

La Radiologia Medica - Radiol Med 107: 450-458, 2004
Edizioni Minerva Medica - Torino

La valutazione della risposta alla terapia delle lesioni neoplastiche

Massimo BELLOMI* ** - Lorenzo PREDA**

L'introduzione di uno standard di valutazione della risposta delle lesioni neoplastiche alla terapia è necessaria non solo per uniformare i protocolli clinici di ricerca, ma anche per consentire una gestione del paziente oncologico nella pratica clinica quotidiana che sia obiettiva e trasferibile a diversi centri. I criteri internazionali che definiscono come parametrare una malattia neoplastica e come decidere se essa risponde o no al trattamento erano stati introdotti per la prima volta negli anni '80 dal WHO, e sono stati recentemente aggiornati con i nuovi criteri RECIST, pubblicati nel 2000 e definiti da un ampio consenso di organizzazioni oncologiche europee e nord-americane. I nuovi criteri, soprattutto per quanto concerne la misura delle lesioni, sono sostanzialmente differenti da quelli precedentemente in uso, sono più semplici e facili da applicare, ma presentano alcune problematiche che devono essere ben conosciute dal Radiologo che le deve correggere con il buon senso e l'equilibrio nell'espressione del giudizio che deriva dalla nostra pratica. Questi problemi si riferiscono soprattutto ad alcuni tipi di lesioni (come le metastasi cistiche, ossee e linfonodali), alla modalità di misura del diametro massimo, all'impiego del mezzo di contrasto e alla frequenza dei controlli richiesti, con riflessi sulla radioprotezione e sui carichi di lavoro. È necessario comunque raccomandare al Radiologo che esamina un paziente con lesioni neoplastiche e confronta l'esame con i precedenti, di evitare espressioni approssimative, di descrivere sempre nel referto i diametri massimi delle lesioni e di completarlo con la descrizione di eventuali variazioni morfologiche e/o dell'enhancement contrastografico: il nostro referto deve consentire al clinico una valutazione completa della situazione patologica e delle modalità di evoluzione della malattia, nell'ottica di una gestione globale del paziente oncologico.

PAROLE CHIAVE: Studi clinici controllati (metodi) - Tumori (Diagnostica per Immagini) - Tumori (stadiazione) - Tumori (terapia) - Risultati terapeutici.

Introduzione

La valutazione oggettiva delle modificazioni delle lesioni neoplastiche in relazione ai trattamenti farmacologici è compito di crescente importanza per il radiologo, che si trova a dover affrontare spesso queste problematiche, anche se non opera in un ambito oncologico specialistico.

La maggior parte dei pazienti oncologici sottoposti a terapia medica viene oggi trattata nell'ambito di protocolli clinici; il monitoraggio della riduzione delle dimensioni della massa neoplastica è ampiamente utilizzato sia come guida per le decisioni terapeutiche nella pratica clinica quotidiana, sia come obiettivo primario per testare nuovi farmaci chemioterapici, sia come end-point prospettico per valutare i benefici di un determinato trattamento in specifici grup-

Evaluation of the response to therapy of neoplastic lesions

The introduction of an evaluation standard for the response to therapy of neoplastic lesions is necessary not only for the standardisation of clinical research protocols, but also to allow the objective and transferable management of the oncology patient in routine clinical practice. The international criteria that define how to evaluate a neoplastic disease and to determine its response to treatment were first introduced in the 80s by the WHO and have been recently updated with the new RECIST criteria defined by broad consensus of European and U.S. oncology organisations and published in 2000. The new criteria, especially those related to lesion measurement are substantially different from the previous criteria, they are simpler and easier to use, but present some problems that should be brought to the attention of radiologists who must adjust them with the common sense and balance of judgement resulting from our practice. These problems refer above all to certain types of lesions (such as cystic, bone and nodal metastases), to the method for measuring the maximum diameter, to the use of contrast agents and to the frequency of follow-up examinations, with consequent effects on radioprotection and workloads. In any case, the radiologist who examines a patient with neoplastic lesions and compares the examination results with previous images, should make sure the report does not contain vague language, that the maximum diameters of the lesions are always indicated and that any morphological and/or contrast enhancement changes are described: the report should enable clinicians to make a complete evaluation of the condition and of disease progression, for a global management of the oncology patient.

KEY WORDS: Clinical Trials (methods) - Neoplasm (diagnostic imaging) - Neoplasm staging - Neoplasm (therapy) - Treatment outcomes.

Introduction

The objective evaluation of changes in neoplastic lesions in response to pharmacological treatments is an increasingly important task for the radiologist, who often has to address these issues even when not working in a specialised oncology field.

Today, the majority of cancer patients receiving medical therapy are treated according to clinical protocols; monitoring the reduction in size of the neoplastic mass is widely used not only to guide everyday treatment decisions, but also as a primary goal when testing new chemotherapy drugs and, in more advanced-phase trials, as an endpoint when evaluating the benefits of a given treatment in specific groups of patients [1]. Although the study of survival in groups of

*Istituto di Scienze Radiologiche - Università degli Studi di Milano - **Divisione di Radiologia - Istituto Europeo di Oncologia - Milano
Pervenuto alla Redazione il 22.8.2003; accettato per la pubblicazione il 23.10.2003.

Indirizzo per la richiesta di estratti: Prof. M. Bellomi - Divisione di Radiologia - Istituto Europeo di Oncologia - Via Ripamonti, 435 - 20141 Milano MI - Tel. 02/57489041 - Fax 02/57489040. E-mail: massimo.bellomi@ieo.it

pi di pazienti nell'ambito di trial clinici di fase più avanzata [1]. Anche se l'analisi della sopravvivenza dei gruppi di pazienti trattati in modi diversi rappresenta il «gold standard» per la valutazione dell'efficacia di un trattamento, ottenere questo dato richiede tempi molto lunghi e casistiche molto numerose: i clinici hanno necessità di determinare rapidamente l'efficacia di un trattamento, per definire tipo e dosi della terapia. La valutazione della risposta è un dato più difficile da parametrare della semplice sopravvivenza e dipende da numerosi fattori. La Diagnostica per Immagini ricopre un ruolo centrale nel quantificare la risposta a un'ampia varietà di trattamenti chemioterapici, fisici e farmacologici: sia i Radiologi che i Clinici hanno sempre cercato di rendere obbiettiva questa valutazione, che ha la necessità di poter essere trasferita, valutata e utilizzata da diversi centri e diversi specialisti e di poter essere utilizzata per analizzare i risultati dei trattamenti su gruppi di pazienti trattati in diverse sedi. I primi tentativi di definire la risposta oggettiva all'azione di un agente anti-tumorale risalgono ai primi anni sessanta [2, 3]. L'evidenza della necessità di utilizzare un linguaggio comune nel riportare i risultati dei trattamenti in ambito oncologico emerge nella seconda metà degli anni '70. Nel 1979 la comunità scientifica internazionale, tramite la World Health Organization (WHO), introduce criteri specifici per la codificazione della risposta al trattamento oncologico [4].

I criteri WHO

La dimensione del tumore viene determinata misurando l'area del tumore, moltiplicando il diametro massimo della lesione occupante spazio per il diametro perpendicolare maggiore; quando le lesioni sono multiple, si calcola l'area totale, per somma dei prodotti dei diametri. Devono essere misurate tutte le lesioni visibili.

La risposta alla terapia viene definita completa quando ogni lesione è scomparsa (la negatività del quadro deve essere confermata da un secondo esame diagnostico eseguito entro 4 settimane), parziale quando le dimensioni sono diminuite del 50% o più. La malattia viene definita in progressione quando almeno una lesione aumenta di almeno il 25% o quando compaiono nuove lesioni.

Dalla loro introduzione, queste regole hanno creato numerosi problemi interpretativi, che si sono riflessi nella gestione dei risultati dei trials clinici. Innanzitutto i metodi utilizzati per integrare le variazioni dimensionali delle lesioni «misurabili» nella valutazione della risposta al trattamento erano differenti per i diversi gruppi di ricerca; il numero e i criteri di selezione delle lesioni da misurare e le dimensioni minime di una lesione perché questa fosse ritenuta «parametrabile» erano variabili; le definizioni di progressione o regressione di malattia erano correlate alla modificazione di una singola lesione da alcuni ricercatori, dell'intero volume tumorale (somma delle misurazioni di tutte le lesioni) da altri.

L'introduzione in campo diagnostico di nuove tecnologie (TC, RM), ha inoltre comportato una certa confusione riguardo alla metodologia di esame e al modo di integrare nella valutazione della risposta le misurazioni tridimensionali consentite da tali metodiche. Queste discrepanze erano la cau-

patients receiving different treatments constitutes the gold standard for evaluating the efficacy of a treatment, obtaining this information requires a very long time and very large patient populations. By contrast, clinicians need to rapidly determine the efficacy of a treatment in order to decide on the type of therapy and the most appropriate dosage. Response to treatment, on the other hand, is more complex to measure than simple survival and depends on numerous factors. Imaging plays a central role in quantifying the response to a wide range of treatments (chemotherapy, physical and pharmacological treatments) and both the radiologists and clinicians have always attempted to make this evaluation objective to ensure it can be transferred, used and assessed at different centres and by different specialists and employed to analyse outcomes in groups of patients treated at different sites. The first attempts to define the objective response to anti-cancer agents date back to the beginning of the 60s [2,3]. The importance of using a common language to report treatment results in oncology became evident in the second half of the 70s. In 1979, the World Health Organization (WHO) introduced specific criteria for the codification of the response to cancer treatments [4].

The WHO criteria

Tumour size is determined by measuring the tumour area, that is by multiplying the maximum diameter of the space-occupying lesion by its largest perpendicular diameter; when multiple lesions are present, the total area is calculated by summing the products of the diameters. All visible lesions should be measured.

Therapeutic response is defined as complete upon disappearance of all lesions (to be confirmed by a second diagnostic exam within 4 weeks), and partial, when lesion size decreases by 50% or more. The disease is considered to be progressive when at least one lesion increases by at least 25% or when new lesions appear.

Since their introduction, these guidelines created numerous interpretation problems affecting the handling of clinical trial results. First, the methods used to determine changes in size of "measurable" lesions in evaluating treatment response varied among research groups; the number and criteria for selecting the lesions to be measured and the minimum size for a lesion to be considered "measurable" varied; the definition of disease progression or regression depended upon the modification of a single lesion for certain researchers and on the entire tumour volume (sum of all lesion measurements) for others.

The introduction of new diagnostic technologies (CT, MRI) created some confusion with regard to examination methods and how to integrate the 3D measurements made possible by the imaging modalities in the evaluation of response. These differences were the main cause of disagreement between the measurements made by the home radiologists and the judgement of the independent review panels called upon by the pharmaceutical companies to standardise the evaluation of treatment response in clinical trials. This disagreement has been estimated to occur in up to 50% of cases, with a 40% rate of major discrepancies [5].

sa principale del disaccordo tra le misurazioni dei valutatori interni («home radiologists») e il giudizio fornito dai revisori indipendenti («independent review panels») richiesti dalla industrie farmaceutiche nel tentativo di standardizzare la valutazione della risposta al trattamento nei trials clinici. Tale disaccordo è stato quantificato addirittura nel 50% dei casi, con un 40% di discrepanze maggiori [5].

I criteri RECIST

Nel tentativo di ottenere criteri di valutazione più rigorosi, European Organization for Research and Treatment in Oncology (EORTC), National Cancer Institute of United States (NCI) e National Cancer Institute of Canada nel 1994 decisero di creare una task force che dopo alcuni anni di incontri regolari e intense discussioni ha elaborato un documento definitivo presentato alla comunità scientifica internazionale nel 1999 e pubblicato nel Journal of the National Cancer Institute nel febbraio 2000 [6].

Queste nuove linee guida, frutto dell'analisi retrospettiva di oltre 4000 pazienti raggruppati in 14 differenti trials e basate sul modello proposto da James *et al.* [7], sono state chiamate: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors da cui l'acronimo «RECIST». Mentre le linee guida WHO valutavano la risposta tumorale al trattamento tramite una misurazione bidimensionale, le nuove linee guida prevedono una valutazione unidimensionale, definita dal diametro massimo della lesione tumorale misurato sul piano assiale, considerata sufficiente a quantificare l'entità della risposta al trattamento [6]. I criteri RECIST definiscono anche numero e tipo delle lesioni: le misurazioni sono limitate alla somma dei diametri maggiori, fino a un massimo di cinque lesioni per organo e un totale di dieci lesioni rappresentative di tutti gli organi coinvolti, definite lesioni «parametro» (target) e selezionate in base alle dimensioni e alla possibilità di eseguire misurazioni accurate e riproducibili. Tale somma, eseguita prima dell'inizio del trattamento, è utilizzata come parametro oggettivo di riferimento per valutare la risposta al trattamento nei successivi controlli. Tutte le altre lesioni vengono identificate come «non parametro» (non target). La misurazione di tali lesioni non è richiesta, ma la loro presenza o assenza deve essere comunque annotata nell'esame basale e nei successivi controlli di follow-up [6].

I criteri WHO consideravano misurabili le lesioni che all'esame basale presentavano diametro massimo ≥ 20 mm. Le linee guida RECIST considerano misurabili le lesioni il cui diametro massimo è ≥ 20 mm se si utilizzano tecniche di imaging tradizionali e TC convenzionale, o ≥ 10 mm, se si impiega la TC spirale. Sono considerate non misurabili le lesioni di piccole dimensioni e le lesioni realmente non misurabili. Queste ultime sono rappresentate da: lesioni ossee, diffusione leptomenigea, ascite, versamenti pleurici e pericardici, mastite carcinomatosa, linfangite carcinomatosa cutanea e polmonare, lesioni cistiche. Anche le lesioni tumorali ubicate in aree precedentemente irradiate dovrebbero essere considerate come non misurabili [6]. Tutte le misurazioni devono essere registrate con sistema metrico decimale utilizzando righelli o calibri elettronici. In presenza di una sola lesione misurabile, la sua natura neoplastica deve essere confermata con esame cito-istologico.

The RECIST criteria

In the attempt to establish more accurate evaluation criteria, in 1994 the European Organisation for Research and Treatment in Oncology (EORTC), the US National Cancer Institute (NCI) and the National Cancer Institute of Canada decided to set up a task force which, after several years of regular meetings and intensive discussions, drafted a final document that was presented to the international scientific community in 1999 and published in the Journal of the National Cancer Institute in February 2000 [6].

*The new guidelines, the result of the retrospective analysis of more than 4000 patients grouped in fourteen trials and based on the model suggested by James *et al.* [7], were called: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, or RECIST. While the WHO guidelines evaluated response to treatment by means of a bi-dimensional measurement, the new guidelines require a uni-dimensional evaluation, defined by the maximum axial diameter of the lesion, which is considered sufficient to assess the level of response to treatment [6]. The RECIST criteria also define the type and number of lesions: measurements are limited to the sum of the longest diameters, up to a maximum of five lesions per organ and ten lesions in total, representative of all involved organs, known as target lesions, and selected on the basis of size and their suitability for accurate repeated measurements. This sum, obtained at baseline before beginning treatment, is used as an objective reference parameter to evaluate treatment response at follow-up examinations. All other lesions are non-target lesions. Measurement of these such lesions is not required, but the presence or absence of each should be recorded at baseline and noted throughout follow-up [6].*

The WHO criteria considered measurable those lesions with a maximum diameter ≥ 20 mm at baseline. The RECIST guidelines consider measurable all lesions with a maximum diameter ≥ 20 mm using conventional imaging techniques and non-spiral CT, and ≥ 10 mm using spiral CT. Small-size lesions and truly non measurable lesions are considered non measurable. Truly non measurable lesions include bone lesions, leptomenigeal disease, ascites, pleural and pericardial effusions, inflammatory breast disease, lymphangitis cutis/pulmonis, cystic lesions. Tumour lesions located in previously irradiated areas should also be regarded as non measurable [6]. All measurements should be recorded in metric notation, using electronic rulers or calipers. When a single measurable lesion is present, its neoplastic nature must be confirmed by cytology/histology.

All baseline evaluations should be performed as closely as possible to the beginning of treatment and never more than 4 weeks from the beginning. Follow-up examinations should always be performed with the same imaging method and technique. Imaging-based evaluation is preferred to evaluation by clinical examination when both methods can be used to assess response to treatment; clinical examination can only be used for cutaneous or superficial lesions (such as subcutaneous nodes or palpable lymph nodes).

Chest radiography is acceptable for measuring only pulmonary lesions that are clearly defined and completely surrounded by aerated lung (masses adhering to the mediastinum or chest wall are excluded).

Ultrasonography is not considered an acceptable meth-

TABELLA I. — Glossario.

<p>Lesione target — Lesione misurata prima dell'inizio del trattamento e utilizzata come parametro della valutazione della risposta tumorale nei successivi controlli di follow-up. Dovrebbe essere selezionata in base alle sue dimensioni e alla possibilità di eseguire misurazioni accurate.</p> <p>Lesione non target — Tutte le lesioni la cui misurazione non viene eseguita prima dell'inizio del trattamento, la cui presenza o assenza deve essere comunque annotata nel corso dello studio.</p> <p>Lesione misurabile — Lesione che può essere misurata in modo accurato almeno in una dimensione, il cui diametro massimo deve essere ≥ 20 mm se vengono utilizzate tecniche di imaging convenzionale o esame TC a strato singolo, ≥ 10 se viene utilizzato esame TC spirale.</p> <p>Lesione non misurabile — Lesioni di piccole dimensioni (< 20 mm per le tecniche convenzionali, < 10 mm per la TC spirale) o lesioni ossee, leptomeningee, ascite neoplastica, versamenti pleurici-pericardici, mastite carcinomatosa, linfangite cutanea o polmonare, lesioni cistiche, masse addominali palpabili non confermate dalle metodiche di imaging. Sono considerate non misurabili anche lesioni localizzate in aree precedentemente irradiate.</p> <p>Risposta completa (CR) — Scomparsa di tutte le lesioni target e non target e normalizzazione dei livelli dei markers tumorali.</p> <p>Risposta parziale (PR) — Riduzione della somma dei diametri massimi delle lesioni target almeno pari al 30%, considerando come valore di riferimento la somma dei diametri nell'esame basale. Persistenza di una o più lesioni non target o/e persistenza del livello dei markers tumorali al di sopra dei livelli di normalità. Deve essere confermata a distanza di un mese.</p> <p>Progressione di malattia (DP) — Incremento della somma dei diametri massimi delle lesioni target almeno pari al 20% rispetto alla somma dei diametri al nadir, comparsa di una o più lesioni non target e/o chiara progressione di lesioni non target preesistenti.</p> <p>Stabilità di malattia (SD) — Situazioni in cui la variazione della somma dei diametri massimi delle lesioni target è intermedia tra quella classificata come PR e DP. Persistenza di una o più lesioni non target o/e persistenza del livello dei markers tumorali al di sopra dei livelli di normalità.</p> <p>Nadir — Controllo in cui viene raggiunto il valore più piccolo della somma dei diametri massimi delle lesioni target dall'inizio del trattamento.</p> <p>Eligibilità — Condizione per cui un paziente può essere incluso in un protocollo di studio il cui end point primario è la valutazione oggettiva della risposta al trattamento. Deve essere presente almeno una lesione misurabile.</p> <p>Tempo alla progressione (TTP) — Misura l'intervallo tra il primo giorno di terapia e il giorno in cui viene dimostrata una progressione obiettiva.</p> <p>Durata della risposta — Misura l'intervallo tra la dimostrazione di una risposta (parziale o completa) e la dimostrazione di progressione.</p> <p>Intervallo libero da malattia — Viene generalmente utilizzato per valutare l'effetto della terapia (per lo più chirurgica) del tumore primitivo e indica l'intervallo tra l'asportazione (o la remissione completa) del tumore e la dimostrazione obiettiva di una ripresa del tumore, sia locale che metastatica.</p>
--

TABLE I.—Glossary.

<p>Target lesion — A lesion measured before the beginning of the treatment and used as a parameter for tumour response evaluation at subsequent follow-up examinations. It should be selected on the basis of size and measurability.</p> <p>Non target lesion — All lesions not measured before the beginning of the treatment, whose presence or absence should be nonetheless recorded during the study.</p> <p>Measurable lesion — A lesion that can be accurately measured at least in one dimension, whose maximum diameter must be ≥ 20 mm when using conventional imaging techniques or single slice CT, ≥ 10 mm when using spiral CT exam.</p> <p>Non measurable lesion — Small size lesions (< 20 mm for conventional techniques, < 10 mm for spiral CT) or bone lesions, leptomeningeal lesions, neoplastic ascites, pericardial/pleural effusions, mastitis carcinomatosa, cutaneous and pulmonary lymphangitis, cystic lesions, palpable abdominal masses not confirmed by imaging techniques. Lesions located in previously irradiated areas are also considered non measurable.</p> <p>Complete response (CR) — Disappearance of all target and non target lesions and normalisation of tumour marker levels.</p> <p>Partial response (PR) — At least 30% reduction of the sum of the maximum diameters, taking as a reference the sum of the diameters at baseline. Persistence of one or more non target lesions and/or persistence of the tumour marker levels above normal limits. Should be confirmed at one month.</p> <p>Disease progression (DP) — Increase of the sum of the maximum diameters of target lesions by at least 20% taking as a reference the sum of the diameters at nadir; appearance of one or more non target lesion and/or a clear progression of pre-existing non target lesions.</p> <p>Stable disease (SD) — Situations in which the variation of the sum of the maximum target lesion diameters is between PR and DP. Persistence of one or more non target lesion and/or persistence of the tumour marker levels above normal limits.</p> <p>Nadir — The follow-up examination at which the smallest value of the sum of the maximum target lesion diameters is reached from the beginning of the treatment.</p> <p>Eligibility — The condition whereby a patient can be included in a study protocol whose primary endpoint is the objective evaluation of treatment response. At least one measurable lesion must be present.</p> <p>Time to progression (TTP) — This measures the interval between the first day of therapy and the day in which an objective progression is demonstrated.</p> <p>Duration of response — This measures the interval between the demonstration of a complete or partial response and the demonstration of progression.</p> <p>Disease-free interval — This is generally used to evaluate the effect of treatment (mainly surgery) of the primary tumour and indicates the interval between removal (or complete remission) of the tumour and the objective demonstration of reappearance of the tumour, both local and metastatic.</p>
--

Le misurazioni basali devono essere eseguite il più vicino possibile all'inizio del trattamento e, comunque, mai più di 4 settimane prima dell'inizio del trattamento. I controlli successivi devono essere sempre eseguiti con la stessa meto-

od for measurement in clinical trials whose primary endpoint is objective response evaluation, probably because of its high level of operator-dependency. An exception to this are superficial lesions (palpable lymph nodes, cutaneous

dica e tecnica di imaging. La misura basata sull'imaging è sempre preferita alla valutazione clinica, quando entrambe sono applicabili per misurare la risposta al trattamento. L'esame clinico è comunque applicabile solo per lesioni della cute o per lesioni superficiali (come noduli sottocutanei o linfonodi palpabili).

La radiografia del torace è considerata metodo di misura accettabile solo per lesioni polmonari chiaramente delimitabili e completamente circondate da parenchima aerato (masse adese al mediastino o alla parete toracica sono escluse).

L'ecografia non è considerata metodo di misura accettabile nei trials clinici il cui end-point primario è rappresentato dalla valutazione oggettiva della risposta al trattamento, probabilmente perché troppo operatore-dipendente. Fanno eccezione le lesioni superficiali (linfonodi palpabili, noduli cutanei o sottocutanei, noduli tiroidei), per le quali l'indagine ecografica è considerata alternativa all'esame clinico.

TC e RM sono definite le metodiche di imaging più affidabili e riproducibili per la valutazione oggettiva della risposta al trattamento.

TC convenzionale a strato singolo e RM dovrebbero essere eseguite utilizzando scansioni contigue di spessore ≤ 10 mm, mentre per la TC spirale lo spessore dovrebbe essere non superiore a 5 mm. Tali criteri vengono applicati per lo studio di torace, addome e pelvi. Specifici protocolli di indagine sono previsti per lo studio TC o RM di neoplasie del capo-collo e per lo studio di arti e articolazioni.

Per quanto riguarda la RM gli esami dovrebbero essere sempre eseguiti utilizzando la stessa apparecchiatura o apparecchiature dotate della medesima intensità di campo, utilizzando bobine simili. Le lesioni devono essere parametrate sempre sullo stesso piano e nella medesima sequenza.

L'esame TC dovrebbe essere sempre completato con la iniezione endovenosa di mezzo di contrasto iodato, somministrato con la stessa modalità nei diversi controlli. Il diametro massimo di ciascuna lesione dovrebbe essere misurato sul piano assiale e utilizzando sempre la stessa finestra-livello.

La risposta al trattamento

Utilizzando i vecchi criteri di valutazione WHO, le misurazioni basali e quelle dopo il trattamento erano confrontate per inserire il paziente in una delle seguenti quattro categorie: risposta completa (CR), intesa come completa scomparsa del tumore, risposta parziale (PR) intesa come riduzione del prodotto dei due diametri perpendicolari $> 50\%$ rispetto ai valori basali, progressione di malattia (DP) intesa come incremento del prodotto $> 25\%$, stabilità di malattia (SD), indicante tutte le situazioni intermedie tra PR e DP.

Nel nuovo approccio RECIST la risposta parziale (PR) è intesa come riduzione della somma dei diametri delle lesioni target $> 30\%$ (corrispondente alla riduzione $> 50\%$ della somma dei prodotti dei diametri e $> 65\%$ del volume tumorale). La progressione di malattia (DP) è definita come incremento della somma dei diametri $> 20\%$, che corrisponde a un aumento di circa il 73% del volume tumorale: invece il criterio WHO di DP (incremento della somma dei prodotti del 25%) corrispondeva a un aumento del volume tumo-

and subcutaneous nodes, thyroid nodules), for which ultrasound is considered an alternative to the clinical examination.

CT and MRI are defined as the most reliable and reproducible imaging techniques providing an objective evaluation of treatment response.

Single slice conventional CT and MRI should be performed using contiguous scanning with thickness ≤ 10 mm, whereas for spiral CT slice thickness should not exceed 5 mm. These criteria are used for the study of the thorax, abdomen and pelvis. Specific CT and MRI protocols are provided for the study of neck and head tumours and for the study of the limbs and joints.

As far as MRI is concerned, examinations should always be performed using the same equipment or equipment with the same field intensity, and using similar coils. Lesions should always be measured in the same plane and in the same sequence.

The CT examination should always be completed by intravenous injection of iodinated contrast material, administered in the same way throughout follow-up. The maximum diameter of each lesion should be measured in the axial plane and always using the same window level.

Treatment response

In the old WHO evaluation criteria, baseline and post-treatment measurements were compared to assign patients to one of the following categories: complete response (CR), defined as the complete disappearance of tumour, partial response (PR), defined as a $> 50\%$ reduction of the product of the two perpendicular diameters relative to the baseline values, disease progression (DP), defined as a $> 25\%$ increase in the product, stable disease (SD), indicating all intermediate situations between PR and DP.

In the new RECIST approach, partial response (PR) is defined as a $> 30\%$ decrease in the sum of the longest diameters of target lesions (corresponding to a $> 50\%$ reduction of the sum of the products of the diameters and a $> 65\%$ reduction of tumour volume). Disease progression (DP) is defined as a $> 20\%$ increase in the sum of the longest diameters, corresponding to an increase of about 73% of tumour volume: the WHO criterion for DP (25% increase of the sum of the products), instead, corresponded to an increase of the tumour volume of about 40%. This new criterion has reduced the number of patients with progressive disease (table II). The main reason for this change is the need to minimize the contribution of smaller lesions increasing in size [8].

Frequency of the follow-up is specific to single chemotherapy protocols and is adjusted according to the type of treatment. Follow-up examinations are normally performed every two therapy cycles (6-8 weeks). Complete or partial response should be confirmed by examination after 4 weeks. Confirmation of treatment response is used to prevent any overestimation of the response rate observed. In those cases where imaging is unable to distinguish residual disease from normal tissue and determination of CR depends upon this information, confirmation by cytology or histology is required. The duration of the response to treatment is calculated from the time when the CR and PR criteria are first

TABELLA II. — Confronto tra le variazioni del diametro (criteri RECIST), del prodotto dei diametri (criteri WHO) e del volume del tumore (modificata da [6]).

	Diametro	Prodotto dei diametri	Volume tumorale
PR: riduzione superiore al	30%*	50%**	65%
DP: aumento superiore al	12%	25%**	40%
	20%*	44%	73%

*) Criteri RECIST per definire la risposta parziale (PR) o la progressione (DP) della malattia.
 **) Criteri WHO per definire la risposta parziale (PR) o la progressione (DP) della malattia.

TABLE II.—Comparison between diameter variations (RECIST criteria), diameter products (WHO criteria) and tumour volume (modified by [6]).

	Diameter	Diameter product	Tumour volume
PR: reduction higher than	30%*	50%**	65%
DP: increase higher than	12%	25%**	40%
	20%*	44%	73%

*) RECIST criteria to define partial response (PR) or progression (DP) of the disease.
 **) WHO criteria to define partial response (PR) or progression (DP) of the disease.

rale di circa il 40%. La definizione di questo nuovo criterio riduce il numero dei pazienti che vengono classificati in progressione (Tabella II). La principale motivazione di tale cambiamento risiede nella necessità di minimizzare il contributo dell'incremento dimensionale delle lesioni più piccole [8].

La frequenza dei controlli è specifica dei singoli protocolli di chemioterapia e adattata al tipo di trattamento. Normalmente i controlli di follow-up vengono eseguiti ogni due cicli di terapia (6-8 settimane). La risposta completa o parziale deve essere confermata da un'indagine eseguita a distanza di 4 settimane. La conferma della risposta al trattamento serve ad evitare la sovrastima del tasso di risposta osservato. Nei casi in cui è difficoltoso distinguere, sulla scorta dell'imaging, la presenza di residuo di malattia da tessuto normale, se la determinazione di CR dipende da tale valutazione, è necessario un approfondimento citologico o istologico. La durata della risposta al trattamento è calcolata dal momento in cui i criteri di CR o PR sono raggiunti per la prima volta, al momento del primo controllo che dimostra oggettivamente la presenza di recidiva o DP. Quest'ultima viene sempre calcolata in riferimento alle dimensioni più piccole raggiunte dal tumore durante il trattamento («nadir») (fig. 1). Nei trials clinici di fase II è fortemente raccomandato che tutte le valutazioni siano sottoposte a revisione da parte di esperti indipendenti, dopo il termine dello studio.

Discussione

I criteri RECIST sono stati definiti da una task force qualificata e di grande rilievo scientifico, rappresentano senza dubbio una semplificazione dei criteri precedenti e sembrano applicabili in modo più universale e riproducibile, ma il Radiologo, nella pratica quotidiana, incontra molti problemi interpretativi nella loro applicazione. I criteri e i protocolli di Diagnostica per Immagini devono soddisfare le richieste dei trials clinici di ricerca e devono riflettere le realtà cliniche, in modo da poter guidare il clinico nella scelta e nel monitoraggio della terapia in ciascun paziente, nella pratica di routine. Va sempre tenuto presente che la valutazione della risposta, in questo caso, non richiede solo una stima delle dimensioni del tumore (se non una misura molto precisa), ma necessita una approfondita conoscenza delle com-

achieved, at the first follow-up examination that objectively demonstrates the presence of recurrence or progression. Progression is always calculated with reference to the smallest size reached by the tumour during treatment (the so-called "nadir") (fig. 1). In phase II clinical trials it is highly recommended that all evaluations be reviewed by independent experts after the end of the study.

Discussion

The RECIST criteria established by a highly qualified task force no doubt represent a simplification of the previous criteria and seem to be more widely applicable and reproducible. In everyday practice, however, radiologists are faced with several interpretation problems when attempting to apply these criteria. In order for imaging protocols and criteria to guide the clinician in selecting and monitoring each patient's treatment, they should both meet the requirements of clinical trials and reflect the clinical situation. It should always be kept in mind that response evaluation, in this case, requires not only an estimation of tumour size (if not a very precise measurement), but also a thorough knowledge of the complications of cancer treatments, whose morphology may interfere with image interpretation, and of the appearance of disease recurrence and metastases, which must be accurately looked for and promptly recognised.

More specifically, in terms of radiological criteria the RECIST criteria present several defects that must be well known to the radiologist who can (and should) correct using the common sense and balanced judgement deriving from our practice.

Cystic lesions are defined as non measurable, but many lesions may have a central cystic or necrotic component that can significantly change during the therapy. Furthermore, some hepatic metastases may appear as cystic lesions: for example, hepatic metastases from stromal tumours (GIST), ovarian cancer or non-seminomatous germ cell tumours. Therefore, the definition of "cystic tumours" is probably too vague and those lesions with a prevalently necrotic component which increases during treatment should be considered in evaluating response.

The RECIST criteria are based on the old notion that "what matters is size": they completely ignore the morpho-

plicanze delle terapie oncologiche, i cui aspetti morfologici possono interferire con l'interpretazione delle immagini, e degli aspetti delle recidive di malattia e delle metastasi, che devono essere accuratamente ricercati e prontamente riconosciuti.

Nell'analisi specifica dei criteri radiologici, i criteri RECIST presentano alcuni difetti che devono essere ben conosciuti dal Radiologo e possono (e devono) essere corretti con buon senso ed equilibrio nell'espressione del giudizio che deriva dalla nostra pratica.

Le lesioni cistiche vengono definite non parametrabili, ma molte lesioni possono avere una componente cistica o necrotica centrale, che può modificarsi in modo significativo durante la terapia. Inoltre alcune metastasi epatiche possono presentarsi come lesioni cistiche: per esempio quelle da tumori stromali (GIST), da carcinoma ovarico o da tumori germinali non-seminomi. Perciò la definizione «tumori cistici» è probabilmente troppo indiscriminata e quelle lesioni prevalentemente necrotiche, la cui componente necrotica aumenta in corso di trattamento, andrebbero considerate nel valutare la risposta.

I criteri RECIST perpetuano il vecchio concetto che può essere espresso con la frase «quello che conta sono le dimensioni»: ignorano completamente le modificazioni morfologiche che si possono verificare nel contesto di una lesione neoplastica, come la comparsa di calcificazioni, emorragie o necrosi: anche se non è dimostrato che queste alterazioni possano rivestire un significato prognostico, dovrebbero essere sempre descritte in un'ottica di valutazione più ampia e completa della risposta dei tumori al trattamento.

Le metastasi ossee sono definite «non misurabili» secondo i criteri RECIST, ma l'efficacia della RM nella valutazione dimensionale delle lesioni ossee è stata dimostrata [9] ed è ampiamente utilizzata nella pratica clinica, quando la valutazione dell'efficacia di un trattamento diventa importante nella gestione globale del paziente, soprattutto nell'intenzione di ottimizzare la qualità di vita, messa particolarmente in pericolo dalle lesioni ossee.

L'uso del solo diametro massimo è limitante nella valutazione dei linfonodi, per i quali è dimostrata la validità della misurazione del diametro minore (o dell'indice di rotondità), sia per la diagnosi di metastasi che per la valutazione della risposta [10]. Inoltre è ipotizzabile che un linfonodo metastatico, in remissione completa dopo terapia, ritorni alle sue dimensioni normali, che non sono però note e non possono perciò essere definite. Questa evoluzione non soddisfa dunque il criterio di «scomparsa» della lesione, definito necessario per definire la remissione completa di malattia.

La misura del diametro assiale massimo è definita come criterio solo per le immagini TC, mentre il termine «assiale» non viene menzionato nei parametri relativi ad immagini ecografiche o di RM. Ciò crea confusione e discrepanze, specialmente nei casi, sempre più frequenti, in cui si integrano più modalità per valutare lo stato di malattia. Inoltre, la misura solo assiale è limitativa per l'imaging con TC multidetettore, che consente misure multiplanari e tridimensionali, spesso fornite in automatico da software dedicati, che offrono una obiettività e riproducibilità delle osservazioni anche tra diversi operatori [11]. La maggior parte dei tumori cresce in modo irregolare (e regredisce allo stesso modo)

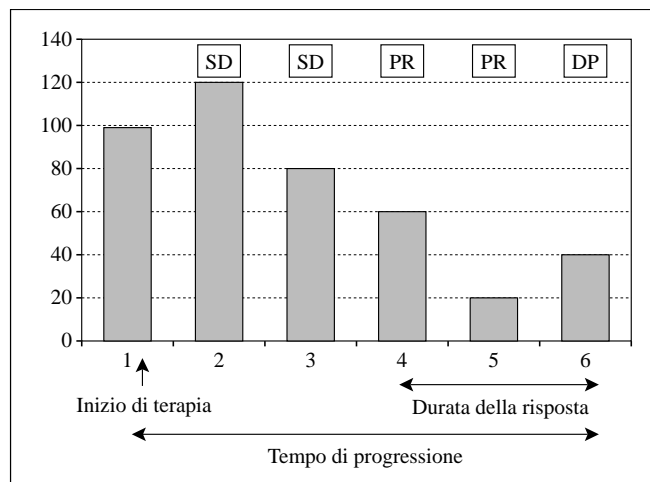


Fig. 1. — Valutazione della risposta secondo i criteri RECIST. La malattia viene considerata stabile (SD) quando il diametro del tumore (rappresentato sull'asse delle ordinate) aumenta o diminuisce meno del 30% rispetto ai valori basali, anche se la variazione tra il secondo e il terzo esame è del 40%. La risposta è parziale quando il diametro si riduce di più del 30% (e raggiunge, con una riduzione dell'80%, il Nadir); in progressione quando aumenta di più del 20% rispetto al Nadir.

Response evaluation according to the RECIST criteria. The disease is considered stable (SD) when tumour diameter (represented on the y axis) increases or decreases by less than 30% relative to baseline, even if variation between the second and third examination is 40%. The response is considered partial when the diameter shrinks by more than 30% (and reaches the Nadir with a reduction of 80%); in progression when it increases by more than 20% with reference to the Nadir.

logical changes that can occur within neoplastic lesions, such as calcification, haemorrhage or necrosis. Although there is no demonstration that such alterations can have prognostic significance, they should always be reported so as to provide a broader and complete evaluation of tumour response to treatment.

Bone metastases are defined as "non measurable", but the efficacy of MRI in evaluating the size of bone lesions has been demonstrated [9] and is widely used in clinical practice when the evaluation of treatment efficacy is important for overall patient management, especially with the aim of improving quality of life which is particularly undermined by bone lesions.

The use of the maximum diameter alone limits the evaluation of lymph nodes, as measurement of the shortest diameter (or the roundness index) has proved valuable for both detecting metastasis and evaluating response [10]. Furthermore, it can be hypothesized that a metastatic lymph node in complete remission after therapy will return to its normal dimensions, which however are not known and cannot therefore be defined. This evolution does not fulfil the criterion of lesion "disappearance" necessary for establishing complete remission of disease.

Measurement of the maximum axial diameter is used as a criterion only for CT images, whereas no mention is made of the term "axial" in the ultrasound or MRI parameters. This creates confusion and discrepancies especially in those increasingly frequent cases where evaluation of disease is carried out with different modalities. Furthermore, meas-

e la valutazione del solo diametro assiale, che è stato scelto come surrogato del volume a scopo semplificativo, può non essere rappresentativa della sua reale crescita. Alcune lesioni, come quelle «a placca» della pleura o l'ispessimento parietale della vescica, mostrano la loro regressione nella riduzione di spessore, e non del diametro massimo: questo, teoricamente, non può essere valutato.

In TC e RM viene definita misurabile ogni lesione con un diametro doppio della collimazione, ma il limite viene posto in 10 mm per la TC spirale eseguita con scansioni di 5 mm. Questo crea degli ovvi problemi: una lesione che passa da 12 mm a 9 mm diventa «non misurabile» e sarebbe dunque da considerare in Remissione Completa, mentre in pratica non soddisfa neppure i requisiti della Risposta Parziale. Questo caso si può verificare con facilità nel follow-up di metastasi polmonari. Con un apparecchio TC a 16 detettori è oggi possibile parametrare lesioni di 1,2 mm di diametro, documentate con scansioni di 0,6 mm e valutare, con i software dedicati installati sulle stazioni di lavoro, le variazioni dimensionali in modo estremamente preciso.

La somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto nell'acquisizione di immagini TC addominali è definito essenziale, ma non viene menzionata la possibilità di misurare lesioni nelle diverse fasi di enhancement, ed esistono così differenze interpretative a seconda che si consideri la fase arteriosa o quella portale; senza considerare che alcune lesioni, come le metastasi epatiche da carcinoma, sono spesso misurate con più accuratezza sulle immagini senza mezzo di contrasto. Molte metastasi epatiche sono caratterizzate dall'anello iperdenso periferico, particolarmente evidente in fase portale: non è chiaro se questo anello debba far parte della misura del diametro o no; comunque le sue variazioni di presenza, spessore o intensità (che possono riflettere una risposta alla terapia) non entrano a fare parte della valutazione secondo i criteri RECIST.

La frequenza degli esami di monitoraggio o conferma della risposta, viene stabilita senza tenere conto di alcun criterio protezionistico, neppure in considerazione dell'età del paziente. La riduzione degli intervalli di tempo tra gli esami di valutazione dipende in parte dall'importanza sempre maggiore che viene attribuita al parametro «Tempo alla progressione (TTP)». Esso viene utilizzato come end-point secondario nella valutazione di efficacia di nuovi farmaci, nel tentativo di ridurre i tempi richiesti dalle analisi di sopravvivenza. Anche l'estensione dell'esame andrebbe limitata, specialmente nei casi, come i linfomi, in cui si richiedono TC «total body» anche per monitorare lesioni limitate ad uno o due distretti corporei.

Il Radiologo, in pratica, dovrebbe sempre descrivere nel referto (e possibilmente documentare) i parametri di misura del diametro assiale massimo, come richiesto dai criteri RECIST, evitando affermazioni non oggettivabili riguardo alle modificazioni dimensionali delle lesioni occupanti spazio, ma deve anche descrivere le variazioni morfologiche e/o dell'enhancement contrastografico, che, anche se non codificate, possono consentire al clinico una valutazione più completa della situazione patologica, nell'ottica di una gestione globale del paziente, non limitata alla mera analisi numerica di una lesione.

urement of the axial diameter alone fails to reflect the capabilities of multidetector CT imaging, which allows for multiplanar and three-dimensional measurements, often automatically supplied by dedicated software, guaranteeing objectivity and reproducibility of observation even among different operators [11]. The majority of tumours grow (and regress) in an irregular fashion and evaluation of the axial diameter alone, a surrogate for volume chosen for simplification purposes, may not be representative of the real growth of the tumour. Some lesions, such as pleural plaque lesions or bladder wall thickening, show regression through reduced thickness rather than reduced maximum diameter, and this, in theory, cannot be evaluated.

In CT and MRI, each lesion is defined as measurable if its diameter is twice the size of collimation, but the threshold is set at 10 mm for spiral CT performed with 5 mm scans. This creates obvious problems: a lesion that shrinks from 12 mm to 9 mm becomes "non measurable" and should be regarded as a case of Complete Regression, whereas in practice it does not even fulfil the requirements for Partial Response. This situation can easily occur in the follow-up of lung metastases. Today, 16 detector-row CT scanners are able to detect and document lesions measuring 1.2 mm in diameter by using 0.6 mm scans and provide precise evaluation of any change in size by using dedicated software.

The intravenous injection of a contrast agent in abdominal CT imaging is defined as essential, but no mention is made of the possibility of measuring lesions in the different enhancement phases. This gives rise to interpretation differences depending on whether the arterial or portal phase is considered; in addition, some lesions, such as carcinoid hepatic metastases, are often more accurately measured on unenhanced images. Many hepatic metastases are characterized by a hyperdense peripheral rim, which is particularly evident in the portal phase. It is unclear whether this rim should be included or not when measuring the lesion diameter, and in any case the presence, thickness or intensity of the rim (which can reflect treatment response) are not mentioned in the RECIST criteria.

Frequency of the examinations to monitor or confirm response does not take into account radiation protection criteria or the patient's age. Reduction of the time interval between assessments partly depends on the growing importance of the Time to Progression parameter (TTP). TTP is used as a secondary endpoint in evaluating the efficacy of new drugs in an attempt to reduce the time required by survival analyses. The extension of the exam should also be limited, especially in those cases, such as lymphomas, for which total body CT scans are requested also to monitor lesions confined to one or two body regions.

In practice, radiologists should always report (and possibly document) the maximum axial diameter as required by the RECIST criteria, and avoid statements not backed by evidence regarding changes in size of space-occupying lesions; they should also, however, describe any changes in morphology and/or contrast enhancement which, even if not required, may allow for a more complete evaluation of disease and provide data for the overall management of the patient, not limited to a mere numeric analysis of a lesion.

Bibliografia/References

- 1) Padhani AR, Husband JE: Are current tumour response criteria relevant for the 21st century? *Br J Radiol* 73: 1031-1033, 2000.
- 2) Zubrod CG, Schneiderman SM, Frei E III *et al*: Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and thio phosphamide. *J Chronic Dis* 11: 7-33, 1960.
- 3) Gehan E, Schneidermann M: Historical and methodological developments in clinical trials at the National Cancer Institute. *Stat Med* 9: 871-880, 1990.
- 4) WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva (Switzerland): World Health Organization Offset Publication No. 48, 1979.
- 5) Thiesse P, Ollivier L, Di Stefano-Louineau D *et al*: Response rate accuracy in oncology trials: reasons for interobserver variability. *J Clin Oncol* 15: 3507-3514, 1997.
- 6) Therasse P, Arbuk SG, Eisenhauer E *et al*: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 92: 205-216, 2000.
- 7) James K, Eisenhauer E, Christian M *et al*: Measuring response in solid tumors: unidimensional *versus* bidimensional measurement. *J Natl Cancer Inst* 91: 523-528, 1999.
- 8) Lavin PT, Flowerdew G: Studies in variation associated with the measurement of solid tumors. *Cancer* 46: 1286-90, 1980.
- 9) Ciray I, Lindman H, Astrom G *et al*: Early response of breast cancer bone metastases to chemotherapy evaluated with MR imaging. *Acta Radiol* 42: 198-206, 2001.
- 10) Vassallo P, Wernecke K, Ross N *et al*: Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution US. *Radiology*, 183: 215-220, 1992.
- 11) Sorensen AG, Patel S, Harmath C *et al*: Comparison of diameter and perimeter methods for tumor volume calculation. *J Clin Oncol* 19: 551-557, 2001.

Prof. M. Bellomi
Divisione di Radiologia
Istituto Europeo di Oncologia
Via Ripamonti, 435
20141 Milano MI
Tel. 02/57489041
Fax 02/57489050
E-mail: massimo.bellomi@ieo.it