



Dr Dejan Dimitrijević
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

PROCENA PROGRESIJE BOLESTI KOD PACIJENATA SA MRCC

3.9.2021.

Renal cell carcinoma (RCC) je maligni tumor nastao od bubrežnog tubularnog epitela, najčešće lokalizovan u korteksu bubrega. Najčešće se radi o solidnom hipervaskularnom tumoru, a nešto ređe je cistične građe. U gotovo 50% slučajeva dijagnostikuje se incidentalno, od čega je 2% tako dijagnostikovanih RCC-ova u momentu postavljanja dijagnoze bilateralno, dok je u 16-25% slučajeva multicentričan u istom bubregu.

RCC najčešće metastazira u pluća, jetru, kosti, nadbubrežne žlezde, drugi bubreg, mozak. Patohistološki najčešće forme su svetloćelijski (70%) i papilarni (10-15%).

Među najčešćim faktorima rizika za nastanak RCC-a izdvajaju se pojedina genetska oboljenja, oko 4% slučajeva (Von Hippel-Linday syndrome), u slučaju pozitivne porodične anamneze verovatnoća oboljevanja od RCC-a veća 2,8 puta.

Od faktora rizika zatim slede pušenje, hronična izloženost određenim hemikalijama, godine starosti (50-70), pol (muškarci dva puta češće oboljevaju), dok je u određenom procentu slučajeva uzrok nastanka idiopatski.

RCC je najčešće asimptomatski, a u slučaju postojanja simptoma, najčešće se prezentuje u viju „klasične trijade“: palpabilna tumorska masa, lumbalni bol i bezbolna hematurija. Pored navedenog, RCC može prouzrokovati lučenje niza hormona koji se klinički mogu manifestovati u vidu hipertenzije, hiperkalcemije, galaktoreje, eritrocitoze, dok u slučaju postojanja udaljenih metastaza može dati simptome specifične za regiju metastaziranja kao što su kašalj, hemoptizije, bol u kostima...

Najčešći radiološki modaliteti dijagnostikovanja RCC-a su CT, MR i UZ pri čemu je „uloga“ ultrazvučnog pregleda samo incidentalno dijagnostikovanje bolesti dok se preostalim modalitetima vrši „stage-ing“ i „follow up“.



Za određivanje stadijuma dijagnostikovanog RCC-a se najčešće koristi TNM klasifikacija (TNM staging 7th edition) koja se bavi analizom morfo-anatomskim parametrima na osnovu kojih se određuje stadijum bolesti:

T (veličina tumora)

T1: ograničen na bubreg, ≤ 7 cm

- T1a: ≤ 4 cm

- T1b: 4-7 cm

T2: ograničen na bubreg

- T2a: 7-10 cm

- T2b: > 10 cm

T3: invazija vena i/ili okolnog tkiva, bez proboja Gerota fascije

- T3a: invazija renalne vene

- T3b: invazija infradijafragmalnog segmenta VCI

- T3c: invazija supradijafragmalnog segmenta VCI ili infiltracija zida VCI

T4: infiltracija ipsilateralne nadbubrežne žlezde i/ili proboj Gerota fascije

N (limfne žlezde)

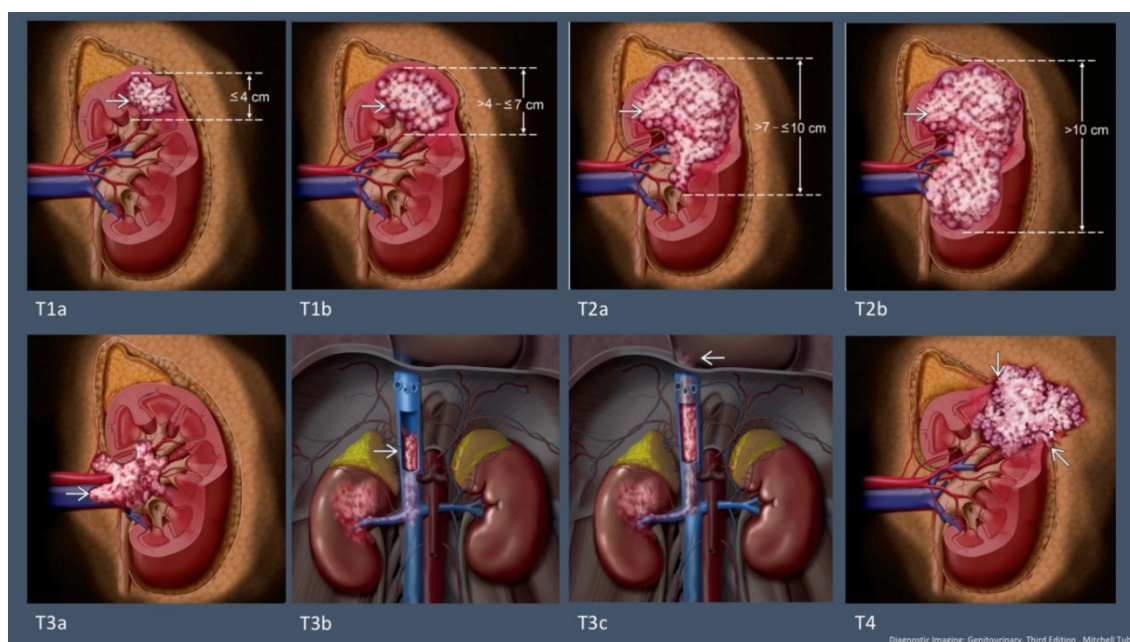
N0: nema patoloških limfnih žlezda

N1: patološki izmenjene regionalne limfne žlezde

M (udaljene metastaze)

M0: nema udaljenih metastaza

M1: udaljene metastaze



Praćenje (follow up) mRCC-a u toku primene sistemske terapije porazumeva kontrolne CT preglede na 2-4 meseca radi procene terapijskog odgovora.



Uprkos određenim nedostacima, i dalje se u tu svrhu najčešće koriste „RECIST“ kriterijumi iako u slučaju progresije definisane navedenim kriterijumina ne postoje čvrsti dokazi adekvatne korelacije sa kliničkom progresijom koja bi nedvosmisleno podrazumevala prekid ili promenu terapije.

Primena „RECIST“ kriterijuma za cilj ima inicijalnu procenu, notiranje merljivih lezija, odabir i merenje ciljanih i neciljanih lezija (target/non-target), zbrajanje radi procene opterećenja tumorom i procenu terapijskog odgovora.

Od dijagnostičkih modaliteta se za tu svrhu koriste MR, CT, PET/CT, dok ultrazvučno detektovana progresija mora biti potvrđena CT/MR pregledom.

Merljive lezije pri evaluaciji terapijskog odgovora su tumor najdužeg dijametra ≥ 10 mm i limfne žlezde kraćeg dijametra ≥ 15 mm, mereno u aksijalnoj ravni, dok su nemerljive lezije ascites, pleuralna ili perikardna efuzija, limfedemi, leptomeningealna diseminacija, tumorske promene dužeg dijametra < 10 mm i limfne žlezde kraćeg dijametra manjeg od 15 mm.

Za procenu terapijskog odgovora primenom „RECIST“ kriterijuma potrebno je odabrati ukupno 5 najvećih merljivih lezija, maksimalno 2 po organu, izmeriti najveće dijemetre nenodalnih promena u aksijalnoj ravni, ukoliko među 5 promena za praćenje uvrstimo i limfne noduse, tretiramo ih kao zasebni organ te je moguće uvrstiti maksimalno dva Ln.

limfne noduse za razliku od nenodalnih promena meriti u kraćem dijametru (≥ 15 mm).

Prilikom evaluacije terapijskog odgovora u narednim kontrolama potrebno je izmeriti ranije odabrane lezije (čak i u slučaju da aktuelno nisu najveće), prekontrolisati i prethodno odabrane non-target lezije, utvrditi da li postoje novoformirane lezije, pri čemu se lezije otkrivene u regiji koja ranije nije obuhvaćena pregledom tretiraju kao novoformirane, sabrati duže dijemetre nenodalnih target lezija i kraće dijemetre izabranih limfnih nodusa i dobijene numeričke podatke sabrati i uporediti sa vrednostima utvrđenim prethodnim pregledom.

Target Lesion Evaluation

Response	Definition
Complete Response (CR)	Disappearance of all extranodal target lesions. All pathological lymph nodes must have decreased to < 10 mm in short axis.
Partial Response (PR)	At least a 30% decrease in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum of diameters
Progressive Disease (PD)	Sum of diameters increased by at least 20% from the smallest value on study (including baseline, if that is the smallest) The sum of diameters must also demonstrate an absolute increase of at least 5 mm. (Two lesions increasing from 2 mm to 3 mm, for example, does not qualify)
Stable Disease (SD)	Neither sufficient shrinkage to qualify for PR nor sufficient increase to qualify for PD

Source: <http://www.eortc.be/Recist/Default.htm>

Obzirom da se „RECIST“ kriterijumi za procenu terapijskog odgovora zasnivaju na morfološkim promenama, naročito na promeni zbira najvećih dijametara ciljanih lezija, kao i to da ne podrazumevaju analizu funkcionalnih parametara u proceni istog kao što su



vaskularizacija tumora, difuzija vode, metabolička aktivnost (što u savremenim terapijskim protokolima među kojima je i „target“ terapija je najčešće slučaj), javila se potreba za dopunom „RECIST“ kriterijuma drugim parametrima koji posredno govore nešto više o funkcionalnim promenama tumora.

Sa tim ciljem su rađene retrospektivne analize kojima je vršeno koreliranje različitih funkcionalnih parametara sa kliničkim parametrom PFS (progression free survival). Među najčešće koreliranim kriterijuma korišćenih za evaluaciju terapijskog odgovora kod mRCC-a su „RECIST“, modifikovani „RECIST“ („Choi“), modifikovani „Choi“ i „Size and attenuation CT (SACT)“ kriterijumi.

Effect of targeted agent on tumor	CT correlate	MRI correlate
Decrease in vascularity	Decrease in attenuation (HU)	Decrease in enhancement (k^{trans} , K_{ep} , V_e)
Necrosis	Decrease in attenuation (HU)	Increase in water diffusivity (ADC)
Moderate decrease in size	Reduction in size (RECIST)	Reduction in size (RECIST)

Baccala AJR et al, int J Urol 2007. preuzeto sa sajta: www.advancedbodyimaging.org



Response status	% of patients showing change in SIZE			
	≥ 30% decrease in size	≥ 20% decrease in size	≥ 10% decrease in size	≥ 20% increase in size
PFS > 250 days	16	39	70	2
PFS < 250 days	0	0	22	22

Response status	% of patients showing change in ATTENUATION	
	1 or more lesion decreases by ≥ 40HU	At least half of lesions decrease by ≥ 20HU
PFS > 250 days	59	68
PFS < 250 days	0	0

Baccala AJR et al, int J Urol 2007. preuzeto sa sajta: www.advancedbodyimaging.org

Response	Size and Attenuation CT (SACT) Criteria
Favorable	No new lesion and any of the following: 1. Decreased in tumor size of ≥ 20% 2. Decrease in size of ≥ 10% and ≥ 20HU mean attenuation* 3. One or more lesions with ≥ 40 HU decrease in attenuation*
Indeterminate	Does not fit criteria for favorable or unfavorable
Unfavorable	Any of the following: 1. Increase in tumor size of > 20% 2. New met, marked central fill-in of target lesion or new enhancement of previously hypoattenuating non-enhancing lesion

Smith AD et al, AJR 2010, preuzeto sa sajta: www.advancedbodyimaging.org



Retrospektivne studije su pokazale da uključivanje pojedinih parametara koji posredno govore o funkcionalnim promenama tumora značajno povećavaju, inače nisku, senzitivnost „RECIST“ kriterijuma na PFS (progression free survival), i da odsustvo smanjenja dimenzija tumora nužno ne podrazumeva slabiji terapijski odgovor, te je u adekvatnoj proceni terapijskog odgovora mRCC-a, kad god je moguće, poželjno uključiti i navedene parametre.



Literatura:

- Silverman SG et al: Management of the incidental renal mass. Radiology. 249(1):16-31, 2008
- Diagnostic Imaging: Genitourinary, Third Edition . Mitchell Tublin
- Response assessment in solid tumours (RECIST): Version 1.1 and Supporting Papers.” European Journal of Cancer, Volume 45, Issue 2 Jan. 2009: 225-310
- Smith AD et al, AJR 2010, Nathan PD et al, CBT, 2010
- Baccala AJR et al, int J Urol 2007. preuzeto sa sajta: www.advancedbodyimaging.org



Dr Dijana Bojić
Klinika za onkologiju, Univerzitetski klinički centar Niš

KRITERIJUMU ZA PROCENU PROGRESIJE KOD METASTATSKOG KARICINIMA DOJKE

RECIST – Response Evaluation Criteria In solid Tumors :

- predstavlja skup kriterijuma kojim se definiše precena tumorskog odgovora kod pacijenata obolelih od karcinoma tokom lečenja.
- ovi kriterijumi su razvijeni i objavljeni februara 2000 , a kasnije ažurirani 2009

What Has Changed: RECIST 1.0 – RECIST 1.1

	RECIST 1.0	RECIST 1.1
Tumor Burden	10 Targets (5 per organ)	5 Targets (2 per organ)
Lymph Nodes	Measure like any other lesion	Measure short axis Defined normal size
PD Definition	20% increase in SLD	20% increase in SLD 5 mm absolute increase
Non-measurable PD	"Unequivocal"	More details and examples
Confirmation	Required for PR and CR	Required in non-randomized trial with response as 1 ^o endpoint
New Lesions		Section on FDG-PET

Slika 1.Source: <http://www.eortc.be/Recist/Default.html>

U proceni praćenja metastatskog karcinoma dojke koriste se različite imaging metode snimanja kao što su : MSCT , NMR , PET/CT . Svi pregledi se izvode odgovarajućom tehnikom snimanja sa obaveznom aplikacijom IV kontrastnog sredstva (osim u potvrđenim slučajevima alergijskih reakcija na kontrastno sredstvo), debljinom slajsa do 5mm, po mogućnosti uvek na istom aparatu.



Pre same procene potrebno je znati da su sve lezije koje se prate podeljene u dve grupe:

1. merljive lezije:

- target
- non-target(sve merljive lezije koje nisu selektovane kao target)

Target (ciljne) lezije

- Tumor $\geq 10\text{mm}$ u najdužem dijametri (LD) na aksijalnom preseku na CT ili MRI sa presecima $\leq 5\text{mm}$.
- Tumor $\geq 20\text{mm}$ LD na radiografiji pluća (ukoliko je jasno definisan i okružen plućnim parenhimom) CT poželjan čak i bez kontrasta .
- Limfni čvorovi $\geq 15\text{mm}$ u najkraćem dijametri na CT.
- Ultrazvuk se ne može koristiti za merenje lezije
- Lezije koje ne mogu biti precizno izmerene kaliperom beleže se kao nemerljive

2. nemerljive lezije

- Sve ostale tumorske lezije
- Lezije $< 10\text{mm}$
- Limfni čvorovi 10-14mm u kraćem dijametri
- Leptomeningealna bolest
- Ascit , pleuralni i perikardni izliv
- Upalne bolesti dojke
- Limfanginitis kože ili pluća
- Trbušne mase identifikovane fizičkim pregledom koje se ne mogu meriti imidžing metodama
- Beningne promene nikada nisu uključene.

Baseline sum diametar

- kada odredimo merljive promene i izaberemo dve karakteristične po organu koje ćemo kasnije pratiti saberemo njihove dijemetre i dobijemo početni zbir Zbirni diametar najveći za nenodalne lezije i najmanji za limfne čvorove za sve target lezije naziva se početni ili bazni zbirni diametar
- sve ostale promene uključujući patološki izmenjene limfne čvorove zabeleže se na početku i prate se kao prisutne,odsutne ili u jasnoj progresiji.Merenje tih lezija se ne zahteva u praćenju.Takođe moguće je zabeložili multiple non target promene kao posebnu stavku : brojni uvećani lnn u maloj karlici ili brojne meta promene u jetri.



Kriterijumi za odgovor

- CR complete response – potpuna regresija (complete response) je nestanak svih target lezija. Svi patološki lnn moraju imati smanjenje dijametra u kraćem prečniku na manje od 10mm.
- PR partial response – delimično smanjenje promena (partial response) 30% smanjenja u zbiru dijametara svih target lezija uzimajući za referentni početni zbir.
- PD progressive disease – progresija bolesti (progressive disease) 20% povećanje ukupnog dijametra tumorske mase target lezija uzimajući kao referentni najmanji zbir uključujući i početni ukoliko je on najmanji. Progresija bolesti bila bi apsolutno povećanje u veličini zajedno sa 20% uvećanja u odnosu na nadir tj. najmanje izmereni sum dijametar
- SD stable disease – stabilna bolest (stable disease) povećanje ili smanjenje lezija koje nije dovoljno da ispuni kriterijume za parcijalnu regresiju ili progresiju bolesti računati u odnosu na početni zbir smatra se SD.

Posebne beleške kod merenja

Ako se lezije notirane u početku smanje toliko da se sa sigurnošću ne mogu meriti onda se tako i notiraju male da nisu merljive. Mogu biti predstavljene kao 0 mm ako se radiologu učini da su nestale, ili ako su jedva vidljive a pristune njihov dijametar se može odrediti kao 5mm.

Ako se limfni čvor odredi kao target lezija mora uvek da bude meren u najkraćem prečniku čak iako imamo kompletnu regresiju, ovaj dijametar ne može biti nula jer se normalan limfni čvor definiše kao dijametar manji od 10mm.

Zato se nodalne lezije beleže posebno gde kod kompletne remisije svaki čvor mora da dostigne veličinu manju od 10mm. Za parcijalnu regresiju, progresiju ili stabilnu bolest najkraći dijametar se ubraja u ukupni zbir.

Progresija

Progresija je nesumljivo povećanje neciljnih lezija ili pojava novih.

Ako se govori o progresiji neciljnih promena onda njihovo uvećanje mora biti jasno da bi došlo do prekida terapije čak iako su ciljane lezije stabilne ili u regresiji. Obzirom da neciljne lezije nisu merene na početku to nije lako odrediti. Za nemerljivu bolest pogoršanje mora biti dovoljno da se prekine terapija.

Progresija bolesti je kada se pojave nove lezije. Ako se skenira područje koje nije rađeno na početku a ima promena one se oglašavaju kao nove. Ukoliko su nove promene nedovoljno jasne nastavlja se sa terapijom i ako ih ima i na ponovljenom skenu notiraju kao nove, a datum pojavljivanja je prvi sken kada su vidjene.

Ponovna pojava lezija



Ako promene nestanu pa se ponovo jave trebaju biti merene. Odgovor pacijenta na terapiju kada se lezije ponovo jave zavisi od drugih promena koje ulaze u sum dijametar.

Ako je pacijent bio u kompletnoj remisiji pa se promena ponovo javi, tada se proglašava progresija. U protivnom kad parcijalne remisije ili stabilne bolesti ponovna pojava promene ne znači progresiju već se njen najveći dijametar sabira sa ostalim i tada procenjuje odgovor. Što znači da ponovna pojava jedne promene među mnogima, ne može biti dovoljna za procenu progresije. Ovo zato jer se smatra da mnogo lezije u stvari ne nestaju već nisu viđene jer je njihova rezolucija izvan merljive snage.



Literatura:

1. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. Eur J Cancer 2009;45(2):248-260.
2. Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria. Bogaerts J, Ford R, Sargent D, et al. Eur Cancer 2009, 45:248-260
3. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. Byrne MJ, Nowak AK. Ann Oncol. 2004; 15:257-260
4. EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 45(2009) 228-247
5. <http://www.eortc.be/Recist/Default.html>