



# ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS DIRIGIDAS AL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER TRATADOS CON NUEVAS TERAPIAS MOLECULARES

## DIAGNOSTIC STRATEGIES AIMED TO MONITOR CANCER PATIENTS TREATED WITH NEW MOLECULAR THERAPIES

Juan Camilo Camacho Vásquez<sup>1</sup>

Javier Romero Enciso<sup>2</sup>

### RESUMEN

La evaluación objetiva de la respuesta a la terapia anticáncer es muy importante. La estandarización y la utilización de un lenguaje común es fundamental para poder comparar las terapias en diferentes escenarios. Se puede afirmar que existía una relación directa entre tamaño tumoral y la respuesta, axioma derivado de los criterios de la OMS desde 1979. Debido a las limitaciones de estos criterios, los criterios RECIST fueron creados en el 2000; ahora se reconoce que las imágenes diagnósticas son el pilar en el seguimiento de los pacientes con cáncer. Sin embargo, con la aparición de nuevas tecnologías ha llevado a nuevos criterios, como los RECIST 1.1 y los PERCIST, una vez se reconoció la deficiencia de aquellos creados en el 2000. Mientras tanto, se han diseñado nuevas terapias anticáncer con mecanismos de acción molecular, lo cual ha demostrado que la evaluación anatómica no es actualmente el único parámetro y se debe correlacionar con técnicas de perfusión y de función, como Doppler, resonancia magnética o TAC y la inclusión de nuevos criterios de seguimiento por PET (PERCIST). El principal objetivo de este artículo de revisión es reconocer de manera suficiente los estándares actuales en términos de criterios RECIST, su aplicación práctica, las limitaciones actuales y cómo los radiólogos oncólogos están progresando en la evaluación de los tumores según su comportamiento biológico y la terapia que el paciente esté recibiendo.

### SUMMARY

It is very important to have an objective evaluation of the response to cancer therapy. The standardization and use of a common language is essential in order to make a comparison of different therapies in different settings. It can be said that there was a direct relationship between tumor size and tumor response, comment derived from the WHO criteria, since 1979. Due to the limitations of these criteria, the RECIST criteria were created in 2000, where it is recognized that diagnostic images are the key point when monitoring cancer patients. However, with the emergence of new technologies, RECIST has evolved into new criteria such as RECIST 1.1 and PERCIST, once the limitations of the criteria created in 2000 were recognized. Meanwhile, new anti-cancer therapies are designed with mechanisms of action at the molecular level, which has shown that the current anatomical evaluation is not the only parameter and must be correlated with functional and perfusion techniques, such as Doppler, Magnetic Resonance or CT and the inclusion of new following criteria by PET

### PALABRAS CLAVE (DeCS)

Imágenes diagnósticas  
Angiogénesis  
Neoplasia residual  
Metástasis de la neoplasia  
Quimioterapia

### KEY WORDS (MeSH)

Diagnostic imaging  
Angiogenesis  
Neoplasm, residual  
Neoplasm metastasis  
Drug therapy

<sup>1</sup>Médico residente de cuarto año de Radiología e Imágenes Diagnósticas, Fundación Santa Fe de Bogotá, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup>Médico radiólogo, Master en Epidemiología Clínica. Jefe de la sección de Imágenes de la mujer, del Departamento de Imágenes diagnósticas del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Profesor de las facultades de medicina de las universidades El Bosque, Nacional de Colombia y de los Andes. Bogotá, Colombia

(PERCIST). The main objective of this review article is to recognize the current standards in terms of RECIST criteria, RECIST practical implementation, and current limitations in a sufficient manner, so that the reader can recognize how radiologists are progressing in the evaluation of tumors according to their biological behavior and the specific therapy being received by the patient

## Introducción

Criterios de respuesta imaginológicos consistentes, altamente reproducibles y objetivos se han desarrollado a través de la historia reciente de la oncología y responden a la necesidad de tener un lenguaje universal para evaluar múltiples terapias en el escenario actual, en el cual cada vez se desarrollan nuevos medicamentos en la lucha contra el cáncer. Esta afirmación tiene mayor validez cuando se trata de comparar tratamientos nuevos con las terapias que se vienen usando para cada tipo de cáncer. Aún más importante: la estandarización de criterios es fundamental cuando dos terapias se administran simultáneamente y se requiere aislar el efecto de cada uno de los tratamientos. Por esta razón, a pesar del tiempo que se invierte en crear nuevos medicamentos, se requiere un sistema universal con el cual seguir a los pacientes de manera objetiva (1,2).

La evaluación radiológica del cáncer y su respuesta al tratamiento se ha desarrollado de manera intensa durante los últimos 25 años. Inicialmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1979, introdujo criterios de respuesta sin tener en cuenta protocolos de imagen específicos (3). Este fue el punto de partida para que posteriormente se propusieran múltiples modificaciones las cuales llevaron al caos y la anarquía en la radiología (4).

Para evitar dichas confusiones, especialmente para permitir que los criterios fueran universales, en el 2000 nacieron los criterios de evaluación de respuesta para tumores sólidos (RECIST, por su siglas en inglés: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), por mandato de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (5), el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos y el Instituto Nacional de Cáncer de Canadá.

Estos criterios, conocidos ampliamente como RECIST, son muy útiles, porque lograron su principal objetivo: estandarizar y procurar que el mundo oncológico y radiológico hablaran el mismo lenguaje. Hoy en día es innegable que las imágenes diagnósticas son la clave en los pacientes que se están sometiendo a tratamientos para el cáncer. Sin embargo, es claro que a medida que la tecnología ha evolucionado y las imágenes diagnósticas tienen la tendencia a ser menos anatómicas y más funcionales, se debe reconocer que los criterios RECIST empiezan a presentar fallas y su aplicación práctica se hace cada vez más difícil.

El principal objetivo del presente artículo de revisión es reconocer de manera suficiente los estándares actuales en términos de criterios RECIST, su aplicación práctica, las limitaciones actuales y cómo los radiólogos oncólogos están progresando en la evaluación de los tumores de acuerdo con su comportamiento biológico y la terapia que el paciente esté recibiendo.

## Evolución 1: de los criterios de la OMS a RECIST

En 1979, la OMS propuso criterios universales estandarizados para el seguimiento de tumores sólidos, de manera que se lograra universalizar el reporte, de acuerdo con la respuesta al tratamiento y la recurrencia e intervalo libre de enfermedad; así como graduar la toxicidad subaguda y aguda que se presenta secundaria al tratamiento médico (3).

Los criterios de la OMS se basaban en los diámetros bidimensionales de las masas tumorales, debido a que no era posible realizar una volumetría tumoral con la tecnología disponible. Así mismo, se partió de que los tumores eran esféricos, situación que no necesariamente reflejaba la presentación tumoral (6,7). De esta manera, se logró que las diferentes sociedades oncológicas aceptaran estos criterios como universales, pero a la vez se reconocieron grandes problemas:

1. No se mencionó el mínimo tamaño que debían presentar las lesiones tumorales para ser incluidas.
2. No se hacía claridad frente a qué hacer cuando un paciente presentaba múltiples lesiones.
3. No se consideraba el tipo de imagen de seguimiento que se debía practicar.
4. La progresión de la enfermedad, inicialmente definida como un incremento en el 25% del producto de los diámetros de la masa, algunos grupos la refirieron como un incremento en la suma de todas las lesiones visualizadas, y para algunos otros, como el aumento de alguna de las lesiones (4).
5. Los errores de medición. Además de que medir ambos diámetros, no siempre es reproducible; podrían condicionar el tratamiento de los pacientes a ser más agresivos sin realmente necesitarlo, especialmente en lesiones pequeñas.
6. Potencialmente al tener en cuenta los dos diámetros de las masas, se tiende a sobrestimar el tamaño tumoral (8).

Si se tienen en cuenta las serias limitaciones mencionadas, las diferentes organizaciones contra el cáncer del mundo, en cabeza de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer, el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos y otros como el de Canadá, para el 2000 resolvieron crear unos nuevos criterios de seguimiento, llamados RECIST, cuyo objetivos eran los siguientes (5):

1. Unificar las múltiples versiones acerca de los criterios de la OMS, de manera que se pudieran comparar los estudios clínicos.
2. Categorizar a los pacientes, en cuanto a respuesta, de manera que se tomaran decisiones terapéuticas en favor de ellos: respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y progresión de enfermedad.
3. Mantener el criterio de enfermedad estable, de manera que los estudios practicados con la metodología de la OMS permanecieran válidos y pudieran compararse con estos nuevos criterios.
4. Ser más agresivos en cuanto al concepto de progresión de enfermedad, para permitir la toma de decisiones tempranamente.

Las diferencias más importantes entre los criterios de la OMS y los RECIST son las siguientes:

1. Se adopta la medición unidimensional, es decir, el diámetro mayor de la lesión. Ello permite medir más lesiones sin que se vuelva un trabajo tedioso.

**Tabla 1. Principales diferencias entre los criterios de seguimiento establecidos por la OMS y los criterios RECIST introducidos en el 2000**

Criterio	OMS	RECIST
Modalidad de imagen	No estipulada	TAC, RM y radiografía de tórax
Lesión medible	Lesión que puede medirse en diámetro bidimensional sin tener en cuenta el tamaño mínimo	Lesión medible en el diámetro mayor, más de 20 mm en tomógrafo helicoidal o en radiografía de tórax y más de 10 mm en el tomógrafo multidetector
Método de medición	Producto de los diámetros bidimensionales	Diámetro mayor en el plano axial
Evaluación de respuesta por lesiones	No estipula número de lesiones	Cinco lesiones por órgano, diez lesiones en total
Respuesta parcial	Disminución mayor a un 50 % en las lesiones blanco, sin un incremento mayor al 25 % de ninguna lesión	Disminución de un 30 % de la suma de los diámetros mayores de las lesiones blanco respecto a examen de base
Progresión de enfermedad	Incremento en el 25 % de una de las lesiones blanco, visualización de nuevas lesiones	Incremento de un 20 % en la suma de los diámetros mayores teniendo como referencia el menor diámetro obtenido durante los estudios de seguimiento o visualización de nuevas lesiones

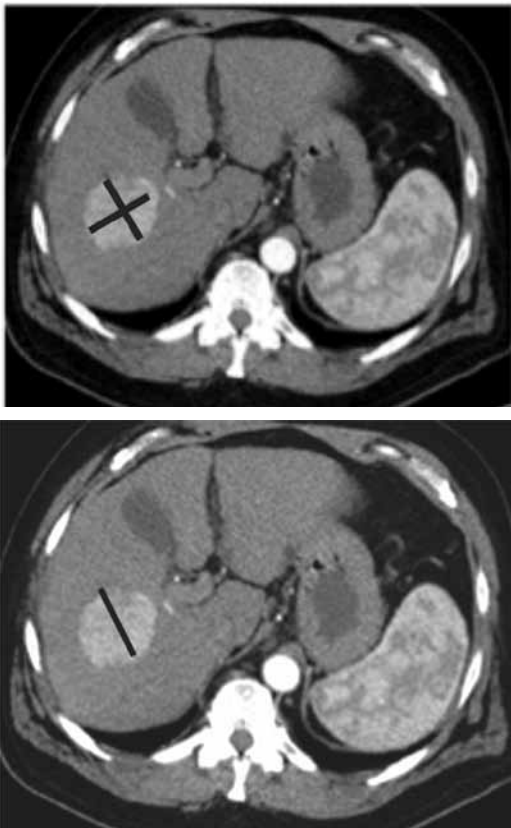


Figura 1. OMS vs. Recist: la clave es la medición de los diámetros.

2. Se estipula qué imágenes diagnósticas se pueden utilizar para el seguimiento.
3. Se selecciona qué tumores pueden seleccionarse para encasillarse en alguna de las categorías propuestas, de acuerdo con los criterios.
4. Se debe únicamente evaluar un número específico de lesiones, no todas las lesiones.
5. Se redefine el punto de corte para la progresión de enfermedad, el cual se hace menor.

Uno de los cambios que introdujo RECIST fue que el concepto *progresión de enfermedad* alude a un incremento en el 20 % de la suma de los diámetros mayores de las lesiones índice (tabla 1 y figura 1). De acuerdo con los antiguos criterios de la OMS, un incremento mayor al 25 % se consideraba progresión. Es importante reconocer que el aumento en uno de los diámetros corresponde a un incremento del 73 % en el volumen esférico; mientras que un aumento en el producto de los dos diámetros, a uno del 40 % en el volumen esférico del tumor (6).

Adicionalmente, en vez de solo considerar una lesión, en los RECIST se considera la suma de los diámetros mayores de varias lesiones (el cual es limitado), lo que permite una verdadera evaluación de la masa tumoral. A pesar de las diferencias, múltiples estudios han mostrado buena concordancia entre los criterios de la OMS y los RECIST (5,6,9,10). Sin embargo, una de las críticas más fuertes a los RECIST es que se ha demostrado que se requiere más tiempo para determinar progresión y se necesita de mayor incremento de las lesiones para detectar progresión (4,11,12).

## Evolución 2: de RECIST a RECIST 1.1

Desde el 2000, comenzaron a escucharse múltiples preocupaciones desde todas partes del mundo y desde múltiples especialidades médicas (5,13). Los radiólogos, al igual que los oncólogos clínicos, tenían varios dilemas:

1. ¿Es necesario tener en cuenta diez lesiones diana?
2. ¿Se necesita realmente la confirmación histológica de las lesiones para catalogarlas como tumorales?
3. Múltiples estudios clínicos buscan establecer parámetros de progresión de enfermedad, pero ¿cómo establecer este criterio si la enfermedad es no medible, como lo es un derrame pleural o la enfermedad metastásica ósea?
4. ¿Cómo realizar el abordaje de los ganglios linfáticos si realmente no se tiene un parámetro claro de malignidad? ¿Se tiene en cuenta la arquitectura? ¿El tamaño? ¿El diámetro mayor o el menor?
5. ¿Qué hacer con las nuevas técnicas de imágenes moleculares y funcionales? ¿Se debe incluir la tomografía por emisión de positrones? ¿El examen Doppler?

Muchas de estas preguntas continuarán sin respuesta; sin embargo, un nuevo consenso del 2009 buscó solucionar estos inconvenientes y se redefinieron conceptos. Nació así lo que hoy conocemos como RECIST 1.1.

### ¿Qué no cambió en RECIST 1.1?

Múltiples conceptos adoptados por los RECIST en el 2000 permanecieron igual: persiste como medida principal el diámetro

unidireccional, al calcular el volumen y la carga tumoral de acuerdo con la suma de los diámetros mayores de las lesiones seleccionadas.

Las categorías de respuesta permanecieron estables y de nuevo se definió una respuesta completa, una respuesta parcial (entendida como un decremento en el 30% de la suma de los diámetros de las lesiones índice), una enfermedad estable y la progresión de enfermedad (entendida como un incremento en un 20% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones).

### ¿Qué cambió en RECIST 1.1?

El primer concepto clave en el cual se adoptaron cambios fue en la medición de la carga tumoral o en el volumen tumoral:

- Se estableció el mínimo diámetro de lesiones que pueden medirse objetivamente y que no corresponde a ganglios linfáticos.
- Solo se tiene en cuenta un máximo de cinco lesiones y máximo dos por órgano.

La evaluación correcta de los ganglios linfáticos se consideró otra victoria por parte del mundo oncológico y se definieron de la siguiente forma:

- Medir siempre el eje menor.
- Se considera una lesión blanco si tiene más de 15 mm de diámetro menor.
- Se considera sospechosa una lesión si se encuentra entre 10 y 15 mm; sin embargo, esta no se considera una lesión blanco.
- Ganglios normales son todos aquellos que tengan diámetro de menos de 10 mm.
- Este diámetro menor hace parte de la suma de las lesiones blanco y, por lo tanto, es criterio para determinar progresión de enfermedad. Esto implica que lesiones menores a 10 mm se consideran enfermedad no medible, así en el pasado hayan sido masas de mayor tamaño.

También hubo un esfuerzo importante para redefinir el concepto de progresión de enfermedad (14). Un problema fundamental en esta revisión fue considerar solo el porcentaje de variabilidad (20% en la suma del diámetro mayor) como único criterio de seguimiento, dado que muchas veces variaciones en 3 mm representaban progresión de enfermedad. Actualmente se contempla, además del criterio porcentual, un incremento mínimo de 5 mm en la lesión blanco para determinar cambios significativos (15,16).

Igualmente, se amplió el concepto de progresión de enfermedad introduciendo la expresión *progresión inequívoca*, la cual aplica para la enfermedad que no es medible (derrame pleural, por ejemplo) y significa que debe haber un incremento visual inequívoco de la enfermedad (por ejemplo, derrame pleural que solo afecta el tercio inferior de un hemitórax, y ahora, todo el hemitórax) (17).

Otro debate resuelto fue la discusión acerca de la confirmación histológica de las lesiones que se observen. Esto solo se requiere en caso de que el desenlace primario sea la respuesta completa (18). Si todavía no se cumple con el criterio de respuesta completa, no se necesita confirmación histológica (19).

Finalmente, un concepto que claramente introdujeron los RECIST 1.1 fue el de la *interpretación de nuevas lesiones*. La lesión nueva es aquella que no puede atribuirse a diferencia en técnicas de adquisición de las imágenes, y que si de alguna manera representan dudas, se debe repetir el estudio. En este punto, se hace hincapié en usar la tomografía

por emisión de positrones (PET) (20) en la evaluación de estas lesiones de potencial maligno dudoso, y en darles, por primera vez, importancia a las imágenes funcionales. A continuación se exponen las diferencias significativas entre la versión RECIST publicada en el 2000 y la versión actual (tabla 2).

**Tabla 2. Principales diferencias entre los criterios de seguimiento establecidos en el 2000 (RECIST) y los criterios RECIST 1.1 introducidos en el 2009**

Criterio	RECIST	RECIST 1.1
Medición de carga tumoral	10 lesiones, 5 por órgano	5 lesiones, máximo 2 por órgano
Ganglios linfáticos	Medición del diámetro mayor No se mencionan aquellos de diámetro normal	Medición de eje corto Define tamaño normal (menor a 10 mm)
Definición de progresión	Incremento de un 20% en la suma de los diámetros mayores teniendo como referencia el menor diámetro obtenido durante los estudios de seguimiento o visualización de nuevas lesiones	Incremento de un 20% en la suma de los diámetros mayores, teniendo como referencia el menor diámetro obtenido durante los estudios de seguimiento o visualización de nuevas lesiones Incremento absoluto en el tamaño de la lesión mayor a 5 mm
Progresión de enfermedad no medible	Debe ser inequívoca	Se define la progresión inequívoca y de lesiones que inicialmente son no medibles, pero que se pueden categorizar (p. ej., enfermedad ósea, derrame pleural)
Confirmación histológica de lesiones	Requerida	Requerida solo cuando el desenlace es respuesta completa
Nuevas lesiones por técnicas de imagen funcional	No se incluyen	Incluye la interpretación de lesiones cuando se visualizan con otras técnicas de imagen (PET)

### Definiciones prácticas en RECIST 1.1 (21)

#### Mediciones de carga tumoral de base

Los tumores y los ganglios linfáticos se deben categorizar como enfermedad medible o no medible de acuerdo con lo siguiente:

#### Medible:

- Una lesión que pueda ser objetivamente medible en su diámetro mayor, con un tamaño mínimo de 10 mm, si el tamaño del corte en escanografía no es mayor a 5 mm; 10 mm en el examen clínico, y 20 mm en radiografía de tórax.
- Ganglios linfáticos: 15 mm en su diámetro menor por TAC, si el corte de la escanografía no es mayor a 5 mm.

**No medible:**

- Todas las lesiones cuyo diámetro mayor sea menor a 10 mm o ganglios linfáticos con diámetro menor a 15 mm.
- Signos de enfermedad difusa, como diseminación leptomeníngea, ascitis, derrame pleural o pericárdico, enfermedad inflamatoria del seno, diseminación linfangítica de la piel o el pulmón, masas abdominales y hepatoesplenomegalia no reproducibles mediante el seguimiento con técnicas de imagen.

Los RECIST 1.1 comentan especialmente las lesiones óseas, las lesiones quísticas y las que han recibido tratamiento local con alguna medida:

**1. Lesiones óseas:**

- Gammagrafía ósea, PET o radiografía simple no se consideran adecuadas para medir lesiones óseas; solo son adecuadas para confirmar su presencia.
- Se considera enfermedad medible toda lesión ósea que se acompañe de lesión en los tejidos blandos, la cual cumple criterios de enfermedad medible en cuanto a tamaño.
- Las lesiones óseas con componente de tejidos blandos se consideran enfermedad medible mediante técnicas de imágenes axial, como TAC o resonancia magnética (RM).
- Las lesiones óseas blásticas se consideran no medibles.

**2. Lesiones quísticas:**

- Quistes simples no se consideran enfermedad maligna.
- Metástasis quísticas, si cumplen con criterios de tamaño, se consideran enfermedad medible si tienen confirmación histológica.
- Si en el paciente coexisten lesiones sólidas y quísticas, se deben medir las sólidas.

**3. Lesiones que recibieron tratamiento local**

Lesiones previamente irradiadas o que tuvieron tratamiento local se consideran no medibles, a menos que se pueda fácilmente demostrar progresión de enfermedad.

**Consideraciones para la adecuada toma de medidas****1. Medición de lesiones:**

- Todas las mediciones deben seguir el sistema métrico, tan pronto como se inicie o se vaya a iniciar un tratamiento, sin sobrepasar un periodo de cuatro semanas.
- Siempre se debe utilizar la misma técnica de imagen y debe sobreponerse al examen clínico, excepto si el examen clínico palpa la lesión y esta no es demostrable por medio de las imágenes.

**2. Técnicas de imagen:**

- LA TAC de tórax se prefiere sobre los rayos X, especialmente si el desenlace que se está considerando es progresión de enfermedad, ya que la TAC detecta más lesiones, que en múltiples ocasiones son invisibles mediante radiografía simple.

- La TAC y la RM son las técnicas de imagen más reproducibles, especialmente cuando los cortes no superan los 5 mm de diámetro.
- El ultrasonido no es útil para determinar el tamaño tumoral, pues tiene características que son operador dependiente.

**Actualidad: ¿cómo se categoriza la respuesta tumoral?**

Actualmente, y teniendo en cuenta que para una correcta evaluación y seguimiento morfológico y objetivo de la respuesta tumoral se deben utilizar los criterios RECIST 1.1, siempre bajo la premisa que las observaciones y criterios expuestos se cumplen cuando se valoran los estudios (véase sección “Definiciones prácticas en RECIST 1.1”), en las tablas 3 y 4 y en el algoritmo 1 se presenta de forma resumida y práctica cómo se categoriza la respuesta.

**Tabla 3. Criterios actuales para la categorización de respuesta tumoral según criterios RECIST 1.1 (enfermedad medible)**

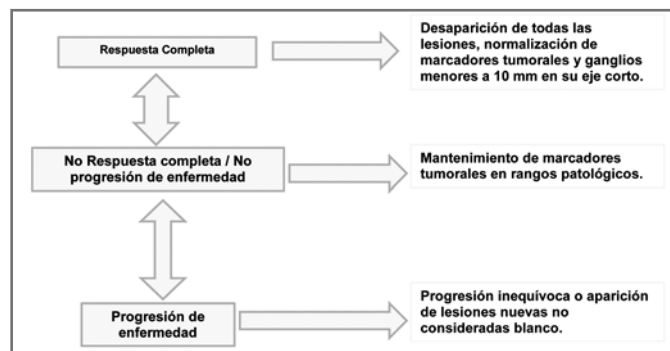
Criterio	Definición
Respuesta completa	Desaparición de todas las lesiones, confirmada a las cuatro semanas
Respuesta parcial	Disminución de un 30% de la suma de los diámetros mayores de las lesiones blanco respecto al examen de base tomado como referencia y confirmación a las cuatro semanas
Enfermedad estable	No cumple criterios de respuesta parcial o de progresión de enfermedad
Progresión de enfermedad	Incremento de un 20% en la suma de los diámetros mayores, teniendo como referencia el menor diámetro obtenido durante los estudios de seguimiento o visualización de nuevas lesiones, progresión inequívoca de enfermedad no medible

**Tabla 4. Resumen de criterios actuales para categorizar la respuesta tumoral según criterios RECIST 1.1**

Lesiones diana	Lesiones no diana	Lesiones nuevas	Desenlace
CR	CR	-	CR
CR	No CR/no PD	-	PR
CR	NE	-	PR
PR	No PD/NE	-	PR
SD	No PD/NE	-	SD
NE	No PD	-	UE
PD	Cualquiera	+/-	PD
Cualquiera	Cualquiera	+/-	PD
Cualquiera	Cualquiera	+	PD

CR: respuesta completa; PR: respuesta parcial; SD: enfermedad estable; PD: progresión de enfermedad; NE: no evaluada; UE: inevaluable.

**Algoritmo 1. Criterios actuales para la categorización de respuesta tumoral según criterios RECIST 1.1 (enfermedad no medible)**



De acuerdo con la categorización del 2000, algunos de los criterios que se mantuvieron para el actual RECIST 1.1 definieron los siguientes desenlaces según la respuesta imaginológica observada:

1. Respuesta completa: desaparición de todas las lesiones índice. Cualquier ganglio linfático visualizado debe tener un diámetro menor a 10 mm en su eje corto.
2. Respuesta parcial: reducción de al menos un 30 % en la suma de los diámetros mayores de las lesiones índice, tomando como referencia el primer examen imaginológico disponible.
3. Progresión de enfermedad: incremento en un 20 % en la suma de los diámetros de las lesiones índice, tomando como referencia el estudio que menor resultado haya dado. Adicionalmente, es necesario demostrar un incremento absoluto en las lesiones de 5 mm. La aparición de nuevas lesiones es considerada progresión de enfermedad.
4. Enfermedad estable: aquella que no clasifica como progresión de enfermedad o como respuesta parcial.

Como consideraciones especiales se deben tener en cuenta la evaluación de lesiones no consideradas blanco y su progresión de la siguiente manera:

1. Respuesta completa: desaparición de todas las lesiones consideradas no blanco y normalización de los marcadores tumorales. Los ganglios visualizados deben ser menores a 10 mm en su eje corto.
2. No respuesta completa/no progresión de enfermedad: mantenimiento de marcadores tumorales en rangos patológicos.
3. Progresión de la enfermedad: progresión inequívoca o aparición de lesiones nuevas no consideradas blanco.

**Del RECIST al PERCIST: limitaciones del análisis anatómico**

Aunque los criterios RECIST han sido ampliamente utilizados durante los últimos ocho años, y a pesar de la implementación de la revisión 1.1 desde hace un año, existen algunos aspectos que no se han discutido de manera amplia (22):

1. Reducir la respuesta tumoral a las cuatro categorías podría representar potencialmente un sesgo, ya que se está reduciendo la cantidad de información para encasillarla en una de las categorías (23-26). Por ejemplo, en el escenario de tratamientos citostáticos cuyo desenlace busca la

estabilización de la enfermedad, este debe ser considerado un resultado exitoso. Ejemplos de comportamiento tumoral en este sentido lo ofrece el tumor digestivo de origen estromal (GIST), donde el volumen tumoral disminuye muy lentamente; pero el periodo libre de enfermedad aumenta exponencialmente (27,28). Es tan importante esta afirmación que, debido a esto, se desarrollaron los criterios de Choi para GIST, en los cuales se establece que una disminución en el 10 % del tamaño tumoral o una disminución en un 15 % de los coeficientes de atenuación de las masas por TAC representan un respuesta parcial o buena respuesta al tratamiento (29-31). Adicionalmente en el escenario de GIST, la aparición de nódulos murales en una neoplasia predominantemente quística es indicativa de progresión tumoral y mal pronóstico (32,33).

2. Los RECIST presentan limitaciones para determinar respuesta a antiangiogénicos, como el sorafenib. En un estudio recientemente publicado, el estudio SHARP, donde 602 pacientes con carcinoma hepatocelular no habían recibido terapia previa, solo el 1 % del grupo control y el 2 % del grupo de intervención presentaron respuesta parcial de acuerdo con los criterios RECIST, una figura que podría llevar a la conclusión de que el medicamento es inefectivo. Sin embargo, el desenlace de este estudio no era demostrar no respuesta, sino sobrevida libre de progresión y sobrevida global. Cuando el estudio terminó, se evidenció un incremento en la sobrevida media de los pacientes que recibieron antiangiogénicos, y la progresión radiológica se hizo más lenta en este grupo de pacientes. Estos hallazgos se asociaron con enfermedad anatómicamente estable (34). Debido a lo anterior, se establecieron los criterios de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado, criterios que tienen en cuenta el realce con el medio de contraste posterior a realización de terapia endovascular y son superiores a los RECIST para determinar progresión (35). Este avance también se está dando en mesotelioma y en algunos tumores pediátricos (36-39).
3. Los RECIST requieren que el mismo observador lleve a cabo el primer estudio, así como el estudio de seguimiento. Múltiples estudios han identificado numerosos errores en cuanto a clasificación de los pacientes por la alta variabilidad interobservador (40).
4. El tamaño tumoral importa. Hay estudios que demuestran que si existe evidencia de que un tumor está disminuyendo rápidamente de tamaño, es más probable que la respuesta sea más duradera. En el escenario de linfoma, tumor que disminuye de tamaño rápidamente, es probable que se requiera menor agresividad en el tratamiento y que disminuya la morbilidad de los pacientes (41). Sin embargo, algunas veces se puede observar un incremento en el tamaño tumoral con disminución en los coeficientes de atenuación, hallazgo que sugiere respuesta al tratamiento (figura 2).
5. Volumetría vs. diámetro unidimensional. Diferentes estudios han demostrado que la volumetría tumoral podría ser más útil que la evaluación unidimensional de las masas. Sin embargo, es importante saber que la imagen anatómica o el volumen no siempre representa respuesta histológica, como es en el caso del carcinoma de pulmón y la terapia neoadyuvante (42).

Si se examinan con detenimiento los cinco comentarios mencionados, se puede concluir que la universalización de los criterios RECIST, concebida como una excelente alternativa, actualmente presenta problemas y, por eso, se debe complementar con la imagen funcional, de manera que se pueda adaptar progresivamente a los nuevos medicamentos ofrecidos. Dadas esas razones, se plantea la necesidad de la búsqueda de nuevos criterios y nuevas técnicas de imagen, los cuales se exponen a continuación.

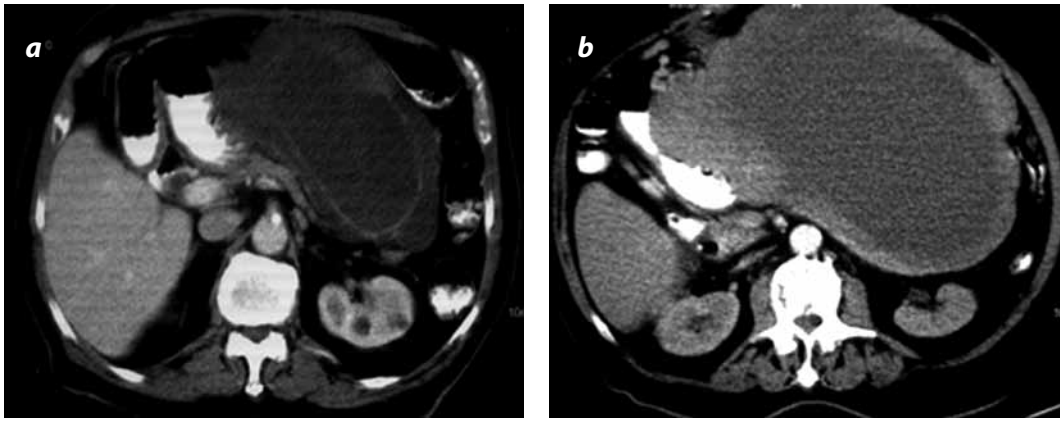


Figura 2. El tamaño tumoral importa, pero no es la única variable. TAC con medio de contraste. Corte realizado en el tronco celiaco que muestra a una paciente de 48 años de edad con diagnóstico de GIST. Actualmente recibe antiangiogénicos. (a) la TAC de base y (b) la TAC tomada seis semanas después, debido a que la paciente presenta cuadro de dolor abdominal. Se evidencia un aumento en el tamaño de la masa; sin embargo, existe una disminución significativa en los coeficientes de atenuación, hallazgo que se relaciona a respuesta al tratamiento.



Figura 3. Existen casos en los cuales la imagen anatómica no presenta cambios; mientras que la imagen funcional muestra nuevos focos de patología maligna. En las imágenes se presenta a una paciente de 63 años de edad con diagnóstico histopatológico de GIST. Se presenta una TAC prequirúrgica (a), que muestra una masa dependiente de la curvatura mayor del estómago, reseca, y se obtiene una nueva TAC a las cuatro semanas (b), donde se observan cambios posquirúrgicos y ausencia de masa. La paciente fue llevada a PET para estatificar la enfermedad postratamiento (c). Se observa un pequeño foco de hipercaptación en el hígado, consistente con patología maligna. Este hallazgo no se observó en estudios convencionales.

### Introducción a PERCIST 1.0: ¿qué es PERCIST y cuándo obtener una imagen funcional?

De acuerdo con la gran cantidad de literatura disponible en cuanto a la evaluación de tumores sólidos mediante PET y conociendo las limitaciones de únicamente contar con la información anatómica, se ha propuesto combinar técnicas bajo el título de criterios PERCIST, que por su sigla en inglés se refiere a criterios de respuesta de tumores sólidos por tomografía por emisión de positrones. Tiene en cuenta que existen casos en los cuales la imagen anatómica no presenta cambios; mientras que la imagen funcional muestra nuevos focos de patología maligna (figura 3).

La premisa que se tiene en cuenta es que el cáncer, cuando es evaluado por medio de PET, es un continuo que presenta variables en el tiempo. El radiólogo y el oncólogo pueden evaluar muchas veces al mismo paciente con diferentes técnicas de imagen y lo que se consigue es que se establezca la información anatómica; sin embargo, el consumo de glucosa disminuye considerablemente y, por lo tanto, la actividad metabólica tumoral.

Persisten hallazgos acerca de cuándo se deben obtener los PET durante el tratamiento. Parece ser que los intervalos razonables sugieren la obtención del estudio después del primer ciclo de terapia, justo antes de empezar el siguiente, ya que casi 60-70% de las unidades de captación caen después del primer ciclo (43). Posteriormente, parece ser razonable obtener imágenes funcionales al final de la terapia, al menos diez días después para evitar falsos negativos por efecto continuo de los medicamentos (44-46).

### Toma adecuada del PET: protocolo estándar

Los pacientes deben tener ayuno de, por lo menos, cuatro a seis horas y presentar concentraciones no corregidas de glucosa de 200 mg/dl. Los pacientes pueden estar en tratamiento con hipoglucemiantes orales, mas no insulina. La imagen de base debe ser obtenida hacia los 50 o 70 min luego de la inyección de fludesoxiglucosa, y el examen de seguimiento se debe realizar a los 15 min de la primera adquisición y realizarse en el mismo equipo y con la misma dosis proporcional de radiación. Siempre debe adecuarse de manera correcta la atenuación del examen nuclear, algo que se logra con una TAC complementaria.

### Generalidades de los criterios PERCIST

A continuación se mencionan algunos de los criterios que deben tenerse en cuenta para el seguimiento con PET en pacientes con cáncer:

1. Una lesión medible se categoriza como un área de mayor captación en el interior de un tumor y que en el momento de poner la región de interés el diámetro de este no supere los 1,2 cm de diámetro.
2. Dentro del tumor se tiene en cuenta el área de mayor captación del radiotrazador sin que necesariamente sean la misma área que al inicio del tratamiento.
3. De acuerdo con los RECIST, medir cinco lesiones medibles, escogiendo las lesiones de mayor captación del radiotrazador, que generalmente son las de mayor tamaño y sin tener en cuenta más de dos lesiones por órgano.

#### 4. Definición de respuesta:

- Respuesta completa: ausencia del radiotrazador, a pesar de que en la información anatómica persista anomalía en el tamaño.
- Respuesta parcial: disminución de la captación del radiotrazador (fludesoxiglucosa) en un 30% de las unidades de captación estandarizadas por parte del tumor.
- Progresión de enfermedad: incremento de la captación del radiotrazador (fludesoxiglucosa) en un 30% de las unidades de captación estandarizadas por parte del tumor o aparición de lesiones nuevas.
- Enfermedad estable: aquella que no clasifica en los anteriores.

Existen más variables en cuanto a estos criterios de seguimiento, lo cual hace que la evaluación PERCIST sea más compleja, aunque los estudios recientes muestran que la información funcional tumoral parece ser más confiable.

### Nuevas perspectivas: otras estrategias para el seguimiento tumoral de acuerdo con la terapia biológica

Uno de los conceptos que actualmente ha revolucionado la terapia antineoplásica y, por supuesto, la evaluación de su respuesta mediante las imágenes diagnósticas es el concepto de angiogénesis. Esta última se define como la formación de vasos capilares, proceso esencial para el crecimiento tumoral, de manera que se logre mantener una suplencia constante de oxígeno, glucosa y otros nutrientes (47). En los últimos diez años, múltiples agentes se han desarrollado en cuanto a inhibidores de la angiogénesis. La gran mayoría bloquean la actividad del receptor

tirosina quinasa del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Uno de los medicamentos insignia de este grupo de nuevas drogas, cuyo principio es la terapia molecular, se conoce como sorafenib (48,49).

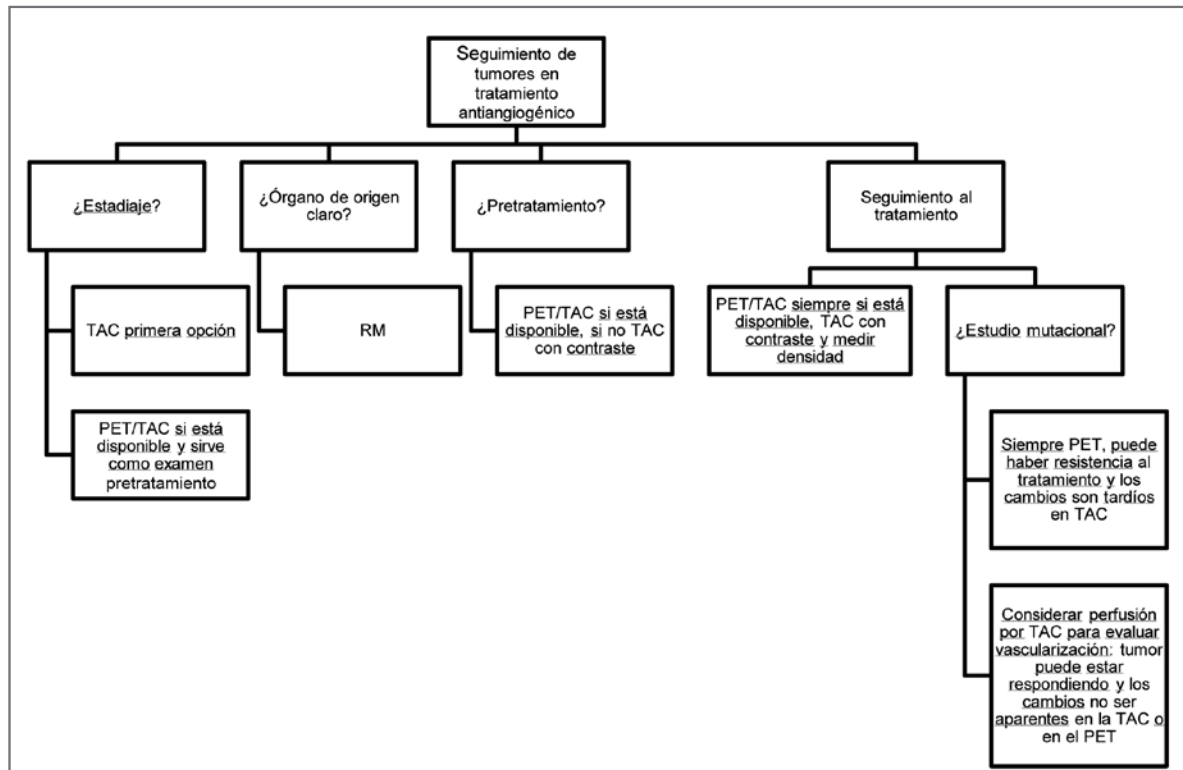
Múltiples tumores como el carcinoma hepatocelular, el carcinoma de células renales, los tumores sólidos refractarios al tratamiento y otros demuestran alta expresión del receptor para el VEGF, razón por la cual este medicamento ha sido efectivo en este escenario (30,50).

Teniendo en cuenta lo anterior, y aclarando que el principal efecto de estos medicamentos es citostático, la evaluación mediante criterios RECIST no es procedente, ya que la disminución en el tamaño tumoral no se visualiza tan fácilmente (51,52) (algoritmo 2).

### Ultrasonido en la era del tratamiento molecular de tumores sólidos

En modo B es fundamental la evaluación morfológica de las lesiones, siempre y cuando se cuente con equipos y transductores con armónicos, de manera que se mejore la sensibilidad y la especificidad por reducción del ruido de fondo. El ultrasonido ha tomado un papel fundamental en la detección de cambios líquidos en el interior de masas tumorales secundarias a necrosis, hallazgo que incluso se podría relacionar con una respuesta completa de la enfermedad. Particularmente durante la administración de antiangiogénicos, estos cambios son marcados y pueden ser fundamentales para determinar un adecuado tratamiento de los pacientes. El Doppler color y Doppler poder en el escenario de tumores hipervasculares desempeñan un papel importante, por la disminución en el flujo intratumoral, y ello determinan una respuesta temprana al tratamiento (53-56).

Algoritmo 2. Propuesta de seguimiento a tumores cuyo tratamiento se basa en fármacos antiangiogénicos





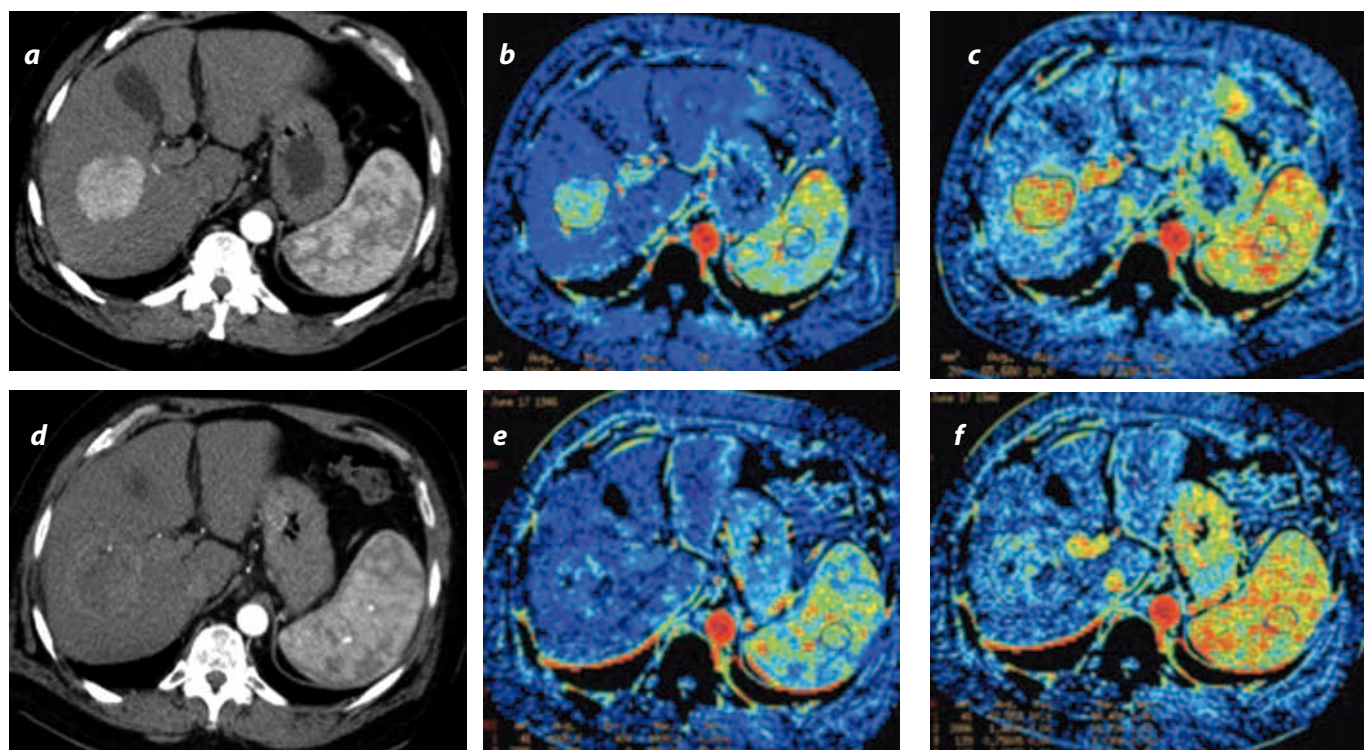


Figura 4. Paciente de 56 años de edad con hepatocarcinoma, a quien se le inició tratamiento con antiangiogénicos. Se realiza una perfusión por TAC previa (a,b,c) y posterior (d,e,f) a la finalización del tratamiento, que mostró que la masa presenta ausencia de vascularización. Este hallazgo se relaciona con respuesta de la enfermedad. Caso cortesía del Dr. Dushyant V. Sahani, Massachusetts General Hospital.

### Tomografía axial computarizada dinámica

Algunas veces, los cambios morfológicos no ocurren durante la terapia y hacen que la tomografía sea una herramienta para el seguimiento a largo plazo, especialmente en el escenario de vigilancia. Debido a lo anterior y teniendo en cuenta que la terapia antiangiogénica busca reducir el flujo sanguíneo intratumoral, los cambios en los coeficientes de atenuación por tomografía son los primeros en hacerse evidentes. Es decir, los cambios en la atenuación pre y poscontraste permiten controlar de manera fehaciente lo que está sucediendo con la microvasculatura tumoral (figura 4). Actualmente, algunos estudios demuestran que la perfusión por tomografía es un excelente método de seguimiento en pacientes que están recibiendo antiangiogénicos (57).

### Resonancia magnética

La resonancia magnética ha sido una técnica establecida para el diagnóstico, debido a su mayor sensibilidad para detectar y caracterizar lesiones focales en órganos sólidos o simplemente para el diagnóstico de masas en cualquier parte del cuerpo.

Para esta técnica, lo más importante son las imágenes de base, previo al inicio de cualquier tratamiento, dado que los tumores se comportan de manera específica con cada una de las secuencias que clásicamente se utilizan.

En este escenario se sabe que los antiangiogénicos tienden a producir necrosis hemorrágica, de manera que —en términos de resonancia magnética— se lograran identificar cambios respecto a la presencia de productos de degradación de la hemoglobina, en especial metahemoglobina y hemosiderina intra y extracelular. Tales hallazgos se convierten en el referente para determinar respuesta a la terapia.

Otros cambios adicionales se han documentado recientemente: incremento en la intensidad de señal en las secuencias con información en T1 y saturación grasa, al igual que en las secuencias con información en T2, la cual se espera entre las dos y cuatro semanas de tratamiento. Con este último cambio en la intensidad de señal se diferencia entre los pacientes que responden al tratamiento y aquellos que no. Igualmente, si utiliza medio de contraste, existe la posibilidad de establecer el grado de perfusión de estos tumores, de manera que se convierte en un segundo parámetro para establecer respuesta.

Es posible determinar la respuesta mediante otras secuencias adicionales, como la práctica de secuencias de difusión, que demuestran que las lesiones malignas y de alto grado se hacen de alta intensidad en la difusión, y en las secuencias de ADC o de coeficientes de difusión aparente se hacen de baja intensidad, situación que refleja una restricción para la difusión (imposibilidad para el movimiento transmembrana de moléculas libres de agua) (58). Una vez iniciada la terapia, se puede observar que la señal en el ADC incrementa, lo que refleja una reacomodación en la arquitectura macromolecular del tumor secundaria a necrosis (59).

### Conclusiones

La creciente demanda para verificar objetivamente la respuesta que los nuevos fármacos inducen en el tratamiento del cáncer se ha traducido en un mayor uso de imágenes médicas.

A pesar de las limitaciones de los RECIST, hay un gran potencial para universalizar el uso de esta herramienta, lo cual permite la evaluación estandarizada de la respuesta al tratamiento de tumores sólidos. Sin embargo, los avances en la tecnología médica son cada vez mayores y, por esta razón, se deben reconocer las deficiencias de estos criterios.

Al identificar dichas deficiencias, debemos ser capaces también de incluir estas nuevas tecnologías en la evaluación del paciente oncológico, reconociendo cada vez más el papel de la biología molecular en el tratamiento del cáncer y, por lo tanto, en la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Cada paciente debe evaluarse a la luz de la evidencia científica actual (RECIST), teniendo en cuenta otras técnicas de imagen que son más eficientes en observar objetivamente la respuesta esperada tumoral y el reflejo de los nuevos fármacos moleculares, como lo es el PET y la resonancia magnética en el uso específico de antiangiogénicos.

## Referencias

- DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ.* 2003;22:151-85.
- Seddon BM, Workman P. The role of functional and molecular imaging in cancer drug discovery and development. *Br J Radiol.* 2003;76(Suppl 2):S128-38.
- World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment [internet]. 1979 [citado: 20 de octubre del 2011]. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/publications/9241700483.pdf>.
- Mazumdar M, Smith A, Schwartz LH. A statistical simulation study finds discordance between WHO criteria and RECIST guideline. *J Clin Epidemiol.* 2004;57:358-65.
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, 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.
- James K, Eisenhauer E, Christian M, et al. Measuring response in solid tumors: unidimensional versus bidimensional measurement. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:523-8.
- Padhani AR, Ollivier L. The RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria: implications for diagnostic radiologists. *Br J Radiol.* 2001;74:983-6.
- Warr D, McKinney S, Tannock I. Influence of measurement error on assessment of response to anticancer chemotherapy: proposal for new criteria of tumor response. *J Clin Oncol.* 1984;2:1040-6.
- James K, Eisenhauer E, Therasse P. Re: Measure once or twice: does it really matter? *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1780-1.
- Prasad SR, Jhaveri KS, Saini S, et al. CT tumor measurement for therapeutic response assessment: comparison of unidimensional, bidimensional, and volumetric techniques-initial observations. *Radiology.* 2002;225:416-9.
- Tran LN, Brown MS, Goldin JG, 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.
- Warren KE, Patronas N, Aikin AA, et al. Comparison of one-, two-, and three-dimensional measurements of childhood brain tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:1401-5.
- European Organization for Research and Treatment of Cancer. EORTC RECIST Web site, questions and answers [internet]. 2008 [citado: 20 de octubre del 2011]. Disponible en: <http://www.eortc.be/Recist/Default.htm>
- Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment. *Eur J Cancer.* 2006;42:1031-9.
- Bogaerts J, Ford R, Sargent D, et al. Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria. *Eur J Cancer.* 2009;45:248-60.
- Moskowitz CS, Jia X, Schwartz LH, et al. A simulation study to evaluate the impact of the number of lesions measured on response assessment. *Eur J Cancer.* 2009;45:300-10.
- Sargent D, Rubinstein L, Schwartz L, et al. Validation of novel imaging methodologies for use as cancer clinical trials end-points. *Eur J Cancer.* 2009;45:290-9.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;10:579-86.
- Schwartz LH, Bogaerts J, Ford R, et al. Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1. *Eur J Cancer.* 2009;45:261-7.
- Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, et al. National Cancer Institute. 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;47:1059-66.
- 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;45:228-47.
- Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. *J Nucl Med.* 2009;50(Suppl 1):S122-50.
- Karrison TG, Maitland ML, Stadler WM, et al. Design of phase II cancer trials using a continuous endpoint of change in tumor size: application to a study of sorafenib and erlotinib in non small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1455-61.
- Ratain MJ, Eckhardt SG. Phase II studies of modern drugs directed against new targets: if you are fazed, too, then resist RECIST. *J Clin Oncol.* 2004;22:4442-5.
- Rosner GL, Stadler W, Ratain MJ. Randomized discontinuation design: application to cytostatic antineoplastic agents. *J Clin Oncol.* 2002;20:4478-84.
- Ratain MJ, Sargent DJ. Optimizing the design of phase II oncology trials: the importance of randomization. *Eur J Cancer.* 2009;45:275-80.
- Michaelis LC, Ratain MJ. Measuring response in a post-RECIST world: from black and white to shades of grey. *Nat Rev Cancer.* 2006;6:409-14.
- Van den Abbeele AD. The lessons of GIST: PET and PET/CT—a new paradigm for imaging. *Oncologist.* 2008;13(suppl 2):8-13.
- Forner A, Ayuso C, Varela M, 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.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378-90.
- Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol.* 2007;25:1753-9.
- Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S, et al. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR.* 2004;183:1619-28.
- Bensimhon D, Soyfer P, Brouland JP, et al. Gastrointestinal stromal tumors: role of computed tomography before and after treatment. *Gastroenterol Clin Biol.* 2008;32:91-7. [Artículo en francés].
- Mabile M, Vanel D, Albitar M, et al. Follow-up of hepatic and peritoneal metastases of gastrointestinal tumors (GIST) under imatinib therapy requires different criteria of radiological evaluation (size is not everything!!!). *Eur J Radiol.* 2009;69:204-8.
- Vossen JA, Buijs M, Kamel IR. Assessment of tumor response on MR imaging after locoregional therapy. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2006;9:125-32.
- Plathow C, Klopp M, Thieke C, et al. Therapy response in malignant pleural mesothelioma: role of MRI using RECIST, modified RECIST and volumetric approaches in comparison with CT. *Eur Radiol.* 2008;18:1635-43.
- Ceresoli GL, Chiti A, Zucali PA, et al. Assessment of tumor response in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rev.* 2007;33:533-41.
- van Klaveren RJ, Aerts JG, de Bruin H, et al. Inadequacy of the RECIST criteria for response evaluation in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2004;43:63-9.
- Barnacle AM, McHugh K. Limitations with the response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) guidance in disseminated pediatric malignancy. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46:127-34.
- Erasmus JJ, Gladish GW, Broemeling L, 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.
- Armitage JO, Weisenburger DD, Hutchins M, et al. Chemotherapy for diffuse large-cell lymphoma: rapidly responding patients have more durable remissions. *J Clin Oncol.* 1986;4:160-4.
- Birchard KR, Hoang JK, Herndon JE Jr, et al. Early changes in tumor size in patients treated for advanced stage nonsmall cell lung cancer do not correlate with survival. *Cancer.* 2009;115:581-6.
- Avril N, Sassen S, Schmalfeldt B, et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by sequential F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:7445-53.
- Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. [18F]FDG PET monitoring of tumour response to chemotherapy: does [18F]FDG uptake correlate with the viable tumour cell fraction? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:682-8.
- Engles JM, Quarless SA, Mambo E, et al. Stunning and its effect on 3H-FDG uptake and key gene expression in breast cancer cells undergoing chemotherapy. *J Nucl Med.* 2006;47:603-8.
- Dehdashti F, Flanagan FL, Mortimer JE, et al. Positron emission tomographic assessment of "metabolic flare" to predict response of metastatic breast cancer to antiestrogen therapy. *Eur J Nucl Med.* 1999;26:51-6.
- Folkman J. Tumor angiogenesis. En: Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, et al, eds. *Cancer medicine.* Baltimore, MD: Decker; 2000. p. 132-52.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:125-34.
- Bukowski RM, Eisen T, Szczylik C, et al. Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: survival and biomarker analysis. (abstr) *J Clin Oncol.* 2007;25 (Suppl):5023.
- D'Adamo DR, Keohan M, Schuetz S, et al. Clinical results of a phase II study of sorafenib in patients with non-GIST sarcomas (CTEP study #7060). (abstr) *J Clin Oncol.* 2007;25(Suppl):10001.
- Flaherty KT. Sorafenib in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2007;13(2 Pt 2):747-52.
- Lassau N, Lamuraglia M, Chami L, et al. Gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib: monitoring response with contrast-enhanced sonography. *AJR.* 2006;187:1267-73.

53. Lamuraglia M, Escudier B, Chami L, et al. To predict progression-free survival and overall survival in metastatic renal cancer treated with sorafenib: pilot study using dynamic contrast-enhanced Doppler ultrasound. *Eur J Cancer*. 2006;42:2472-9.
54. Elie N, Kaliski A, Péronneau P, et al. Methodology for quantifying interactions between perfusion evaluated by DCE-US and hypoxia throughout tumor growth. *Ultrasound Med Biol*. 2007;33:549-60.
55. Escudier B, Lassau N, Couanet D, et al. Phase II trial of thalidomide in renal-cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2002;13:1029-35.
56. Kabakci N, Igci E, Secil M, et al. Echo contrast enhanced power Doppler ultrasonography for assessment of angiogenesis in renal cell carcinoma. *J Ultrasound Med*. 2005;24:747-53.
57. Miles KA. Measurement of tissue perfusion by dynamic computed tomography. *Br J Radiol*. 1991;64:409-12.
58. Morgan B, Utting JF, Higginson A, et al. A simple, reproducible method for monitoring the treatment of tumors using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Br J Cancer*. 2006;94:1420-7.
59. Atlas SW, DuBois P, Singer MB, et al. Diffusion measurements in intracranial hematomas: implications for MR imaging of acute stroke. *AJNR*. 2000;21:1190-4.

## Correspondencia

Javier Romero Enciso  
Departamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas  
Hospital Universitario-Fundación Santa Fe de Bogotá  
Calle 119 No. 7-75, piso 3  
Bogotá, Colombia  
javieraromero@yahoo.com

Recibido para evaluación: 21 de julio del 2011

Aprobado para publicación: 26 de octubre de 2011