje de células tumorales residuales.

Cet.	Pac. 1		Pac. 2		Pac. 3		Pac. 4		Pac. 5		Pac. 6		Pac. 7	
GRT 1 (< 10%)	1	PR	1	PR							3	PR		
GRT 2 (10-50%)					3	SD	2	PR	3	PR			3	PR
GRT 3 (> 50%)														

Tbl. 4: Pacientes tratados con Cetuximab (paciente por paciente): RECIST 1.1 y respuesta morfológica (6-12 semanas después del inicio de la inmunoterapia) y su correlación con la respuesta histopatológica. PR = respuesta parcial, SD = enfermedad estable. Respuesta morfológica: 1 = óptima, 2 = incompleta, 3 = no respuesta. GRT = grado de regresión tumoral con porcentaje de células tumorales residuales.

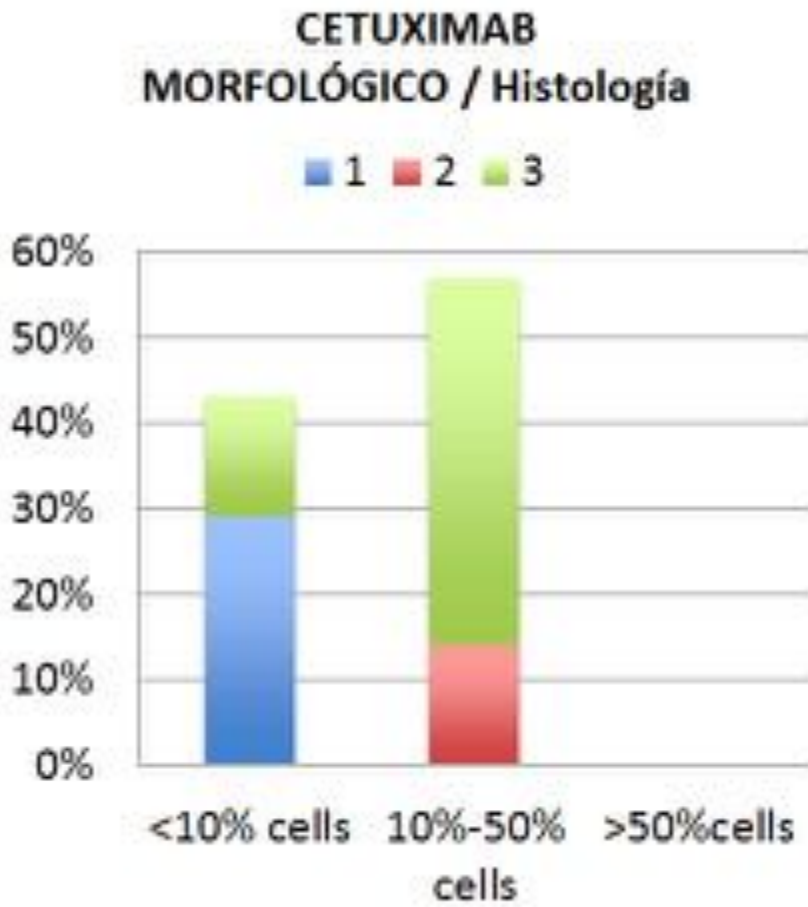
BEVACIZUMAB MORFOLÓGICO / Histología

■ 1 ■ 2 ■ 3



Tbl. 5: Correlación entre los criterios morfológicos y el grado de regresión tumoral. 1 = óptima, 2 =

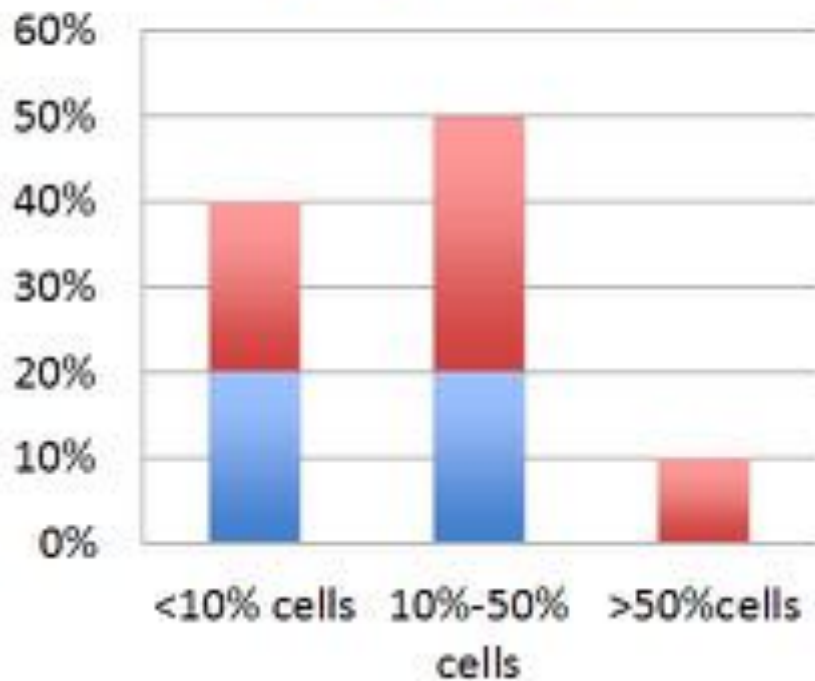
incompleta, 3 = no respuesta.



Tbl. 6: Correlación entre los criterios morfológicos y el grado de regresión tumoral. 1 = óptima, 2 = incompleta, 3 = no respuesta.

BEVACIZUMAB RECIST1.1 / Histología

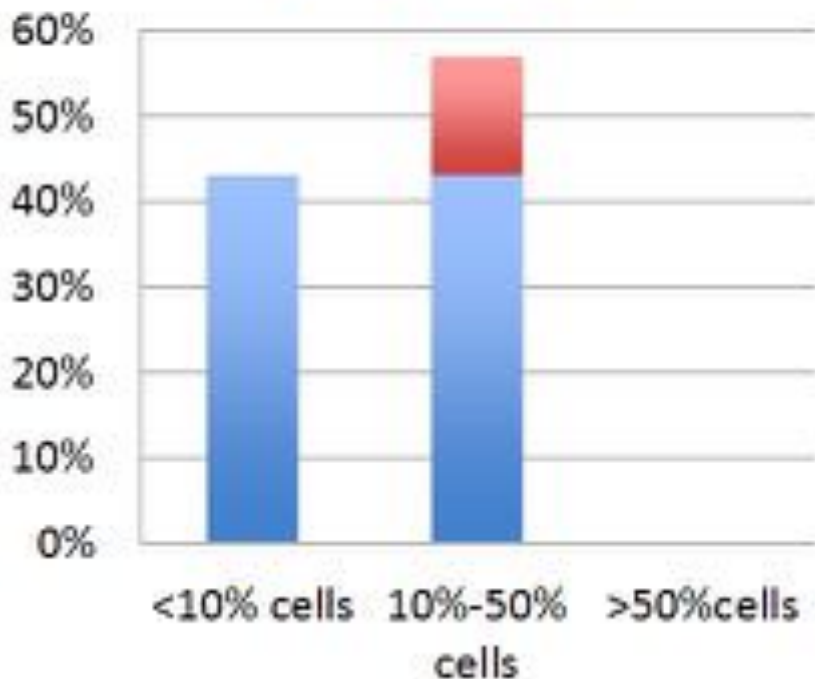
■ PR ■ ED ■ PD



Tbl. 7: Correlación entre RECIST 1.1 y grado de regresión tumoral. PR = respuesta parcial, SD = enfermedad estable, PD = progresión de la enfermedad.

CETUXIMAB RECIST1.1 / Histología

■ PR ■ ED ■ PD



Tbl. 8: Correlación entre RECIST 1.1 y grado de regresión tumoral. PR = respuesta parcial, SD = enfermedad estable, PD = progresión de la enfermedad.

Conclusiones

DISCUSIÓN

La evaluación radiológica de las metástasis hepáticas del carcinoma colorrectal (CCR) ha cambiado desde el inicio de la inmunoterapia. Tras la introducción de Bevacizumab en los esquemas de quimioterapia para el tratamiento de metástasis de CCR, se observó que la tendencia de éstas no fue sólo disminuir en tamaño, sino que también experimentaban cambios morfológicos. La evaluación de esos cambios morfológicos como criterio de respuesta ha mostrado una asociación estadísticamente significativa con la respuesta histopatológica ¹.

Parece que el empleo exclusivo de los criterios RECIST 1.1 para la valoración de la respuesta a los esquemas de quimioterapia basados en Bevacizumab es insuficiente, y que se debería usar una combinación de criterios morfológicos y RECIST 1.1 para dicho fin ³.

En nuestra revisión, no hemos encontrado ningún artículo que correlacione los cambios radiológicos evaluados con criterios RECIST 1.1 o con criterios morfológicos. con la respuesta anatómo-patológica

en metástasis hepáticas resecaadas en pacientes que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante con Cetuximab de la misma forma que Chun et al. describieron para Bevacizumab.

Recientemente ha sido publicado por Stremitzer et al.⁴ que el patrón de respuesta histológica en pacientes con metástasis hepáticas de CCR resecaadas depende del tipo de anticuerpo añadido a la quimioterapia antes de la resección, de forma que el Bevacizumab muestra un mayor grado de necrosis y menos fibrosis, mientras que con el Cetuximab el grado de fibrosis fue mayor. Dichas diferencias sugieren un patrón de destrucción tumoral distinto.

En el trabajo que presentamos comparamos si el tipo de anticuerpo monoclonal (Cetuximab o Bevacizumab) añadido a la quimioterapia neoadyuvante para el tratamiento de metástasis hepáticas de CCR se asociaba con una respuesta radiológica diferente, y si esto podía predecir el grado de respuesta histológica.

En nuestra muestra observamos que la respuesta radiológica fue diferente en función del anticuerpo utilizado, a diferencia de lo ocurrido en la serie de Stremitzer et al.⁴, donde no se encontraron diferencias significativas en la respuesta radiológica entre los pacientes tratados con Cetuximab y los tratados con Bevacizumab. Esto pudiera ser explicado porque Stremitzer et al solamente utilizaron RECIST como único medio de evaluación de la respuesta radiológica, mientras que nosotros utilizamos tanto RECIST 1.1 como criterios morfológicos para dicho fin.

Encontramos que una respuesta morfológica óptima se correlacionó fuertemente con una excelente respuesta histológica (GRT 1) en ambos grupos, independientemente del RECIST 1.1. ([Fig 9](#)) y ([Fig 10](#)).

En el grupo de Bevacizumab observamos una fuerte correlación entre el GRT1 y respuesta morfológica óptima, y entre GRT2 y respuesta morfológica incompleta ([Fig 11](#)). Por otro lado, la respuesta evaluada con RECIST 1.1 en dicho grupo tuvo una correlación variable con el grado de respuesta histológica.

En el grupo de Cetuximab se observó que, una respuesta morfológica óptima (infrecuente en este grupo, sólo 2 pacientes) se relacionó con GRT1 ([Fig 10](#)), sin embargo la ausencia de respuesta morfológica (que fue el patrón de comportamiento más frecuente en este grupo), mostró diferentes respuestas histológicas GRT1 y GRT2. ([Fig. 12](#)).

Por otro lado, el patrón de respuesta parcial en RECIST 1.1 (el más frecuente en el grupo de cetuximab, 6 de los 7 pacientes) ([Fig. 13](#)) se relacionó con excelente respuesta histológica en casi la mitad de los pacientes, y con buena respuesta histológica en casi la otra mitad. Ninguno de los pacientes del grupo Cetuximab tuvo ausencia de respuesta histológica.

En general, Bevacizumab desarrolla más cambios morfológicos y esto se correlaciona con menor porcentaje de células tumorales residuales ([Fig 14](#)), mientras que Cetuximab produce una mayor reducción del tamaño de la metástasis, y que asocia grado 1 de regresión tumoral en el 43% de los pacientes y grado 2 de regresión tumoral en otro 43%.

Las limitaciones de nuestro estudio son el pequeño número de pacientes en ambos grupos y el posible sesgo de selección ya que sólo se incluyeron aquellos pacientes cuyas metástasis hepáticas fueron resecaadas, no teniendo en cuenta aquellos que no fueron candidatos a dicha cirugía. Otras debilidades son su naturaleza retrospectiva y el hecho de que, aunque el análisis radiológico fue hecho a las 6-12 semanas del inicio de la inmunoterapia, el tiempo a la cirugía fue variable dependiendo de cada paciente. El hecho de evaluar sólo la respuesta temprana puede ser un sesgo en los pacientes con tratamientos prolongados pero, por otro lado, una respuesta precoz puede ser un predictor de buena respuesta.

CONCLUSIONES:

Los criterios morfológicos predicen la respuesta patológica en los pacientes tratados con Bevacizumab, a diferencia de lo que ocurre en los pacientes tratados con cetuximab, con la sola excepción de una respuesta morfológica óptima en este último grupo, que se relaciona con un excelente grado de regresión tumoral.

Imágenes en esta sección:

• CT 0 sem



• CT 9 w sem

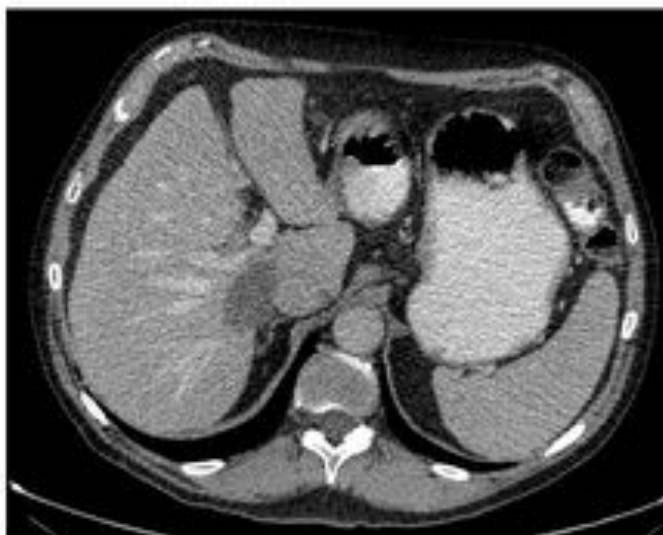


Fig. 9: Varón de 63 años tratado con Bevacizumab. Metástasis hepáticas con respuesta parcial (PR) y respuesta morfológica óptima (1). La histología mostró un grado de regresión tumoral 1 (células tumorales residuales <10%).

• CT 0 sem

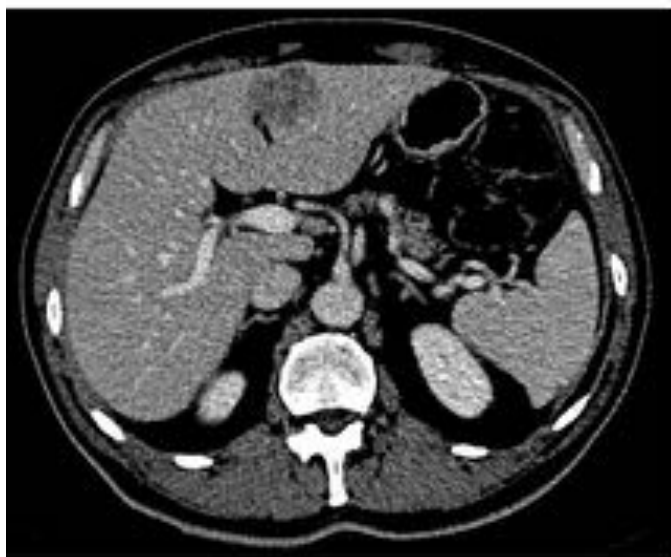


• CT 6 sem



Fig. 10: Varón de 70 años tratado con Cetuximab. Metástasis hepáticas con respuesta parcial (PR) y respuesta morfológica óptima (1). La histología mostró un grado de regresión tumoral 1 (células tumorales residuales menor del 10%).

• CT 0 sem

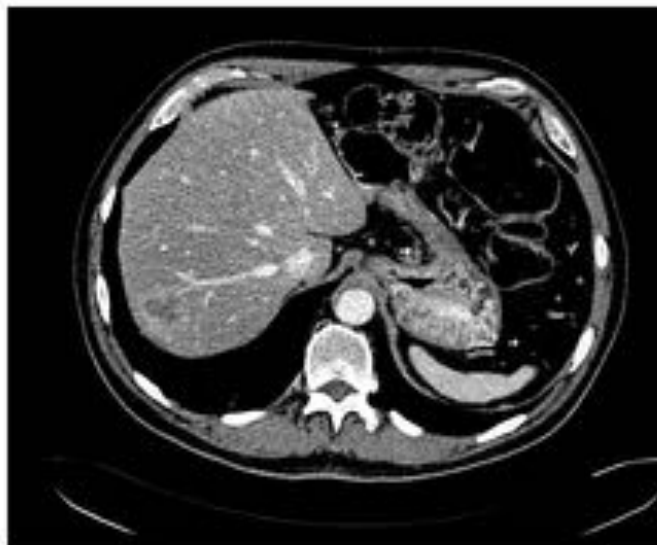


• CT 9 sem



Fig. 11: Varón de 60 años, tratado con Bevacizumab. Metástasis hepáticas con respuesta parcial (PR) en RECIST 1.1 y respuesta morfológica incompleta (1). La histología mostró un grado de regresión tumoral 2 (porcentaje de células tumorales residuales entre 10%-50%).

• CT 0 sem



• CT 10 sem



Fig. 12: Varón de 65 años tratado con Cetuximab. Metástasis hepáticas con respuesta parcial (PR) y sin respuesta morfológica (3). La histología mostró un grado de regresión tumoral 2 (% de células tumorales

residuales entre 10%-50%).

• CT 0 sem



• CT 10 sem



Fig. 13: Varón de 63 años, tratado con Cetuximab. Metástasis hepáticas con respuesta parcial (PR) y sin respuesta histológica (3). La histología mostró un grado de regresión tumoral 1 (células tumorales residuales <10%).

• CT 0 sem



• CT 8 sem



Fig. 14: Mujer de 63 años tratada con Bevacizumab. Metástasis hepáticas con enfermedad estable (SD) y óptima respuesta morfológica (1). La histología mostró un grado de regresión tumoral 1 (menos del 10% de células tumorales residuales).

Bibliografía / Referencias

1. Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, Maru DM, Kopetz S, Palavecino M et al. Association of Computed Tomography Morphologic Criteria With Pathologic Response and Survival in Patients Treated With Bevacizumab for Colorectal Liver Metastases. *JAMA*. 2009;302(21): 2338-2344.
2. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R et al. Histomorphology and Grading of Regression in Gastric Carcinoma Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancer* 2003;98(7):1521-1530.
3. Boonsirikamchai P, Asran MA, Maru DM, Vauthey JN, Kaur H, Kopetz S et al. CT Findings of Response and Recurrence, Independent of Change in Tumor Size, in Colorectal Liver Metastasis Treated With Bevacizumab. *AJR*. 2011;197(6):W1060-W1066.
4. Stremitzer S, Stift J, Singh J, Starlinger P, Gruenberger B, Tamandl D. Histological response, pattern of tumor destruction and clinical outcome after neoadjuvant chemotherapy including bevacixumab or cetuximab in patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases *EJSO*. 2015;41(7):868-874.