

# Cambio de paradigma en la evaluación de respuesta al tratamiento oncológico con el uso de inmunoterapia: necesidad del uso del iRECIST



**Rafael Ricardo Ramírez-Zegarra,<sup>1</sup> Fernando Rafael Sánchez-Tapia<sup>1</sup> Jorge Luis Guerrero-Gil<sup>2</sup>**

## RESUMEN

La inmunoterapia ha cambiado el paradigma de tratamiento de cánceres avanzados, con base en la producción de efectos antitumorales, al inducir respuestas inmunitarias específicas o al modificar los procesos inmunes propios. Así, se observan respuestas clínicas y efectos tóxicos que traducen patrones radiológicos diferentes a las otras terapias, las cuales se evalúan mediante RECIST 1.1. Por ejemplo, se puede ver aparente incremento del tamaño tumoral o aparición de algunas lesiones antes no evidenciadas con una posterior reducción o desaparición de las mismas. Esto no necesariamente es indicativo de progresión de la enfermedad, sino parte del mecanismo del tratamiento. Por lo expuesto, el radiólogo debe manejar los conceptos iRECIST óptimamente para evaluar la respuesta tumoral y la efectividad del tratamiento, si esto no es adecuado se podría subestimar la efectividad del tratamiento y suspenderlo erróneamente.

**PALABRAS CLAVE.** Inmunoterapia, iRECIST, Respuesta tumoral

## PARADIGM SHIFT IN ONCOLOGIC TREATMENT EVALUATION WITH IMMUNOTHERAPY: NEED FOR THE USE OF IRECIST

Immunotherapy has dramatically changed the treatment paradigm of advanced cancers based on the antitumor effects by inducing specific immune responses or by modifying immune processes; so we will observe clinical responses and toxic effects that will have different radiological patterns from the therapies we currently evaluate by RECIST 1.1, for example we can observe an apparent increase in tumor size or even lesions that were not previously identified with their subsequent reduction or disappearance. However, this is not necessarily indicative of progressive disease but only due to the treatment mechanism. Therefore, the radiologist must know iRECIST concepts optimally to evaluate tumor response and the treatment effectiveness, since it is not performed properly, the effectiveness of the treatment could be underestimated and suspended erroneously.

**KEY WORDS.** Immunotherapy, iRECIST, Tumor response

### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ramírez-Zegarra RR, Sánchez-Tapia FR, Guerrero-Gil JL. Cambio de paradigma en la evaluación de respuesta al tratamiento oncológico con el uso de inmunoterapia: necesidad del uso del iRECIST. Rev Per Radiol. 2019;19:61-66.

### CORRESPONDENCIA

Correspondencia: Rafael Ricardo Ramírez Zegarra  
Calle Oscar Miroquesada 163 dpto 202, Higuera, Surco. CP: 15038.

1. Médico residente de Radiología, Oncosalud, UPCH.  
2. Médico radiólogo, jefe del departamento de Imágenes de Oncosalud.

## MARCO TEÓRICO

El uso de la inmunoterapia ha originado un cambio del paradigma de tratamiento de cánceres avanzados. La inmunoterapia se basa en la producción de efectos antitumorales, por inducción de respuestas inmunitarias específicas o modificación de procesos inmunes propios; así, se observan respuestas clínicas no convencionales.<sup>1</sup>

Dada su alta efectividad, actualmente se usan en el tratamiento de melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células renales, el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, el cáncer urotelial, linfoma de Hodgkin, entre otros.<sup>2</sup>

El comportamiento de las lesiones neoforativas ante el tratamiento inmunoterapéutico puede derivar en una disminución tardía del tamaño tumoral y la aparición de nuevas lesiones o en un aumento del tamaño de la lesión, los cuales no necesariamente reflejan progresión de enfermedad.<sup>3</sup> Incluso algunos ensayos clínicos recientes han encontrado que de 2 % a 14 % de pacientes sometidos a inmunoterapia experimentaban nuevas lesiones o aumento de las mismas antes de evidenciarse reducción tumoral.<sup>4</sup>

Debido a esto, los criterios RECIST 1.1 utilizados en el seguimiento del tratamiento con terapia citotóxica,<sup>5</sup> en el cual la aparición de nuevas lesiones o aumento considerable del tamaño de estas traducía progresión de enfermedad y falla terapéutica, no podían ser extrapolados para evaluar respuesta en el uso de inmunoterapia. Esto debido a que presenta un distinto patrón de respuesta y existe la posibilidad de subestimar el beneficio terapéutico y, por consiguiente, cambiar o suspender el tratamiento tempranamente.<sup>6</sup>

Con base en lo expuesto y al cada vez mayor uso de la inmunoterapia, con los fines establecidos se propuso el iRECIST, el cual presenta algunas diferencias y similitudes sustanciales con el RECIST 1.1. Tabla 1.

### Terminología

Se usará los términos descritos similares a RECIST1.1, agregando el prefijo “i”. Por ejemplo, la respuesta completa (RC) se denominaría iRC. En el RECIST 1.1 existía únicamente cuatro tipos de respuesta: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), enfermedad estable (EE), enfermedad progresiva (EP). En el iRECIST, la enfermedad progresiva cambia y tiene dos divisiones: enfermedad progresiva no confirmada (iEPNC) y enfermedad progresiva confirmada (iEPC).

### Evaluación de lesiones diana, no diana y lesiones nuevas

Se usa en esencia las mismas recomendaciones que el RECIST 1.1 tanto para lesiones diana, adenopatías, lesiones muy pequeñas para medir, lesiones que se fragmentan o conglomeran y la definición de respuesta parcial, respuesta completa y enfermedad estable.

En caso de tener un escenario para el RECIST 1.1 consideraríamos EP tanto en las lesiones diana, no diana o nuevas lesiones, se catalogará con iEPNC y requerirá un control en cuatro a ocho semanas.

Luego de tener iEPNC el paciente puede ser catalogado como iEE, iRP o iRC si cumple los criterios, siempre y cuando no se haya confirmado la progresión. Se puede continuar usando iEPNC siempre que no llegue a cumplir criterios de progresión.

Tabla 1. iRECIST

Medición lesiones diana (no adenopatías)	Diámetro mayor para perpendicular (adenopatías)	Menor diámetro	Igual que el RECIST 1.1	
Medición lesiones diana (no adenopatías)	Diámetro mayor para perpendicular (adenopatías)	Menor diámetro	Igual que el RECIST 1.1	
Criterios de respuesta parcial	≥ 30 % de reducción			
Criterios de progresión de enfermedad no confirmada	≥ 20 % y un aumento mínimo de 5 mm de la suma de las lesiones diana		Nuevas lesiones	PE en lesiones no diana
Confirmación de progresión de enfermedad no confirmada	Control en 4-8 semanas luego de enfermedad	Nuevo aumento de lesiones de al menos 5 mm	PE en lesiones no Diana	Nuevas lesiones
Nuevas lesiones	Primer control: iPENC		Se confirma si aparecen lesiones nuevas	Se confirma si aumenta de tamaño > 5 mm



Figura 1. Evolución de la lesión principal y la aparición de una lesión hepática que desaparece en el control siguiente

Solo se puede tener una iEPC después de un estatus de iEPNC, en caso que luego de iEPNC tuviera un status de EE o respuesta, tendría que volver a tener un control con iEPNC y luego de su control de 4 a 8 semanas confirmar la progresión.

### Confirmación de la progresión

Para poder tener una progresión confirmada lo más importante es que sea precedido por una iEPNC. En el caso de lesiones dianas confirmaremos una progresión si hay un crecimiento nuevo de más de 5 mm. En caso de lesiones nuevas confirmaremos si hay un crecimiento de los diámetros de las mismas de más de 5 mm.

En caso de las lesiones no dianas, se considerará progresión confirmada si existe una nueva progresión inequívoca. La aparición de nuevas lesiones después

de una iEPNC siempre será considerada como iEPC. En el caso de que la iEPNC suceda en un grupo y hay una nueva progresión en otro grupo se considerará EPC; por ejemplo, si el paciente tiene una iEPNC por un incremento de la SOD (suma de diámetros) de las lesiones diana y en el control se observa progresión inequívoca de las lesiones no diana tendremos una iEPC.

### CASOS CLÍNICOS

Presentamos algunos casos de nuestra experiencia con el uso de iRECIST.

#### Caso I

Paciente varón de 62 años con diagnóstico de cáncer de pulmón, presenta progresión con docetaxel: se decide su cambio a nivolumab. (Figura 1)

Tabla 2. Caso 1: lesiones diana, lesiones no mensurables y lesiones nuevas

	17/10/2017	11/05/2018	19/07/2018
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Lesiones diana               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lesión en base pulmonar izquierda</li> <li>- Lesión en ápice pulmonar derecho</li> <li>- Suma de diámetros</li> </ul> </li> <li>■ Lesiones no mensurables               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteración de los planos grasos mesentéricos</li> <li>- Derrame pleural loculado</li> <li>- Adenopatía subcarinal</li> </ul> </li> <li>■ Lesiones nuevas               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lesión hepática segmento VIII</li> <li>- Lesión hepática segmento VIII</li> <li>- Implante mediastinales paracardíacos</li> </ul> </li> </ul>	40 mm 10 mm 50 mm  Presente  10 mm	43 mm 16 mm 59 mm  Presente Presente 13 mm  13,6 mm 18 mm Presente	26 mm 12 mm 38 mm  Presente Presente 8 mm  0 mm 0 mm Ausente

Tabla 3. Caso 2: lesiones diana, lesiones no mensurables y lesiones nuevas

	22/12/2017	23/2/2018	11/6/2018
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lesión diana               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Implante nodular subfrénico izquierdo</li> <li>- Implante nodular subfrénico derecho</li> <li>- Implante en músculo oblicuo izquierdo</li> <li>- Suma de diámetros</li> </ul> </li> </ul>	22 mm 16 mm 19 mm 57 mm	25 mm 21 mm 25 mm 71 mm	22 mm 18 mm 27 mm 67 mm
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lesiones no mensurables               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Engrosamiento tumoral del lecho quirúrgico</li> <li>- Ascitis</li> <li>- Carcinomatosis peritoneal</li> </ul> </li> </ul>	Presente Leve Presente	Presente Leve Incrementada	Presente Leve Persiste
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lesión nueva               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Segmento hepático VII</li> </ul> </li> </ul>			40 mm

En la primera tomografía hay una SOD de las lesiones diana de 59 mm. Se evidencia en el control un aumento a 72 mm (aumento del 22%). Esto, junto con las lesiones nuevas, traduciría iEPNC y, se le pide un siguiente control. En el siguiente control la mayoría de las lesiones nuevas han desaparecido un SOD de 46 mm (disminución de 24%) se cataloga enfermedad estable y continua con el tratamiento.

### Caso 2

Paciente varón de 70 años con neoplasia de riñón metastásico que progresa en tratamiento con sunitinib; se decide iniciar tratamiento con nivolumab. (Figura 2)

Inicialmente, el paciente empieza con una iEPNC debido al crecimiento de los diámetros del 86% y un aumento de la carcinomatosis como lesión no mensurable. Pese a que en el siguiente control no hubo un mayor incremento de las lesiones diana o de las lesiones no mensurables. Se confirma el diagnóstico por la aparición de una nueva lesión, por lo que se decide el cambio de la terapia.

### Caso 3

Paciente varón de 67 años, con NM de riñón operado con metástasis pulmonar, por lo que deciden tratamiento con nivolumab. (Figura 3)

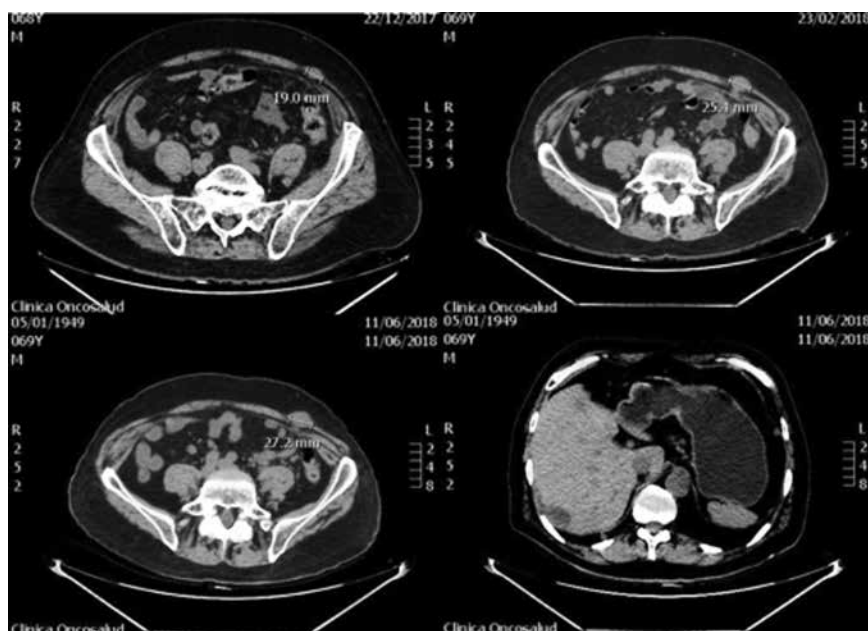


Figura 2. Vemos la progresión de la lesión en el músculo oblicuo. En la última imagen, se observa una nueva lesión hepática.

Tabla 4. Caso 3: lesiones diana, lesiones no mensurables y lesiones nuevas

	20/05/16	15/11/16
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lesión diana               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nódulo en ápice izquierdo</li> <li>- Nódulo en la crura izquierda: 24 mm</li> <li>- Nódulo en lóbulo medio derecho</li> <li>- Suma de diámetros</li> </ul> </li> <li>▪ Lesiones no mensurables               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Implantes pulmonares</li> </ul> </li> </ul>	12 mm 20 mm 15 mm 47 mm  Múltiples	Ausente Ausente Ausente 0 mm  Ausente

El paciente en su primer control presenta respuesta completa, al igual como si fuera el RECIST 1.1.

## DISCUSIÓN

En la actualidad, el tratamiento médico oncológico es muy variado, tenemos los agentes citotóxicos, que causan toxicidad y muerte celular de las células cancerígenas con afectación de células sanas, por lo que presentan ocasionan gran toxicidad para los pacientes. La terapia Target que se enfoca en atacar a aquellos cambios que tienen de las células tumorales que les permiten crecer, multiplicarse y diseminarse; pero, también tenemos la terapia hormonal que enlentece o detiene el crecimiento de algunos cánceres dependientes de estímulo hormonal como el cáncer de mama o de próstata.

Sin embargo, con las nuevas terapias actuales es evidente que, la comprensión y enfoque del tratamiento se dirige a perfiles tumorales moleculares y genéticos individualizados.<sup>7</sup> Dentro de ellas, la inmunoterapia está cobrando importancia debido a su alta efectividad en el tratamiento de algunos tipos de cáncer.

Los inmunoterapéuticos son anticuerpos monoclonales que promueven la destrucción tumoral mediada por el sistema inmunitario mediante la inhibición de las vías de señalización que suprimen el efecto antitumoral de las células T.<sup>8</sup>

La inmunoterapia emplea las respuestas inmunitarias pasivas o activas para combatir a las células cancerígenas. En la respuesta pasiva, actúan anticuerpos preformados que se dirigen directamente a antígenos asociados a los tumores. Entre los principales, el trastuzumab, que está dirigido contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)/neu; bevacizumab, que se dirige contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); y rituximab, que se dirige contra el antígeno CD2.<sup>9</sup>

Por otro lado, la inmunoterapia activa la inmunidad celular y humoral para combatir el cáncer, dentro de ellos citocinas recombinantes, interferón, bioquimioterapia, vacunas y anticuerpos monoclonales inmunomoduladores.<sup>3</sup> Debido a este nuevo mecanismo se esperan también nuevos patrones de respuesta

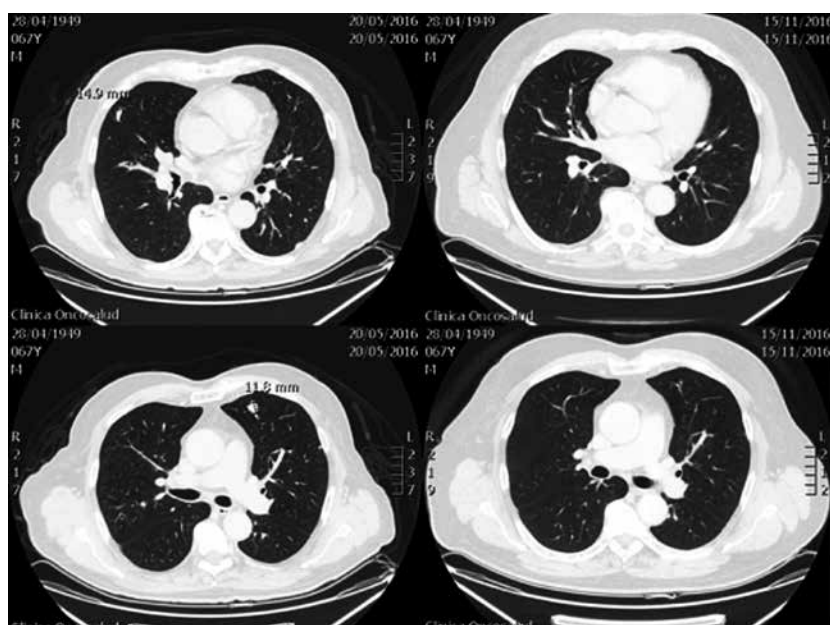


Figura 3. Se evidencia la desaparición de las lesiones pulmonares.



a tratamiento y efectos tóxicos relacionados con la autoinmunidad.<sup>10</sup>

Básicamente, la diferencia de la respuesta al tratamiento respecto a los citotóxicos puede estar asociada con un retraso inicial en la respuesta al tratamiento, así como una disminución lenta del tamaño del tumor, la aparición de supuestas lesiones nuevas o que la lesión inicial aparentemente aumente de tamaño y con una posterior reducción del tamaño tumoral o desaparición del mismo. A este fenómeno se le otorga el nombre de pseudoprogresión. La razón de esto es que la respuesta inmunitaria es inflamatoria, lo que condiciona que imagenológicamente se vea un incremento del tamaño tumoral o, incluso, la aparición de algunas lesiones que antes no se evidenciaban. Debido a este mecanismo, esto no necesariamente es indicativo de progresión de la enfermedad, sino a un efecto del tratamiento.

Por tanto, si se utilizan los criterios RECIST 1.1 para el seguimiento de los tumores sometidos a inmunoterapia, se podría llegar a subestimar la efectividad del tratamiento y suspender el mismo tempranamente. Es por ello, que el radiólogo debe estar familiarizado con

estos medicamentos, manejar los conceptos iRECIST óptimamente para evaluar la respuesta tumoral y la efectividad del tratamiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nishino M, Hatabu H, et al. Imaging of Cancer Immunotherapy: Current Approaches and Future Directions. *Imaging of cancer immunotherapy*. Radiology. 2019;290:9-22.
2. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol*. 2015;33(31):3541-3543.
3. Kwak JJ, Tirumami SH, et al. Cancer Immunotherapy: Imaging Assessment of Novel Treatment Response Patterns and Immune-related Adverse Events 1.
4. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009;15(23):7412-7420.
5. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-247.
6. Hoos A, Parmiani G, Hege K, et al. A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics. *J Immunother*. 2007;30(1):1-15.
7. Persigeh T, Poeppel TD, Sedlaczek O. Radiologische Responsebeurteilung moderner Immuntherapien mithilfe von Irecist.
8. Khalil DN, Smith EL, Brentjens RJ, Wolchok JD. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(5):273-290.
9. Schuster M, Nechansky A, Kircheis R. Cancer immunotherapy. *Biotechnol J*. 2006;1(2):138-147.
10. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009;15(23):7412-7420.