

Aprendiendo a incorporar i-RECIST a la práctica habitual del radiólogo.

Carmen Trejo Gallego, Lourdes Martínez Encarnación,
Manuel Luís Rodríguez Rodríguez, Marina Lozano Ros, Irene
García Tuells.

Hospital General Universitario José María Morales Meseguer. Murcia.

Email de contacto: Carmen.trgallego@gmail.com

Aprendiendo a Incorporar i-RECIST a la práctica habitual del Radiólogo

Objetivos Docentes: Sintetizar los criterios de respuesta i-RECIST para facilitar su aplicación a la práctica diaria.

Revisión del tema:

Introducción

El auge de la inmunoterapia como tratamiento sistémico de las neoplasias sólidas más frecuentes y sus prometedores resultados, llevaron a crear en 2017 unas guías iRECIST (1) para su aplicación en ensayos clínicos. Pese a que actualmente no están validadas, el RECIST Working Group han confeccionado una guía actualizada en 2019, para aplicarla en los ensayos clínicos y así poder finalmente validarla a partir de la experiencia y los datos obtenidos en cada uno de ellos (2).

La necesidad de cambio en la evaluación de estos pacientes es debida a que la inmunoterapia puede demostrar patrones de respuesta atípicos como la reducción tardía del tamaño del tumor, la respuesta mixta, o el aumento transitorio de la carga tumoral por incremento del tamaño de las lesiones y/o aparición de nuevas lesiones tumorales con posterior disminución de dicha carga tumoral, la llamada pseudoprogresión.

O sea, un aumento de las lesiones puede ser secundario al aumento del número de células tumorales, es decir, a progresión tumoral; o ser secundario a la infiltración por células inflamatorias, lo que propiamente no es una progresión neoplásica, aunque aplicándose los criterios RECIST 1.1 sería caracterizado como tal (3, 4).

Es, por lo tanto, evidente que la interpretación radiológica de la respuesta tumoral ha variado, obligando a establecer nuevos criterios de evaluación e introduciendo otros como el de progresión no confirmada o “pseudoprogresión tumoral”. Las diferencias entre los criterios RECIST 1.1 y iRECIST aparecen esquematizadas en las **Figuras 1 y 2**.

Desarrollo

En primer lugar y para poder aplicar correctamente los criterios iRECIST, definiremos cuales son las características de cada categoría de lesión, qué consideramos estudio basal, valor NADIR y cuales son los criterios de respuesta.

Metodología i-RECIST

Dentro de la masa tumoral o “*disease burden*” se incluyen las siguientes categorías de lesión en el estudio basal:

- **Lesiones diana:**
 - Tamaño suficiente como para que su comparación con el estudio previo sea reproducible.
 - Aquellas > 10 mm de diámetro mayor que afecten a vísceras sólidas. Si se trata de ganglios linfáticos serán > 15 mm (diámetro axial menor).
 - Se medirán un número máximo de 2 lesiones por órgano hasta un total de 5 lesiones.
 - Las lesiones diana se incluyen en el análisis cuantitativo de la carga tumoral (en la literatura inglesa se define como, *sum of measures, SOM*), que es la suma de los diámetros máximos de las lesiones diana que asienta sobre vísceras sólidas y de los diámetros menores en caso de ser ganglios, en el estudio basal.
- **Lesiones no diana:**
 - Lesiones <10 mm de diámetro mayor o ganglios que midan entre 10 y 15 mm.
 - Lesiones de diámetro suficiente para ser diana, pero localizadas en órganos donde ya hay seleccionadas dos lesiones dianas..
 - Lesiones que no pueden incluirse en la categoría de diana por haber alcanzado el máximo número de lesiones dianas permitido (más de 5).
 - Las metástasis leptomeningeas, la ascitis, el derrame pleural, la enfermedad inflamatoria de la mama, la afectación linfagítica de la piel o el pulmón, las masas abdominales u organomegalias identificadas por exploración física, que no pueden ser medidas por métodos de imagen reproducibles, y las lesiones óseas.

- **Consideraciones especiales:**

- Las **lesiones óseas**, clásicamente no diana, se considerarán como lesiones medibles cuando sean líticas o mixtas líticas-blásticas y presenten componente de partes blandas medible. Las lesiones blásticas puras se consideran no medibles.
- Las **lesiones quísticas** con criterios radiológicos de quiste simple no son medibles, pues no se consideran lesiones malignas. Si hay metástasis quísticas, serán diana si cumplen criterios de lesión medible, aunque si aparecen junto con otras no quísticas se preferirá la elección de estas últimas como lesión diana.
- Las **lesiones tumorales en un área previamente sometida a tratamiento loco-regional** (ej, radioterapia) NO suelen ser consideradas medibles, a no ser que se haya demostrado progresión franca. Los protocolos de estudio deberán detallar las condiciones en las cuales la lesión será considerada como medible.

Evaluación de la respuesta tumoral

Una vez explicadas cuáles son las lesiones que tenemos que evaluar debemos aclarar otros conceptos esenciales, como son el estudio basal y el valor NADIR.

- El estudio basal, es aquel inmediatamente anterior al inicio del tratamiento inmunoterápico. En él, deberemos identificar: las lesiones diana, las lesiones no diana y calcular la carga tumoral global (SOM), que es la suma de los diámetros de las lesiones diana según las directrices comentadas previamente.

El resto de lesiones no diana también se recogerán como parte del registro cualitativo del estudio basal.

- El valor NADIR se corresponde con la carga tumoral global (SOM) más baja que se ha alcanzado a lo largo del seguimiento del paciente con ese tratamiento inmunoterápico. Sería el equivalente a la mejor respuesta tumoral alcanzada y es el valor con el que compararemos el estudio actual cuando queramos confirmar que el paciente ha progresado.

- **Criterios de respuesta:**

Los principios básicos en la evaluación de las respuestas tumorales utilizadas en iRECIST permanecen inalterados con respecto a RECIST 1.1. El cambio más importante está en la introducción de un seguimiento adicional para confirmar o descartar una progresión tumoral 'no confirmada' cuando hay un aumento inicial de tamaño.

Los distintos criterios utilizados para determinar la existencia de respuesta tumoral en las lesiones diana son:

- **Respuesta completa (iCR)** se corresponde con la desaparición de todas las lesiones que asientan sobre víscera sólida y la no aparición de nuevas lesiones, así como la disminución de tamaño de los ganglios linfáticos por debajo de 10 mm.

- **Respuesta parcial (iPR)** es una disminución en la carga tumoral (SOM) mayor o igual al 30%, utilizando como referencia el estudio basal.

- **Enfermedad estable (iSD)** es una disminución menor del 30 % y la no aparición de lesiones nuevas, que además tampoco cumple criterios de progresión utilizando como referencia el SOM del estudio basal.

- **Progresión no confirmada (iUPD)** se produce cuando: 1) hay un aumento mayor o igual al 20% de la carga tumoral (SOM) del estudio basal, 2) existe un aumento inequívoco de tamaño en las lesiones no diana o 3) aparecen nuevas lesiones - medibles o no medibles. La iUPD se podrá utilizar tantas veces como sea necesario hasta que se confirme la progresión. Es importante subrayar que el diagnóstico de iUPD se realiza comparando con el valor NADIR y no con el estudio basal, aunque pueden coincidir en caso de que la SOM del estudio basal se corresponda con la menor del seguimiento.

Tras el diagnóstico de una progresión no confirmada (iUPD), realizaremos un control a las 4-6 semanas tras el cual pueden existir dos escenarios:

- Progresión confirmada (iCPD)** cuando exista: un empeoramiento en las categorías de lesión que han propiciado el registrar la respuesta como iUPD o que aquellas categorías que no habían variado o estaban mejor, cumplan ahora criterios de progresión (**Figuras 3, 4 y 5**). Por lo tanto, para poder definir una respuesta como progresión confirmada (iCPD), debemos pasar primero por una progresión no confirmada (iUPD).
- Pseudoprogresión** se corresponde con aquellos casos en los que el control que sigue a una iUPD descarta la progresión, catalogando la respuesta como: iPR, iCR o iUPD en el supuesto de que no cumpla con criterios de iPR o iCR. Si tras una iUPD, nos encontramos ante una iPR y un nuevo crecimiento posterior en las lesiones, volveríamos a la categoría de iUPD.

- **Respuesta de la enfermedad diana:**

Cuando realicemos la SOM en el nuevo control deberemos de medir todas las lesiones incluidas en la enfermedad diana. Cuando como consecuencia del tratamiento las lesiones diana se fragmentan, el diámetro mayor del fragmento de más tamaño debe ser el incluido en la suma de las lesiones diana. De la misma forma cuando varias lesiones confluyen en una sola, suele permanecer un plano de separación que permite medirlas de forma individual, si no es así, procederemos a medir el diámetro mayor de la lesión suma de las previas.

- **Respuesta de la enfermedad no diana:**

Las lesiones medibles y no medibles, incluidas en la enfermedad no diana, serán evaluadas de forma cualitativa. La evaluación de la respuesta tumoral en la enfermedad no diana se basa en los siguientes criterios:

- **Respuesta completa (CR)** se corresponde con la desaparición de todas las lesiones no diana y normalización de los marcadores tumorales. Todos los ganglios linfáticos deben ser de menos de 10 mm.

- **No CR/No PD:** persistencia de una o más lesiones no diana o mantenimiento de los marcadores tumorales por encima de los valores normales.

- **Progresión tumoral (PD):** crecimiento inequívoco de lesiones no diana o aparición de nuevas lesiones.

Cuando el paciente tiene solo enfermedad no diana se aplican las mismas reglas, aunque con la desventaja de no contar con una carga tumoral medible con la que comparar el crecimiento. Como el crecimiento en la enfermedad no diana no es cuantificable, una opción para establecer la presencia de crecimiento inequívoco es valorar si el crecimiento de la carga tumoral es comparable en magnitud al crecimiento que se precisaría para diagnosticar iCPD en la enfermedad diana (aumento $\geq 20\%$). Por ejemplo el paso de derrame pleural leve a grave, aumento de la linfangitis de localizada a difusa, etc. (5,6).

- **Lesiones nuevas:**

Son lesiones que aparecen en estudios posteriores al basal y se dividen a su vez en nuevas lesiones medibles y no medibles. Una nueva lesión identificada en el estudio de seguimiento en una región anatómica que no había sido estudiada en el basal se considera nueva lesión. El iSOM es otra medida de carga tumoral e incluye los diámetros de las lesiones nuevas diana, siguiendo la misma definición de "lesión diana" que para las lesiones del estudio basal.

A continuación plantearemos casos reales de nuestro servicio en los que se aplicó iRECIST para valorar la respuesta al tratamiento inmunoterápico. Hemos seleccionado una muestra representativa de los distintos patrones de respuesta discutidos previamente.

Conclusión:

El protagonismo de la inmunoterapia en el tratamiento de multitud de tumores y las diferencias a la hora de caracterizar una respuesta tumoral en estos pacientes, hacen necesaria una forma estandarizada de redactar el informe radiológico. De esta necesidad nacieron los i-RECIST y de su adecuada aplicación depende su posterior validación como método de asistencia al manejo tanto diagnóstico y pronóstico como terapéutico.

Bibliografía:

1. Seymour PL, Cancer C, Group T, Bogaerts J, Perrone A, Medicine T, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017;18(3):e143–52. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30074-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30074-8).
2. Seymour L. iRECIST A guideline for data management and data collection for trials testing immunotherapeutics. [cited 2020 Mar 10]; Available from: <http://recist.eortc.org/wp-content/uploads/2017/05/RECIST-BRANDED-SLIDES-V7.pdf>.
3. Bustos Fiore A, Gutiérrez AB, Acosta LG, Segura Cros C, Ramos de la Rosa R. Inmunoterapia en oncología: un nuevo desafío radiológico. *Radiología*. 2019;61(2):134–42.
4. Somarouthu B, Lee SI, Urban T, Sadow CA, Harris GJ, Kambadakone A. Immune-related tumour response assessment criteria: A comprehensive review. *Br J Radiol*. 2018;91(1084).
5. Van Persijn Van Meerten EL, Gelderblom H, Bloem JL. RECIST revised: Implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. *Eur Radiol*. 2010;20(6):1456–67.
6. Persigehl T, Lennartz S, Schwartz LH. iRECIST: how to do it. [cited 2020 Apr 21]; Available from: <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0281-x>.

Formas de confirmar una Progresión con i-RECIST partiendo de una Progresión no confirmada i-UPD

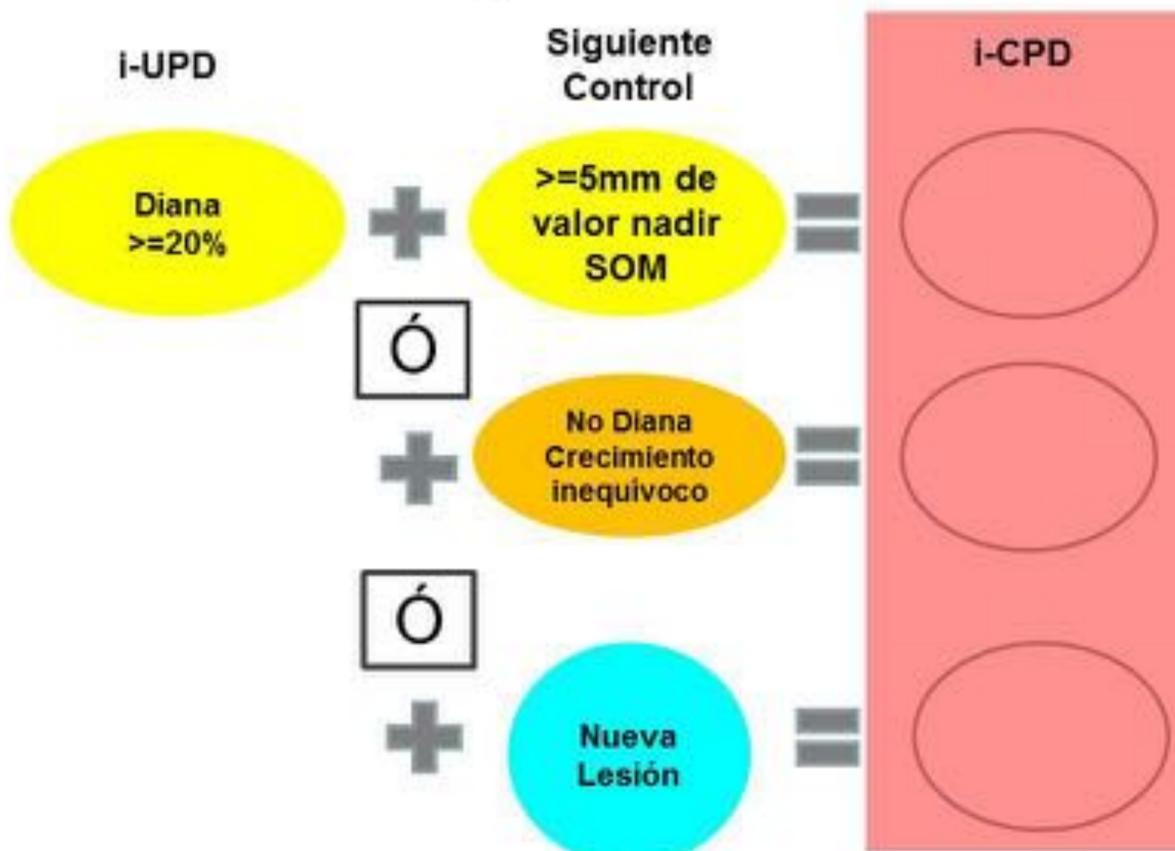


Figura 3: Se confirmará la progresión partiendo de un aumento mayor o igual al 20% en SOM de la lesión o lesiones diana, si ocurre cualquiera de los supuestos de la columna derecha. i-UPD: progresión no confirmada. i-CPD: progresión confirmada. Esquema adaptado a partir de la presentación EORTC-NCI-AACR meeting (1 Diciembre de 2016) disponible en: <https://recist.eortc.org/irecist/>.

Formas de confirmar una Progresión con i-RECIST partiendo de una Progresión no confirmada i-UPD

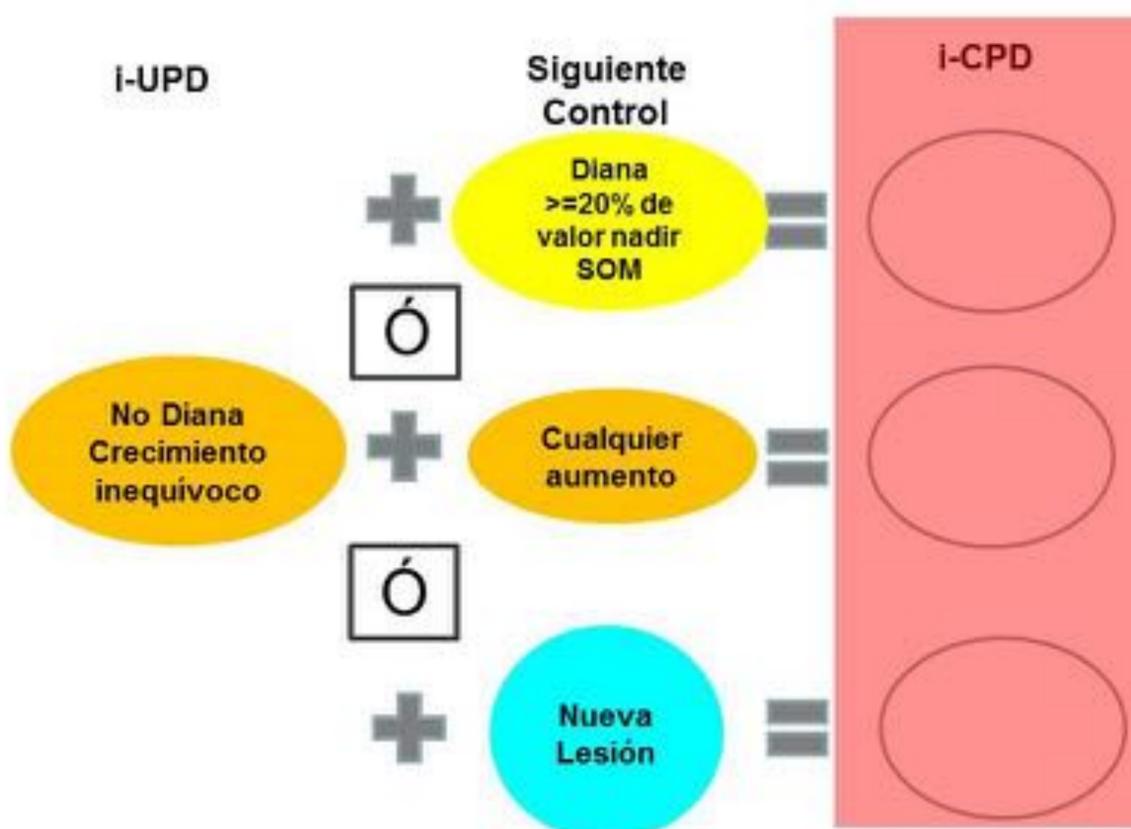


Figura 4: Se confirmará la progresión partiendo de un crecimiento inequívoco de la lesión o lesiones no diana, si ocurre cualquiera de los supuestos de la columna derecha. i-UPD: progresión no confirmada. i-CPD: progresión confirmada. Esquema adaptado a partir de la presentación EORTC-NCI-AACR meeting (1 Diciembre de 2016) disponible en: <https://recist.eortc.org/irecist/>.

Formas de confirmar una Progresión con i-RECIST partiendo de una Progresión no confirmada i-UPD

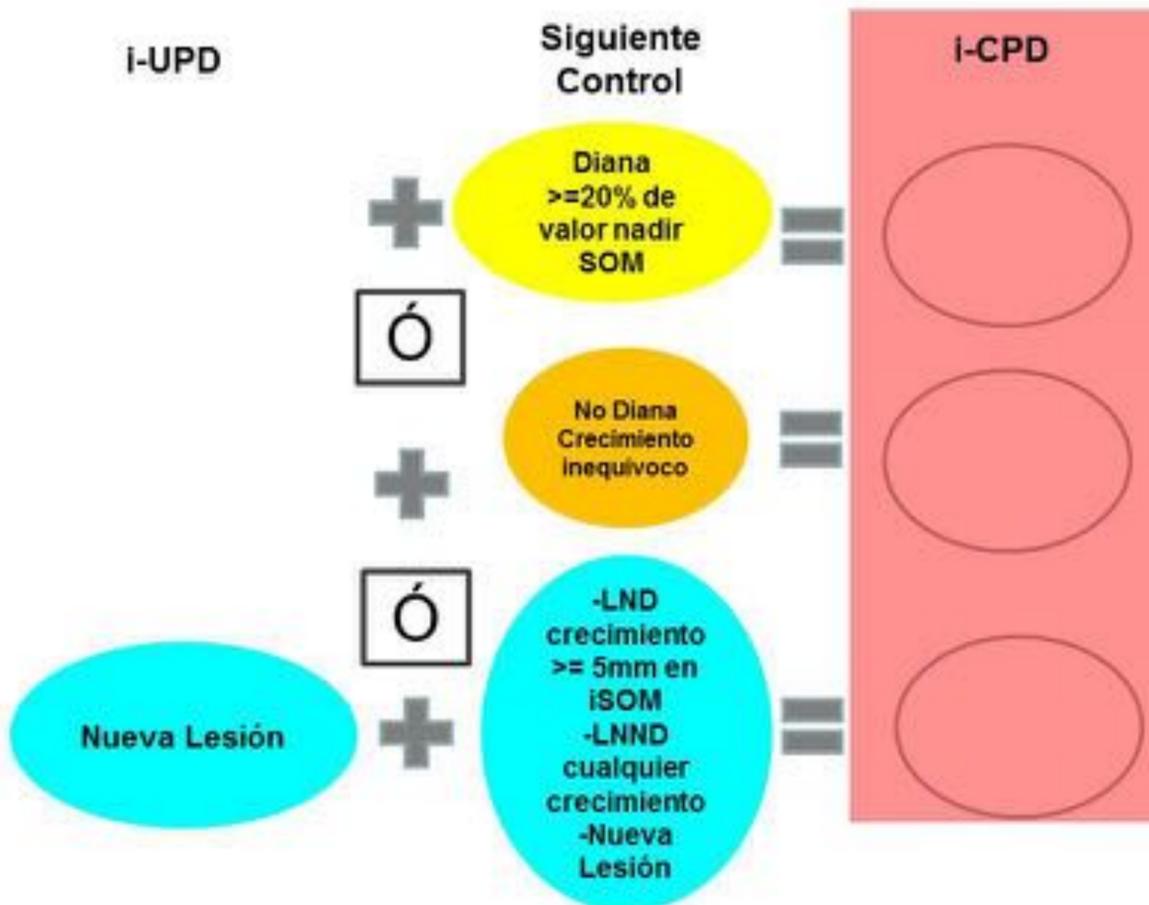


Figura 5: Se confirmará la progresión partiendo de la aparición de una nueva lesión, si ocurre cualquiera de los supuestos de la columna derecha. i-UPD: progresión no confirmada. i-CPD: progresión confirmada. iSOM: suma de los diámetros de las lesiones nuevas. LND: lesión nueva diana. LNND: lesión nueva no diana. Esquema adaptado a partir de la presentación EORTC-NCI-AACR meeting (1 Diciembre de 2016) disponible en: <https://recist.eortc.org/irecist/> .:

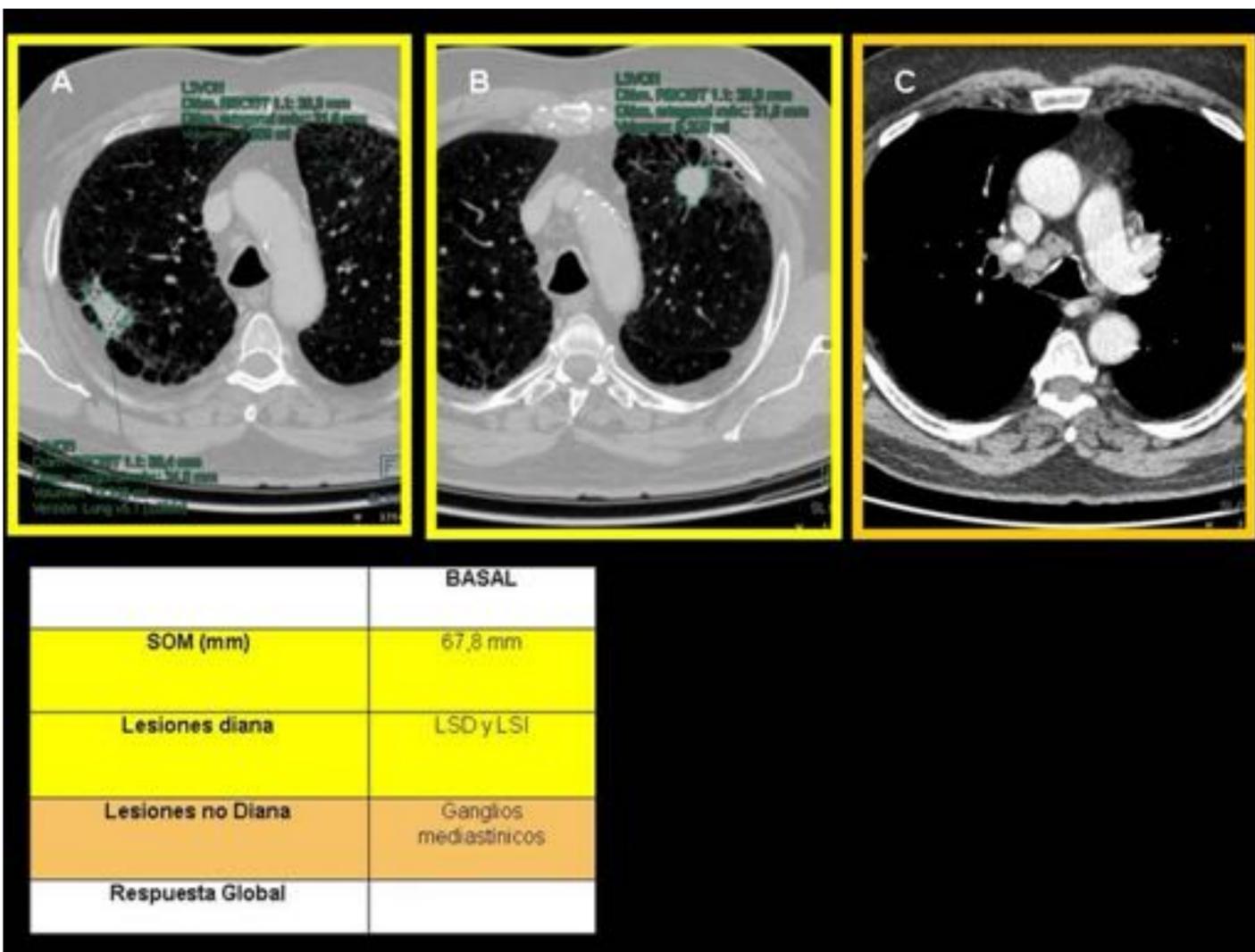


Figura 6.1: Caso 1; paciente de 64 años con carcinoma escamoso de pulmón moderadamente diferenciado en tratamiento con pembrolizumab. En el estudio basal se identifica el tumor primario localizado en el lóbulo superior derecho (A) y una metástasis contralateral en el lóbulo superior izquierdo (B), ambas lesiones constituyen la enfermedad diana. La enfermedad no diana la forman la adenopatías mediastínicas (C) inferiores a 15 mm de diámetro mínimo.

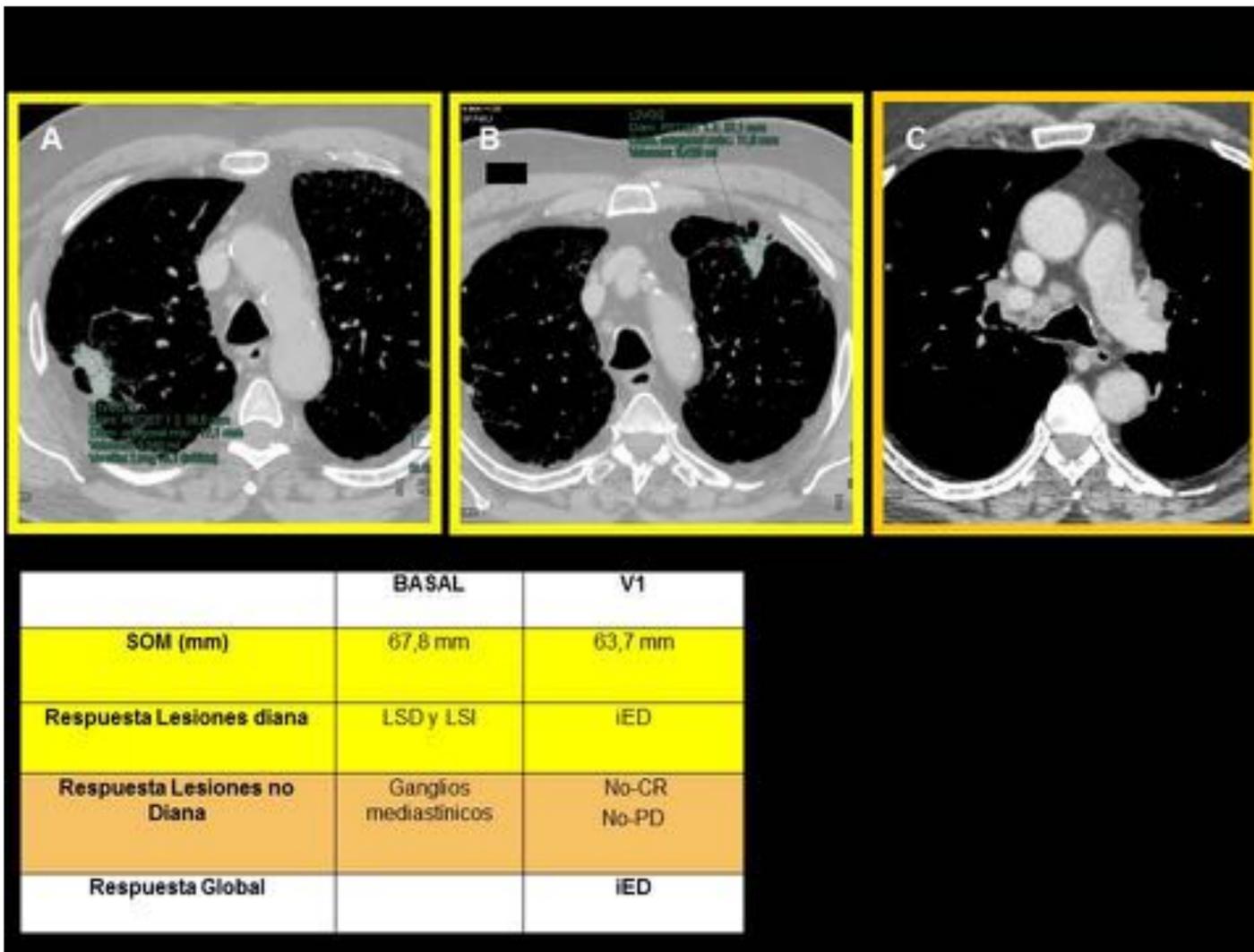


Figura 6.2: Caso 1; primer control tras el inicio de la terapia con pembrolizumab. Se observa una ligera disminución del diámetro de las lesiones diana (A y B). Los ganglios no medibles (C) disminuyen de diámetro sin llegar a medir menos de 10 mm. Al tratarse de una disminución de la enfermedad diana (SOM) menor del 30% con respecto al estudio basal y sin otros datos de progresión en el resto de categorías de lesión, se considera iSD

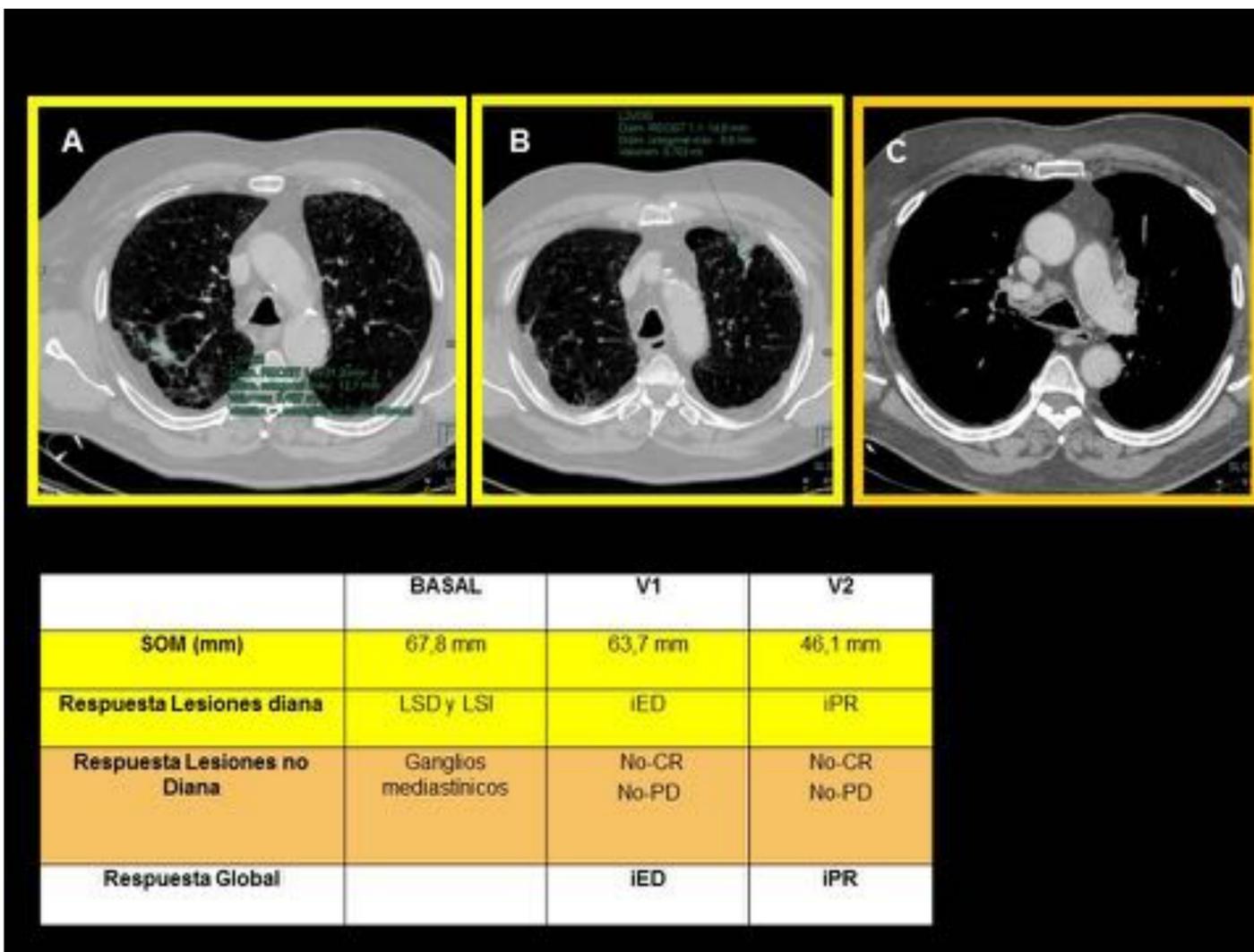


Figura 6.3: Caso 1; segundo control tras el inicio de la terapia con pembrolizumab. La enfermedad diana (A y B) sigue disminuyendo. Los ganglios no medibles (C) permanecen estables. Dado que el SOM desciende más de un 30% con respecto al basal, sin datos de progresión en el resto de categorías de lesión, se considera iPR.

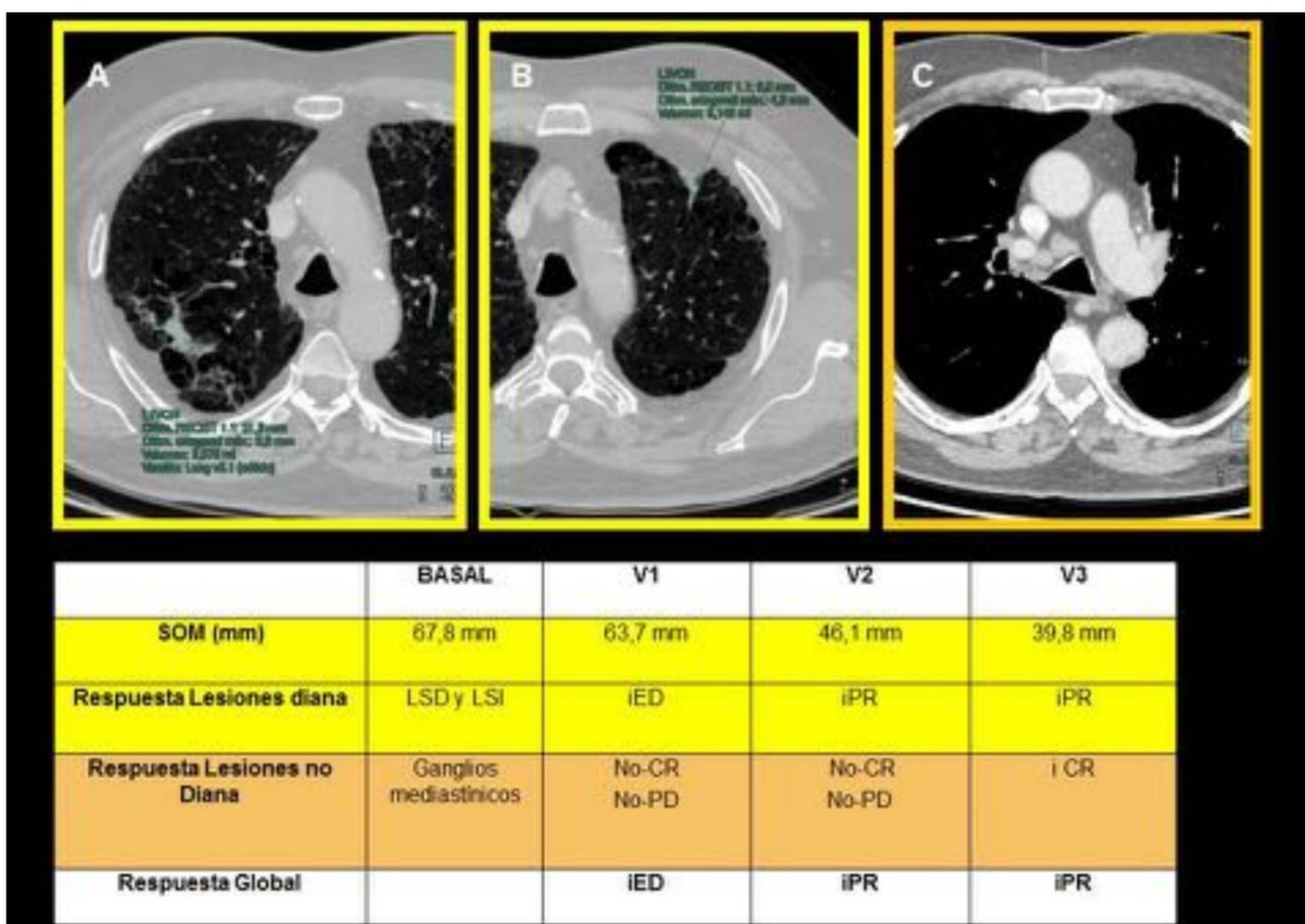


Figura 6.4: Caso 1; tercer control tras el inicio de la terapia con pembrolizumab. La enfermedad diana (A y B) sigue disminuyendo, esta reducción sigue siendo de más del 30% con respecto al estudio basal, por lo que se considera iPR. Los ganglios mediastínicos no medibles (C) menguan hasta tener un diámetro de menos de 10 mm, por lo que se considera iCR de la enfermedad no diana. Al persistir enfermedad diana, la respuesta global es iPR.

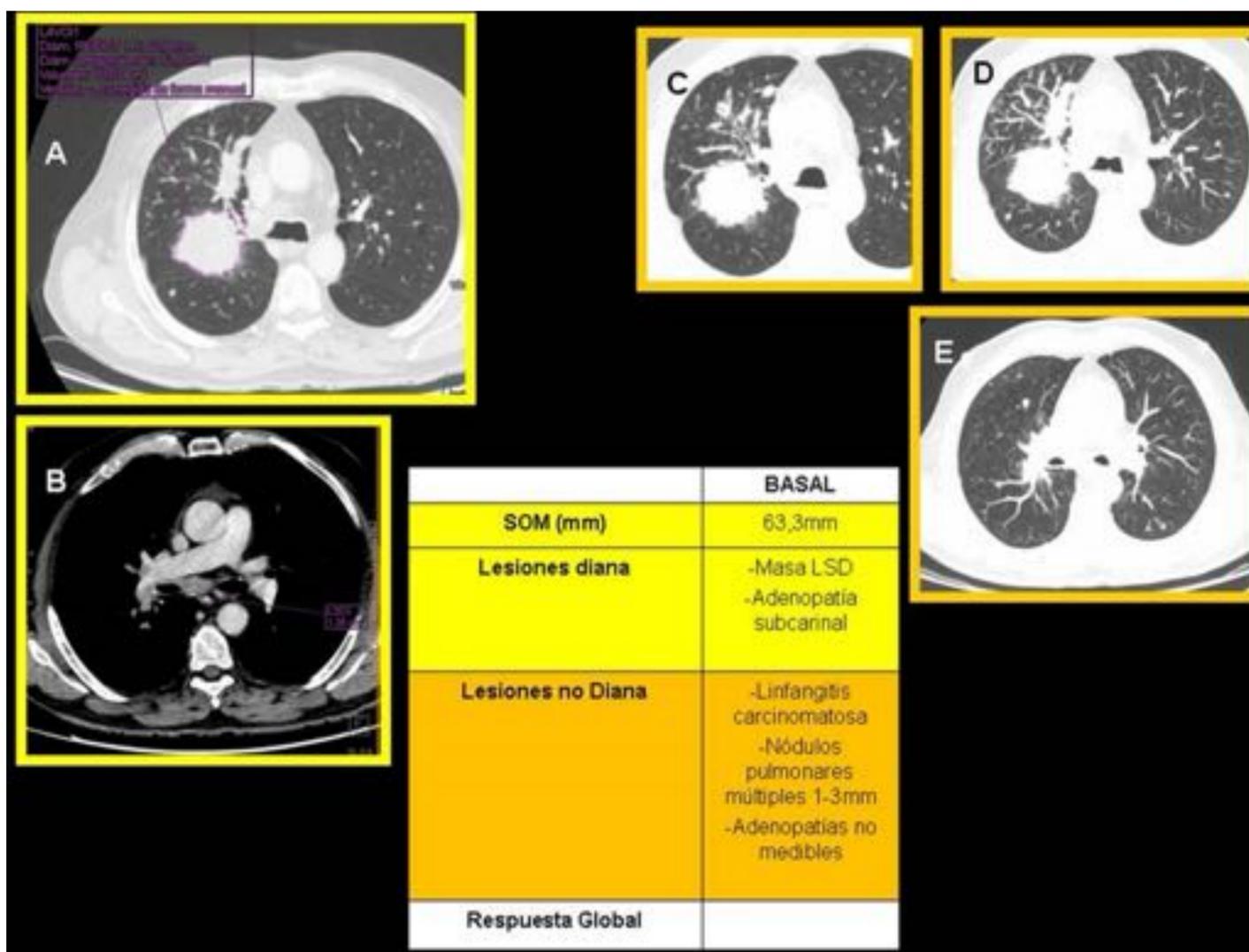


Figura 7.1: Caso 2; Varón de 66 años con adenocarcinoma de pulmón en tratamiento con atezolizumab. En el estudio basal se identifican como lesiones pertenecientes a la categoría de enfermedad diana, una en el lóbulo superior derecho (A) y una adenopatía subcarinal (B). Las lesiones pertenecientes a la enfermedad no diana son la linfangitis carcinomatosa (C), nódulos pulmonares bilaterales (D y E) y adenopatías mediastínicas no medibles.

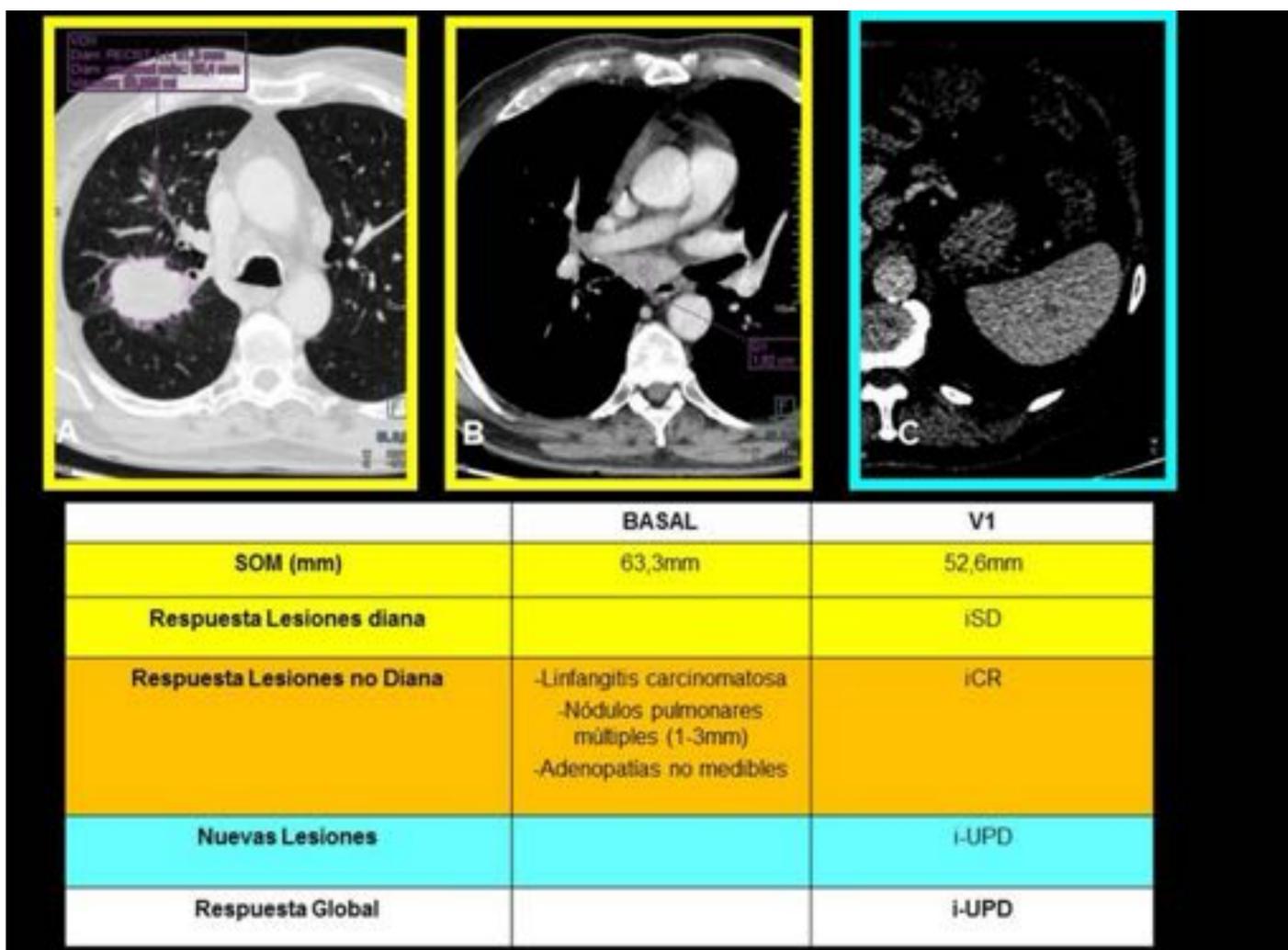


Figura 7.2: Caso 2; primer control (V1) tras el inicio de la terapia con atezolizumab. Las lesiones pertenecientes a la enfermedad diana disminuyen de diámetro (disminución de diámetro de la masa pulmonar(A) con aumento de la adenopatía subcarinal (B)), siendo la reducción en el SOM con respecto al basal de menos del 30%, por lo que se considera iSD. Las lesiones de la categoría de enfermedad no diana desaparecen, siendo la respuesta iCR dentro de esta categoría. Además aparece una lesión nueva no medible en el bazo (C), lo que obliga a definir la respuesta global como iUPD.

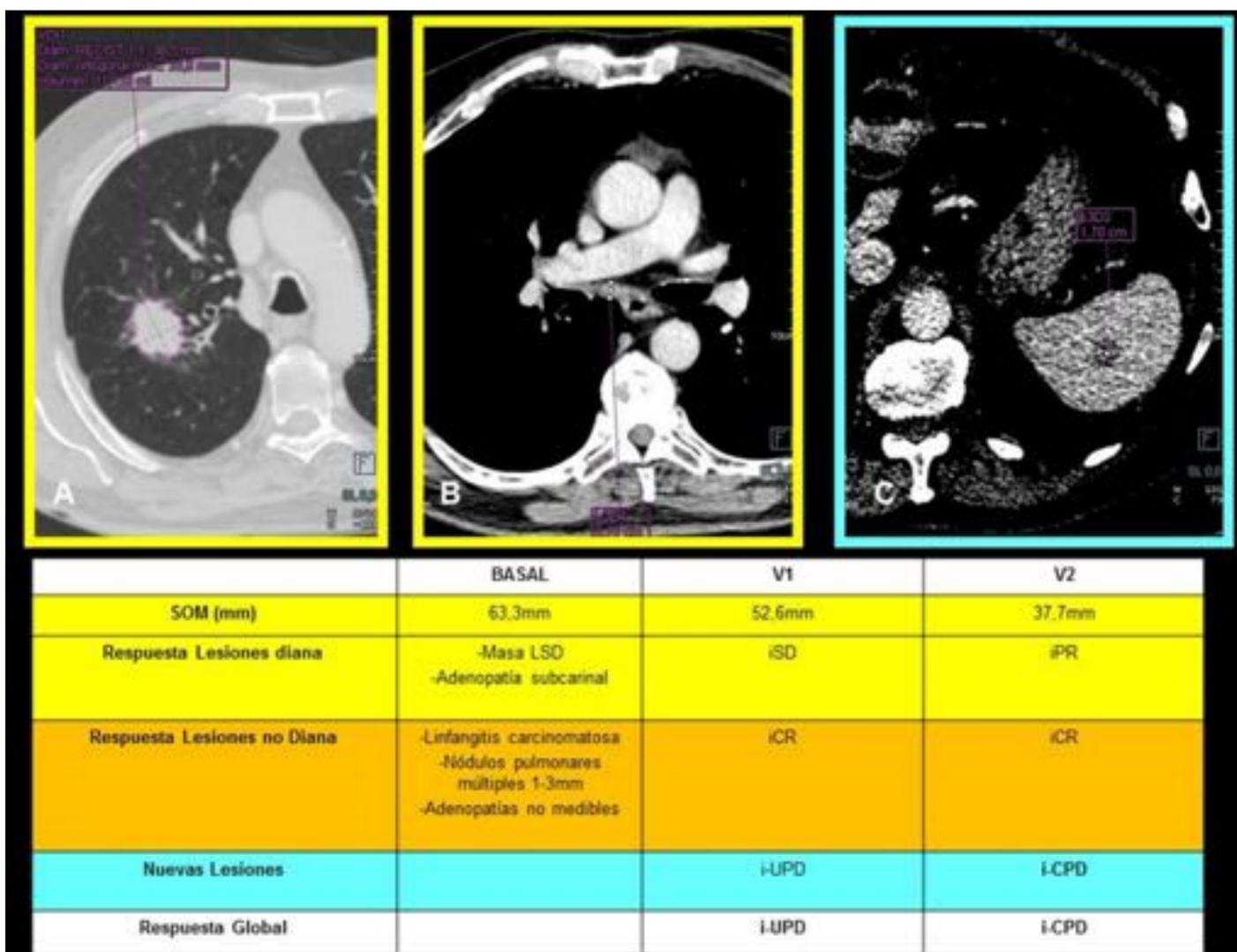


Figura 7.3: Caso 2; segundo control tras el inicio de la terapia con atezolizumab. Las lesiones pertenecientes a la enfermedad diana disminuyen más del 30% en el SOM con respecto al estudio basal por disminución de la masa pulmonar (A) y de la adenopatía subcarinal (B), por lo que la respuesta se cataloga como iPR. La enfermedad no diana desaparece, categorizando la respuesta como iCR. Sin embargo, el aumento de tamaño de la lesión del bazo (C), que pasa a ser medible, confirma la progresión real (iCPD).

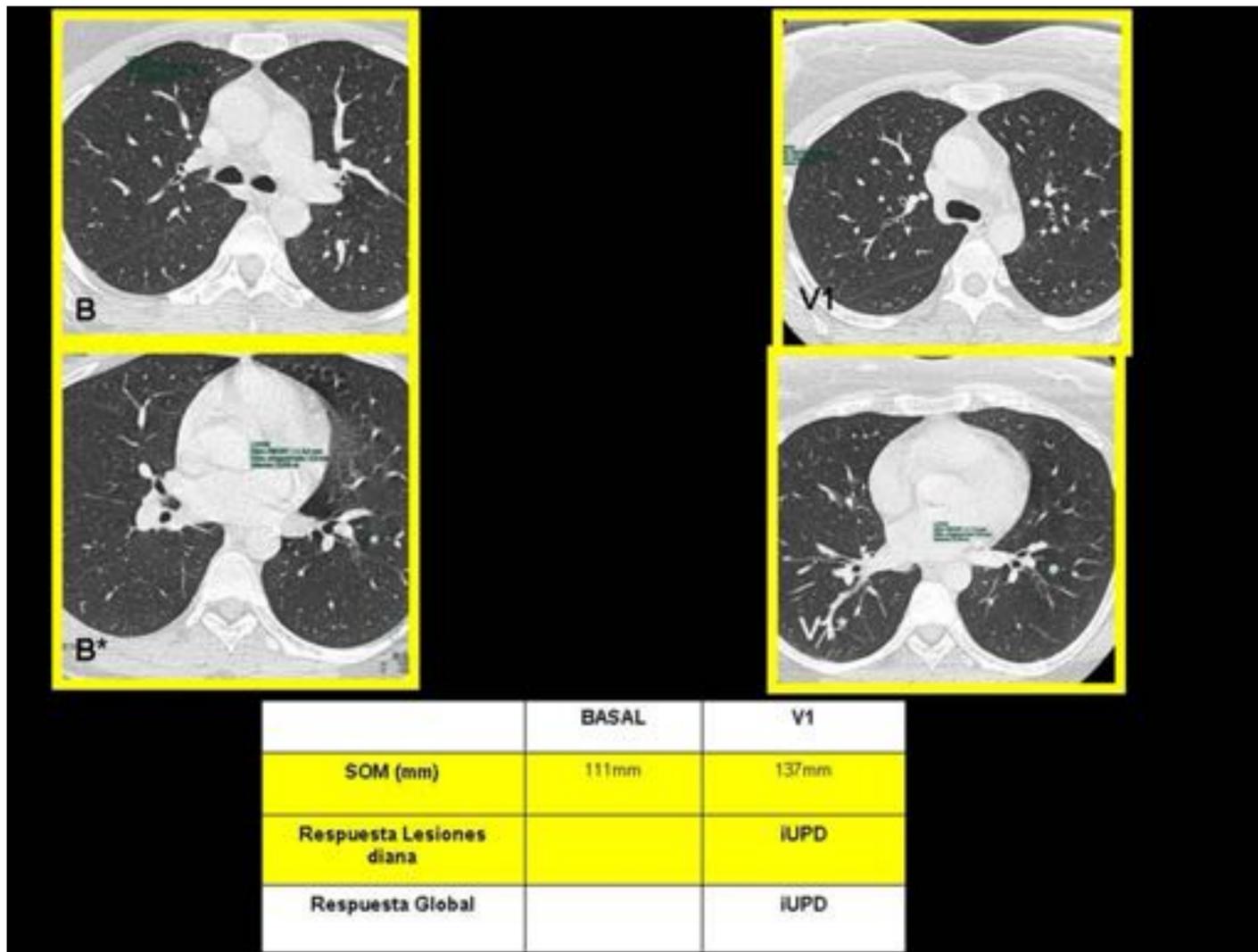


Figura 8.1: Caso 3; Mujer de 40 años con melanoma en la espalda. En el estudio basal antes del inicio de tratamiento con nivolumab se identifican dos lesiones en la categoría de enfermedad diana, una en el lóbulo superior derecho (B) y otra en el izquierdo (B*). En el primer control tras el inicio de la inmunoterapia las lesiones del lóbulo superior derecho (V1) e izquierdo (V1*) aumentan de tamaño, siendo catalogada la respuesta como iUPD.

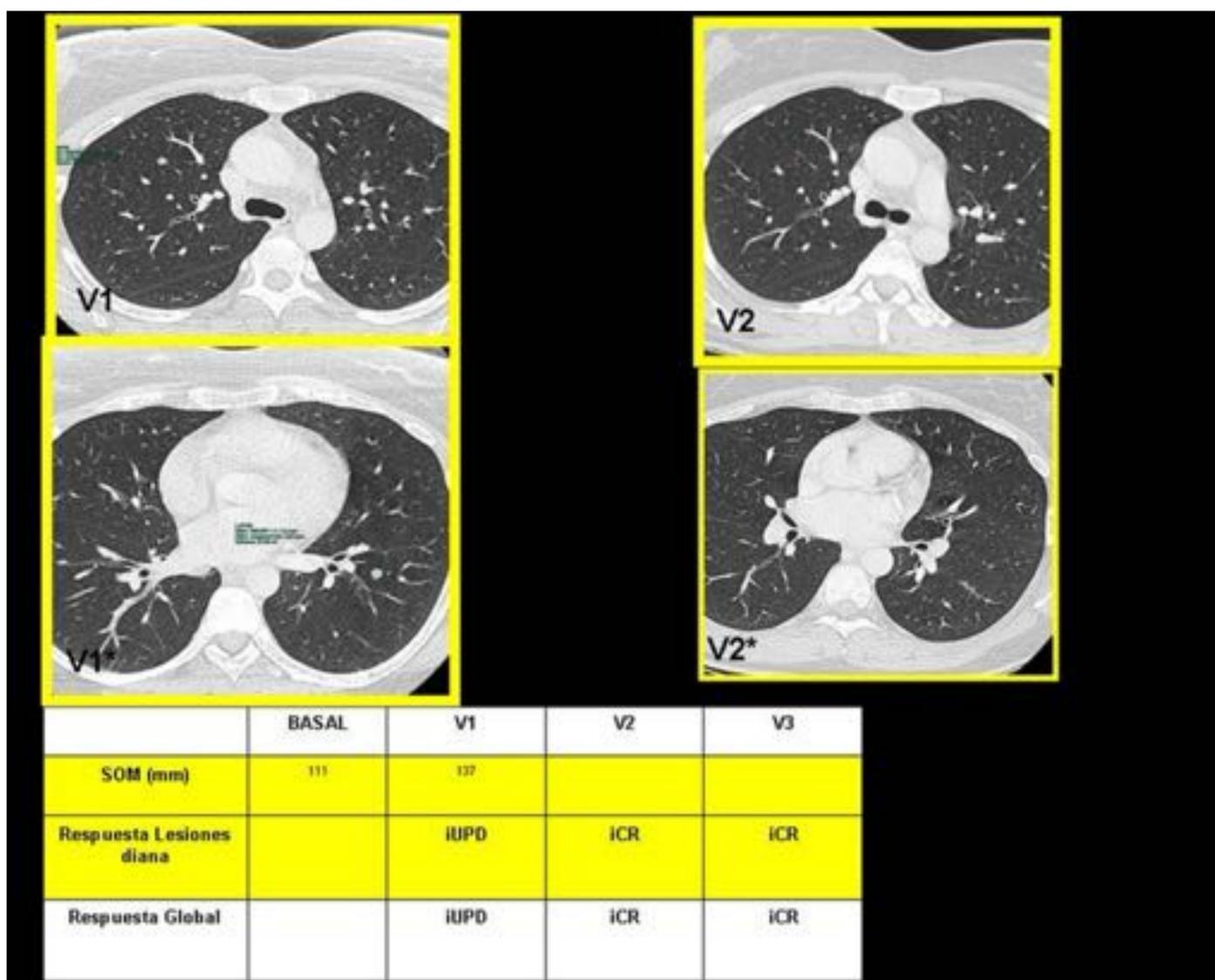


Figura 8.2: Caso 3; segundo control tras el inicio del tratamiento. Desaparición de la enfermedad diana en pulmón derecho (V2) e izquierdo (V2*), lo que traduce una iCR. En el tercer control tras el inicio de tratamiento la paciente persiste en iCR. Esto demuestra que la sospecha de progresión objetivada en el primer control, se trataba de una pseudoprogresión.

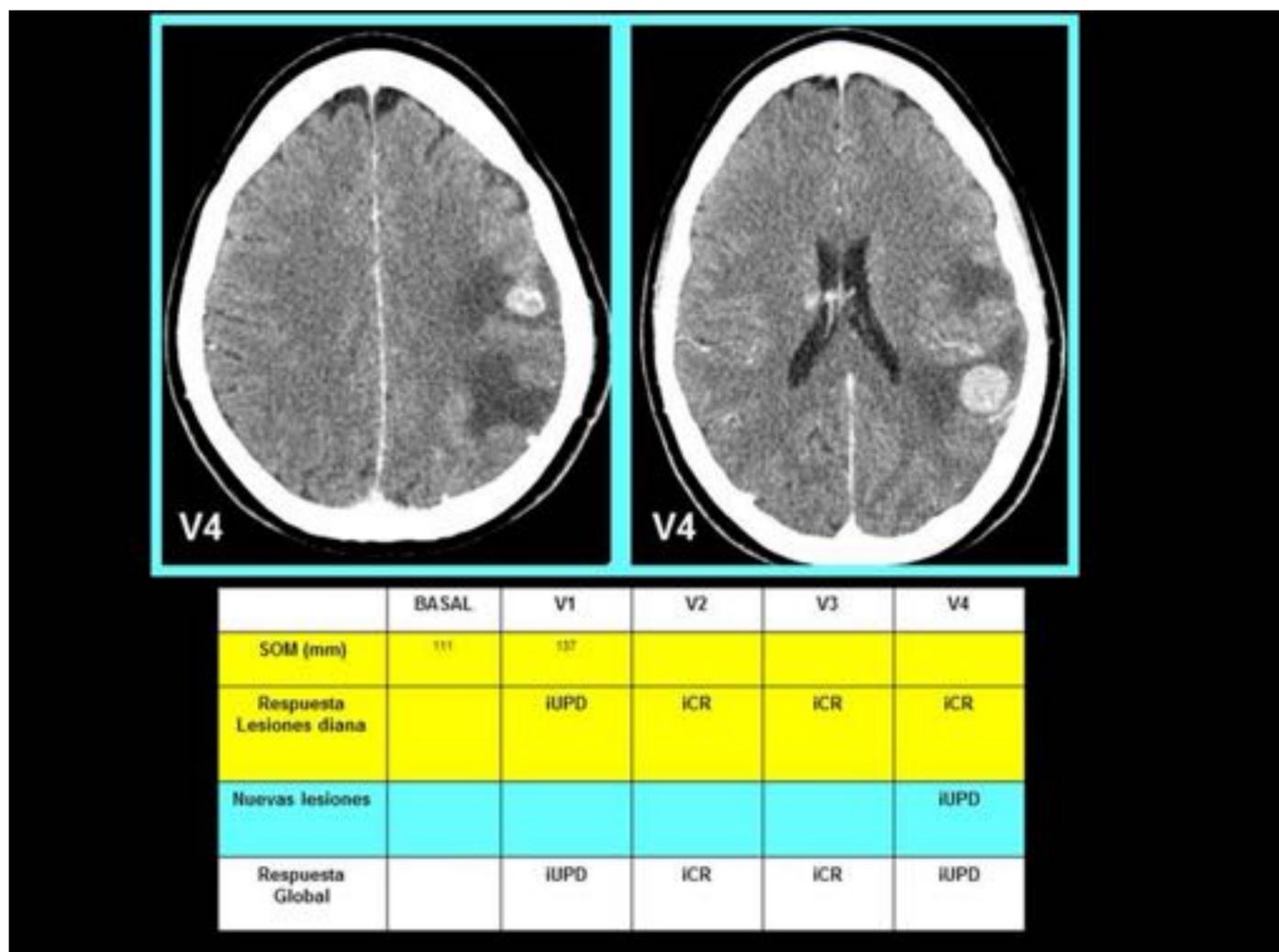


Figura 8.3: Caso 3; cuarto control tras el inicio del tratamiento. Las lesiones diana persisten en iCR, aunque aparecen nuevas lesiones cerebrales yuxtacorticales parietal y temporal izquierdas, por lo que se define la respuesta como progresión no confirmada (iUPD). Según los criterios RECIST una lesión nueva que aparece en una región anatómica no incluida en el estudio basal, pertenece igualmente a la categoría de lesión nueva.

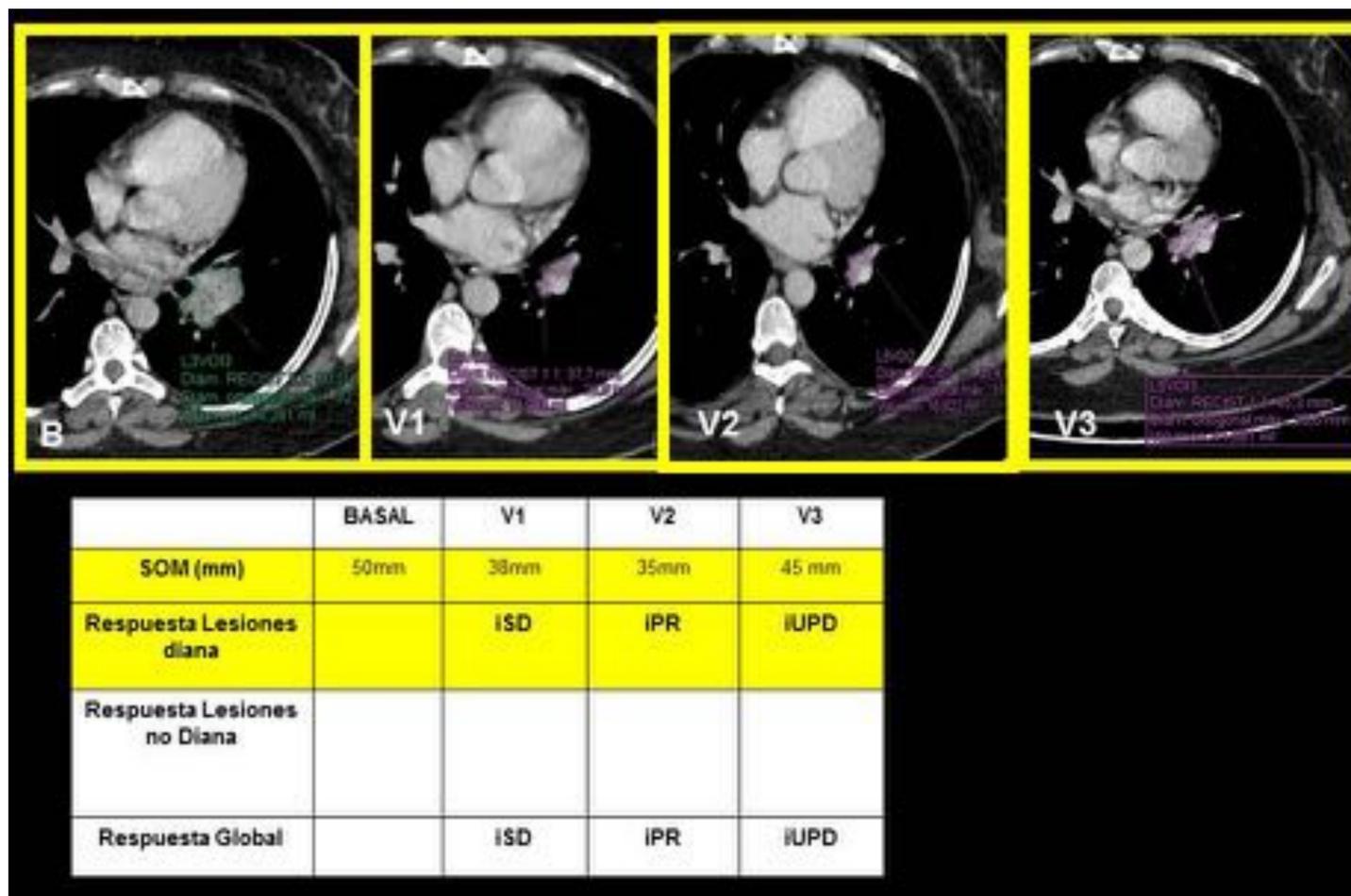


Figura 9.1: Caso 4; Mujer de 45 años con cáncer de pulmón pobremente diferenciado en tratamiento con pembrolizumab. En el estudio basal (B), dentro de la categoría de lesión diana se incluye una masa pulmonar en el lóbulo inferior izquierdo. En el primer control (V1) la lesión disminuye ligeramente su diámetro mayor, cumpliendo criterios para iSD. En el segundo control (V2) la lesión diana sufre un descenso de más del 30% en el SOM con respecto al estudio basal, cumpliendo criterios de iPR. En el tercer control (V3) el SOM aumenta más de un 20% si lo comparamos con el valor NADIR (35 mm), por lo que la respuesta se cataloga como iUPD.

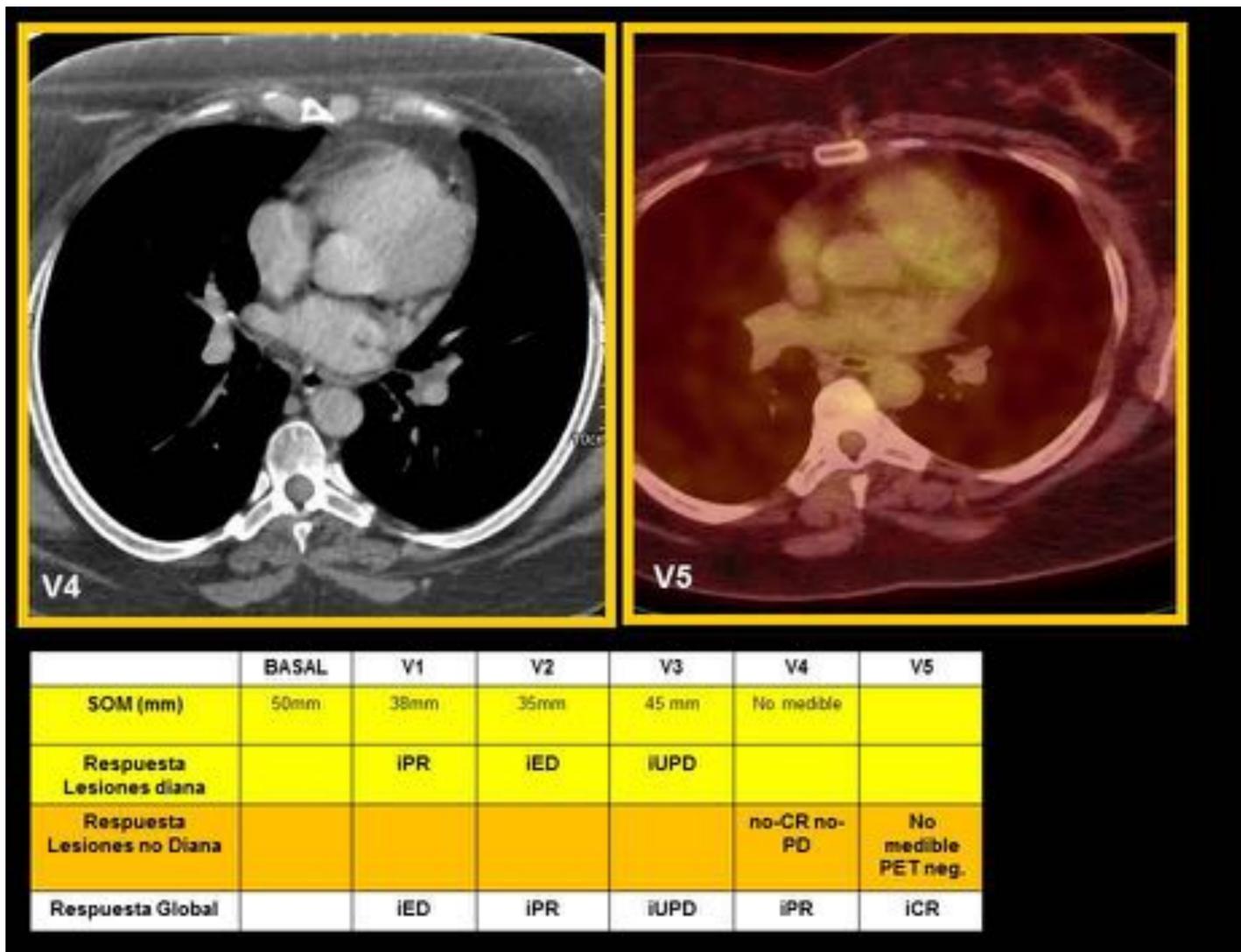


Figura 9.2: Caso 4; en el cuarto control (V4) tras el inicio del tratamiento con pembrolizumab la lesión diana reduce su diámetro hasta hacerse no medible, siendo el descenso de SOM mayor del 30% con respecto al estudio basal, por lo que la lesión se cataloga como iPR. A los dos meses se realizó un PET-TC para descartar captación sugestiva de malignidad en el tejido peribronquial residual, siendo esta negativa (V5), convirtiendo la respuesta en una iCR. En el control posterior la paciente se ha mantenido en respuesta completa, siendo la sospecha de progresión objetivada en V3 una pseudoprogresión.

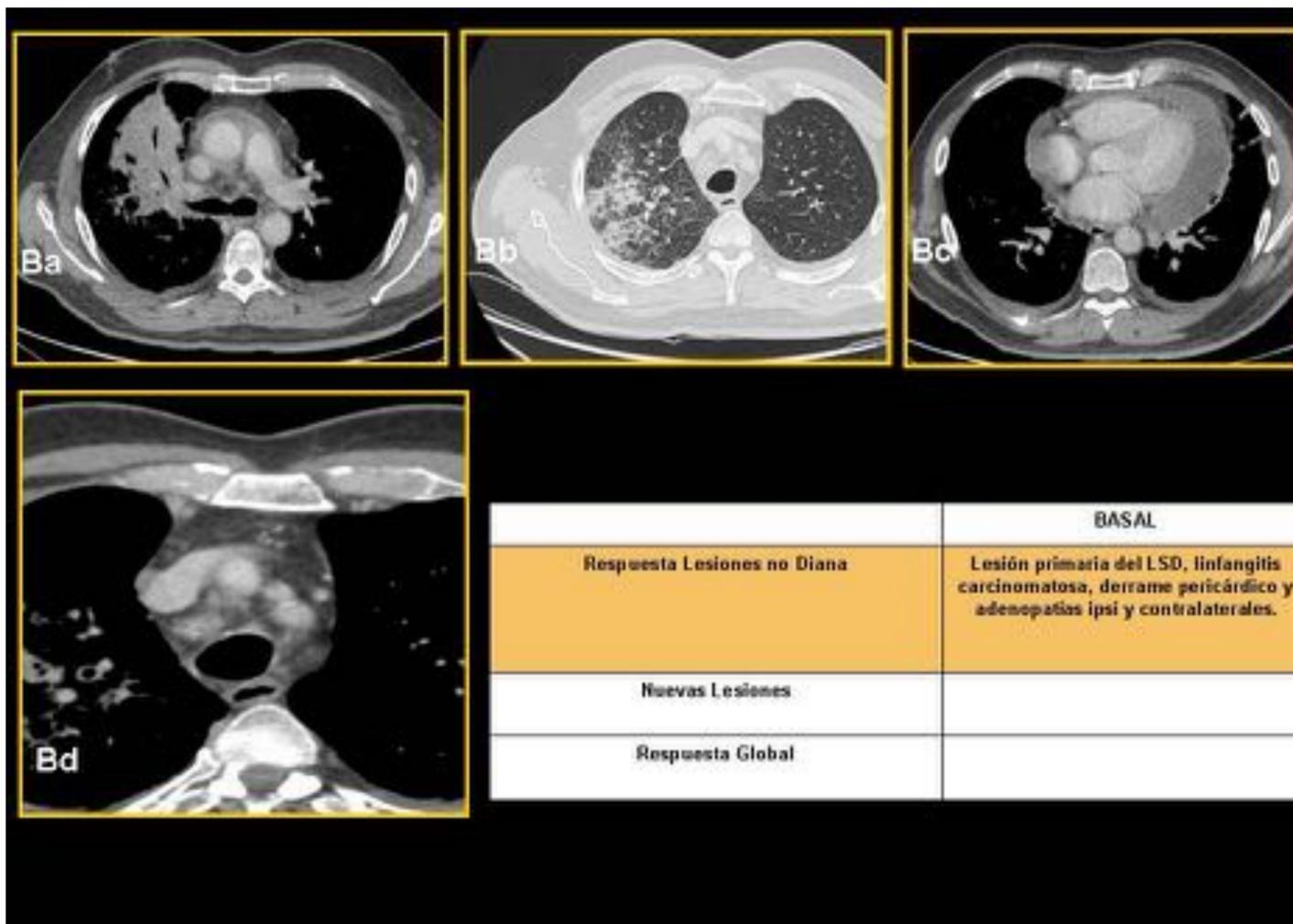


Figura 10.1: Caso 5; Varón de 60 años con adenocarcinoma de pulmón que inicia tratamiento con atezolizumab. En el estudio basal se identifican exclusivamente lesiones incluidas en la categoría de enfermedad no diana: primario en el lóbulo superior derecho con componente consolidativo sin ser posible delimitar el tumor (Ba), linfangitis carcinomatosa (Bb), derrame pericárdico con realce seroso (Bc), derrame pleural derecho y adenopatías ipsi y contralaterales (Bd).

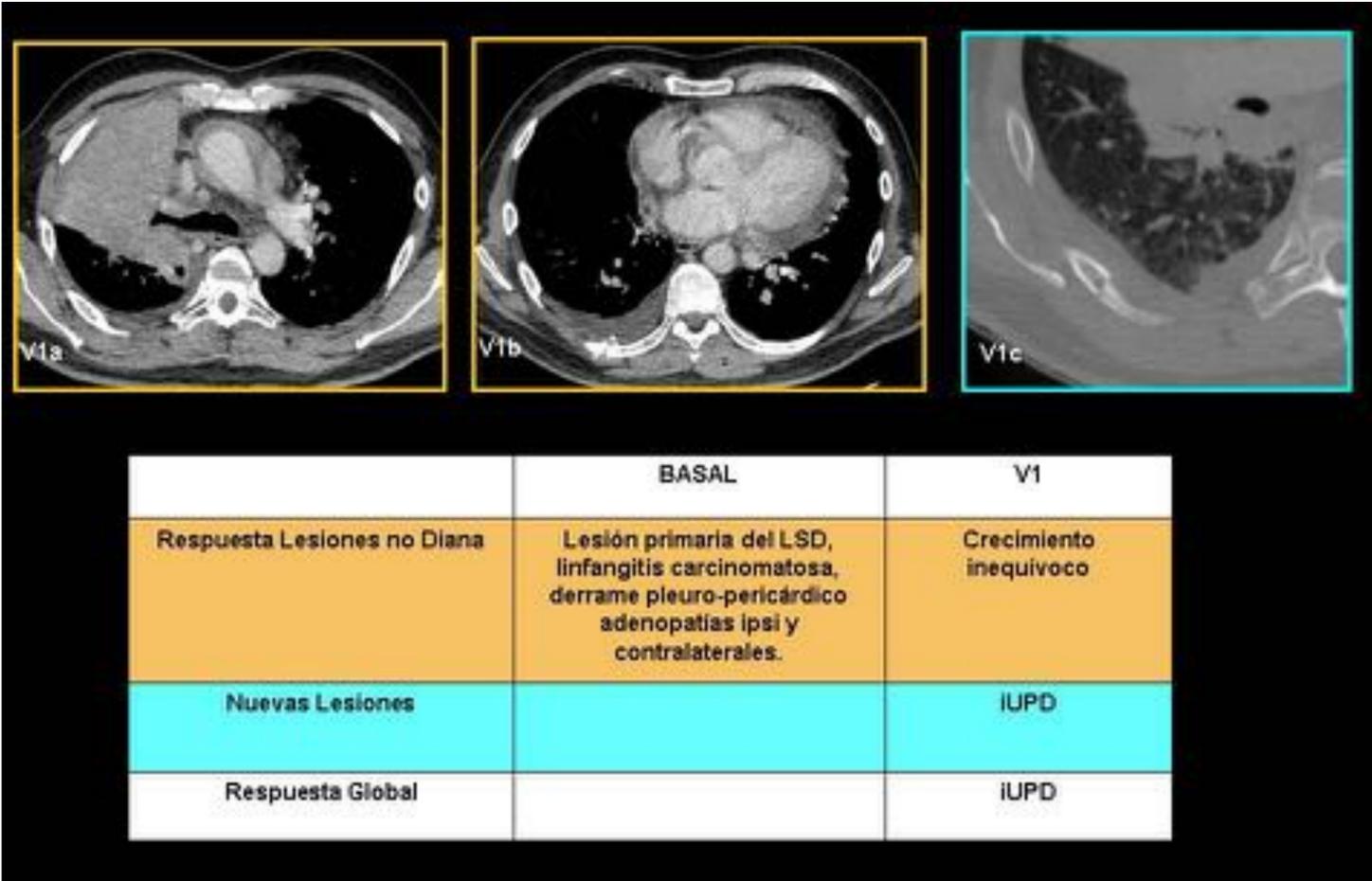


Figura 10.2: Caso 5; primer control tras el inicio del tratamiento con atezolizumab. La lesión del lóbulo superior derecho aumenta de tamaño (V1a), la linfangitis carcinomatosa permanece sin cambios, el derrame pericárdico disminuye (V1b) y las adenopatías y el derrame pleural aumentan de tamaño. Además aparece lesión ósea focal nueva no medible, con fractura secundaria del sexto arco costal derecho (V1c). El crecimiento inequívoco de la enfermedad no diana junto con una nueva lesión, obliga a categorizar la respuesta como iUPD.

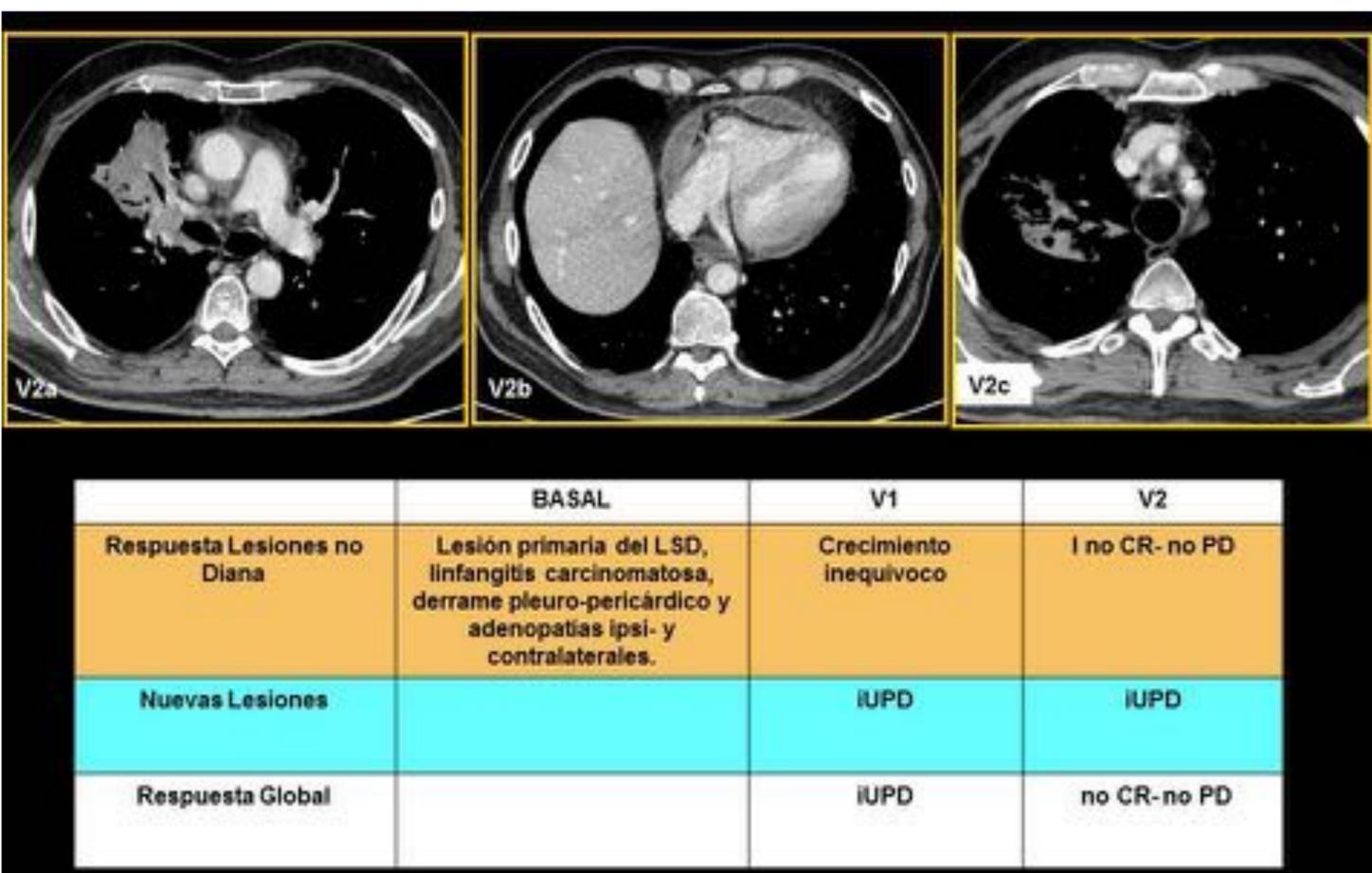


Figura 10.3: Caso 5; segundo control tras el inicio del tratamiento con atezolizumab. La lesión del lóbulo superior derecho ha disminuido de tamaño (V2a), así como la linfangitis y el derrame pericárdico (V2b). Las adenopatías paratraqueales han disminuido de tamaño hasta hacerse no patológicas (V2c). La lesión del sexto arco costal ha disminuido el diámetro de su componente de partes blandas. La respuesta global en este caso, en el que no existe enfermedad diana, se define según la valoración cualitativa de la enfermedad no medible como i no CR-i no PD.

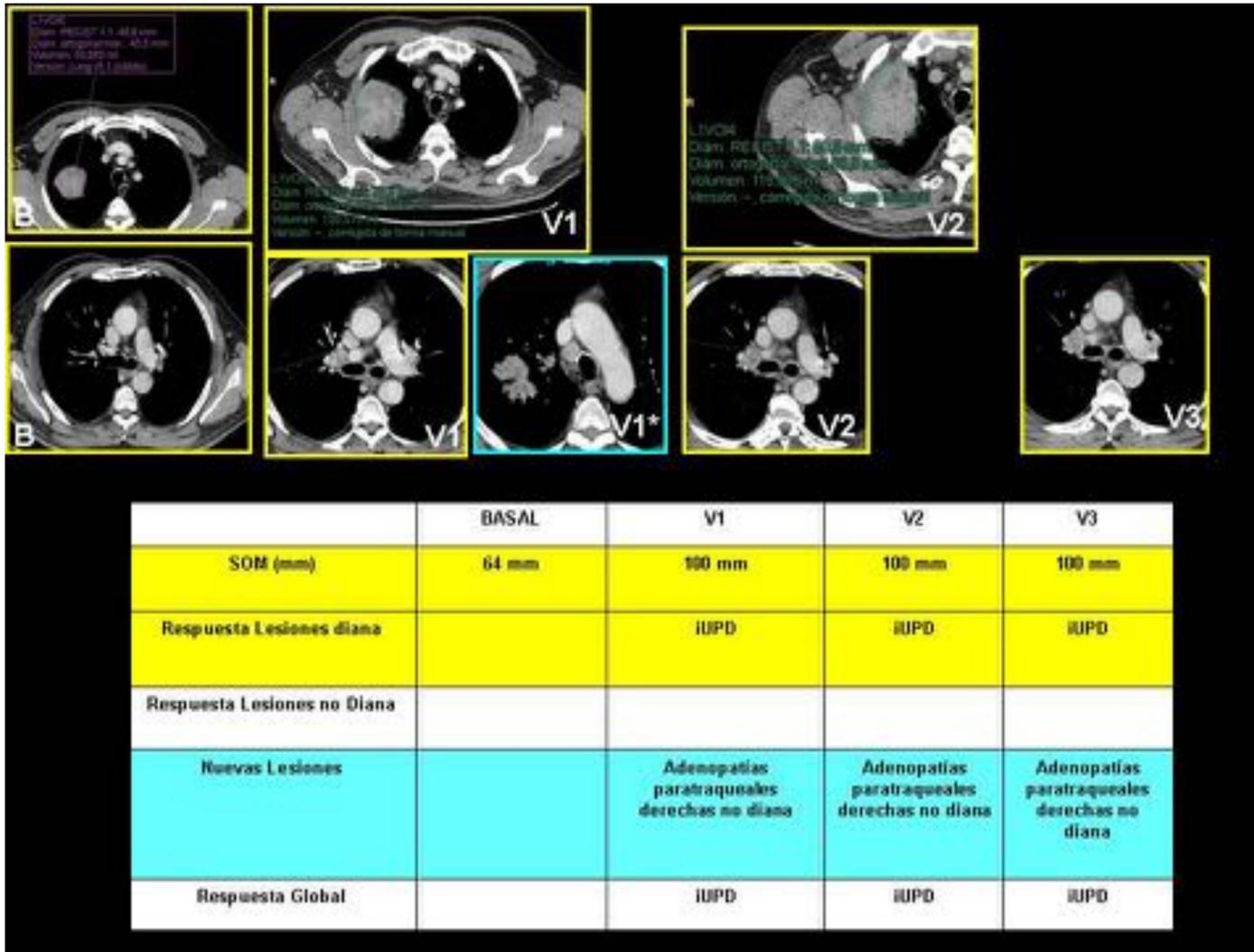


Figura 11: Caso 6; Varón de 75 años con adenocarcinoma de pulmón en tratamiento con pembrolizumab. En el estudio basal (B) se identifica una masa pulmonar en el lóbulo superior derecho y una adenopatía hiliar, incluidas en la categoría de lesión diana. En el primer control tras el inicio del tratamiento, la masa pulmonar y la adenopatía hiliar (V1) aumentan de tamaño y aparecen nuevas adenopatías paratraqueales ipsilaterales no diana (V1*). Ante estos hallazgos se clasifica la respuesta como iUPD. En el segundo control tras el inicio del tratamiento, no se identifican cambios significativos ni en la enfermedad diana ni en las lesiones nuevas no diana (V2), por lo que clasifica como iUPD. En el tercer control no se observan cambios ni en la masa pulmonar ni en la adenopatía medible hiliar derecha (V3), ni en las adenopatías paratraqueales. Al no haber cambios, la respuesta vuelve a ser clasificada como iUPD.