

## RADIOLOGÍA HOY

# RECIST y el radiólogo

J. Cervera Deval

Servicio de Radiología, Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

Recibido el 25 de septiembre de 2011; aceptado el 12 de marzo de 2012

Disponible en Internet el 16 de agosto de 2012

### PALABRAS CLAVE

RECIST;  
Respuesta del tumor;  
Estudios de  
seguimiento;  
Oncología;  
Imagen diagnóstica;  
PET;  
Técnicas de  
diagnóstico  
molecular;  
Tumores sólidos

### KEYWORDS

RECIST;  
Tumor response;  
Follow-up studies;  
Oncology;  
Diagnostic imaging;  
PET;  
Molecular diagnostic  
techniques;  
Solid tumors

**Resumen** Mediante las imágenes biomédicas podemos diagnosticar, estadificar, controlar y valorar la efectividad de los procedimientos terapéuticos a los que son sometidos los pacientes oncológicos. RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) es el método para monitorizar el tratamiento mediante medidas unidimensionales de los tumores, obtenidas con técnicas de imagen reproducibles como son la TC, la RM y la PET. Los cambios metabólicos inducidos por los nuevos tratamientos modifican la biología y comportamiento del tumor, con discordancia ocasional entre el estado clínico del paciente y la respuesta medida con RECIST, lo que apunta a la necesidad de incluir pruebas funcionales en la valoración de la respuesta al tratamiento.

El objetivo es revisar los criterios RECIST conociendo la aportación de la imagen funcional para valorar correctamente la eficacia y la repercusión del tratamiento en los pacientes con tumores sólidos.

© 2011 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### RECIST and the radiologist

**Abstract** Biomedical imaging makes it possible not only to diagnose and stage cancer, but also to follow up patients and evaluate the response to treatment. RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) provides a method to monitor the response to treatment based on one dimensional measurements of tumors obtained with reproducible imaging techniques like CT, MRI, and PET. The metabolic changes induced by new treatments modify the biology and behavior of the tumor; occasionally, there is a discrepancy between the patient's clinical condition and the response measured by RECIST, which indicates that functional tests need to be included in the evaluation of the response to treatment.

The objective is to review the RECIST criteria to include the contribution of functional imaging to enable the efficacy and effects of the treatment in patients with solid tumors.

© 2011 SERAM. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

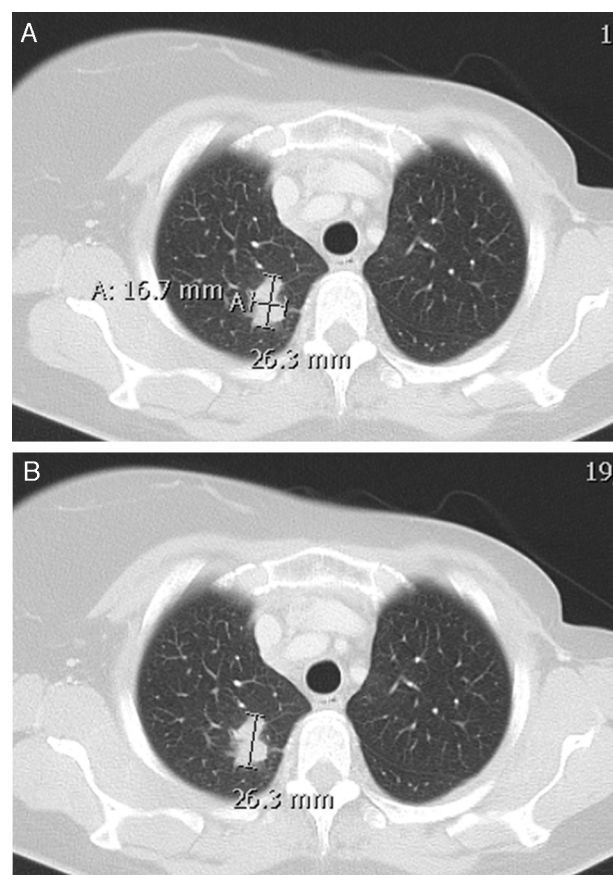
## Introducción

La RAE define «respuesta» como «efecto que se pretende conseguir con una acción»<sup>1</sup>. En el ámbito de la oncología y la radiología, se trata de medir la respuesta a los tratamientos con biomarcadores de imagen y, así, mantener un tratamiento o suspenderlo para evitar posibles toxicidades y gastos innecesarios. La respuesta al tratamiento de los tumores sólidos clásicamente se basa en los cambios de tamaño, elemento base de los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*)<sup>2</sup>. Estos cambios intentan representar el comportamiento biológico de los tumores, lo que ocasionalmente crea controversia porque, en los pacientes tratados con nuevos fármacos, no siempre un aumento del tamaño significa progresión<sup>3</sup>.

En ensayos clínicos se han usado diferentes criterios con el objetivo de normalizar la valoración de la respuesta al tratamiento, elemento fundamental para poder comparar los efectos de los tratamientos. Más aún cuando se desarrollan nuevos fármacos y terapias costosas para mejorar la supervivencia, y cuyos objetivos son 1) la mejoría clínica, por la reducción de la carga tumoral, o 2) la curación, por la desaparición completa del tumor. El propósito de esta revisión es repasar los criterios RECIST 1.1 e introducir los métodos de valoración con imagen funcional en los tratamientos con los nuevos quimioterápicos.

## Criterios RECIST 1.1

A finales de los 90, la OMS<sup>4</sup> unifica la valoración de la respuesta y de la recidiva, el intervalo libre de enfermedad, y establece una graduación de la toxicidad del tratamiento. En el año 2000 aparecen los criterios RECIST<sup>2</sup> como modificación de los criterios de la OMS, actualizados en 2009 a la versión 1.1 (<http://www.recist.com>) (fig. 1)<sup>5</sup>, que incluye la resonancia magnética (RM) y la PET con <sup>18</sup>F-FDG como modalidades de imagen aceptadas para valorar la respuesta<sup>6</sup> (tabla 1). Modificaciones importantes que la actualización 1.1 aporta son la reducción del número de lesiones diana (máximo de 5, solo 2 por órgano); el límite de 5 mm, por debajo del cual las lesiones no se consideran medibles; la inclusión de las adenopatías como lesiones diana cuando su eje corto sea mayor de 15 mm<sup>7</sup>; y la mención especial a las lesiones óseas, a las lesiones quísticas y a las lesiones previamente irradiadas. El rastreo óseo, la PET o las radiografías no son adecuados para medir las lesiones óseas, aunque pueden ser útiles para confirmarlas o determinar su desaparición. Las metástasis líticas o mixtas líticas-blásticas son medibles cuando el componente de partes blandas cumpla criterios de lesión medible. Las blásticas no son medibles (fig. 2). Las lesiones quísticas con criterios radiológicos de quiste simple no son medibles porque no se consideran malignas. Las que correspondan a metástasis quísticas pueden considerarse medibles si cumplen los criterios de lesión medible. No obstante, cuando existan otras lesiones no quísticas serán estas las seleccionadas como lesiones diana. RECIST no contempla los cambios de densidad (TC) o de intensidad de señal (RM) durante el seguimiento. Las lesiones localizadas en áreas previamente irradiadas o sometidas a cualquier terapia locorregional, deben considerarse lesiones no medibles, a menos que se demuestre su progresión.



**Figura 1** Imagen axial de TC sin contraste endovenoso. Adenocarcinoma de pulmón. (A) Medida de los diámetros perpendiculares máximos, OMS. (B) Medida unidimensional máxima, RECIST. La suma de los diámetros máximos de hasta 5 lesiones y solo 2 por órgano (RECIST 1.1) define la carga tumoral del paciente.

Para aplicar los criterios RECIST, primero hay que definir en el estudio inicial las lesiones diana representativas y reproducibles durante el seguimiento, teniendo en cuenta que su gran variabilidad (confluencia, fragmentación, mala definición, técnica de imagen, apreciación), y la dificultad para medirlas, como ocurre en los órganos móviles (ovario, tracto gastrointestinal), originan discrepancias intraobservador e interobservador<sup>8</sup>. La valoración de la respuesta se realizará con la misma técnica empleada en el estudio inicial, constatando la duración de la respuesta. La suma de las lesiones diana del estudio basal se usará para seguir y valorar objetivamente la respuesta. Cuando una lesión diana se fragmente durante el tratamiento se medirán sus partes, se sumarán, y se considerarán como una única lesión (fig. 3).

Aun con sus limitaciones y excepciones, RECIST es el método radiológico sencillo, rápido y fiable más usado<sup>8</sup>, para valorar el tamaño tumoral, aunque en ocasiones no se correlacione bien con la situación clínica del paciente.

## Tipos de respuesta

Se considera respuesta completa (RC) cuando desaparecen la enfermedad medible y la evaluable, sin que aparezcan

**Tabla 1** Resumen comparativo de los parámetros de evaluación según OMS, RECIST 1.0, RECIST 1.1 y PERCIST

		OMS	RECIST 1.0	RECIST 1.1	PERCIST
Enfermedad medible	Como medir	Medida bidimensional: producto de los diámetros perpendiculares máximos	Medida unidimensional: diámetro máximo	Medida unidimensional: diámetro máximo	SUV máximo al menos 1,5 veces el de hígado o > 2 veces un ROI en la aorta torácica descendente
	Tamaño mínimo	No se especifica tamaño mínimo	≥ 10 mm con TC helicoidal	≥ 10 mm con TC helicoidal o RM (no menor que el doble del espesor de corte)	Determinada por RECIST 1.1
	Número total de lesiones	Todas las medibles	≥ 20 mm con técnicas convencionales Máximo 10 lesiones y hasta 5 por órgano	≥ 20 mm en radiografía de tórax bien definida y rodeada de aire Máximo 5 lesiones y hasta 2 por órgano.	Máximo 5 lesiones y hasta 2 por órgano, seleccionando las de máxima captación
	Ganglios linfáticos	No se especifica	No se especifica	Se incluyen metástasis quísticas, lesiones óseas líticas con componente de partes blandas. Normales los ganglios de eje corto < 10 mm Ganglios con eje corto ≥ 15 mm pueden ser lesión diana. No medibles los de 10 a < 15 mm Las lesiones inferiores a 10 mm.	
Enfermedad no medible		Linfangitis, masas abdominales palpables no medibles y afectación dérmica	Lesiones óseas, enfermedad leptomenínea, ascitis, derrame pleural y pericárdico, carcinoma inflamatorio de la mama, linfangitis carcinomatosa de piel o pulmón y las masas u organomegalias abdominales identificadas en la exploración clínica no medibles por métodos de imagen	Adenopatías con eje corto ≥ 10 y ≤ 15 mm. Lesiones blásticas. Quistes simples, indeterminados o complejos. Lesiones previamente tratadas o irradiadas a menos que progresen	

**Tabla 2** Criterios de respuesta OMS, RECIST, EORTC-PET, PERCIST 1.0

Tipos	OMS	RECIST 1.1	EORTC-PET	PERCIST 1.0	Choi
RC	Desaparición de todas las lesiones	Desaparición de todas las lesiones y ganglios patológicos	Ausencia de captación <sup>18</sup> F-FDG, indistinguible del tejido circundante	Desaparición completa de captación de <sup>18</sup> F-FDG en lesiones diana medibles con actividad menor a la hepática e indistinguible del fondo vascular	Desaparición de todas las lesiones. Sin nuevas lesiones
RP	>50% disminución de la suma de las áreas	≥ 30% de la suma de los diámetros máximos	Disminución del 15-25% de SUV después de un ciclo y más del 25% después de más ciclos	Disminución al menos del 30% del SUV máximo de las lesiones diana medibles	Disminución del tamaño ≥10% o disminución de la densidad ≥15% de Unidades Hounsfield. Sin nuevas lesiones. Ausencia de progresión de la enfermedad no mensurable
EE	No respuesta parcial ni progresión	No respuesta parcial ni progresión	Incremento de < 25% o disminución de < 15% del SUV, sin incremento de la extensión de la captación.	Ni respuesta metabólica completa ni respuesta metabólica parcial ni progresión metabólica	No cumple criterios de RC, RP o PE.
PE	≥ 25% de aumento de la suma de las áreas o aparición de una nueva	≥20% incremento de la suma de los diámetros y ≥ 5 mm de incremento absoluto en la suma de diámetros	Aumento del SUV > 25%.	Aumento del SUV > 30% en lesiones diana.	No hay deterioro sintomático atribuible a progresión tumoral Aumento de tamaño ≥10% y sin criterios de RP en la densidad del tumor.
			Aumento > 20% de la extensión de la captación. Nuevas captaciones	Aumento de la extensión de la captación del tumor. Nuevas captaciones patológicas no explicables por efecto del tratamiento o infección	Nuevas lesiones. Nódulos nuevos intratumorales o aumento de los nódulos existentes o un aumento de la parte tisular de una lesión hipodensa.

Fuente: adaptada de Wahl<sup>26</sup> y Choi<sup>32</sup>.

EE: enfermedad estable; EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; PE: progresión enfermedad; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; SUV: valor estandarizado de captación.

nuevas lesiones, con ausencia de síntomas y normalización de marcadores, durante al menos 4 semanas. Hablamos de respuesta parcial (RP) cuando se reduce al menos un 30% la suma de los diámetros de las lesiones diana. Hay progresión de la enfermedad (PE) cuando aumenta el 20%, se produce un incremento absoluto de al menos 5 mm en la suma de los diámetros de las lesiones diana, o aparecen nuevas metástasis o progresan las lesiones no diana. La enfermedad estable (EE) significa que no hay suficiente reducción o suficiente incremento para considerarla RP o PE, respectivamente. Se define como respuesta global (RG) a la mejor respuesta después de iniciado el tratamiento antes de que recidive o progrese la enfermedad (tablas 2-4).

Es importante tener presente el criterio de aumento absoluto de 5 mm en la medida de una lesión para conside-

rar progresión. Así, si, por ejemplo, en el estudio basal una lesión diana mide 30 mm y en el primer control se reduce a 10 mm (reducción del 67%) se considera RP. Si en el siguiente control mide 13 mm se consideraría EE, ya que además de aumentar el 20% se requiere el aumento absoluto de 5 mm. Si en el seguimiento posterior aumenta a 16 mm se consideraría PE por incrementar su tamaño más de 5 mm y más del 20% respecto al menor de los tamaños registrados (10 mm)<sup>9</sup>.

## Volumen tumoral

Se ha propuesto utilizar el volumen tumoral<sup>10,11</sup> para evaluar la respuesta, ya que bastantes neoplasias no son esféricas, y crecen o se reducen de modo irregular<sup>12</sup>, y porque

**Tabla 3** Combinación de las posibles respuestas en pacientes con lesiones medibles y su mejor respuesta global

Lesiones diana	Lesiones no diana	Nuevas lesiones	Respuesta global	Confirmación de mejor respuesta global
RC	RC	No	RC	Sí $\geq 4$ semanas
RC	No RC/No PE	No	RP	Sí $\geq 4$ semanas
RC	No evaluable	No	RP	
RP	No RC/No PE/No evaluable	No	RP	
EE	No RC/No PE/No evaluable	No	EE	Sí. Al menos una vez $\geq 4$ semanas desde el estudio basal
PE	Cualquiera	Sí o No	PE	No previa EE, RP o RC
Cualquiera	PE	Sí o No	PE	
Cualquiera	Cualquiera	Sí	PE	

Fuente: adaptada de Van Persijn van Meerten<sup>8</sup>.

EE: enfermedad estable; PE: progresión enfermedad; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

el volumen proporciona una información de la carga tumoral más fiable<sup>13</sup>, con una predicción de la respuesta más exacta, temprana<sup>14</sup> y fácilmente reproducible<sup>15,16</sup>. Aunque en RECIST no se ha incluido la valoración volumétrica de los tumores, sí contempla las medidas coronales de imágenes isotrópicas<sup>5</sup>.

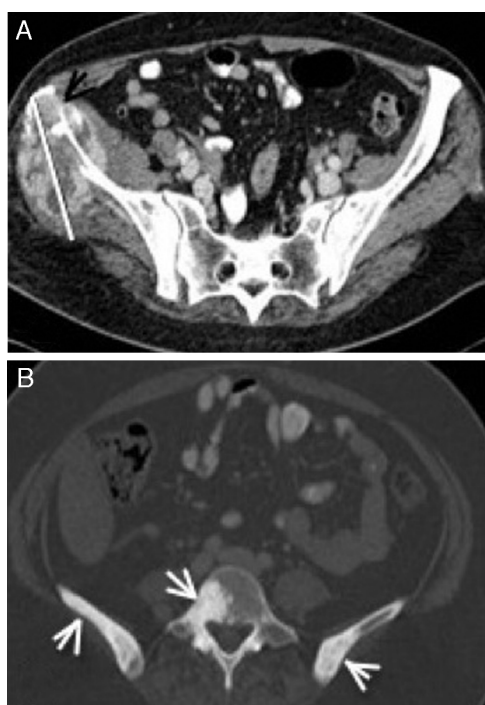
## Valoración funcional

Los cambios metabólicos que inducen en los tumores los nuevos tratamientos (antiangiogénicos, antivascu-

lares, anti-EGFR [*epithelial growth factor receptor*], anti *Her2*, inhibidores de la vía *PI3k/Akt/mTOR*, *cKIT*, terapia hormonal) no se reflejan directamente en la forma y, por tanto, no se pueden valorar adecuadamente con los criterios RECIST<sup>17</sup>. Existe una amplia variedad de técnicas de imágenes funcionales que permiten medir los cambios fisiopatológicos, metabólicos o bioquímicos<sup>18</sup> mediante biomarcadores de imagen médica<sup>12,19</sup>, los cuales proporcionan información, tanto para el diagnóstico como para evaluar la respuesta<sup>20</sup>.

## Difusión con resonancia magnética

Las técnicas de difusión con RM, basadas en el movimiento browniano del agua, han demostrado ser un buen indicador temprano de la respuesta tumoral<sup>21</sup>. Generalmente los cambios en el coeficiente de difusión aparente (ADC) se correlacionan inversamente con la celularidad. Las imágenes potenciadas en difusión mejoran la detección y caracterización de los tumores malignos, ya que estos son hipercelulares y, por tanto, la difusión está restringida<sup>20</sup>. Un incremento del ADC puede reflejar un incremento en la movilidad del agua, bien por la pérdida de la integridad de la membrana, o bien por un incremento en la proporción total de líquido extracelular, con la correspondiente disminución del tamaño o número de células, como ocurre en la apoptosis o necrosis. Por el contrario, una disminución del ADC refleja una disminución del agua extracelular por un incremento



**Figura 2** Carcinoma de células renales con lesión lítica (flecha negra) en el hueso ilíaco derecho y con línea de medida incluyendo el componente de partes blandas en la imagen axial de TC con contraste intravenoso y ventana de partes blandas (A). Lesiones blásticas en ambos huesos ilíacos y L4 por adenocarcinoma de próstata en la imagen axial de la pelvis con ventana ósea (B).

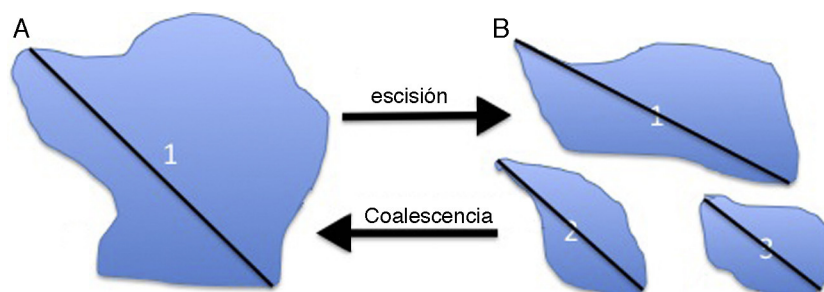
**Tabla 4** Combinación de las posibles respuestas en pacientes con lesiones no medibles y su mejor respuesta global

Lesiones no diana	Nuevas lesiones	Respuesta global
RC	No	RC
No RC/No PE	No	No RC/No PE
No evaluable	No	No evaluable
PE inequívoca	Sí o No	PE
Cualquiera	Sí	PE

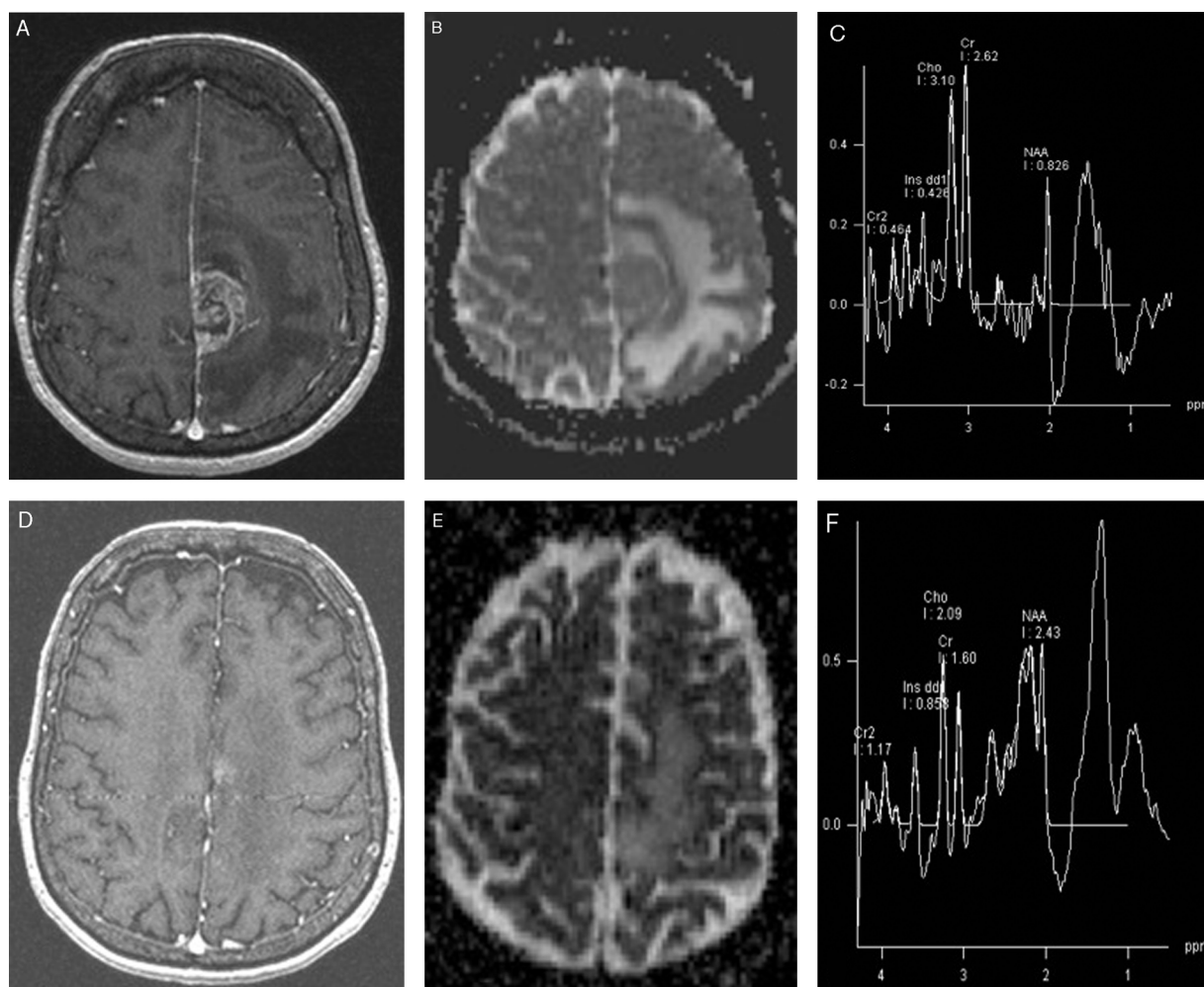
Fuente: adaptada de Van Persijn van Meerten<sup>8</sup>.

EE: enfermedad estable; PE: progresión enfermedad; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.





**Figura 3** Medida del diámetro máximo (1) en una lesión diana (A) que tras el tratamiento se fragmenta (B). Para su valoración debe sumarse el diámetro máximo de cada uno de las partes escindidas (en B, 1 + 2 + 3). En el caso contrario, de producirse coalescencia se mide el máximo de la lesión resultante (1 en A).



**Figura 4** Glioblastoma multiforme, estudio basal y tras quimioterapia con fármaco antiangiogénico (bevacizumab) y radioterapia esteroatáxica fraccionada. En el estudio basal se aprecia la tumoración parafalciana en la imagen axial potenciada en T1 con contraste intravenoso (A). En la imagen del coeficiente de difusión aparente (B) se aprecia una restricción de la difusión en la parte sólida, y en el estudio de espectroscopia por RM  $^1\text{H}$  muestra un cociente colina/N-acetil aspartato (Cho/NAA) de 3,7 (C), propio de una tumoración glial de alto grado. El estudio axial T1 con contraste tras el tratamiento muestra una reducción de la tumoración (D), aumento del ADC respecto al estudio basal (E) —nótese las áreas de desmielinización debidas a la radioterapia— y el cociente Cho/NAA es 0,86 (F). Todo ello sugiere respuesta al tratamiento con disminución del metabolismo y el aumento de producción de membranas celulares (principal responsable del metabolito Cho en el estudio de espectroscopia).

del número o del tamaño de las células, como ocurre en la fibrosis, en el edema o en la progresión del tumor, lo que la hace una herramienta muy útil para valorar precozmente los efectos moleculares y, celulares de los tratamientos<sup>17,22</sup> (fig. 4).

## Perfusión

La perfusión tumoral<sup>19</sup> permite observar cómo el contraste inyectado se difunde al espacio extravascular extracelular, lo que aporta información de la permeabilidad endotelial y, del volumen del espacio intersticial intercambiable, y permite valorar la fisiología tisular y microvascular. Con esta técnica se evalúa la respuesta basada en la neoangiogénesis (fig. 5), considerando como respuesta la reducción de los valores relativos de volumen (rCBV) y flujo tumoral (rCBF). Así, por ejemplo, para diferenciar una radionecrosis de la persistencia tumoral en las metástasis cerebrales, se estima que un rCBV > 2 respecto a la sustancia blanca cerebral sugiere permanencia tumoral.

## Espectroscopia con resonancia magnética

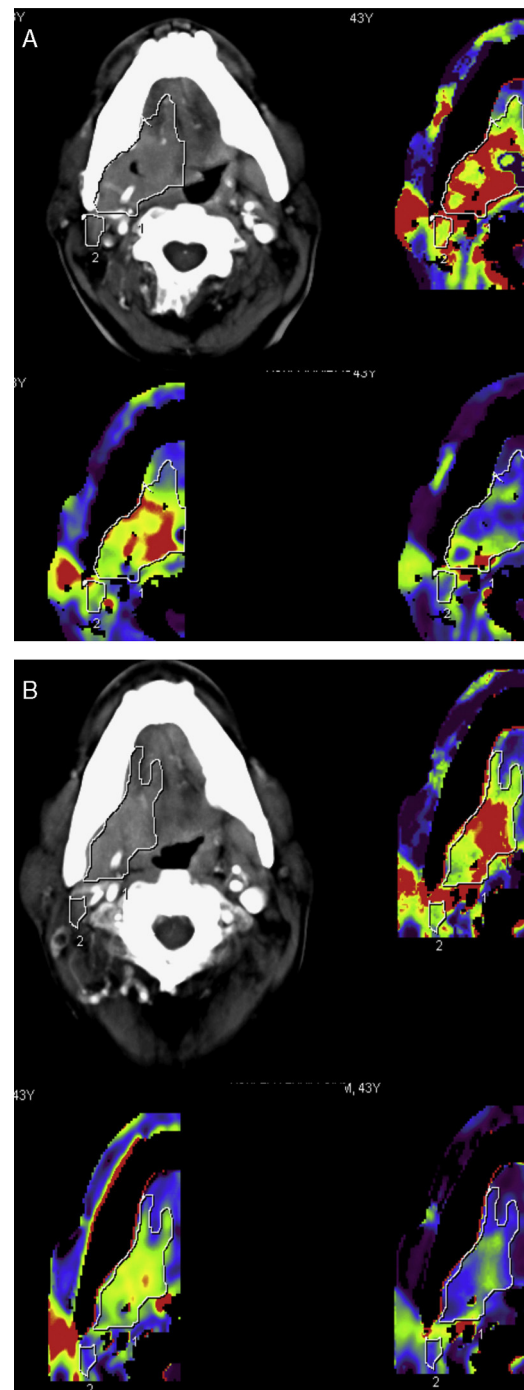
La espectroscopia con resonancia magnética (eRM) de protón <sup>1</sup>H es una técnica robusta, para uso clínico en el cerebro, la mama y la próstata<sup>17</sup>. Se basa en detectar los metabolitos presentes o aumentados en el tumor y, su disminución o desaparición durante el seguimiento. Los metabolitos con importancia biológica son el ATP, la colina (Ch), la creatina (Cr), el lactato, el citrato (Ci) y el N-acetil-aspartato (NAA).

En el cerebro, la combinación de RM y eRM puede ayudar a evaluar el tipo de tumor cerebral y el grado, así como a diferenciar el realce tumoral de otras causas de realce. El criterio metabólico de la eRM de <sup>1</sup>H se basa en que en las neoplasias malignas cerebrales hay un aumento de Ch y descenso de NAA, con aumento del cociente Cho/NAA. Cuando el tumor responde, disminuye este cociente metabólico, tanto en los tumores cerebrales primarios como en las metástasis.

En la mama, la disminución precoz de Ch es un buen indicador de respuesta. En la próstata, la Ch, Cr y Ci pueden predecir la existencia de cáncer en la zona periférica, así como de recidiva tras la prostatectomía radical, radioterapia o crioterapia.

## Tomografía por emisión de positrones

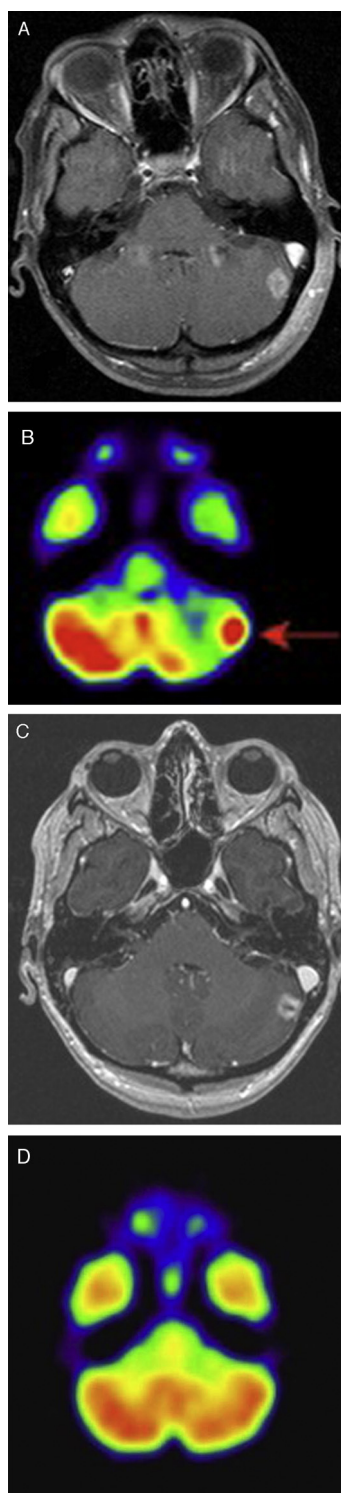
La <sup>18</sup>F-FDG es un excelente biomarcador metabólico de la actividad tumoral<sup>23</sup>. El aumento de captación de <sup>18</sup>F-FDG se relaciona con el aumento de actividad glicolítica cuantificable de la mayoría de los tumores malignos, lo que posibilita evaluar la respuesta (fig. 6) e identificar precozmente a los pacientes que responderán o no<sup>24</sup>. Además de los criterios de respuesta con <sup>18</sup>F-FDG de la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC)<sup>25</sup>, hay que destacar a los criterios de respuesta con la PET (PERCIST 1.0), para valorar semicuantitativamente la actividad glicolítica tumoral mediante el valor estandarizado de captación (SUV) de <sup>18</sup>F-FDG<sup>26</sup>.



**Figura 5** Estudio de perfusión de un tumor de la base de lengua en el plano axial, antes (A) y después (B) de ser tratado con cetuximab. Existe una disminución del producto del área de permeabilidad tumoral de 38 ml/100 ml/min a 33 ml/100 ml/min, y del flujo sanguíneo de 86,8 ml/100 ml/min a 77 ml/100 ml/min, considerados como enfermedad estable, por descenso de solo el 11,29%.

## Casos especiales de respuesta

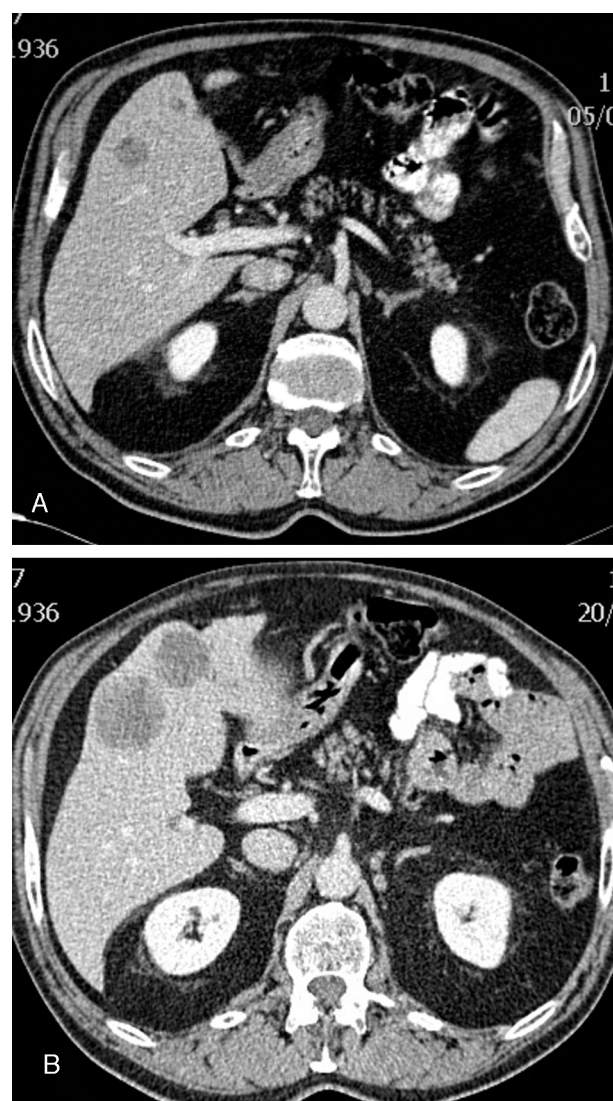
Clásicamente, se ha considerado que una reducción de tamaño tumoral representaba un signo precoz de mejoría clínica, aun con los errores subjetivos de medida condicionados por la irregularidad del margen tumoral<sup>27</sup>, los



**Figura 6** (A) Imagen axial potenciada en T1 con contraste y saturación grasa donde se aprecia una metástasis cerebelosa izquierda; (B) estudio PET-  $F^{18}FDG$  donde se muestra la actividad metabólica en esta localización. Tras la radiocirugía se aprecia un tamaño similar de la lesión en RM, aunque con cambios internos (C) y desaparición de la actividad metabólica en el estudio de PET (D).

realces heterogéneos y, los diferentes protocolos de imagen. Algunos autores<sup>28</sup> consideran que la reducción del tamaño tumoral no representa siempre respuesta y, no predice la supervivencia global de la enfermedad, por lo que proponen emplear la no progresión como predictor de respuesta. Así, el carcinoma de pulmón no microcítico, responde ocasionalmente cambiando la densidad del tumor sin modificar sustancialmente el tamaño, lo que en RECIST no se consideraría como respuesta<sup>29</sup>.

Las nuevos quimioterápicos y los procedimientos intervencionistas de las lesiones focales<sup>30</sup> se dirigen a detener el crecimiento. En ocasiones, estos tratamientos provocan que los tumores puedan aumentar de volumen y, en cambio, tener una excelente respuesta clínica<sup>31</sup>. Así, por ejemplo, las metástasis del tumor del estroma gastrointestinal tratado con imatinib pueden aumentar de tamaño y disminuir la densidad (fig. 7), lo que es un criterio de res-



**Figura 7** GIST rectal que en el estudio basal presenta 2 metástasis, la mayor de ellas con 49 UH de densidad (A), que en un control 6 meses después (B) presenta aumento de tamaño y disminución de densidad a 29 UH, considerándose como criterio de respuesta propuesto por Choi<sup>32</sup> ya que disminuye más del 15%.



puesta aceptado, descrito por Choi<sup>32</sup> (tabla 2). Criterios similares se aplican en metástasis hepáticas tratadas con radioembolización<sup>33,34</sup>, a sarcomas de partes blandas tratados con quimioterapia y radioterapia preoperatoria, y al carcinoma de células renales tratado con inhibidores de la tirosin-cinasa<sup>35,36</sup>.

En el cáncer de esófago, la PET tiene un papel importante en el diagnóstico y la estadificación, y, además, puede predecir qué tumor responderá al tratamiento. De este modo, las guías de la *National Comprehensive Cancer Network*, aunque recogen que el estudio de TC con contraste es la

primera indicación para valorar la respuesta, este no es necesario si al paciente se le ha hecho antes un estudio de PET<sup>37</sup>.

Para el glioma cerebral se aplicaban los criterios de respuesta de MacDonald et al.<sup>38</sup> en 1990 (tabla 5), los cuales presentaban numerosas limitaciones<sup>39,40</sup> en los pacientes tratados con radioterapia y temozolamida, o con antiangiogénicos que afectan la permeabilidad vascular del tumor, especialmente los de mecanismo de acción sobre el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF: bevacizumab) y en el receptor VEGF (cediranib). Estos tratamientos

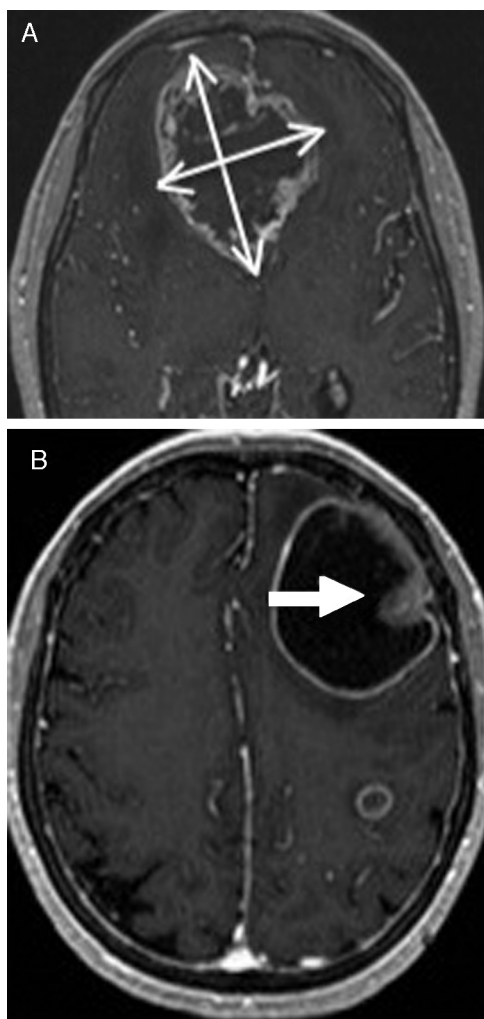
**Tabla 5** Criterios de respuesta en gliomas

	RECIST 1,1	Macdonald (2D)	RANO
RC	Desaparición de todos los realces tumorales. Confirmado a las 4 semanas	Desaparición de todos los realces tumorales. Confirmado a las 4 semanas. No nuevas lesiones. No corticoides y estabilidad o mejoría clínica.	Desaparición completa de todas las lesiones que captan contraste, sean medibles o no, mantenidas al menos 4 semanas. No nuevas lesiones. Estabilidad o reducción de las lesiones hiperintensas en T2/FLAIR que no captan contraste. Ausencia de corticoides y mejoría clínica*
RP	$\geq 30\%$ disminución de la suma de los diámetros máximos. Confirmado a las 4 semanas	$\geq 50\%$ disminución en la suma de los productos de los diámetros máximos perpendiculares de todas las lesiones que realzan. Confirmado a las 4 semanas. No nuevas lesiones. Reducción o estabilidad de dosis de corticoides y estabilidad o mejoría clínica.	$\geq 50\%$ disminución de la suma de productos de los diámetros transversos de las lesiones medibles que capten contraste, mantenido al menos 4 semanas.  No hay nuevas lesiones. Estabilidad o reducción de las lesiones hiperintensas en T2/FLAIR que no captan contraste. Mejoría o estabilidad clínica con menor dosis de corticoides. No hay progresión de lesiones no medibles No cumple los criterios de RC, RP o PE. Estabilidad o reducción de las lesiones hiperintensas en T2/FLAIR que no captan contraste. Dosis de esteroides igual o inferior a la del estudio basal.
EE	Ausencia de RC, RP, PE	Ausencia de RC, RP, PE y estabilidad clínica	Aumento $\geq 25\%$ de tamaño de la suma de productos de los diámetros perpendiculares de las lesiones que captan contraste. Aumento de las lesiones no medibles  Dosis de esteroides igual o superior a la que tomaba al realizar la RM basal. Aumento significativo de las lesiones no captantes Aparición de alguna lesión nueva. Deterioro clínico no atribuible a otras causas que no sea directamente al tumor o a cambios en la dosis de esteroides Fallecimiento o deterioro clínico severo *Pacientes sin lesiones medibles la mejor respuesta es EE
PE	$\geq 20\%$ incremento en la suma de los diámetros máximos. Confirmado a las 4 semanas	$\geq 25\%$ incremento en la suma de los productos de diámetros perpendiculares de lesiones que realzan, o nuevas lesiones o deterioro clínico	

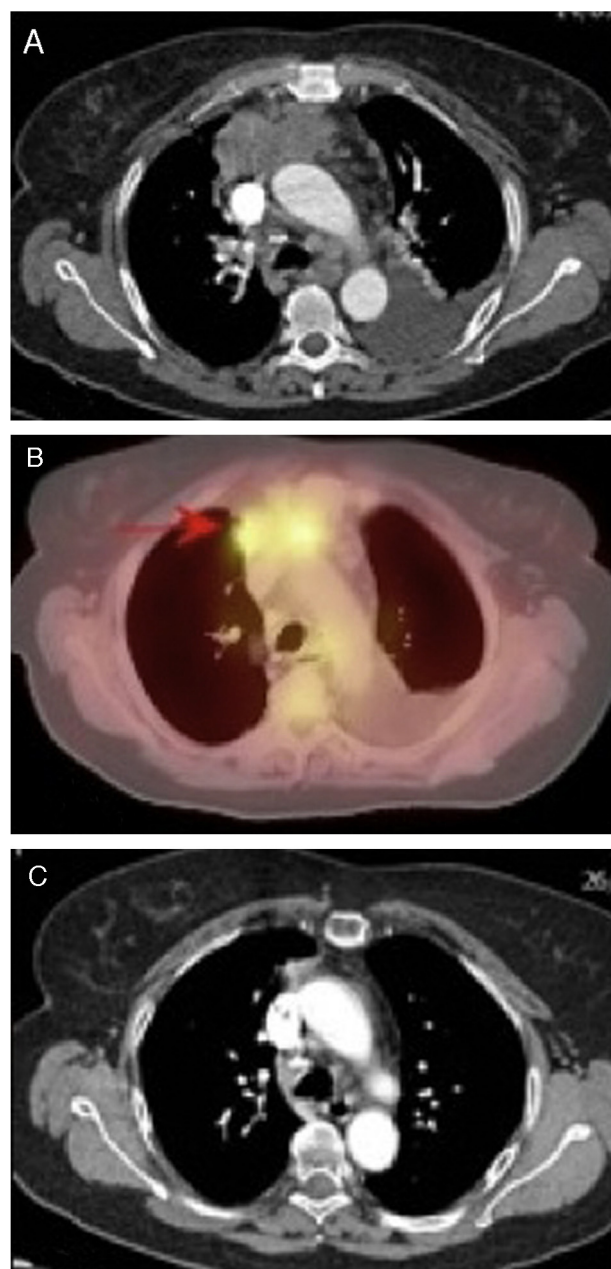
Fuente: adaptado de Wen<sup>39</sup>.

pueden producir una marcada disminución de la captación de contraste en la fase temprana del tratamiento (1 o 2 días), sin que esto signifique respuesta radiológica-farmacológica. Los cambios deben permanecer al menos 4 semanas para considerarlos como verdadera respuesta. Con el fin de soslayar estas limitaciones y estandarizar la valoración de la respuesta en ensayos clínicos, se ha propuesto una actualización por parte de un amplio grupo de expertos de los criterios de respuesta conocidos como «*Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group*» (Criterios RANO)<sup>39</sup>. Su aportación es definir las lesiones medibles como imágenes cuantificables y bien delimitadas, con diámetros perpendiculares máximos de al menos 10 mm de diámetro en 2 o más imágenes (espesor de corte: 5 mm); y como lesiones no medibles, a las mal definidas o predominantemente quísticas, visibles solo en un eje, o menor de 10 mm (fig. 8) y, a las cavidades posquirúrgicas.

En el seguimiento de linfomas se recomienda la PET por discriminar mejor que la TC a los pacientes que puedan recaer y a los que tienen posibilidades de remisión<sup>41</sup> (fig. 9).



**Figura 8** Lesión medible con diámetros transversales (A) aunque presenta componente necrótico en su interior. Nódulo (B) dentro de una cavidad quística mayor de 10 mm (lesión medible). La lesión quística debe controlarse como no medible.



**Figura 9** Linfoma de Hodgkin, esclerosis nodular, con adenopatías mediastínicas (A) hipermetabólicas en el estudio basal de PET (B), que tras 6 ciclos de quimioterapia tiene una respuesta completa (C).

El estudio de PET debe realizarse de 8 a 12 semanas después de la radioterapia o quimioterapia, ya que procesos inflamatorios pueden observarse hasta 2 semanas después de la quimioterapia.

En el carcinoma hepatocelular los criterios de medida anatómicos pueden ser erróneos cuando se aplican terapias moleculares, tales como el sorafenib o tratamientos locorregionales, por lo que se propuso una modificación de los criterios RECIST (mRECIST)<sup>42,43</sup>. En ella se define una lesión como evaluable si mide al menos 1 cm en una dimensión, demostrable en la fase arterial del estudio dinámico de TC o RM. Recientemente se ha propuesto un criterio

**Tabla 6** Criterios mRECIST y RECICL para valoración del hepatocarcinoma

	mRECIST	RECICL
Lesión evaluable	Lesiones clasificadas como medibles con criterio RECIST (1 cm o más en una dimensión)	Lesiones diana (un máximo de 5)
Método de evaluación	Medida unidimensional del tumor viable (lesión realizada en fase arterial) y que sea posible su medida en el seguimiento	Suma de todas las lesiones diana. Medida bidimensional (las lesiones no realizadas en TC dinámico o con depósito de lipiodol son medidas como necrosis)
Respuesta completa	Desaparición de cualquier realce arterial en lesiones diana	Necrosis del 100% del tumor o 100% de reducción del tamaño
Respuesta parcial	Al menos 30% de disminución de la suma de los diámetros de las lesiones diana viables (realizadas en fase arterial), tomando como referencia la suma basal de los diámetros de las lesiones diana	Efecto necrótico o reducción del tamaño del 50% a < 100%
Enfermedad estable	No respuesta parcial ni progresión	No respuesta parcial ni progresión
Progresión enfermedad	≥ 20% suma de diámetros de lesiones diana viables, tomando como referencia la suma más pequeña de los diámetros de lesiones viables recogidas desde el inicio del tratamiento. Desarrollo de una nueva lesión	≥ 25 de aumento del tumor respecto al efecto necrotizante o aparición de una nueva lesión (categorizada en 3 grupos: lesión solitaria intrahepática, lesiones intrahepáticas múltiples, invasión vascular o diseminación extrahepática)

Fuente: adaptado de Lencioni<sup>42</sup> y Kudo<sup>44</sup>.

mRECIST: criterios RECIST modificados; RECICL: criterios de evaluación de respuesta en carcinoma hepático.

de valoración de respuesta (*Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver* [RECICL]) (tabla 6), que cuantifica la combinación de las medidas en 2 dimensiones de las lesiones diana<sup>44</sup>. Además, incluyen marcadores tumorales y un protocolo de valoración en los casos tratados con quimioembolización arterial, así como recomendaciones de seguimiento según el tipo de tratamiento.

## Conclusión

Aunque el parámetro más usado para valorar la respuesta al tratamiento es la reducción tumoral, no siempre una reducción del volumen tumoral se acompaña de una mejora de la supervivencia. Las discrepancias entre los criterios anatómicos y metabólicos de respuesta, los fallos de predicción, la variabilidad interobservador y la utilidad de valoraciones volumétricas, hacen que quizás deban revisarse los criterios RECIST. Probablemente, la combinación de biomarcadores de imagen anatómica y funcional refleje mejor la respuesta tumoral a los tratamientos. La utilización clínica de biomarcadores funcionales requiere una estandarización, una vez hayan podido ser validados en ensayos multicéntricos.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Real Academia Española Diccionario de la Lengua Española. 22.<sup>a</sup> ed. Madrid: Espasa-Calpe; 2001.
2. 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 of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst. 2000;92:205–16.
3. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, et al. We should desist using RECIST, at last in GIST. J Clin Oncol. 2007;25:1760–4.
4. World Health Organization WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment Offset Publication. Geneva. Switzerland, 1979 [consultado 3 Sep 2011]. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/publications/9241700483.pdf>.
5. Eisenhauer EA, Therase P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228–47.

6. Wahl RL, Jacene H, Kasamos Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009;50 Suppl. 1:S122-30.
7. Schwartz LH, Bogaerts J, Ford R, Shanka L, Therasse P, Gwyther S, et al. Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1. *Eur J Cancer*. 2009;45:261-7.
8. 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;20:1456-67.
9. Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya N, Van den Abbeele AD. Revised RECIST guideline version 1.1: what to know and what radiologist need to know. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195:281-9.
10. Lee SM, Kim SH, Lee LM, Im SA, Bang YJ, Kim WH, et al. Usefulness of CT volumetry for primary gastric lesions in predicting pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *Abdom Imaging*. 2009;34:430-40.
11. Baghi M, Mack MG, Hambek M, Bisdas S, Muerthel R, Wagenblast J, et al. Usefulness of MRI volumetric evaluation in patients with squamous cell cancer of the head and neck treated with neoadjuvant chemotherapy. *Head Neck*. 2007;29:104-8.
12. Yaghamai V, Miller FH, Rezai P, Benson AB, Salem R. Response to treatment series: Part 2, tumor response assessment using new and conventional criteria. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197:18-27.
13. Tran LN, Brown MS, Goldin JG, Yan X, Pals RC, McNitt-Gray MF, et al. Comparison of treatment response classifications between unidimensional, bidimensional and volumetric measurements of metastatic lung lesions on chest computed tomography. *Acad Radiol*. 2004;11:1355-60.
14. Curran SD, Muellner AU, Schwartz LH. Imaging response assessment in oncology. *Cancer Imaging*. 2006;6:S126-30.
15. Buerke B, Puesken M, Muter S, Weckesser M, Gerss J, Heindel W, et al. Measurement accuracy and reproducibility of semiautomated metric and volumetric lymph node analysis in MDCT. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195:979-85.
16. Jaffe CC. Measures of response: RECIST, WHO, and new alternatives. *J Clin Oncol*. 2006;24:3245-51.
17. García Figueiras R, Padhani AR, Vilanova JC, Goh V, Villalba Martín C. Imagen funcional. Parte 2. Radiología. 2010;52:208-20.
18. Sullivan DC, Gatsonis C. Response to treatment series: Part I and introduction, measuring tumor response-challenges in the era of molecular medicine. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197:15-7.
19. Martí-Bonmati L, Sanz Requena R, Alberich Bayarri A. Nuevos horizontes en la imagen en oncología. En: Actualizaciones SERAM: Imagen en Oncología. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2009. p. 13-22.
20. García Figueiras R, Padhani AR, Goh VJ, Vilanova JC, Baleato González S, Villalba Martín C, et al. Novel oncologic drugs: what they do and how they affect images. *Radiographics*. 2011;31:2059-91.
21. Malayeri AA, El Khouli RH, Zaheer A, Jacobs M, Corona-Villalobos CP, Kamel IR, et al. Principles and applications of diffusion-weighted imaging in cancer detection, staging, and treatment follow-up. *Radiographics*. 2011;31:1773-91.
22. Hamstra DA, Rehemtulla A, Ross BD. Diffusion magnetic resonance imaging: a biomarker for treatment response in oncology. *J Clin Oncol*. 2007;25:4104-9.
23. Shankar LK, Hofman JM, Bacharach S, Graham MM, Karp J, Lammertsma AA, et al. Consensus recommendations for the use of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute trials. *J Nucl Med*. 2006;46:1059-66.
24. Benz MR, Evilevitch V, Allen-Auerbach MS, Eilber FC, Phelps ME, Czernin J, et al. Treatment monitoring by  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in patients with sarcomas: Interobserver variability of quantitative parameters in treatment-induced changes in histopathologically responding and non responding tumors. *J Nucl Med*. 2008;49:1038-46.
25. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, et al. Measurement of clinical and sub-clinical tumour response using [ $^{18}\text{F}$ ]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: Review and 1999 EORTC recommendations reproducibility of quantitative measurements for evaluating 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-fluoro-2-deoxy-d-glucose uptake at PET. *Eur J Cancer*. 1999;35:1773-82.
26. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009;50:1225-50S.
27. Erasmus JJ, Gladish GW, Broemeling L, Sabloff BS, Truong MT, Herbst RS, et al. Interobserver and intraobserver variability in measurement of non-small-cell carcinoma lung lesions: implications for assessment of tumor response. *J Clin Oncol*. 2003;21:2574-82.
28. Tuma RS. Sometimes size doesn't matter: reevaluating RECIST and tumor response rate endpoints. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1272-4.
29. Pallardó Calatayud Y, Cervantes Ruipérez A, Revert Ventura AJ. Estadificación del cáncer y valoración de la respuesta al tratamiento. En: Actualizaciones SERAM: Imagen en Oncología. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2009. p. 1-12.
30. Park MH, Rhim H, Kim YS, Choi D, Lim HK, Lee WJ. Spectrum of CT findings after radiofrequency ablation of hepatic tumors. *Radiographics*. 2008;28:379-92.
31. Riaz A, Miller FH, Kulil LM, Nicolaidis P, Yaghamai V, Lewandowski RJ, et al. Imaging response in the primary index lesion and clinical outcomes following transarterial locoregional therapy for hepatocellular carcinoma. *JAMA*. 2010;303:1062-9.
32. Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S, Tamm EP, Benjamin RS, Johnson MM, et al. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183:1619-28.
33. Lewandowski RJ, Geschwind JF, Liapi E, Salem R. Transcatheter intraarterial therapies: rationale and overview. *Radiology*. 2011;259:641-57.
34. Sato KT, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Atassi B, Ryu RK, Gates VL, et al. Unresectable chemorefractory liver metastases: radioembolization with 90Y microspheres- safety, efficacy, and survival. *Radiology*. 2008;247:507-15.
35. Katabathina VS, Lassau N, Pedrosa I, Ng CS, Prasad SR. Evaluation of treatment response in patients with metastatic renal cell carcinoma: role of state-of-the-art cross-sectional imaging. *Curr Urol Rep*. 2012;13:70-81.
36. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:16-24.
37. Kwee RM. Prediction of tumor response to neoadjuvant therapy in patients with esophageal cancer with use of  $^{18}\text{F}$  FDG PET: a systematic review. *Radiology*. 2010;254:707-17.
38. MacDonald DR, Cascino TL, Schold SC, Caimcross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol*. 1990;8:1277-80.
39. Wen PY, MacDonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*. 2010;28:1963-72.
40. Henson JW, Ulmer S, Harris GJ. Brain tumor imaging in clinical trials. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:419-24.
41. Juweid ME, Stobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the



- Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:571–8.
42. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010;30:52–60.
43. Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hessheimer AJ, de Lope CR, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable. *Cancer*. 2009;115:616–23.
44. Kudo M, Kubo S, Takayasu K, Sakamoto M, Tanaka M, Ikai I, et al. Response evaluation criteria in cancer of the liver (RECICL) proposed by the liver cancer study group of Japan (2009 revised version). *Hepatol Res*. 2010;40:686–92.