

Otrzymano: 2005.08.16
Zaakceptowano: 2006.03.18

Local response of esophageal carcinoma to neoadjuvant chemotherapy in CT examination according to WHO and RECIST criteria

Ocena stopnia miejscowej odpowiedzi raka przełyku na chemioterapię przedoperacyjną w tomografii komputerowej: kryteria WHO i RECIST

Marek Paślawski, Witold Kołtyś, Janusz Ziomaniec

II Zakład Radiologii Lekarskiej Akademii Medycznej w Lublinie, Polska

Adres autora: Marek Paślawski, ul. Fulmana 7/164, 20-492 Lublin, e-mail: paslawski@wp.pl

Summary

Background:

The aim of the study was to compare the WHO and RECIST criteria of esophageal carcinoma chemotherapy response.

Material/Methods:

Neoadjuvant chemotherapy was applied in a group of 52 patients with esophageal carcinoma. CT examination of the esophagus was performed in all of them before and after the appropriate course of therapy and chemotherapy response was assessed according to both WHO and RECIST criteria. The results were analyzed using the statistical software Statistica PL 5.0.

Results:

Complete response was found in 8 patients according to both WHO and RECIST criteria. Partial response was found in 8 patients according to WHO criteria and in 19 patients according to RECIST criteria. Stable disease was found in 32 patients according to WHO criteria and in 20 patients according to RECIST criteria. Progression of the disease was found in 4 patients according to WHO criteria and in 5 according to RECIST. Eleven patients classified as having stabilization of the disease according to WHO criteria were classified as having partial response according to RECIST criteria. One patient classified as having stabilization of the disease according to WHO criteria was classified as having progression according to RECIST criteria. The difference was statistically significant ($p=0.012$).

Conclusions:

There are statistically significant differences between the WHO and RECIST classifications of chemotherapy response in esophageal carcinoma. The classification system must be determined when chemotherapy response is assessed. Determining which one, WHO or RECIST, is more suitable for assessing chemotherapy response of esophageal carcinoma requires additional study, including an evaluation of the survival rate in responders according to both systems.

Key words:

Esophageal carcinoma • neoadjuvant chemotherapy • WHO criteria • RECIST criteria

PDF file:

http://www.polradiol.com/pub/pjr/vol_71/nr_3/8048.pdf

Wstęp

Monitorowanie odpowiedzi guza na leczenie jest integralnym i coraz ważniejszym elementem radiologii onkologicznej. Badania obrazowe udostępniają metody oceny ilościowej odpowiedzi guza na leczenie. Obecne techniki

obrazowania morfologicznego przedstawiają odpowiedź guza na leczenie jako zmianę jego rozmiaru i struktury. Obiektywna odpowiedź guza na leczenie jest powszechnie przyjęta jako standard w wyborze nowych leków przeciwnowotworowych do dalszych badań, oraz w ocenie skuteczności leczenia specyficznych grup pacjentów, i jest

powszechnie stosowane w codziennej praktyce klinicznej pomagając w podejmowaniu decyzji [1–4]. Powszechne zastosowanie znajdują tu techniki diagnostyki obrazowej, z tomografią komputerową na czele [5]. Podstawowe znaczenie w ocenie odpowiedzi guzów na leczenie ma stwierdzenie obiektywnej zmiany rozmiaru guzka w badaniach obrazowych, według powszechnie przyjętych kryteriów WHO lub RECIST [6].

Rak przełyku jest bardzo złośliwym nowotworem, o złym rokowaniu. W leczeniu stosowane jest zarówno leczenie operacyjne, jako standard we wczesnych stadiach, oraz chemio i/lub radioterapia, stosowane przed i/lub po leczeniu operacyjnym. Ocena stopnia odpowiedzi na przedoperacyjną chemioterapię raka przełyku ma istotne znaczenie w ocenie skuteczności leków przeciwnowotworowych, ich kombinacji lub schematów podawania. Ma też istotne znaczenie rokownicze, oraz pozwala ocenić lekowrażliwość guza na ewentualne leczenie pooperacyjne.

Cel pracy

Celem pracy jest porównanie oceny odpowiedzi raka przełyku na chemioterapię przedoperacyjną w tomografii komputerowej według kryteriów WHO oraz według kryteriów RECIST.

Materiał i metody

Materiał stanowi grupa 52 pacjentów z rakiem przełyku, leczonych przedoperacyjną chemioterapią z zastosowaniem 5-Fluorouracylu i Cisplatyny U wszystkich pacjentów wykonano badanie TK kłp przed i po podaniu iv bolusa 100 ml Ultravistu. Badanie TK było wykonywane po zakończonym U każdego pacjenta. Oceniano maksymalną grubość ściany nacieczonego przełyku, stosunek do narządów sąsiednich, obecność powiększonych węzłów chłonnych i ewentualną obecność przerzutów odległych. Za prawidłową uznawano grubość ściany przełyku poniżej 5 mm. Badanie kontrolne wykonywano dwukrotnie po 4 tygodniach od zakończonego kursu chemioterapii. Odpowiedź na chemioterapię oceniano w oparciu o kryteria WHO, ze względu na brak możliwości pomiarów dwuwymiarowych, stosując jednowymiarowe pomiary maksymalnej grubości ściany przełyku jako kryterium rozmiaru zmiany pierwotnej. Następnie oceniano odpowiedź na chemioterapię w oparciu o kryteria RECIST.

Table 1. Esophageal carcinoma chemotherapy response according to WHO and RECIST criteria.

Tabela 1. Odpowiedź raka przełyku na leczenie według klasyfikacji WHO i RECIST.

Stopień odpowiedzi na leczenie	Według WHO	Według RECIST
Odpowiedź całkowita	8	8
Odpowiedź częściowa	8	19
Stabilizacja procesu	32	20
Progresja procesu	4	5

Analizę statystyczną otrzymanych wyników przeprowadzono z wykorzystaniem pakietu Statistica PL.

Wyniki

Odpowiedź całkowitą stwierdzono u 8 pacjentów zarówno według kryteriów WHO jak i RECIST. Za odpowiedź całkowitą uznawano zmniejszenie się grubości ściany przełyku poniżej 5mm. Odpowiedź całkowitą stwierdzono u 8 pacjentów według kryteriów WHO, i u pacjentów tych również stwierdzono odpowiedź częściową według kryteriów RECIST. Stabilizację procesu stwierdzono u 32 pacjentów według kryteriów WHO, przy czym u 11 z nich stwierdzono odpowiedź częściową według kryteriów RECIST, a u 1 stwierdzono progresję choroby według kryteriów RECIST (Tabela 1).

Progresję stwierdzono u 4 pacjentów według kryteriów WHO i u pacjentów tych stwierdzono progresję również według kryteriów RECIST.

Według kryteriów RECIST odpowiedź częściową stwierdzono u 19 pacjentów, stabilizację procesu u 20 a progresję u 5.

Ocenę odpowiedzi na leczenie według obu klasyfikacji w badanej grupie pacjentów przedstawia rycina 1.

Test Wilcoxon wykazał istotną statystycznie różnicę między klasyfikacją odpowiedzi na leczenie według kryteriów WHO a klasyfikacją według kryteriów RECIST ($p=0,012$).

Omówienie

Ocena odpowiedzi guza na leczenie przeciwnowotworowe jest niezwykle istotna. Umożliwia określenie lekowrażliwości poszczególnych nowotworów oraz opracowanie najskuteczniejszych schematów leczenia. Ma również podstawowe znaczenie w ocenie skuteczności nowych leków przeciwnowotworowych. Stanowi podstawę do podejmowania decyzji terapeutycznych oraz oceny rokowania u pacjentów z nowotworami [1–4].

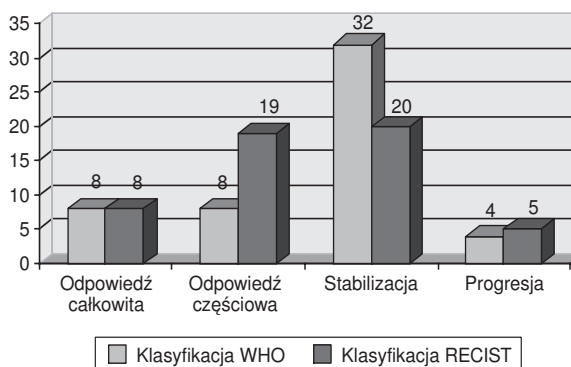


Figure 1. Esophageal carcinoma chemotherapy response according to WHO and RECIST criteria.

Rycina 1. Odpowiedź na chemioterapię przedoperacyjną według kryteriów WHO i RECIST.

Powszechnie stosowane metody oceny odpowiedzi na leczenie w praktyce klinicznej opierają się na wynikach badań obrazowych. Powszechny dostęp i stosunkowo niski koszt spowodowały, że tomografia komputerowa stała się podstawowym badaniem obrazowym w ocenie odpowiedzi nowotworów na chemioterapię. Jest ona powszechnie stosowana zarówno w wykrywaniu jak i ocenie stopnia zaawansowania nowotworów, co ma decydujące znaczenie w wyborze optymalnej terapii [5,6].

Ocena stopnia odpowiedzi nowotworów na chemioterapię w badaniach obrazowych opiera się na zmianach rozmiarów zmiany. Oceniany jest rozmiar przed leczeniem a następnie po leczeniu.

Pierwsze próby zdefiniowania obiektywnej odpowiedzi guza na leczenie przeciwnowotworowe były podejmowane we wczesnych latach 60. W końcu lat 70-tych definicje odpowiedzi guza na leczenie były bardzo różnorodne, stało się więc jasne że konieczne jest określenie jednolitych kryteriów umożliwiających obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie oraz porównywanie wyników uzyskiwanych przez różnych badaczy [7].

Pod koniec lat 70-tych WHO wprowadziło ujednoczone zasady oceny stopnia odpowiedzi nowotworów na chemioterapię w badaniach obrazowych. Umożliwiło to porównywanie badań wykonywanych w różnych ośrodkach oraz zapewniło powtarzalność badań, zapewniając ich obiektywizację [13].

Określono zarówno sposób przeprowadzania pomiarów jak i kryteria odpowiedzi na leczenie, wyróżniając cztery grupy – całkowitą odpowiedź, odpowiedź częściową, stabilizację choroby oraz progresję choroby.

Ocena rozmiarów guza według WHO oparta jest na pomiarach dwóch maksymalnych prostopadłych do siebie wymiarów zmiany i obliczeniu ich iloczynu. Różnica iloczynów maksymalnych prostopadłych do siebie wymiarów guza przed i po leczeniu stanowi stopień odpowiedzi guza na leczenie. Ten sposób pomiaru stosowany jest we wszystkich przypadkach, w których możliwe jest wykonanie dwóch prostopadłych pomiarów. Dla zmian mierzalnych w jednym wymiarze WHO zaleca stosowanie jednego wymiaru do oceny wielkości zmiany oraz jej odpowiedzi na leczenie [13].

WHO określiło ściśle kryteria obiektywnej odpowiedzi na leczenie, dzieląc je na następujące cztery kategorie:

1. **Całkowita odpowiedź** (CR – complete response) – zniknięcie wszystkich znanych ognisk choroby, potwierdzone dwukrotnie w odstępie nie mniejszym niż 4 tygodnie.
2. **Odpowiedź częściowa** (PR – partial response) – zmniejszenie rozmiarów guza o 50% lub więcej, potwierdzone dwukrotnie w odstępie nie mniejszym niż 4 tygodnie. Ponadto nie może być obecna żadna nowa zmiana lub progresja żadnej ze zmian wcześniej istniejących.
3. **Brak zmian** (NC – no change). Rozmiary guza mniejsze o mniej niż 50% lub większe o mniej niż 25%.

4. **Progresja choroby** (PD – progressive disease). Zwiększenie rozmiaru zmiany o co najmniej 25% lub pojawienie się nowego ogniska [13].

W latach 90 ponownie opracowano obiektywne kryteria oceny odpowiedzi guzów na leczenie. Wynikiem tych pracy było wprowadzenie kryteriów oceny odpowiedzi guzów na leczenie RECIST. Celem tych działań miało być uproszczenie i zobiektywizowanie pomiarów, oraz zapewnienie większej powtarzalności pomiarów. W odróżnieniu od kryteriów WHO, kryteria RECIST zakładają wyłącznie jednowymiarowe pomiary rozmiarów, i zmiana jednego wymiaru stanowi podstawę oceny odpowiedzi na leczenie. Według RECIST zmiana największego wymiaru zmiany stanowi podstawę oceny stopnia odpowiedzi na leczenie. RECIST zachowało podział WHO na cztery kategorie w zależności od stopnia odpowiedzi na leczenie. Zmieniły się jednak kryteria kwalifikowania do poszczególnych kategorii. Jedynie definicja całkowitej odpowiedzi na leczenie pozostała niezmienną [4,5].

Odpowiedź częściowa według RECIST definiowana jest jako 30% lub większe zmniejszenie maksymalnego wymiaru zmiany. Dla zmian o charakterze kulistym kryteria RECIST i WHO dla odpowiedzi częściowej są praktycznie równoważne. 30% zmiana wymiaru odpowiada 50% zmianie iloczynu maksymalnych prostopadłych wymiarów zmiany. Różnice pojawiają się dla zmian nieregularnych, a szczególnie dla zmian, które mogą być zmierzone jedynie w jednym wymiarze. Zmiana wymiaru takiej zmiany o 30% według RECIST kwalifikuje ją do grupy odpowiedzi częściowej, podczas gdy według WHO 30% zmiana wymiaru określana jest jako stabilizacja choroby [1,3,5,9].

Kryterium progresji zmiany według RECIST zakłada wzrost o 20% wymiaru zmiany, co dla zmiany kulistej odpowiada zwiększeniu iloczynu prostopadłych średnic o 44%! Jest to istotna różnica.

Porównanie oceny odpowiedzi guza na leczenie według kryteriów WHO i RECIST przedstawia tabela 2.

Szereg prac miało na celu porównanie kryteriów WHO i RECIST w ocenie odpowiedzi guzów na chemioterapię. W większości tych opracowań pojawiające się różnice dotyczyły grupy progresji zmian, i nie były statystycznie istotne [3-5,10-12].

Przyczyną tego faktu jest wysoka porównywalność kryteriów WHO i RECIST dotyczących odpowiedzi częściowej oraz zgodność kryteriów odpowiedzi całkowitej. Ponadto w większości opracowania te oceniały wiele grup nowotworów, w które w znaczącej większości były mierzalne w dwóch wymiarach.

Dla raka przełyku zwykle nie ma możliwości wykonania pomiarów w dwu wymiarach, i zarówno według kryteriów WHO jak i RECIST podstawą oceny odpowiedzi na leczenie jest zmiana grubości ściany przełyku. Dla pomiarów wykonywanych w dwu wymiarach według kryteriów WHO istnieje duża zgodność z pomiarami jednowymiarowymi według kryteriów RECIST. Natomiast dla pomiarów

Table 2. Comparison of WHO and RECIST tumor therapy response criteria.**Tabela 2.** Porównanie kryteriów odpowiedzi guza na leczenie według zaleceń WHO i RECIST.

	WHO	RECIST
Odpowiedź całkowita CR	Całkowite zniknięcie wszystkich znanych ognisk	Całkowite zniknięcie wszystkich znanych ognisk
Odpowiedź częściowa PR	Zmniejszenie rozmiaru guza co najmniej o 50% ¹	Zmniejszenie rozmiaru guza co najmniej o 30% ²
Bez zmian (choroba stabilna) NC	Anie PR ani PD	Ani PR ani PD
Progresja choroby PD	Zwiększenie o co najmniej 25% rozmiaru co najmniej jednej zmiany, lub pojawienie się zmiany nowej	Zwiększenie rozmiaru co najmniej o 20%

¹ liczone jako iloczyn dwóch największych prostopadłych wymiarów, ² liczony jako najdłuższy wymiar.

jednowymiarowych według kryteriów WHO zgodność z kryteriami RECIST występuje jedynie dla odpowiedzi całkowitej.

Uzyskane wyniki wskazują na znaczną istotną statystycznie różnicę w ocenie stopnia odpowiedzi na chemioterapię przedoperacyjną raka przełyku między kryteriami WHO i RECIST.

Zmiana klasyfikacji stopnia odpowiedzi na leczenie dotyczyła 12 pacjentów, co stanowi 23% pacjentów w badanej grupie. Najwięcej różnic wystąpiła w grupach odpowiedzi częściowej i stabilizacji procesu.

Wnioski

Ocena stopnia odpowiedzi na leczenie raka przełyku według kryteriów WHO jest statystycznie różna niż przy zastosowaniu kryteriów RECIST. Przy ocenie stopnia odpowiedzi na leczenie musi być jednoznacznie określone, który system klasyfikacji jest stosowany. Dalszych badań wymaga stwierdzenie, który system klasyfikacji odpowiedzi na leczenie jest korzystniejszy w przypadku raka przełyku. Konieczne jest porównanie długości przeżycia w różnych grupach odpowiedzi na leczenie w celu określenia rzeczywistej wartości prognostycznej obu systemów klasyfikacji w przypadku raka przełyku.

Piśmiennictwo:

- Sohaib SA, Turner B, Hanson JA et al: CT assessment of tumour response to treatment: Comparison of linear, cross-sectional and volumetric measures of tumor size. *Br J Radiol*, 2000; 73: 1178-1184.
- Padhani AR, Husband JE: Are current tumour response criteria relevant for the 21st century? *Br J Radiol* 2000; 73: 1031-1033.
- Park JO, Lee SI, Song SY et al: Measuring Response in Solid Tumors: Comparison of RECIST and WHO Response Criteria. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 533-537.
- 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; 83: 1401-1405.
- Prasad SR, Jhaver KS, Saini S et al: CT Tumor Measurement for Therapeutic Response Assessment: Comparison of Unidimensional, Bidimensional and Volumetric Techniques - Initial Observations. *Radiology* 2002; 225: 416-419.
- Padnini AR, Ollivier L: The RECIST criteria: implications for diagnostic radiologists. *Br J Radiol*, 2001; 74: 983-986.
- Therasse P, Arbuck GS, Eisenhauer EA et al: New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216.
- Vergote I, Rustin GIS, Eisenhauer EA et al: New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors [Ovarian Cancer]. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1534-1535.
- Gehan EA, Tefft MC: Will There Be Resistance to the RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)?, *Br J Radiol* 2000; 92: 179-181.
- Watanabe H, Yamamoto S, Kunitoh H et al: Tumor response to chemotherapy: The validity and reproducibility of RECIST guidelines in NSCLC patients. *Cancer Sci* 2003; 94: 1015-1020.
- Trillet-Lenoir V, Freyer G, Kaemmerlen P et al: Assessment of tumor response to chemotherapy for metastatic colorectal cancer: accuracy of the RECIST criteria. *Br J Radiol* 2002; 75: 903-908.
- James K, Eisenhauer E, Christian M et al: Measuring Response in Solid Tumors: Unidimensional Versus Bidimensional Measurement. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 523-528.
- WHO handbook for reporting results of cancer treatment. World Health Organization, Geneva 1979.