BUSCANDO UNA CURVA GENERAL DE RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA BASADA EN LA EVALUACION RADIOLOGICA CON CRITERIO RECIST*

Drs. Mauricio Canals L^(1,2,3), Monzerrat Fernández G⁽²⁾, Adolfo Barros R⁽²⁾, Mauricio Mahave C⁽⁴⁾, Pamela Salman B⁽⁴⁾, Manuel Yañez G⁽⁴⁾.

1. Facultad de Ciencias, Universidad de Chile, Santiago-Chile.
2. Departamento de Imagenología. Fundación Arturo López Pérez, Santiago-Chile.
3. Departamento de Imágenes Médicas. Clínica Bellolio, Santiago-Chile.
4. Departamento de Quimioterapia. Fundación Arturo López Pérez, Santiago-Chile.

LOOKING FOR A GENERAL RESPONSE CURVE TO CHEMOTHERAPY BASED ON RADIOLOGICAL EVALUATION WITH RECIST CRITERIA

Abstract: Radiological evaluation of response to chemotherapy can be carried out by applying the RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria, currently considered the most objective method for monitoring lesions. Aimed at finding a general response curve, 21 patients with lung and kidney tumors, as well as colorectal carcinoma were studied between 2006 and 2008. Statistical proceedings included variance (ANOVA), co-variance (ANCOVA) and logarithmic regression analysis. Target-lesion size reduction, duration of response and overall response of different types of tumors did not differ significantly. A general response curve was obtained: $\log(RR_t) = 1,897 - 0,028 t$, where RR_t is the relative RECIST count, and t is time (expressed in months). As an expected outcome –because of variety of drugs, type of tumors and variability rates in individual response– the determination coefficient in regression was 10.9%. However, it constitutes a first approach to solid tumors response and proves the accuracy and usefulness of RECIST methodology.

Keywords: RECIST, Response curve.

Resumen: La evaluación radiológica de respuesta a la quimioterapia se puede hacer con el criterio RECIST, considerado actualmente el método más

Canals M y cols. Buscando una curva general de respuesta a la quimioterapia basada en la evaluación radiológica con criterio RECIST. Rev Chil Radiol 2009; 15(2): 61-64.

Correspondencia: Dr. Mauricio Canals L.
mcanals@uchile.cl

Trabajo recibido el 22 de diciembre de 2008, aceptado para publicación el 14 de abril 2009.

objetivo de seguimiento de lesiones. Con el objetivo de buscar una curva general de respuesta, entre los años 2006 y 2008 estudiamos 21 pacientes con tumores pulmonares, renales y cáncer colo-rectal. La estadística consistió en análisis de varianza (ANOVA), co-varianza (ANCOVA) y regresión logarítmica. La reducción en tamaño y el tiempo de respuesta no difirieron significativamente, así como tampoco la respuesta global de los diferentes cánceres. Se obtuvo una curva general de respuesta: $\log(RR_t) = 1,897 - 0,028 t$, (RR_t = evaluación RECIST actual dividida por inicial y t = tiempo en meses). El coeficiente de determinación de la regresión fue 10,9%, esperable por la diversidad de fármacos, tipo de tumor y respuesta individual; sin embargo constituye una primera aproximación a la respuesta esperada mostrando la utilidad y objetividad del método.

Palabras clave: Curva de respuesta, RECIST.

Introducción

La evidencia que aportan las imágenes médicas al diagnóstico, etapificación y seguimiento de lesiones en oncología es de gran relevancia⁽¹⁾. La interpretación de éstas debe ser lo más objetiva posible, ya que sobre esta base se toman muchas decisiones médico-terapéuticas.

En 1979, la Organización Mundial de la Salud (OMS) introdujo los criterios de respuesta de tumores sólidos frente a la quimioterapia, aunque sin especificar protocolos de imagen (WHO, 1979)⁽²⁾, por lo que posteriormente muchos grupos propusieron modificaciones que terminaron generando confusión⁽³⁾. Con el objetivo de estandarizar los criterios de respuesta, en el año 2000, se introdujo un sistema de medición, puntuación y seguimiento para tumores sólidos denominado RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor⁽⁴⁾). Este sistema intenta simplificar el sistema WHO que utiliza dos diámetros transversales

en la evaluación de una masa, considerando como progresión el incremento de un 25% en el producto de sus diámetros. En cambio, el recuento RECIST considera como unidad de medida el diámetro mayor de las lesiones; aunque esto inicialmente parece una sobresimplificación, en realidad corrige la arbitrariedad de los límites entre respuesta y no respuesta.

La evaluación RECIST mejora la simple inspección ocular, que es engañosa, ya que la relación entre los cambios de volumen y los diámetros de una lesión, por un lado dependen del tamaño de la lesión y por otro no son simétricas. Así por ejemplo, mientras que un aumento de 2,6 mm en una lesión de 5 cm no es relevante, el mismo aumento en una lesión de 10 mm significa una duplicación de su volumen (un 26% de aumento del diámetro en una lesión duplica su volumen). Por otra parte, una reducción de sólo el 20,6% reduce el volumen a la mitad.

El sistema RECIST especifica:

- i) *La modalidad de adquisición de la imagen:* en lo posible tomografía computada (TC)
- ii) *El tamaño mínimo de las lesiones a seguir (lesiones blanco):* 10 mm en TC helicoidal y 20 mm en TC no helicoidal
- iii) *El método de medición:* largo mayor en plano axial
- iv) *El número de lesiones a seguir:* máximo 5 lesiones por órgano y máximo 10 en total.

Por otra parte, establece como criterio de progresión un aumento mayor o igual a un 20% en la suma de los diámetros de las lesiones blanco o, aparición de nuevas lesiones.

A pesar del avance en la objetivación del seguimiento, se han documentado algunos problemas en su aplicación⁽¹⁾ y ciertas discrepancias con el criterio WHO. Mientras los primeros estudios que comparaban el uso de uno o dos diámetros para el seguimiento de una lesión revelaban una concordancia de alrededor de un 95%⁽⁴⁻⁷⁾, estudios posteriores han encontrado rangos de concordancia entre 0,68 y 0,77⁽³⁾ y han destacado que la medida de un solo diámetro no rescata las características de los cambios de forma que pueden ocurrir en una lesión.

Con la objetivación propuesta por el RECIST, considerando sólo el diámetro mayor, es posible que la evaluación de la respuesta o no-respuesta de una lesión sólida se haga independiente del tipo de tumor y del fármaco usado. Un tumor responde o no responde, aunque pueden existir diferencias en las tasas de respuesta.

En este trabajo, bajo la hipótesis general: La evaluación RECIST es un método objetivo que permite seguir la evolución del tamaño de las lesiones y este criterio sólo evalúa cambios de tamaño (expresión de muerte celular), exploramos la variabilidad de respuesta en cuatro tipos de tumores y pusimos además a prueba la hipótesis de que existe una

curva general de respuesta independiente del tipo de tumor y del tratamiento farmacológico, que de existir sería de extrema utilidad en el seguimiento de tumores sólidos.

Material y métodos

Se estudiaron 21 pacientes portadores de tumores sólidos fuera del alcance quirúrgico. Fueron 7 mujeres y 14 hombres entre 38 y 79 años ($60,3 \pm 9,1$ años; promedio ± 1 DS). Los pacientes ingresaron a diferentes protocolos terapéuticos con los diagnósticos de cáncer pulmonar ($n=4$), cáncer colo-rectal ($n=9$) y cáncer de células renales ($n=8$), entre los años 2006 y 2008. Entre los fármacos se incluían: Pazopanib, Ipilibrinab, Sunitinib, Erlotinib, Placlitaxel y Carboplatino. Todos los pacientes firmaron su consentimiento informado.

Los pacientes fueron estudiados con tomografía computada helicoidal de 4 canales, administración de 100ml de medio de contraste en bolo y adquisición a partir de los 20 segundos, con cortes cada 5 mm, incluyendo tórax, abdomen y pelvis. A todos los pacientes se les realizó un estudio al ingreso al protocolo y se les siguió mensualmente o bimensualmente, según la patología.

En el primer estudio se constataron y describieron cuidadosamente todas las lesiones. Se eligieron 3 a 7 lesiones blanco, entre las más conspicuas y fáciles de seguir, cumpliendo con el criterio RECIST: lesiones mayores de 10 milímetros, máximo 5 lesiones por órgano y 10 lesiones en total. Estas lesiones fueron medidas en sus dos diámetros (largo y corto) seleccionando el diámetro mayor para el recuento total según criterio RECIST (la suma de todos los diámetros mayores sobre todas las lesiones blanco). Se constataron además las restantes lesiones, declarándolas lesiones no-blanco para su seguimiento. En los estudios de seguimiento se repitió el procedimiento, siguiendo la evolución del recuento total. En cada etapa del seguimiento, los pacientes fueron categorizados en:

- Aquellos que presentaron progresión de la enfermedad (PD) con un incremento $\geq 20\%$ en el recuento total, aparición de nuevas lesiones o evidente progreso de las lesiones no-blanco
- Aquellos que respondieron o se mantuvieron con enfermedad estable (SDyR). Si se constataba un progreso de la enfermedad, el paciente se retiraba del protocolo de estudio.

Para tener una medida única de respuesta se relativizó el recuento total en cada mes (R_i) con respecto al inicial (R_0) obteniendo índice comparable ($RR_i = 100 R_i / R_0$) e independiente del tamaño inicial de las lesiones.

Se seleccionó el subgrupo de pacientes cuya disminución en el recuento global de las lesiones fue

mayor al 20% (más de una reducción del 50% del volumen) y en éstos pacientes, 17 en total, se comparó la respuesta general entre los diferentes tipos de tumores con un análisis de co-varianza (ANCOVA) considerando el índice RR_i como la variable dependiente y el tiempo exacto desde el primer control ($i=0$) al control "i" como la co-variable. Se les determinó el recuento relativo mínimo (RR_{min}) y el tiempo que tomó para alcanzar este mínimo (t_{min}). Se compararon las respuestas de estas dos variables entre tumores con análisis de varianza no-paramétrico (prueba de Kruskal-Wallis). Se realizó un análisis de regresión entre el recuento relativo y el tiempo, determinando una curva general de respuesta.

Resultados

La respuesta global fue de un 81%, que sólo tiene valor referencial, dado el pequeño tamaño muestral por grupo y la diversidad de tratamientos. La evolución del RR_i en función del tiempo fue similar en los distintos tumores ($F_{2,77} = 0,298$, $p = 0,75$).

El tiempo que tomaron en alcanzar el tamaño mínimo no difirió entre los diferentes tumores ($X^2_2 = 2,1$; $p = 0,35$), ni tampoco el tamaño mínimo alcanzado ($X^2_2 = 2,59$, $p = 0,27$) (Tabla I).

Se obtuvo una curva general de respuesta $\log_{10}(RR_i) = 1,897 - 0,028t$, donde t es el tiempo en

	t_{min}	RR_{min}
Cáncer de pulmón	88,25 ± 86,89	72,22 ± 15,32
Cáncer colo-rectal	181,87 ± 43,44	47,25 ± 7,66
Carcinoma de células renales	205,66 ± 46,44	44,24 ± 8,18

Tabla I. Tamaño relativo mínimo (RR_{min}) y tiempo necesario para alcanzar dicho tamaño (t_{min}) en tres tipos de tumores sólidos. Los valores se presentan como promedio ± 1 desviación estándar.

meses ($F_{1,79} = 10,774$, $0 < 0,002$; $r = -0,346$; $R^2 = 0,109$) (Figura 1).

Discusión

El sistema de recuento según el criterio RECIST resultó ser un método objetivo de seguimiento de tumores sólidos en esta muestra de pacientes, permitiendo objetivar la respuesta a la quimioterapia. No se encontraron diferencias en la respuesta global de los diferentes tipos de tumores, lo que es explicado porque el recuento RR_i es por una parte independiente del tamaño inicial y, por otra parte es una medida lineal basada en la suma de longitudes totales, lo que no considera los aspectos cualitativos de las imágenes que pudieran estar relacionadas con el tipo de tumor o el fármaco usado. Así, este recuento determina si hay reducción de tamaño o no, independiente del tumor y la quimioterapia usada. Aunque el tiempo que demoran los diversos tumores en alcanzar el tamaño mínimo no difirió entre los grupos, esto parece estar dado por la gran variabilidad de respuesta dentro de cada grupo caracterizado por desviaciones estándar entre 43,44 y 86,89 días. Así por ejemplo, basado en esta muestra, aproximadamente 2/3 de los pacientes con cáncer colo-rectal podrían tomar entre 138,43 y 225,31 días para llegar a su tamaño mínimo (rango entre ± 1 DS). El tamaño mínimo alcanzado, representado por RR_i , tampoco fue diferente, siendo muy similar al carcinoma de células renales y el cáncer colo-rectal (Tabla I).

La regresión logarítmica representó bien la caída en el RR_i , lo que era esperable ya que los modelos exponenciales son adecuados para poblaciones celulares⁽⁸⁾. A pesar de esto, el coeficiente de determinación es bajo ($R^2 = 0,109$), indicando que sólo un 10,9% de la variabilidad en la variable respuesta es explicada por el tiempo de tratamiento, bajo el supuesto de un decaimiento exponencial del tamaño. Este era un resultado esperado, ya que por una parte existe una gran variabilidad individual en la respuesta frente a un tumor y por otra parte existe una gran variabilidad de respuesta ante los distintos esquemas terapéuticos. Sin embargo, éstas no son las únicas causas de variabilidad, ya que el método en sí mismo tiene algunos problemas que pueden dificultar la evaluación; por ejemplo, el número de lesiones blanco no fue el mismo, lo que puede inducir cierta variabilidad. Mazumdar et al (2005)⁽⁹⁾ han determinado que, dado que en las diferentes lesiones blanco hay una respuesta correlacionada, el número de lesiones a medir, independiente del número total de lesiones, se encuentra entre 3 y 6,

Figura 1. Variación del logaritmo del recuento RECIST relativo ($RR_i = 100 R_i/R_0$) en función del tiempo de tratamiento. La línea sólida representa la recta de regresión $\log_{10}(RR_i) = 1,897 - 0,028t$.

lo que fue aproximadamente el rango usado en este estudio. Por otra parte, Zacharia *et al* (2006)⁽¹⁰⁾ han mostrado que, en metástasis hepáticas de cáncer colo-rectal bastarían unas pocas lesiones (una o dos) para llegar al mismo resultado. Otras causas de variabilidad pueden estar dadas por la presencia de necrosis, que al incluir una colección líquida central puede dificultar la evaluación del cambio de tamaño de una lesión, por ejemplo en tumores tipo GIST⁽¹⁾. La dificultad en la medición de los conglomerados de adenopatías⁽¹⁾ y la variabilidad propia atribuible al observador y al sistema de medición también son causas que explican la alta variabilidad residual.

Es significativo el hecho que a pesar de esta gran variabilidad de respuesta, es posible determinar una curva general que con un número mayor de pacientes podría tener gran valor. Por una parte, permitiría determinar la respuesta de cada paciente, indicando si ésta se encuentra sobre o bajo lo esperado (en DS) o tener un índice de respuesta (IR). En este caso, sería indicado un índice $IR = RR_e / RR_o$ donde RR_e es la respuesta esperada y RR_o la observada. Así por ejemplo, un paciente que en el segundo mes presenta un recuento relativo de 78% (22% de reducción), daría un índice $IR = 72/78 = 0,92$, indicando una respuesta de un 8% bajo lo esperado (Figura 2).

En suma, los hallazgos reportados en este estudio permiten proponer por una parte que el mé-

todo RECIST, aunque no exento de problemas, es un método objetivo de medición de la respuesta de los tumores sólidos y, que es posible establecer una curva general de respuesta independiente del tumor y quimioterapia, que con un mayor número de pacientes tendría gran utilidad en el seguimiento.

Agradecimientos

Agradecemos a Beatriz Riquelme su importante dedicación y perseverancia en la atención de los pacientes que asisten a quimioterapia en la Fundación López-Pérez y la contribución a mantener el archivo en que se basó este estudio.

Bibliografía

1. Suzuki C, Jacobson H, Hatschek T, Torkzad MR, Boden K, Erikson-Alm Y, *et al*. Radiologic measurements of tumor response to treatment: practical approaches and limitations. *Radiographics* 2008; 28: 329-344.
2. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. <http://whqlibdoc.who.int/publications/9241700483.pdf>.
3. Mazumdar M, Smith A, Schwartz LH. A statistical simulation study finds discordance between WHO criteria and RECIST guideline. *J Clin Epidemiol* 2004; 57(4): 358-365.
4. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, *et al*. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment on Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3): 205-216.
5. James K, Eisenhauer E, Christian M, Terenziani M, Vena D, Muldal A, *et al*. Measuring response in solid tumors: unidimensional versus bidimensional measurement. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 523-528.
6. Dacchman AH, MacEneaney PM, Adedipe A, Carlin M, Schumm LP. Tumor size on computed tomography scans: is one measurement enough? *Cancer* 2001; 91: 555-560.
7. Warren KE, Patronas N, Aikin AA, Albert PS, Balis FM. Comparison of one-, two-, and three dimensional measurements of childhood brain tumors. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(18): 1.401-1.405.
8. Bushong SC. Radiobiología molecular y celular. En Bushong SC. *Manual de Radiología para Técnicos*. Esxta Ed. Harcourt Brace Madrid 1998; 449-463.
9. Mazumdar M, Smith A, Debroy PP, Schwartz LH. A theoretical approach to choosing the minimum number of multiple tumors required for assessing treatment response. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(2): 150-153.
10. Zacharia TT, Saini S, Halpern EF, Summer JE. CT of colon cancer metastases to the liver using modified RECIST criteria: determining the ideal number of target lesions to measure. *Am J Roentgenol* 2006; 186(4): 1.067-1.070.

Figura 2. Variación del tamaño relativo esperado (RR_e) en función del tiempo de tratamiento (t).

■: +2 errores estándar (ES)
 ▽: + 1ES
 ▼: valor predicho
 ○: -1ES
 ●: -2ES
 ■: seguimiento de un paciente.