



Mosaico di Orfeo Domus del Chirurgo Rimini

Rimini Ospedale Infermi Aula G  
venerdì 9 dicembre 2011

ore 14:00 / 19:00

Valutazione della risposta  
in radiologia  
nei pazienti oncologici:  
nuovi criteri teorici e pratici

con il patrocinio dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica



Associazione Italiana  
di Oncologia Medica  
Sezione Emilia Romagna

Farmaci biologici:  
la risposta è al di fuori degli schemi  
tradizionali

Clinico e Radiologo  
di fronte ad una “nuova biologia”

PET/ PET-TC

Dr.ssa R. Rinaldi

Dr. E. Cavagna

## ...oltre i RECIST

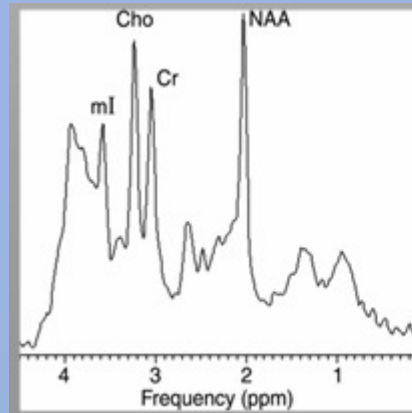
Le metodiche di imaging anatomico che basano la valutazione della risposta ai trattamenti su criteri dimensionali mostrano alcuni limiti di fronte a target therapies poiché valutano solo la regressione della massa in termini dimensionali e non di attività cellulare.

Infatti gli effetti dei nuovi farmaci ( inibiz. angiogenesi, necrosi, cavitazione) sono mal valutabili con soli criteri RECIST

# Metabolismo tumorale

## PET-TC

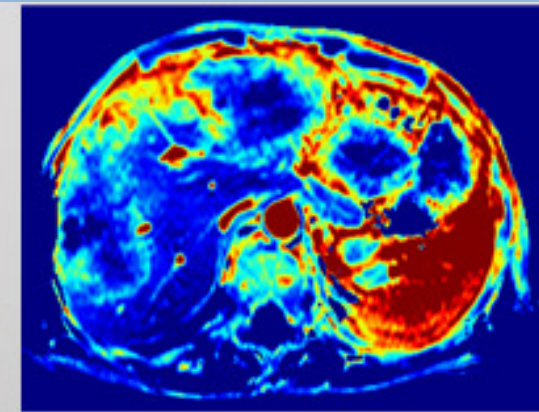
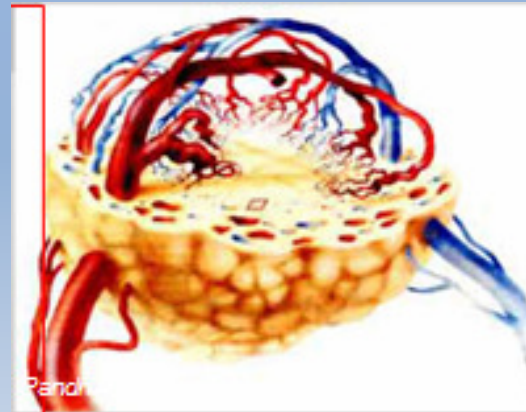
- RM-spettoscopia



## Angiogenesi

- Perfusione tumorale
- Densità vascolare
- VEGF

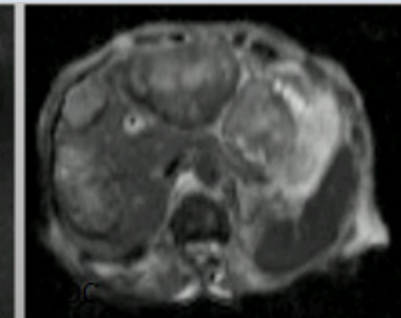
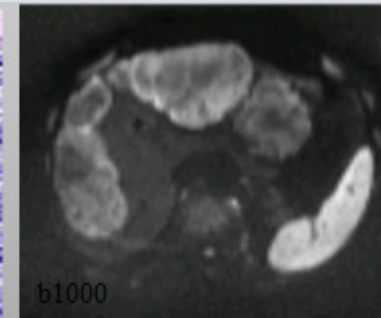
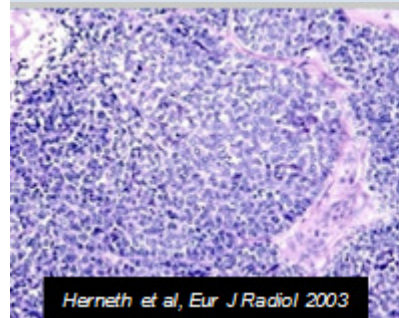
DCE – MRI



## Microstruttura tumorale

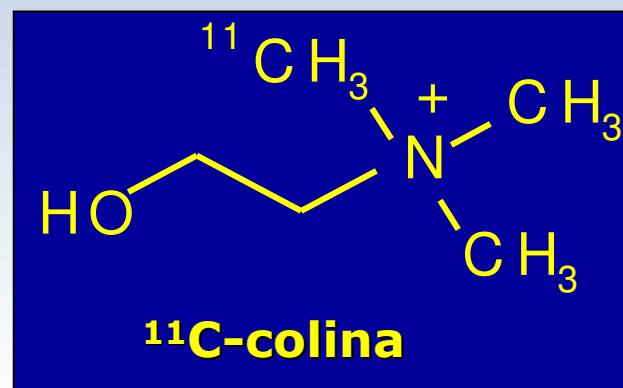
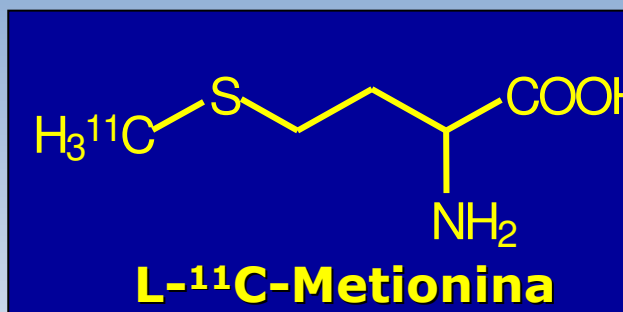
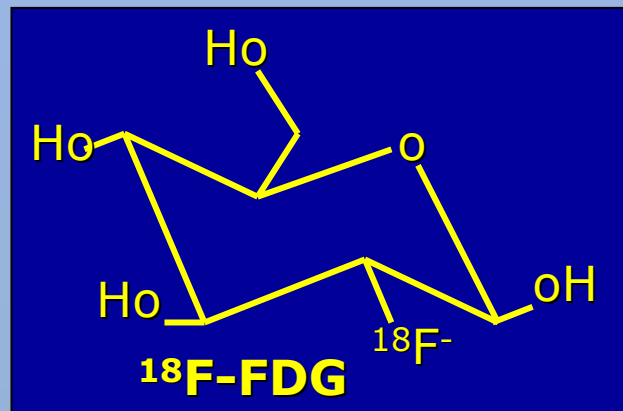
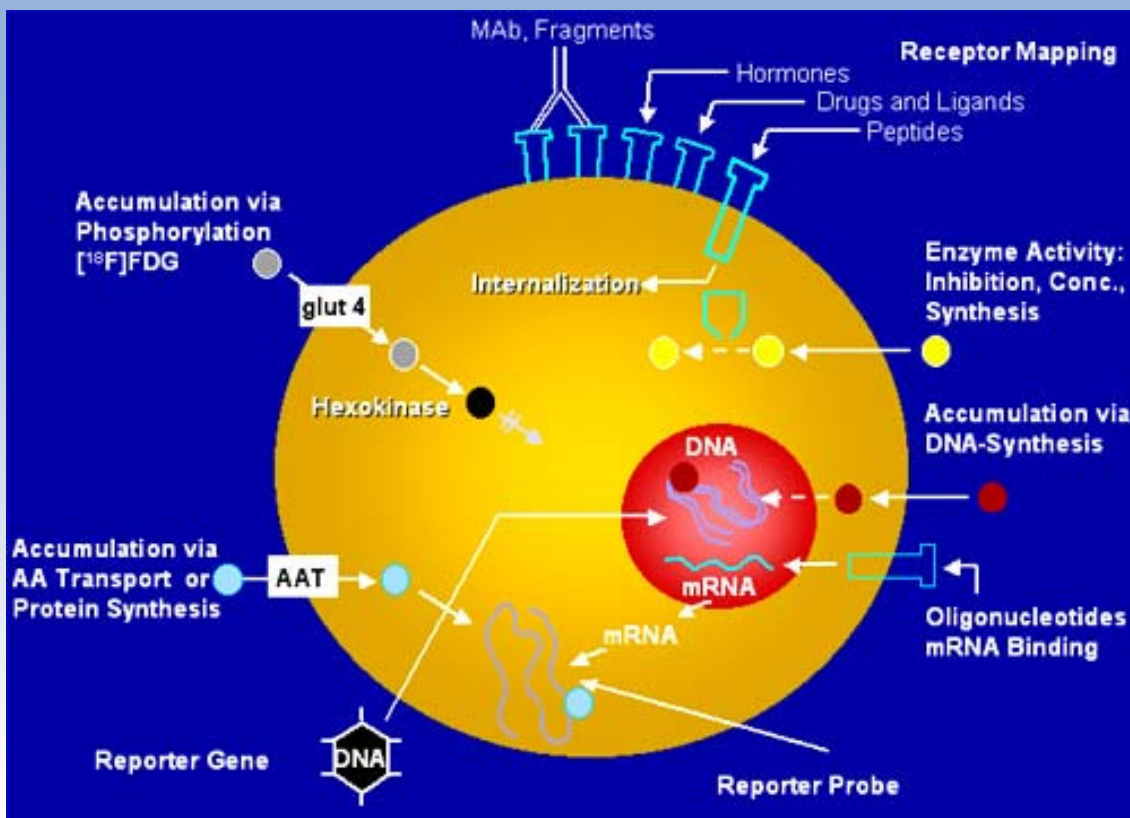
- Densità cellulare
- Diametro cellulare/confini
- Mitosi

RM diffusionale



# Imaging Funzionale

La PET è una metodica di imaging sviluppata per utilizzare composti marcati con radionuclidi emittenti positroni quale sonde molecolari al fine di ottenere immagini in vivo dei processi fisiopatologici.



# Imaging Funzionale



**Il FDG rimane intrappolato nei tessuti tumorali con attiva glicolisi**

## Imaging metabolico ed oncologia

Le cellule tumorali presentano caratteristiche alterazioni a livello genetico, a cui corrispondono modificazioni del comportamento metabolico.

## Imaging metabolico e valutazione risposta terapeutica

Una precoce identificazione dei pazienti NON RESPONDERS e una altrettanto precoce interruzione di terapie non efficaci può portare a:

- Riduzione di tossicità per il paziente
- Riduzione dei costi
- Possibilità di cambiare terapia in tempi brevi

Una precoce identificazione di pazienti RESPONDERS porta il clinico a continuare la terapia intrapresa

## Indicazioni alla PET-TC secondo linee guida RECIST

- La valutazione metabolica della massa è stata integrata nelle linee guida RECIST 1.0 e 1.1 in relazione ai progressi tecnologici e terapeutici.
- PET neg. alla valutazione di base e pos. post tp: PD
- PET pos. e nessuna indagine precedente: PD
- PET pos. e solo TC come precedente: SD

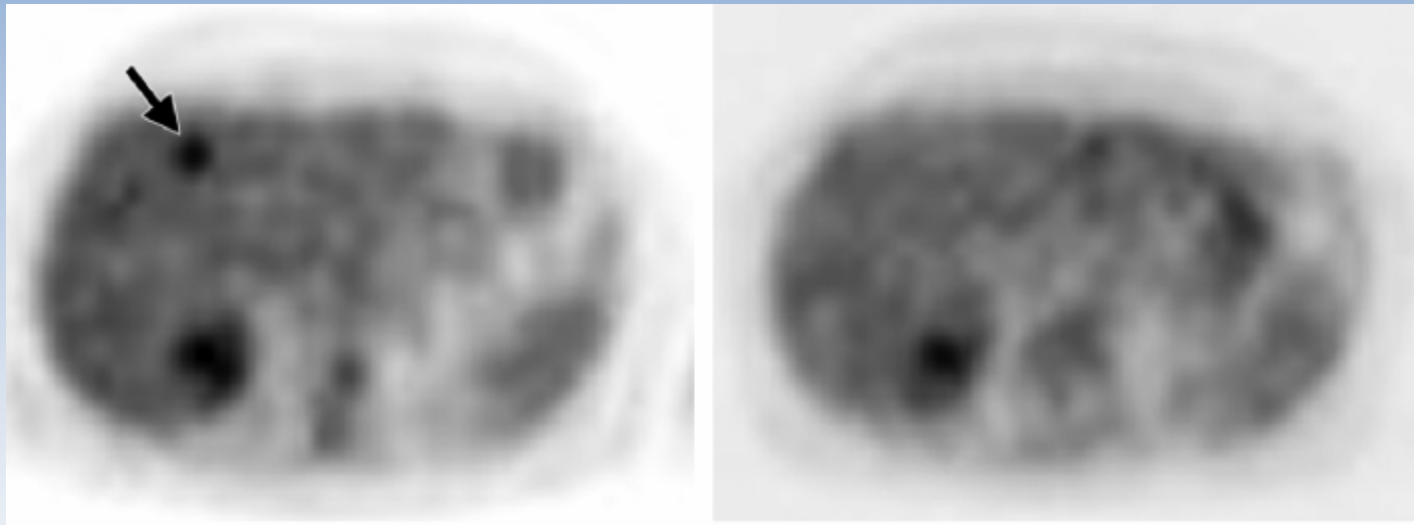
Els L. van Persijn van Meerten  
 Hans Gelderblom  
 Johan L. Bloem

## RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline

**Table 1** Summary of the major changes between RECIST 1.0 and 1.1, relevant to radiologists (modified from Appendix I [4]) (LN lymph node, CR complete response, SLD sum of longest diameter, PD progressive disease, PET positron emission tomography)

| Criteria                            | RECIST 1.0  | RECIST 1.1   |
|-------------------------------------|---|--|
| Assessment of overall tumour burden | Measuring maximum of ten lesions (5 per organ)  | Measuring maximum of five lesions (two per organ)  |
| Minimum size of measurable lesions  | CT: 10 mm (spiral) or 20 mm (non-spiral)  | CT: 10 mm (when slice thickness is $\leq 5$ mm); or $2 \times$ slice thickness (when slice thickness is $> 5$ mm)              |
| Specifications on LNs               | Not mentioned   | CT: $\geq 15$ mm short axis for target, $\geq 10$ - $< 15$ mm for non-target, $< 10$ mm is non-pathological                    |
| Specifications on measurability     | No specifications   | Special notes on bone lesions and cysts  |
| CR of target lymph nodes            | Not specified   | LN $< 10$ mm short axis is CR (also implying SLD may $\neq 0$ in CR)   |
| PD of target lesions                | PD: $\geq 20\%$ increase over smallest SLD  | PD: $\geq 20\%$ increase over smallest SLD AND $\geq 5$ mm increase of target lesions together                                 |
| PD of non-target lesions            | Increase in size of one or a few non-target lesions is considered PD, even when target lesions are stable or responding | Specification: increase of non-target lesions is only PD, if the increase is representative of change in overall tumour burden |
| New lesion                          | Not specified   | Detailed description when lesion is considered new   |
| Overall response                    | No special notes  | Notes on residual tissue, including LNs  |
| Imaging appendix                    | Appendix I: contains some specifications for imaging  | Appendix II: updated with detailed guidance on use of MRI, FDG-PET(/CT) and other practical issues                             |

- Comparsa di secondarismo epatico dopo terapia. PET neg alla valutaz. Base: PD



## Casi in cui è indicato l'imaging molecolare

- Target therapies
- Linfoma, sarcoma, HCC, mesotelioma, tumori GIST che possono presentare minimi cambiamenti di dimensioni anche in caso di trattamenti efficaci

## Beyond RECIST: Molecular and functional imaging techniques for evaluation of response to targeted therapy

I.M.E. Desar<sup>a,\*</sup>, C.M.L. van Herpen<sup>a,d</sup>, H.W.M. van Laarhoven<sup>a,d</sup>, J.O. Barentsz<sup>b,e</sup>, W.J.G. Oyen<sup>c,f</sup>, W.T.A. van der Graaf<sup>a,d</sup>

**Table 1**  
VEGFR/PDGFR.

| Reference | Drug                        | Target              | Tumour                  | Technique    | n  | Result  |
|-----------|-----------------------------|---------------------|-------------------------|--------------|----|---|
| [98]      | Axitinib                    | VEGFR, PDGFR, KIT   | Solid cancer            | DCE-MRI      | 17 | Decrease in $K^{\text{trans}}$ and AUC on day 2, inversely proportional to axitinib exposure  |
| [99]      | ABT869                      | VEGFR, PDGFR, FLT-3 | Solid cancer            | DCE-MRI      | 15 | Permeability-surface area product and distributed parameters model shows better correlation with drug exposure than $K^{\text{trans}}$                                  |
| [42]      | Bevacizumab (+chemotherapy) | VEGF                | Breast cancer           | DCE-MRI      | 18 | Decrease in $K^{\text{trans}}$ , $k_{\text{ep}}$ and $v_e$ after 3, 12, 21 weeks. No correlation with response  |
| [41]      | Bevacizumab (+chemotherapy) | VEGF                | Breast cancer           | DCE-MRI      | 19 | Decrease in $K^{\text{trans}}$ , $k_{\text{ep}}$ and AUC  |
| [100]     | Bevacizumab (+chemotherapy) | VEGF                | GBM                     | DCE-MRI      | 20 | Changes in $K^{\text{trans}}$ value were highly correlated with the % decline in tumour volume after 1 cycle but not correlated to treatment outcome                    |
| [58]      | Bevacizumab                 | VEGF                | CRC                     | CTP          | 12 | Decrease in HU values and perfusion score   |
| [59]      | Bevacizumab                 | VEGF                | carcinoid               | CTP          | 12 | Significant decrease in tumour blood flow after 2 days and after 18 weeks of treatment compared to IFN- $\alpha$ control group  |
| [65]      | Bevacizumab                 | VEGF                | HCC                     | DCE-US       | 42 | Decrease in AUC, peak intensity, AUC wash in and out. DCE-US on day 3 and 8 predicts the treatment response after 4 months  |
| [57]      | Bevacizumab (+radiotherapy) | VEGF                | Rectal cancer           | CTP, FDG-PET | 6  | Decrease in tumour blood perfusion and blood volume. Decreased FDG uptake after 6 weeks   |
| [69]      | Bevacizumab (+chemotherapy) | VEGF                | GBM                     | FLT-PET      | 19 | Metabolic response in 47%, predictive for overall survival  |
| [68]      | Bevacizumab (+chemotherapy) | VEGF                | GBM                     | FDG-PET      | 35 | 6/35 patients completed one year treatment who had a hypometabolic FDG-PET result   |
| [66]      | Bevacizumab (+chemotherapy) | VEGF                | CRC                     | FDG-PET      | 7  | Better correlation with pathologic response for FDG-PET compared to CT  |
| [67]      | Bevacizumab (+chemotherapy) | VEGF                | Liver metastasis of CRC | FDG-PET-CT   | 11 | Decrease in median $\text{SUV}_{\text{max}}$ from 8 (baseline) to 4 (after 1 cycle). Decrease of $\text{SUV}_{\text{max}}$ in responder group >50% compared to baseline |

## Cancer Treatment Reviews

journal homepage: [www.elsevierhealth.com/journals/ctrv](http://www.elsevierhealth.com/journals/ctrv)

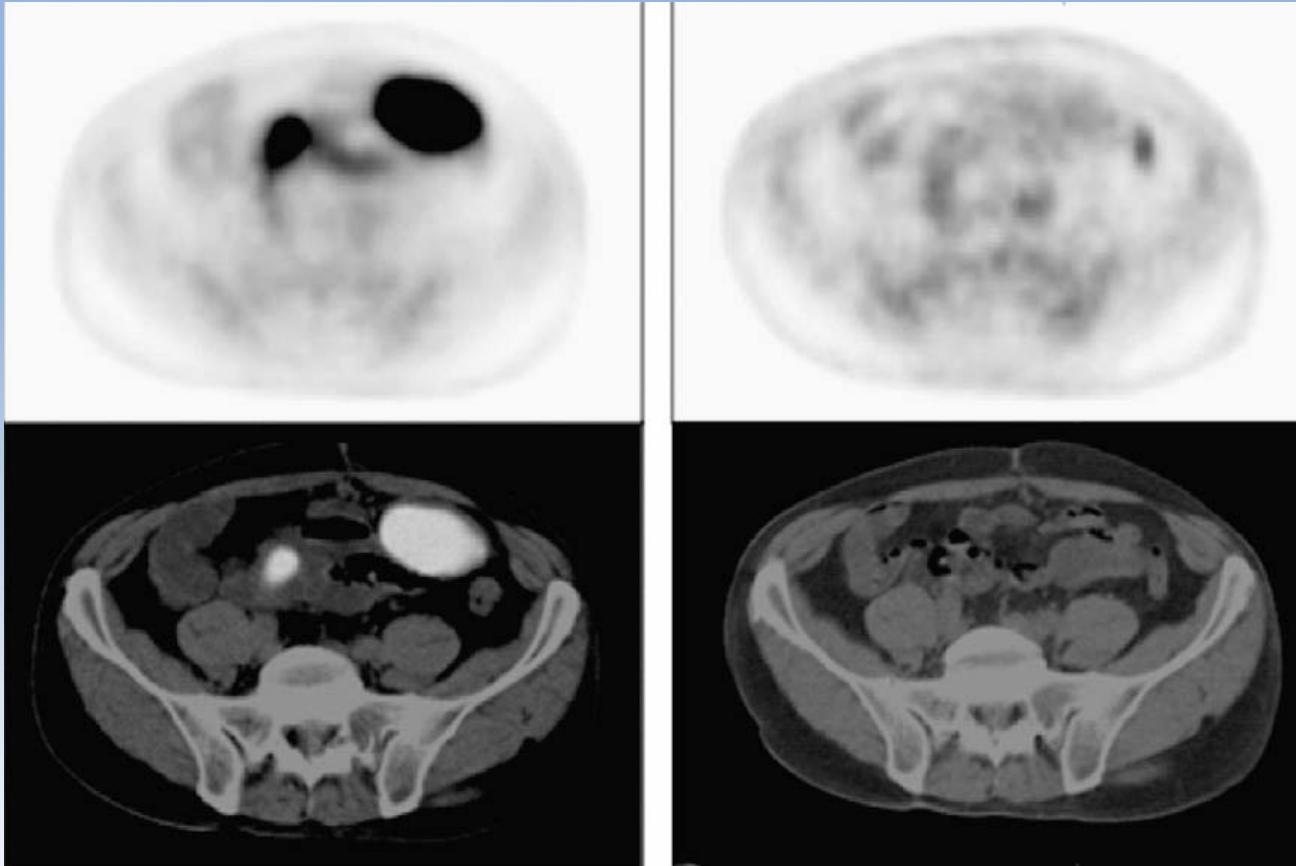
### Beyond RECIST: Molecular and functional imaging techniques for evaluation of response to targeted therapy

I.M.E. Desar<sup>a,\*</sup>, C.M.L. van Herpen<sup>a,d</sup>, H.W.M. van Laarhoven<sup>a,d</sup>, J.O. Barentsz<sup>b,e</sup>, W.J.G. Oyen<sup>c,f</sup>, W.T.A. van der Graaf<sup>a,d</sup>

|      |                           |  |              |                  |    |   |
|------|---------------------------|--|--------------|------------------|----|---|
| [49] | Sorafenib                 | Raf-1, B-raf, VEGFR, PDGFR, FLT-3, C-KIT       | RCC          | FDG-PET-CT       | 10 | Decrease in mean glucose uptake after 1 month   |
| [50] | Sorafenib                 | Raf-1, B-raf, VEGFR, PDGFR, FLT-3, C-KIT       | HCC          | FDG-PET          | 6  | Early dynamic changes in FDG uptake seem to be predictive for clinical outcome  |
| [44] | Sorafenib and bevacizumab | Raf-1, B-raf, VEGFR, PDGFR, FLT-3, C-KIT, VEGF | Solid cancer | DCE-MRI, FDG-PET | 38 | Reduction of tumour vessel permeability and blood flow in patients with stable disease or minor regression. No significant changes in PET-SUV |

Beyond RECIST: Molecular and functional imaging techniques for evaluation of response to targeted therapy

I.M.E. Desar<sup>a,\*</sup>, C.M.L. van Herpen<sup>a,d</sup>, H.W.M. van Laarhoven<sup>a,d</sup>, J.O. Barentsz<sup>b,e</sup>, W.J.G. Oyen<sup>c,f</sup>, W.T.A. van der Graaf<sup>f,a,d</sup>



GIST target therapy  
Imatinib

Riduzione della  
captazione di FDG  
dopo 1 mese di  
terapia

- Fino ad ora tutti gli studi che si occupano di tecniche di imaging molecolare fanno parte della fase I dei trial.
- Questi studi comprendono una grande varietà di tipi di tumori in diversi stadi, trattati con diverse dosi di farmaci
- Vi è una grande eterogeneità di protocolli e tempi di scansione

# Problema

- Sono stati pubblicati molti studi in materia ma difficilmente paragonabili tra loro: i dati sono difficili da confrontare.
- Non vi è un metodo standardizzato e validato di studio di imaging molecolare e di classificazione di risposta alle target therapy

Fino ad oggi:  
Criteri EORTC (1999) per la valutazione con FDG PET della  
risposta metabolica della terapia

- CR: stessa captazione di radiofarmaco rispetto al tessuto normale
- PR:
  - dopo I ciclo di terapia: decremento del SUV del 15-25%
  - dopo il II ciclo di terapia: decremento del SUV di più del 25%
- PD: incremento del SUV di più del 25% o comparsa di nuove lesioni
- SD: differenza di SUV compresa tra -15 e +25% con la stessa estensione di malattia

Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group.

*Eur J Cancer. 1999 Dec; 35(13):1773-82.*

# From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors

Richard L. Wahl<sup>1,2</sup>, Heather Jacene<sup>1</sup>, Yvette Kasamon<sup>2</sup>, and Martin A. Lodge<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Division of Nuclear Medicine, Department of Radiology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; and*

<sup>2</sup>*Department of Oncology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland*

Wahl, 2009 propone i criteri PERCIST 1.0 come punto di partenza da utilizzare in trial clinici al fine di uniformare e potere confrontare gli studi che ad oggi appaiono numerosi in letteratura , ma molto eterogenei tra loro.

# PERCIST

- Positron
- Emission
- Respons
- Criteria in
- Solid
- Tumors

### Standardizzazione dei seguenti parametri

- Misura della ROI applicata, tipo di SUV
- Tempo di scansione
- Qualità dei dati: inclusa la regione di riferimento del tessuto normale
- Espressione di tali dati nella refertazione

## LIMITI DELLA MISURAZIONE SEMIQUANTITATIVA (SUV) DEL METABOLISMO GLUCIDICO CON PET

La misurazione del valore assoluto con SUV non è riproducibile con assoluta esattezza in pazienti differenti e o anche nello stesso paziente

- Differente metabolismo glucidico tra differenti pazienti (soma) ed in momenti diversi della giornata
- Glicemia
- Tempo intercorso dal pasto
- Tempo intercorso tra somministrazione e acquisizione
- Effetto di volume parziale : volume della lesione da studiare (più la lesione è piccola e più il SUV è sottostimato : errore del 10% se la lesione è inferiore a 2 cm.)

## Criteri PERCIST

### Risposta metabolica parziale (PMR)

- Riduzione di almeno del 30% di captazione di FDG nelle lesioni target misurabili

### Risposta metabolica completa (CMR)

- Completa scomparsa della captazione di FDG in lesioni target misurabili

### Progressione metabolica di malattia (PMD)

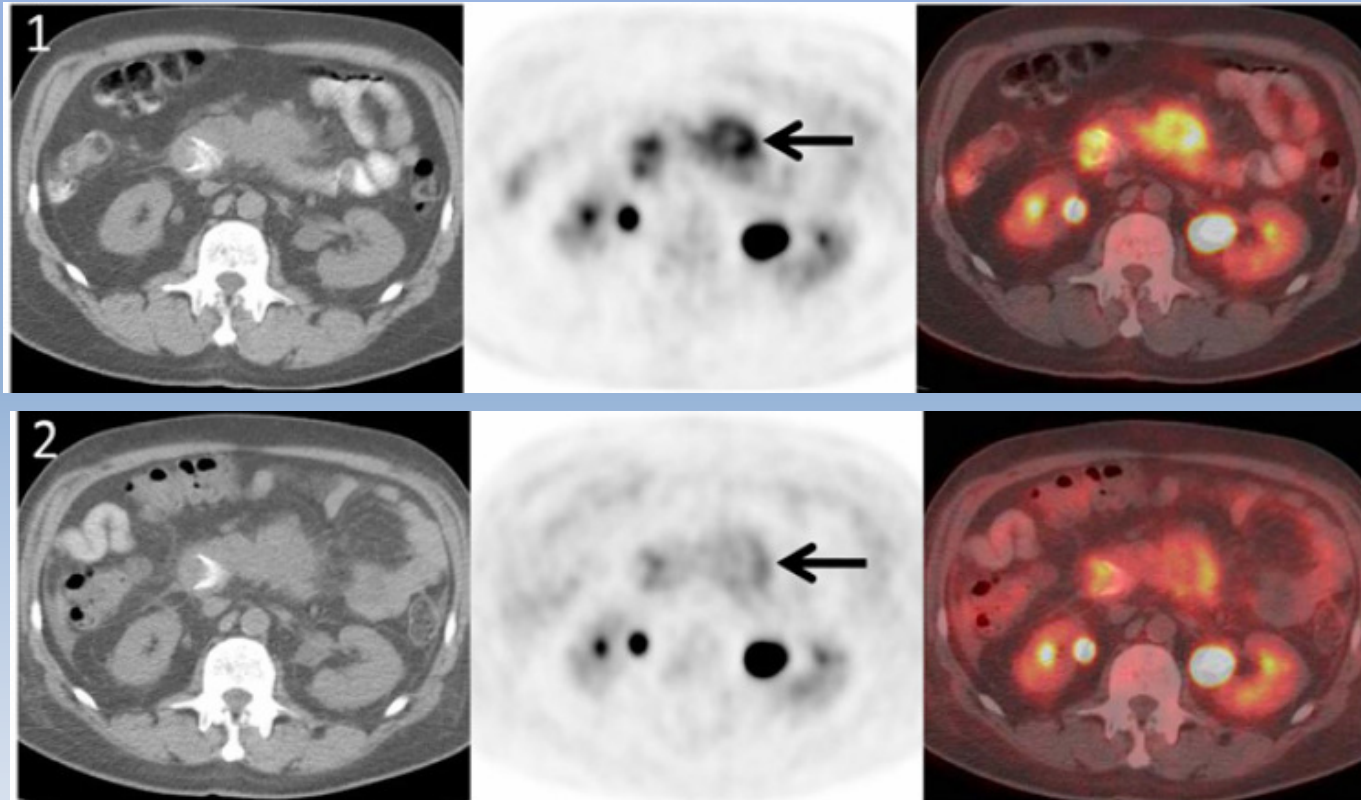
- Incremento del 30% della captazione di FDG oppure nuove lesioni captanti

### Malattia metabolicamente stabile (SMD)

- Non PMR, non CMR, non PMD

## Carcinoma pancreatico. Target therapy con Rapamicina:

- Riduzione della captazione di FDG con massa pancreaticata stabile anatomicamente (PMD)

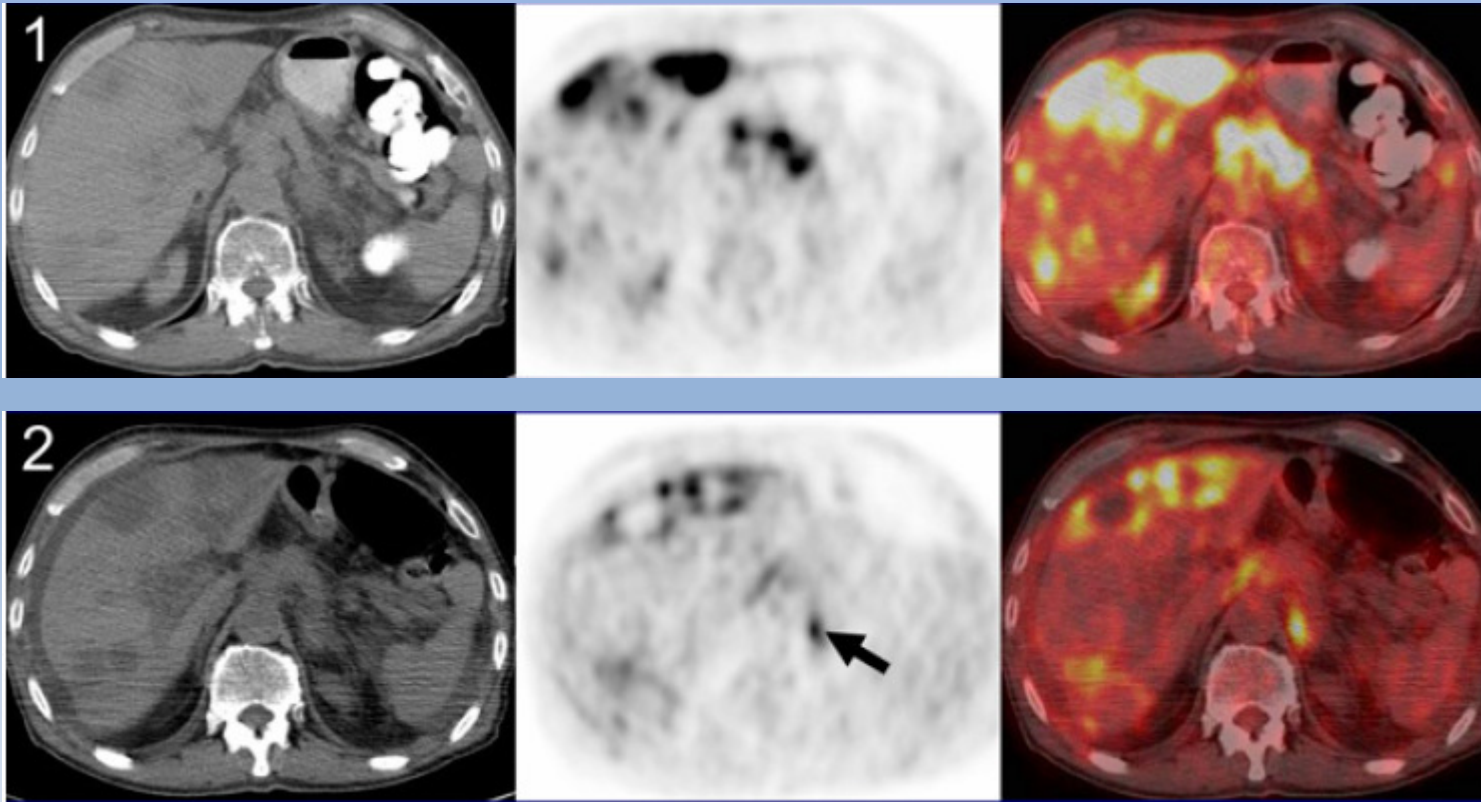


Questa riduzione rappresenta una parziale risposta metabolica secondo i criteri PERCIST (riduzione del 41% dopo 2 settimane di terapia).

Non tutte le risposte metaboliche parziali alla terapia sono clinicamente rilevanti; questo dipende dal tipo di trattamento specifico.

## Metastasi epatiche da carcinoma pancreatico. Target therapy con Rapamicina:

- Riduzione di captazione di FDG delle lesioni epatiche diventate necrotiche



Riduzione della captazione delle lesioni epatiche maggiore del 50%

...MA comparsa di nuova lesione nel retroperitoneo  
PROGRESSIONE METABOLICA DELLA MALATTIA (PMD)

# Conclusioni

- Imaging funzionale e molecolare è assolutamente utile nel valutare gli effetti delle target therapy
- Necessità di criteri di standardizzazione dei tempi e della tecnica di acquisizione per confrontare gli studi.