

Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1

Adam Płużański

Uzyskanie obiektywnej odpowiedzi stanowi element analizy wyników leczenia przeciwnowotworowego. Od wprowadzenia w 2000 roku kryteria RECIST stanowią standard oceny odpowiedzi w badaniach klinicznych. Umożliwiają monitorowanie skuteczności leczenia oraz ułatwiają komunikację pomiędzy ośrodkami prowadzącymi terapię. Obecnie zarówno w badaniach klinicznych, jak i praktyce klinicznej zaleca się stosowanie uaktualnionej wersji 1.1 kryteriów RECIST. Najistotniejsze zmiany dotyczą zmniejszenia liczby ocenianych zmian mierzalnych, wykonywania pomiaru węzłów chłonnych w osi krótkiej, definicji progresji choroby oraz wprowadzenia nowych metod obserwacji. Niniejsza praca przedstawia założenia i praktyczne aspekty oceny odpowiedzi według kryteriów RECIST 1.1.

Evaluation of response to treatment — criteria RECIST 1.1

The assessment of objective response is important to the able to evaluated treatment outcome. Since its introduction in 2000, RECIST has been widely accepted to standardize the measurement of tumour response in clinical trials. The revised version 1.1 of RECIST is the currently recommended method of tumour response assessment in clinical trials and in routine practice. Major changes in version 1.1 include: reduction of the number of target lesions, lymph node measurement of the nodal short axis, revised definition of progressive disease and implementation the new methods of tumour assessment. The objective of this article is to review the practical aspects of the new RECIST guideline version 1.1.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2014; 64, 4: 331–335

Słowa kluczowe: RECIST, kryteria odpowiedzi, nowotwory lite, leczenie

Key words: RECIST, response criteria, solid tumours, treatment

Wstęp

Pomimo widocznego postępu w diagnostyce i metodach leczenia przeciwnowotworowego wyleczenie lub wydłużenie przeżycia całkowitego można uzyskać jedynie u części chorych. Stosowane w analizie wyników badań zastępcze parametry przeżycia (czas do progresji choroby, przeżycie wolne od choroby) w niektórych sytuacjach nie korelują z rzeczywistą korzyścią dla chorego czy wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego.

Podczas gdy wydłużenie czasu przeżycia jest trudne do osiągnięcia, uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie może być dodatkowym elementem oceny rzeczywistej korzyści terapeutycznej. Wraz z oceną tolerancji leczenia i jakości życia w klinicznej praktyce umożliwia ona podjęcie

decyzji o możliwości kontynuowania lub konieczności przerwania terapii. Najpowszechniej stosowana w większości nowotworów litych w praktyce i w badaniach klinicznych jest radiologiczna klasyfikacja oceny odpowiedzi.

W 1981 roku, w związku z rosnącą koniecznością wymiany doświadczeń na temat wyników postępowania między ośrodkami, opublikowano rekomendacje dotyczące kryteriów oceny i raportowania wyników leczenia chorych na nowotwory, opracowane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO — *World Health Organization*) [1]. Jednym z elementów publikacji były kryteria oceny odpowiedzi na leczenie na podstawie badań radiologicznych. Z uwagi na niedoskonałości kryteriów WHO i skomplikowany matematycznie sposób obliczania wielkości zmian wraz ze

wzrostem liczby badań klinicznych, w których głównym punktem końcowym była ocena stopnia odpowiedzi na leczenie, w 2000 roku opracowano kryteria oceny odpowiedzi w nowotworach litych (RECIST — *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) w wersji 1.0. [2].

Po kilku latach praktycznego stosowania kryteriów RECIST w 2009 roku Eisenhauer i wsp. [3] opublikowali uaktualnioną i obecnie zalecaną wersję 1.1 kryteriów RECIST. Kryteria RECIST 1.1. są standardem oceny odpowiedzi w badaniach klinicznych. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami oraz od niedawna obowiązującymi w Polsce regulacjami (np. Programy Lekowe Narodowego Funduszu Zdrowia) w rutynowej praktyce w ocenie odpowiedzi na leczenie większości nowotworów litych obowiązuje stosowanie kryteriów RECIST [4]. Niniejsza praca przedstawia szczegółowe założenia i praktyczne aspekty oceny odpowiedzi według kryteriów RECIST 1.1.

Kryteria RECIST 1.1

Aktualne kryteria RECIST opracowano na podstawie wyników prospektywnej analizy porównawczej wpływu różnych metod oceny odpowiedzi na decyzje terapeutyczne w grupie ponad 6500 chorych, u których wykonano ponad 18 000 badań obrazowych. Oceniając odpowiedź na podstawie każdego wykonanego badania obrazowego, analizuje się dwa rodzaje zmian: zmiany mierzalne (tzw. zmiany docelowe — *target lesions*) oraz zmiany niemierzalne (tzw. zmiany niedocelowe — *non-target lesions*). Pierwszy pomiar (badanie wyjściowe — *baseline*) należy wykonać możliwie najbliżej momentu rozpoczęcia leczenia i nie wcześniej niż cztery tygodnie przed początkiem terapii. Kolejne badania przeprowadzane są w zależności od standardu postępowania w danej chorobie, przeciętnie co 6–9 tygodni.

Zmiany mierzalne

Zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, aby uznać zmianę za mierzalną, jej najdłuższy wymiar mierzony na podstawie badania komputerową tomografią (KT) musi przekraczać 10 mm. W przeciwieństwie do pozostałych zmian mierzalnych węzły chłonne mierzone są w osi krótkiej. Wynika to z obserwacji, że w trakcie leczenia częściej zmienia się krótki wymiar węzła chłonnego, natomiast jego długość pozostaje bez zmian [5]. Ponadto węzły chłonne należą do anatomicznych struktur widocznych w badaniach obrazowych także w warunkach fizjologicznych, i — zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 osiągające w osi krótkiej do 10 mm, nie są uznawane za powiększone. Przerzuty w węzłach chłonnych można uznać za zmianę mierzalną tylko wtedy, jeśli ich najkrótszy wymiar przekracza 15 mm. Według kryteriów RECIST 1.1 osteolityczne lub mieszane przerzuty do kości z towarzyszącym naciekaniami sąsiadujących tkanek miękkich oraz zmiany, które uległy jednoznacznej progresji po wcześniejszym radykalnym leczeniu miejscowym (np. na-

Tabela 1. Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych

Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych
CR	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm
PR	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
SD	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD
PD	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany

CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź, PR (*partial response*) — częściowa odpowiedź; SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby, PD (*progressive disease*) — progresja choroby

promieniane), mogą być także klasyfikowane jako zmiany mierzalne. Torbielowate ogniska nowotworowe o jednoznacznie złośliwej morfologii można rozważać jako zmiany mierzalne, jednak do dalszej obserwacji preferuje się inne zmiany docelowe, o ile są obecne u danego chorego.

Nie ma konieczności monitorowania wszystkich widocznych w badaniach obrazowych zmian. Zgodnie z klasyfikacją RECIST 1.1 do dalszej oceny sumuje się łącznie wymiary maksymalnie 5 najbardziej odpowiednich do dalszej oceny zmian mierzalnych (w tym do 2 w jednym narządzie) [6]. Na podstawie zmiany sumy przyjętych wymiarów zmian mierzalnych klasyfikuje się odpowiedź na leczenie jako: całkowitą odpowiedź (CR — *complete response*), częściową odpowiedź (PR — *partial response*), stabilizację choroby (SD — *stable disease*) lub progresję choroby (PD — *progressive disease*) (tab. 1).

Jedna ze zmian w wersji 1.1 kryteriów dotyczy wykonywania badania obrazowego po minimum 4 tygodniach w celu potwierdzenia CR lub PR. Obecnie wymóg dodatkowego badania dotyczy jedynie badań klinicznych bez losowego doboru chorych, w których pierwszoplanowym punktem końcowym jest ocena odpowiedzi na leczenie.

Według klasyfikacji RECIST w kolejnych badaniach w ocenie powinna być stosowana konsekwentnie identyczna do zastosowanej wyjściowo technika obrazowania. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami najczęściej stosowaną metodą obrazowania zmian jest badanie KT, jednak według RECIST 1.1 w określonych sytuacjach dopuszcza się użycie innych metod obserwacji. Aby uznać zmianę za mierzalną na podstawie badania rentgenograficznego (RTG) klatki piersiowej, najdłuższy jej wymiar musi wynosić przynajmniej 20 mm, o ile zmiana jest dobrze odgraniczona od otaczającego mięszu płucnego i nie występuje niedodma, utrudniająca jej ocenę. Niektóre zmiany widoczne w badaniu przedmiotowym (np. ogniska w skórze czy w tkance podskórnej) mogą być uznane za mierzalne, gdy zmiana

powierzchnowa mierzona jest liniijką, a jej wymiar przekracza 10 mm. W takich przypadkach sugeruje się dołączenie do dokumentacji źródłowej kolorowej fotografii obrazującej ocenianą zmianę powierzchniową wraz ze stosowaną do jej oceny liniijką.

Ze względu na brak możliwości retrospektywnej analizy obrazu, subiektywną ocenę wynikającą z doświadczenia lekarza przeprowadzającego badanie oraz niską powtarzalność nie zaleca się prowadzenia obserwacji zmian mierzalnych w badaniu ultrasonograficznym (USG).

Zmiany niemierzalne

Ogniska choroby poniżej 10 mm lub niespełniające kryteriów minimalnego wymiaru dla zmian mierzalnych przy innych metodach pomiaru, a także powiększone węzły chłonne, mierzące w osi krótkiej między 10 a 15 mm, są klasyfikowane jako zmiany niemierzalne. Ponadto do zmian niedocelowych zalicza się między innymi: przerzuty kostne niebędące zmianami mierzalnymi (np. przerzuty osteoblastyczne), wysięki nowotworowe w jamach ciała, nowotworowe zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych, powiększone narządy mięsiste jamy brzusznej, oceniane w badaniu przedmiotowym, oraz zmiany o charakterze nowotworowego zapalenia naczyń limfatycznych (*lymphangitis carcinomatosa*).

Odpowiedź zmian mierzalnych i niemierzalnych ocenia się w kolejnych badaniach adekwatnie do metody przyjętej dla danej zmiany w badaniu wyjściowym. W przeciwieństwie do zmian mierzalnych nie ma konieczności podawania wymiarów zmiany niedocelowej, a jej status określa się w kolejnych badaniach jako zmiana „obecna”, „nieobecna” lub „ulegająca jednoznacznej progresji”. Liczne ogniska niemierzalne o podobnej morfologii zlokalizowane w jednym narządzie nie muszą być wymieniane pojedynczo i mogą być określane jako np. liczne przerzuty do wątroby. W trakcie obserwacji odpowiedź zmian niemierzalnych podaje się jako: całkowitą odpowiedź, progresję choroby lub odpowiedź niekwalifikującą się do wymienionych kategorii, i określaną jako „nie-PD i nie-CR” (tab. II). Kryterium progresji opisywane jako jednoznaczne powiększenie zmian niedocelowych nie

Tabela II. Kategorie odpowiedzi zmian niemierzalnych

Kategoria odpowiedzi	Ocena zmian niemierzalnych
CR	Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm. Normalizacja markerów nowotworowych*
nie-CR i nie-PD	Obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych*
PD	Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych

* — gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów nowotworowych, CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź, PD (*progressive disease*) — progresja choroby

jest jednoznaczne i stanowi przedmiot subiektywnej oceny lekarza prowadzącego leczenie. Samo umiarkowane i bezobjawowe powiększenie wielkości zmiany niemierzalnej, szczególnie gdy obserwuje się regresję towarzyszących zmian mierzalnych, wymaga wyjaśnienia i nie powinno być traktowane jako PD. Jako przykład podaje się sytuację, w której stopniowe narastanie ilości wysięku nowotworowego w jamie opłucnowej, widoczne w kolejnych badaniach obrazowych, nie jest klasyfikowane jako progresja zmiany niemierzalnej do czasu pojawienia się związanych z wysiękiem dolegliwości i konieczności wykonania odbarczającej punkcji jamy opłucnowej.

Ogólna ocena odpowiedzi

Na podstawie wykonanych badań w danym momencie prowadzenia leczenia i oceny odpowiedzi przyjętych zmian docelowych i niedocelowych oraz pojawienia się nowych ognisk można określić ogólną odpowiedź (OR — *overall response*) na leczenie (tab. III). Podstawową zasadą przyjętą w kryteriach RECIST jest określanie różnicy w sumach wymiarów obserwowanych zmian. W przypadku zmniejszenia się zmian sumę porównuje się z badaniem wyjściowym (przed leczeniem), natomiast wzrost wymiarów opisywanych zmian porównuje się z najmniejszą sumą uzyskaną w dotychczas przeprowadzonych badaniach obrazowych.

Tabela III. Ogólna odpowiedź na leczenie

Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź
CR	CR	nie	CR
CR lub PR	Nie-CR i nie-PD	nie	PR
PR	Nie-PD	nie	PR
SD	Nie-PD	nie	SD
PD	Każda odpowiedź	tak lub nie	PD
Każda odpowiedź	PD	tak lub nie	PD
Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	tak	PD

CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź, PR (*partial response*) — częściowa odpowiedź, SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby, PD (*progressive disease*) — progresja choroby

Niezależnie od odpowiedzi w zmianach mierzalnych i niemierzalnych pojawienie się nowego ogniska choroby — bez względu na jego wielkość — jest uznawane za progresję choroby. Podczas każdego pomiaru należy podać aktualny wymiar wszystkich będących w obserwacji zmian mierzalnych, nawet jeśli jest mniejszy niż 10 mm. Z drugiej strony — zgodnie z RECIST 1.1 — zmniejszenie się opisywanych poprzednio zmian w węzłach chłonnych w osi krótkiej do mniej niż 10 mm jest uznawane za spełniające kryteria CR, o ile są to jedyne obserwowane radiologicznie ogniska choroby. Należy zauważyć, że w takiej sytuacji pomimo uzyskania CR łączna suma zmian mierzalnych pozostanie większa od zera.

W celu oceny ogólnej odpowiedzi preferowane jest określenie zmian mierzalnych, jednak kryteria RECIST 1.1 umożliwiają ocenę jedynie na podstawie obecności zmian niemierzalnych. W takim przypadku pojawienie się nowej zmiany lub jednoznaczna progresja zmian niemierzalnych klasyfikuje odpowiedź jako PD. Przy braku oceny wszystkich dotychczas opisywanych zmian niemierzalnych nie można określić odpowiedzi (NE — *not-evaluable*). W pozostałych przypadkach ogólną odpowiedź klasyfikuje się zgodnie z oceną zmian niedocelowych (jako CR lub nie-CR/nie-PD).

Sytuacje szczególne

Czasami w wyniku leczenia i uzyskanej remisji zmian przyjętych za mierzalne można zaobserwować w obrazie radiologicznym „rozmycie” granic opisywanego ogniska, co utrudnia dokładny pomiar średnicy. W sytuacji, gdy opisujący badanie radiolog nie może podać dokładnych wymiarów i opisuje zmianę jako obecną, jednak zbyt małą do oceny, należy jej wartość przyjąć arbitralnie jako 5 mm. Z drugiej strony, jeśli w opinii radiologa widoczna poprzednio zmiana mierzalna z dużym prawdopodobieństwem uległa całkowitej regresji, jej wymiar określa się na 0 mm. W sytuacjach wątpliwych, w celu różnicowania obserwowanych zmian pomiędzy czynną chorobą nowotworową a włóknieniem czy martwicą powstającą po leczeniu, pomocne może być wykonanie biopsji wraz z badaniem histopatologicznym. W przypadkach większych zmian resztkowych w celu potwierdzenia CR można rozważać przeprowadzenie pozytonowej emisyjnej tomografii (PET — *positron emission tomography*), jednak przydatność badania PET zależy od rozpoznania i wskazań dotyczących zastosowania PET w danej jednostce chorobowej [7]. Ponadto badanie PET należy interpretować jedynie w korelacji z obrazem KT. Stwierdzenie nowej zmiany widocznej jedynie w badaniu PET — przy braku wyniku PET sprzed leczenia

— wymaga potwierdzenia jej obecności w konwencjonalnym badaniu KT. Zaobserwowanie nowej zmiany w badaniu radiologicznym w trakcie leczenia musi być jednoznaczne i nie może wynikać z odmiennej techniki przeprowadzenia badania lub być następstwem innej przyczyny, np. włóknistych zmian pozapalnych w mięszu płuca czy „*flare-syndrome*” podczas leczenia przerzutów do kości. W sytuacji, gdy nie można jednoznacznie określić nowotworowego charakteru widocznego w badaniu radiologicznym ogniska, np. ze względu na niewielkie rozmiary, przy braku objawów klinicznych i remisji pozostałych zmian mierzalnych dopuszcza się kontynuację leczenia do czasu potwierdzenia PD w kolejnym badaniu KT. Natomiast pojawienie się nowego ogniska choroby w obszarze anatomicznym nieobjętym badaniem wyjściowym jest jednoznaczne z PD.

Podczas wielotygodniowego leczenia można zaobserwować ponowne pojawienie się ogniska w miejscu poprzednio ocenianej zmiany mierzalnej. Interpretacja odpowiedzi zależy od stopnia uzyskanej remisji. Gdy u danego chorego stwierdzono CR, to zgodnie z kryteriami RECIST wystąpienie nowej zmiany jest traktowane jako PD. Z drugiej strony, jeśli uzyskano SD lub PR i jedna ze zmian, która w dotychczasowej obserwacji stała się niewidoczna w obrazie radiologicznym, pojawia się ponownie, to w celu określenia ogólnej odpowiedzi jej maksymalny wymiar dodaje się do pozostałych ocenianych zmian.

Trudności interpretacyjne może sprawiać połączenie się w trakcie obserwacji pierwotnie oddzielnych zmian mierzalnych. Gdy nie można wyodrębnić między nimi powierzchni do wykonania niezależnych pomiarów, określa się je jako „połączone”, i podaje najdłuższą średnicę całego ogniska. Analogicznie w przypadku podziału opisywanej poprzednio większej zmiany należy podać oddzielnie dwie najdłuższe średnice powstałych zmian.

Podsumowanie

Kryteria RECIST 1.1 stanowią standard oceny odpowiedzi zarówno w badaniach klinicznych, jak i w klinicznej praktyce [8]. Umożliwiają jednolite monitorowanie skuteczności leczenia przeciwnowotworowego oraz ułatwiają komunikację pomiędzy ośrodkami prowadzącymi leczenie. Na podstawie kilkuletniej obserwacji w nowej wersji 1.1 wprowadzono szereg zmian mających na celu uproszczenie kryteriów. Pomimo uwzględnienia innych metod obrazowania i zmniejszenia liczby ocenianych zmian mierzalnych sporną kwestią pozostaje subiektywna ocena odpowiedzi zmian niemierzalnych oraz korelacja odpowiedzi według RECIST z rzeczywistymi korzyściami klinicznymi w przypadku stosowania nowych metod leczenia przeciwnowotworowego, jak leczenie anty-

angiogenne czy immunoterapia [9]. Do czasu wprowadzenia zmian uwzględniających dyskutowane zagadnienia kryteria RECIST 1.1 pozostają zalecaną metodą oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych.

Konflikt interesu: nie zgłoszono

Dr n. med. Adam Płuzański

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: apluzanski@coi.pl

Otrzymano: 3 lipca 2014 r

Przyjęto do druku: 16 lipca 2014 r.

Piśmiennictwo

1. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M i wsp. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207–214.
2. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA i wsp. 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: 205–216.

3. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J i wsp. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228–247.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56. <http://www.bip.mz.gov.pl>
5. Schwartz LH, Bogaerts J, Ford R i wsp. Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1. *Eur J Cancer* 2009; 45: 261–267.
6. Bogaerts J, Ford R, Sargent D i wsp. Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria. *Eur J Cancer* 2009; 45: 248–260.
7. Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S i wsp. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *J Nucl Med* 2006; 47: 1059–1066.
8. Jain RK, Lee JJ, Ng C i wsp. Change in tumor size by RECIST correlates linearly with overall survival in phase I oncology studies. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2684–2690.
9. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S i wsp. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7412–7420.