

L'imaging per la rivalutazione e il follow-up del paziente trattato con Radio-223

Sergio Baldari
Cattedra e UOC di Medicina Nucleare
Policlinico Universitario «G. Martino»
Messina



sbaldari@unime.it

Radio 223: valutazione del paziente

Valutazione multidisciplinare dei diversi parametri :

Clinica
Laboratorio
Imaging

Conoscenza dei limiti di ciascun parametro

RADIOLOGIA



TC
RM

MEDICINA NUCLEARE



Scintigrafia
PET

VALUTAZIONE DEL PAZIENTE PRIMA DELL'INIZIO TERAPIA

- Nel percorso diagnostico iniziale del paziente, una TC total body deve essere effettuata in aggiunta a scintigrafia ossea.
- Altre modalità di imaging come la risonanza magnetica e / o PET-CT con colina possono essere utilizzate in casi selezionati.

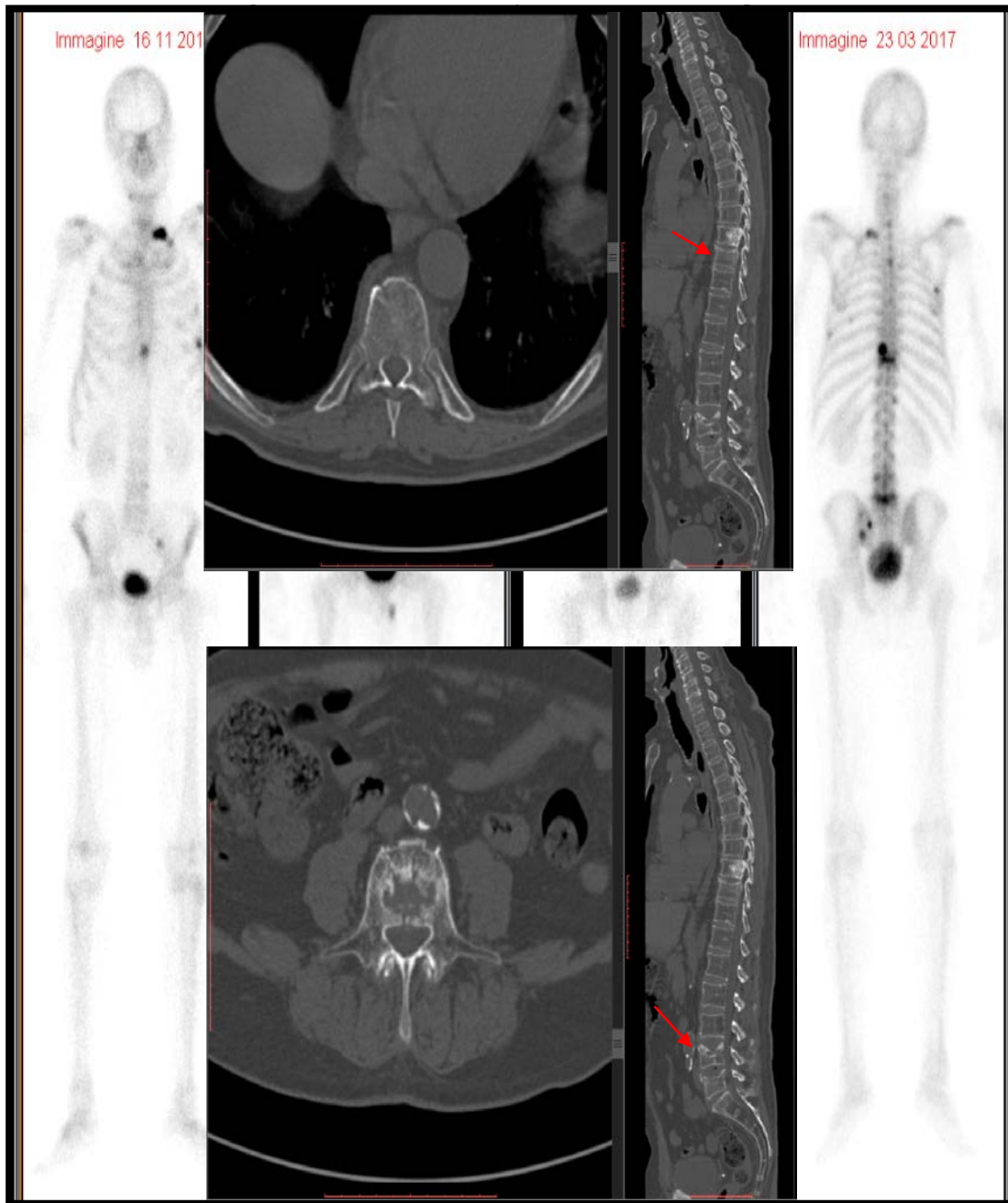
Come valuto la risposta



Cosa fare se esiste un beneficio clinico, ma il paziente presenta rialzo importante di ALP e/o PSA?

VALUTAZIONE DEL PAZIENTE IN CORSO DI TERAPIA

- Il PSA è di scarsa utilità come strumento prognostico mentre il dosaggio di ALP può essere considerato un indicatore prognostico prezioso e una guida nel monitoraggio mensile del paziente.
- Per valutare la risposta di radio-223 durante il trattamento, l'esame clinico e l'ALP andrebbero preferiti alle metodiche di imaging.



L.A. 74 Anni

Gleason 9 (5+4)

Terapia Antalgica: Tachidol

Precedenti Terapie: Enantone, Docetaxel (6 cicli), Zityga, Casodex

No Evidenza di Malattia Viscerale all'Imaging Morfologico

Algie di maggior intensità al rachide

In terapia con **²²³Ra-Cl** dal Dicembre 2016 (1 ciclo ogni 4 settimane circa, 55 kb/kg). In atto ha completato 4 trattamenti

PSA: I TRM 12 III TRM 18

ALP: I TRM 184 III TRM 117



S.Baldari



INTERRUZIONE DELLA TERAPIA

- Il paziente deve essere avviato verso una terapia alternativa se, dopo il completamento dei 3 cicli di trattamento, la progressione della malattia clinica diventa evidente senza un miglioramento della qualità della vita e dolore

ESAMI DI VALUTAZIONE

1. AD OGNI CICLO

- Esami ematochimici (eventuale emocromo interciclo)
- ALP
- Esame clinico e BPI-SF

2. ESAMI DOPO IL TERZO CICLO

- Valutazione per malattia viscerale: TC, PET colina in casi selezionati (alto rischio? Dubbia PD clinica)
- Scintigrafia ossea (se dubbio di PD)
- Esami ematochimici, PSA, ALP

3. ESAMI POST-TRATTAMENTO

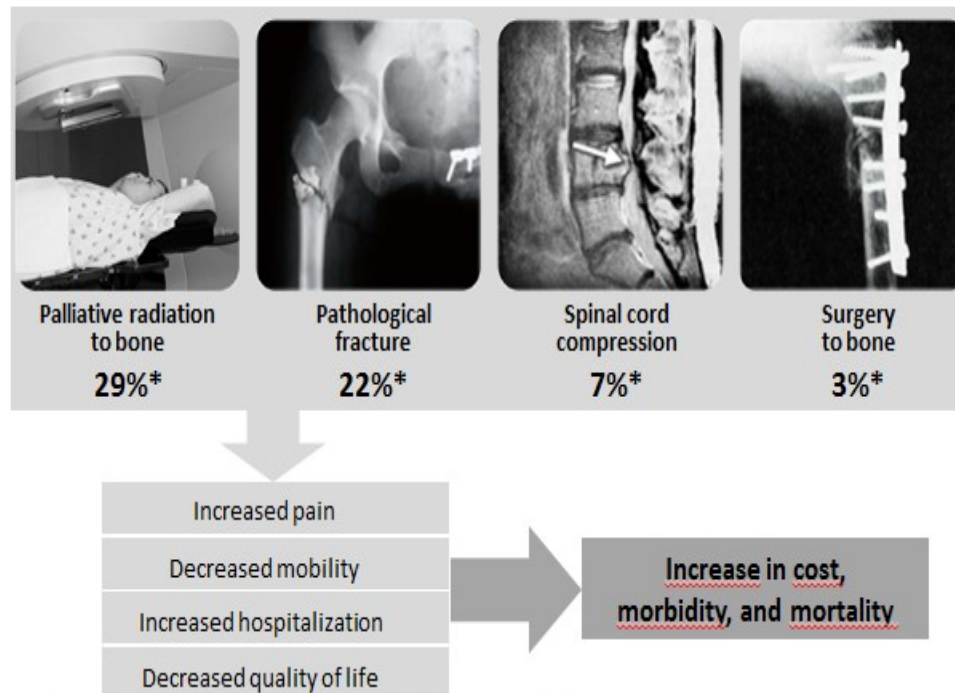
- Scintigrafia ossea dopo 2-3 mesi
- Valutazione per malattia viscerale: TC, PET colina
- Esami ematochimici, PSA, ALP

► **UTILIZZARE LE STESSE METODICHE DI IMAGING IMPIEGATE AL BASALE**

TC

Radio 223: ruolo della TC

La TC total body è utilizzata **per escludere la presenza di metastasi viscerali e linfonodali di dimensioni > 3 cm** e/o per accertare la presenza di metastasi ossee a rischio di SRE. Si ritiene possa essere raccomandabile eseguire una TC TB di stadiazione in tutti i pazienti candidabili al trattamento con Ra223

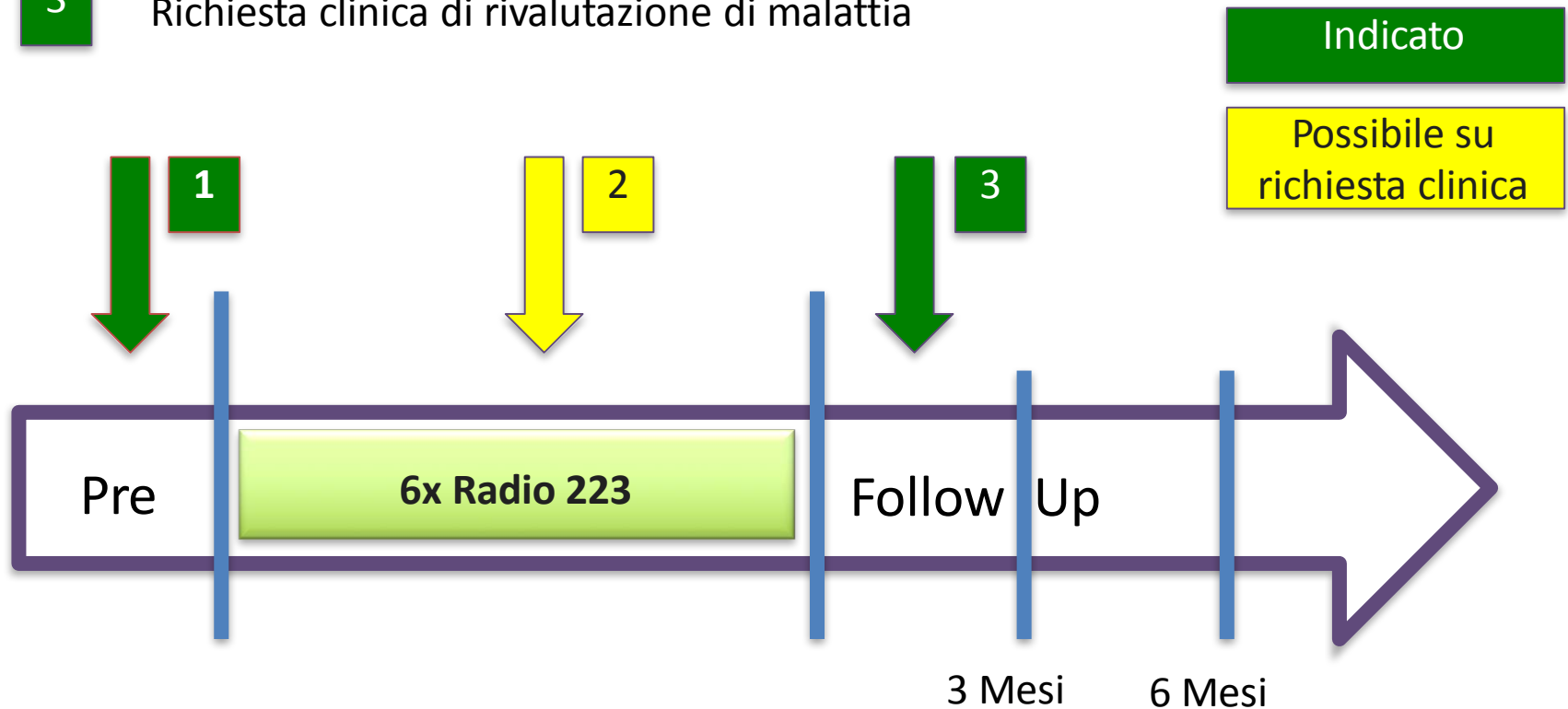


*15-month data from the placebo arm of a randomized clinical trial; N=208

Saad F et al. Clin Genitourin Cancer 2007;5:390-6; Saad F et al. J Natl Cancer Inst 2002;94:1458-68

Radio 223: ruolo della TC

- 1 Stadiazione pre-trattamento e selezione corretta del paziente
- 2 Possibile evento scheletrico o sospetta progressione viscerale e/o LN
- 3 Richiesta clinica di rivalutazione di malattia



Radio 223: TC body

Utilità

Valutazione dell'**estensione della malattia metastatica viscerale e linfonodale pre trattamento**

Utilizzabile per valutare la **risposta al trattamento terapeutico e, in itinere, in caso di sospetto clinico PD**

Quando?

Almeno **1 mese dalla fine del trattamento : la risposta alla terapia di tipo osteosclerotica è di difficile valutazione poiché si tratta di M+ osteoaddensanti**

Vantaggi

- Costo contenuto e Disponibilità
- Valutazione della malattia metastatica anche viscerale e linfonodale

Limiti

- Sensibilità inferiore alla PET/CT ed alla RMI

MRI

Radio 223: ruolo della RM

La RM total body è utilizzata sia in fase di stadiazione che in fase di ristadiazione, **per la capacità di evidenziare lesioni locali, metastasi scheletriche, viscerali e linfonodali**. Si ritiene possa essere raccomandabile eseguire una RM total body, tuttavia la metodica a tutt'oggi non è molto diffusa.

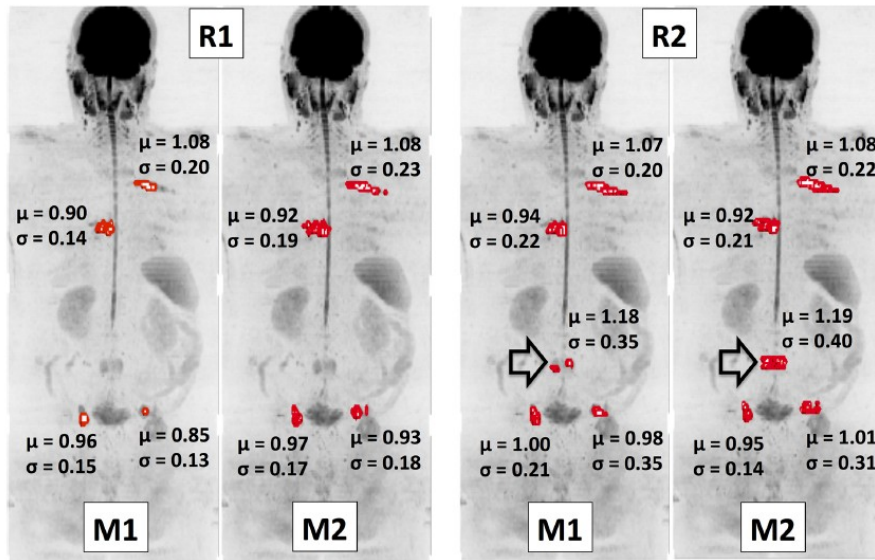


Fig 3. Coronal maximum intensity projection (MIP) of a patient diagnosed with metastatic prostate cancer ($b = 900 \text{ s/mm}^2$ images). Suspected regions of malignancy have been segmented twice (denoted M1 and M2) by each radiologist (denoted R1 and R2) and displayed as red surfaces. The mean ADC value, μ , along with the standard deviation, σ , for each lesion is displayed. It is clear that in general there is good visual agreement between readers of where the disease resides. However, a metastatic site in the lumbar spine (arrow) was not included by R1, as it was thought to represent inactive disease. This disagreement has led to significantly reduced ICC values in this study demonstrating the sensitivity of high order ADC summary statistics to outliers.

RESEARCH ARTICLE

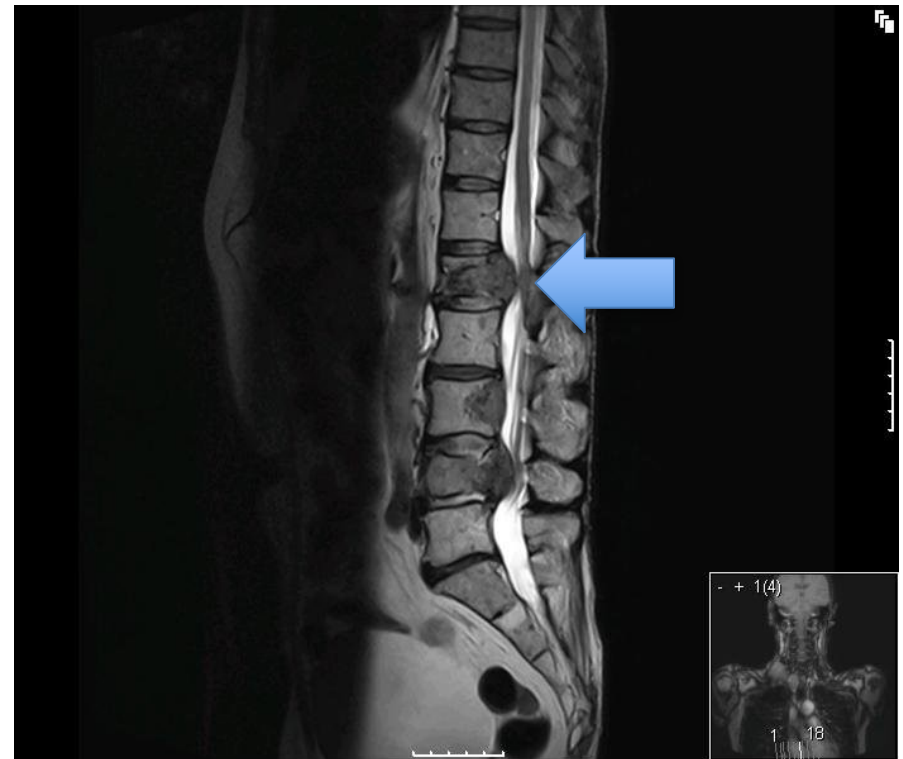
Inter- and Intra-Observer Repeatability of Quantitative Whole-Body, Diffusion-Weighted Imaging (WBDWI) in Metastatic Bone Disease

Matthew D. Blackledge¹, Nina Tunariu¹, Matthew R. Orton¹, Anwar R. Padhani², David J. Collins¹, Martin O. Leach^{1*}, Dow-Mu Koh¹

¹ CR-UK Cancer Imaging Centre, Radiotherapy and Imaging Division, The Institute of Cancer Research and The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, United Kingdom, ² Paul Strickland Scanner Centre, Mount Vernon Cancer Centre, Middlessex, United Kingdom

Radio 223: ruolo della RM

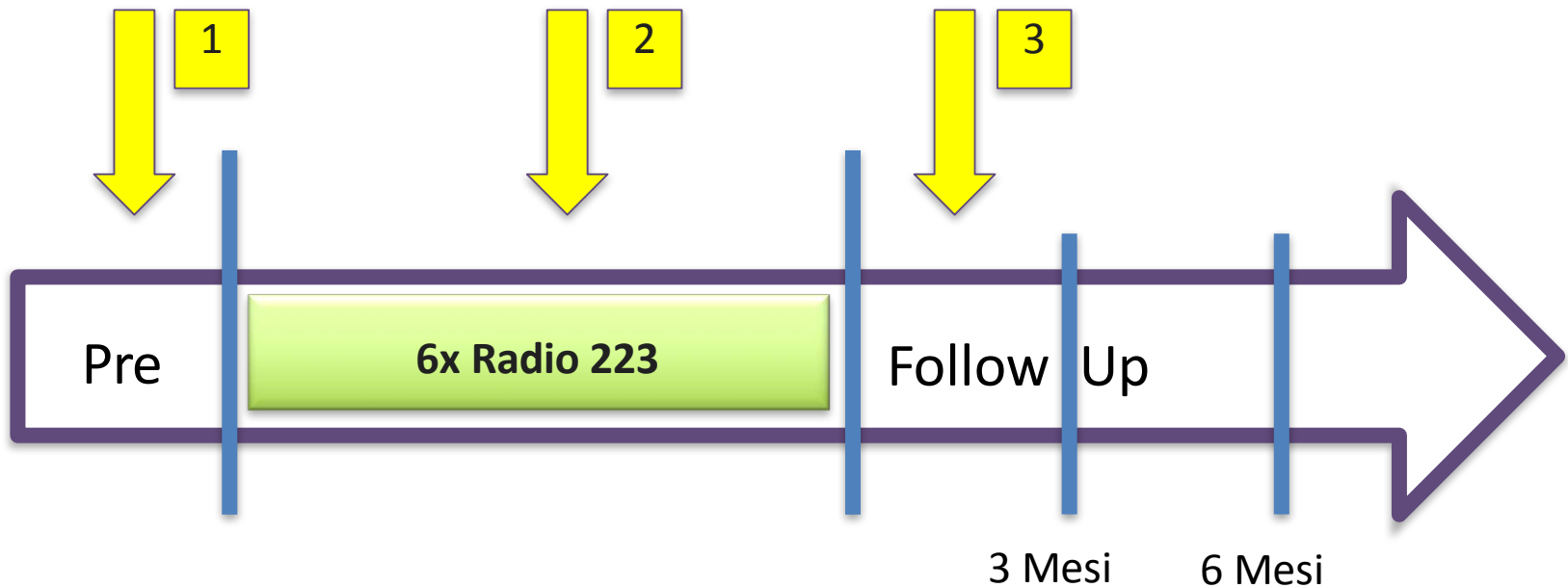
La MRI è molto accurata nella valutazione della possibile compressione midollare da patologia metastatica nel carcinoma prostatico



Radio 223: ruolo della RM

- 1 Stadiazione pre-trattamento e selezione corretta del paziente
- 2 Possibile evento scheletrico o sospetta progressione viscerale e/o LN
- 3 Richiesta clinica di rivalutazione di malattia

Possibile su
richiesta clinica



Radio 223: MRI

Utilità

L'MRI è necessaria in presenza di segni o sospetto clinico di compressione midollare; utile comunque qualora disponibile in sostituzione della TC

Quando?

Dati in letteratura limitati. Possibile utilizzo per valutare risposta al trattamento

Vantaggi

- Indagine sensibile, ottima, per la valutazione di interessamento midollare.
- Potenziale valutazione risposta al trattamento

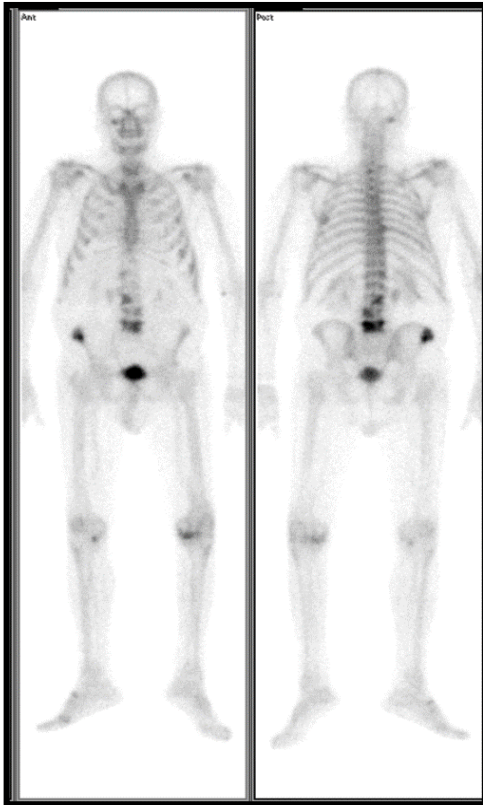
Limiti

- Costo relativamente elevato
- Scarsa disponibilità nell'uso routinario

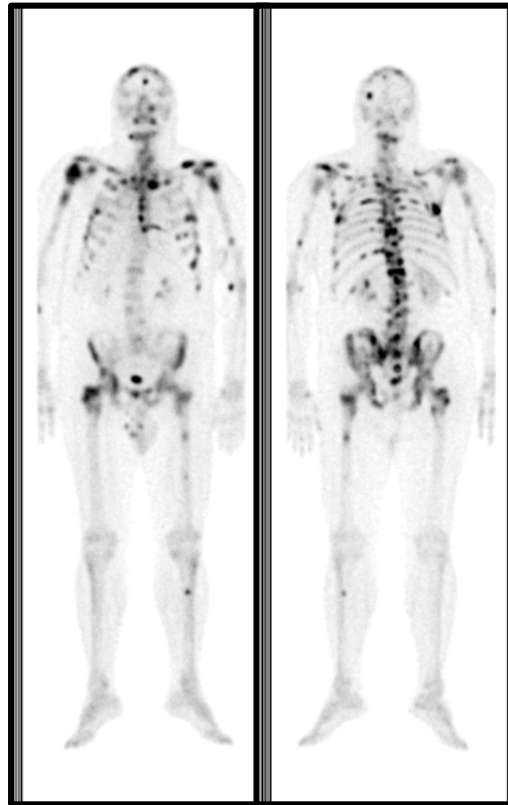
Bone Scan

Radio 223: Scintigrafia Ossea

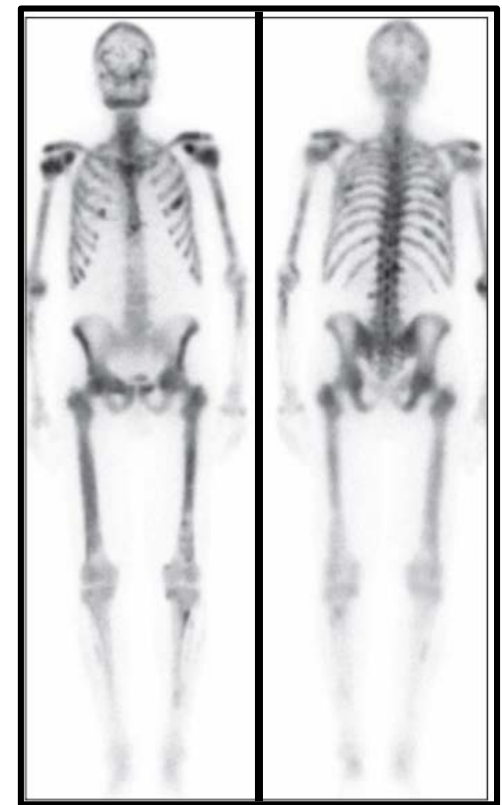
Si ritiene possa essere **raccomandabile** eseguire una scintigrafia scheletrica in tutti i pazienti candidabili al trattamento con Radio 223



Paucimetastatico



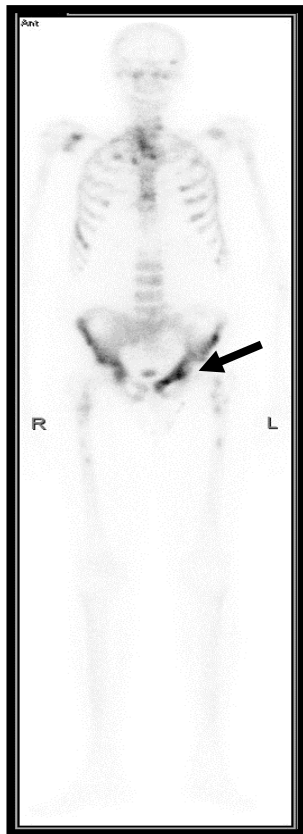
> 20 Metastasi



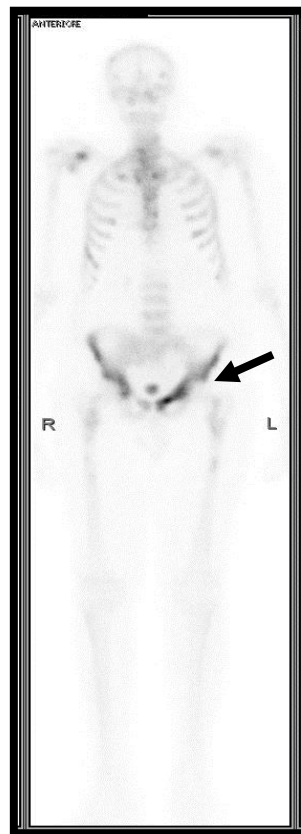
«SuperScan»

Radio 223: Scintigrafia Ossea

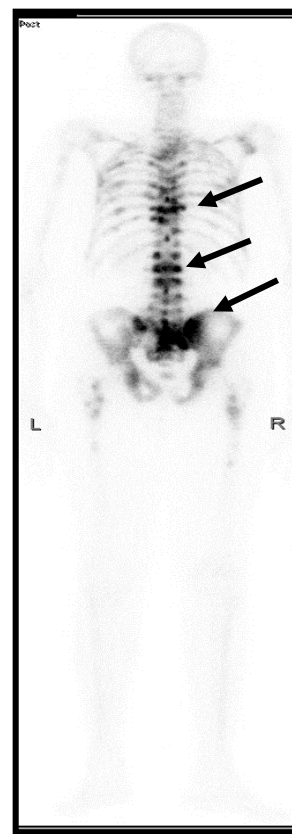
Valutazione della risposta al trattamento in paziente di 64 anni, con lesioni costali, al rachide e al bacino (ALP -41%,PSA +31%)



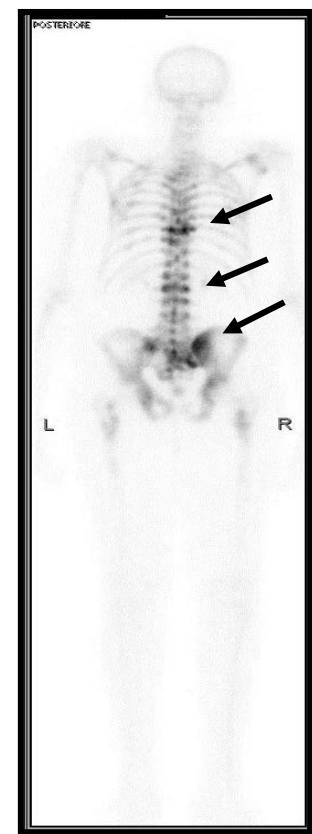
Pre-Terapia



Post-Terapia



Pre-Terapia



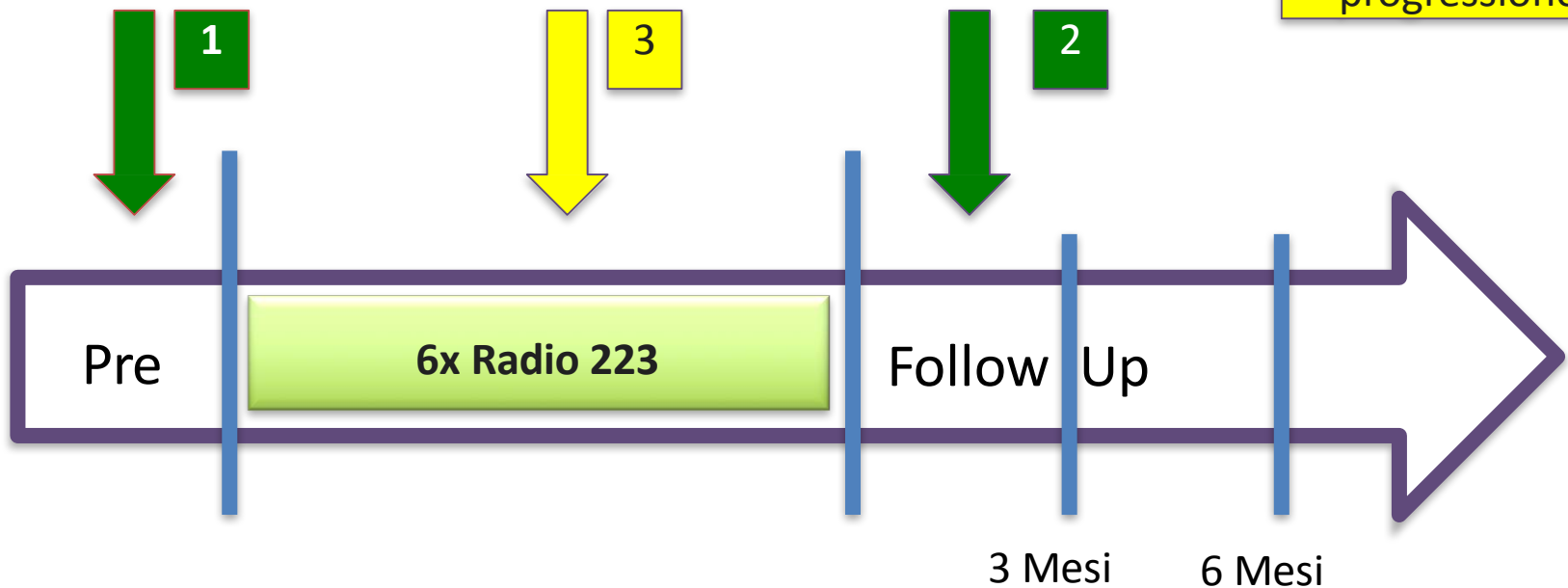
Post-Terapia

Radio 223: Scintigrafia Ossea

- 1 Stadiazione pre-trattamento
- 2 Ri-stadiazione post-Trattamento
- 3 Rivalutazione ad interim limitata da effetto "flare"

Indicato

Possibile su richiesta clinica
SOLO SE
dubbio clinico di progressione



Radium 223: Scintigrafia Ossea

Utilità

Valutazione dell'**estensione della malattia ossea pre trattamento**

Utilizzabile per valutare la **risposta al trattamento terapeutico**

Quando?

Almeno a **2 mesi dalla fine del trattamento per ridurre possibili fenomeni di flare o rimaneggiamento riparativo**

Vantaggi

- Costo relativamente contenuto ed ampia disponibilità
- Relativa semplicità di interpretazione immagini

Limiti

- Sensibilità inferiore alla PET/CT
- Fenomeno del **"Flare"** se eseguita in "itinerare" o troppo precocemente **dopo terapia**
- Valutazione esclusivamente ossea

PET

Radio 223: ruolo della PET

Colina

PMSA

Fluoruro

~~FDG~~

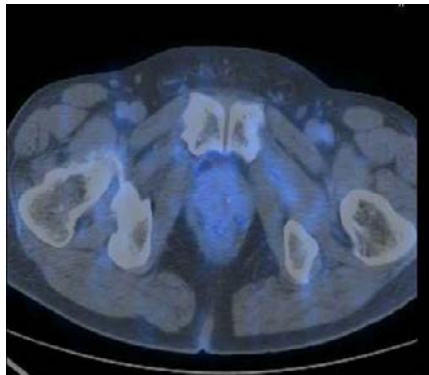
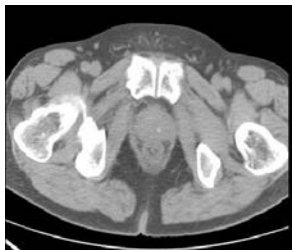


Choline-PET

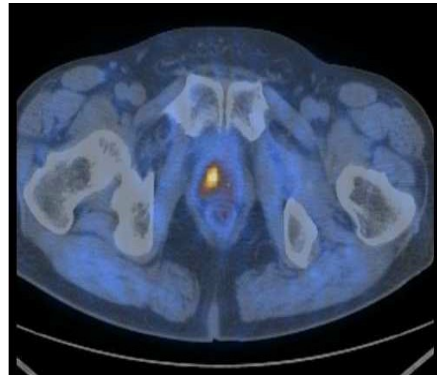
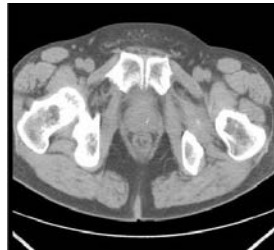
Radio 223: ruolo della PET con colina

La PET con Colina è utilizzata in fase di ristadiazione, **per la capacità di evidenziare lesioni locali (meno accurata di RM), metastasi scheletriche, viscerali e linfonodali.**
Si ritiene possa essere utile anche per valutare la risposta al trattamento.

^{18}F -FDG



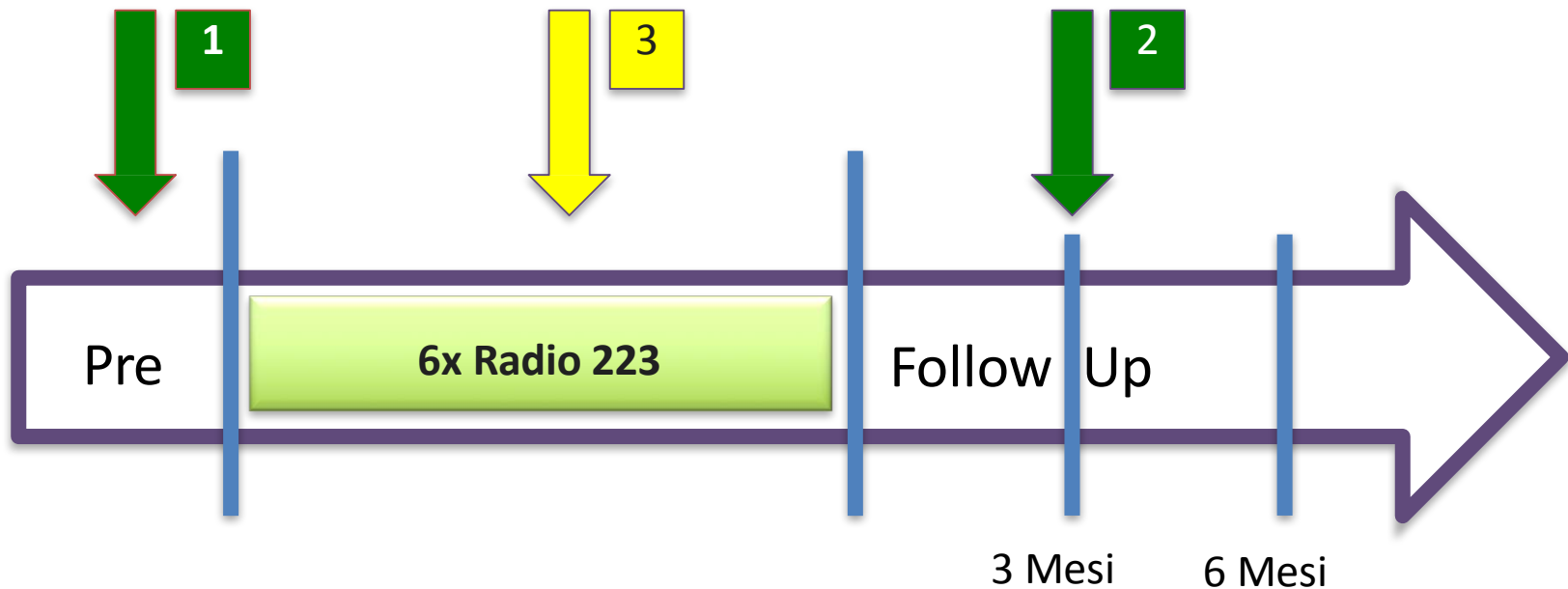
^{11}C -CHOLINE



Radio 223: PET Colina

- 1** Stadiazione pre-trattamento (*Valutazione Ossea e Viscerale/Linfonodale*)
- 2** Risposta alla Terapia e Follow Up
- 3** Interim PET eventuale per valutazione **malattia viscerale**

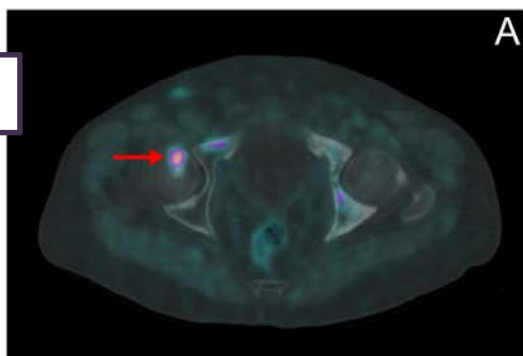
Indicato
Possibile su richiesta clinica



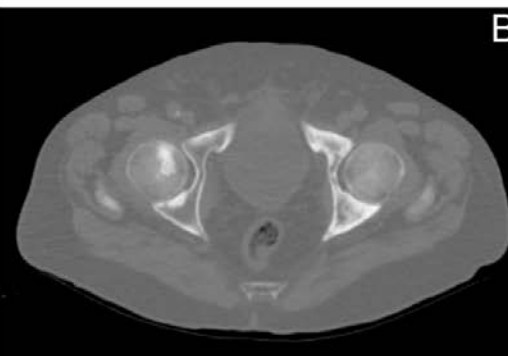
Radio 223: PET Colina

Valutazione della risposta al trattamento, paziente di 78 anni

Basale



A



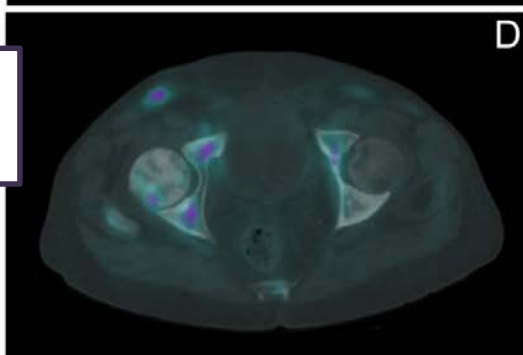
B



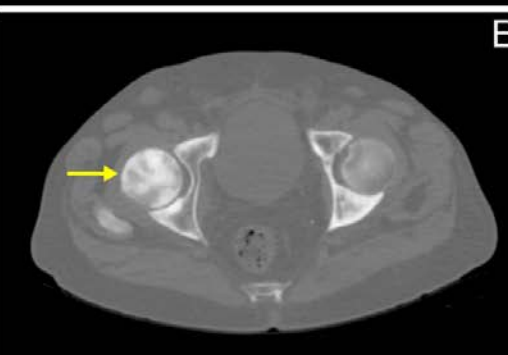
C

Aumento
PSA +266%

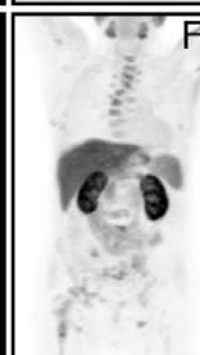
1 mese post-
Radio



D



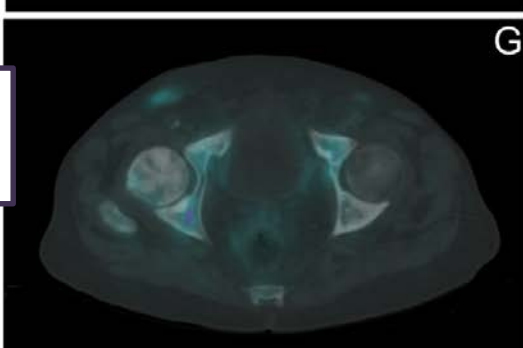
E



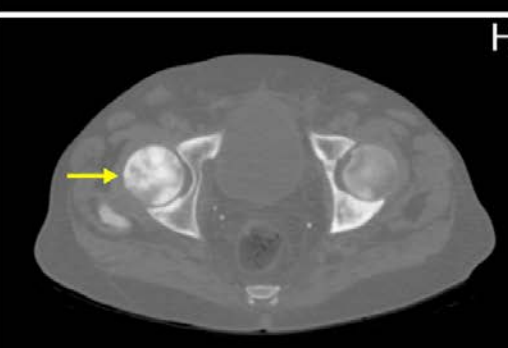
F

Riduzione
ALP -75%

3 mesi
post-Radio



G



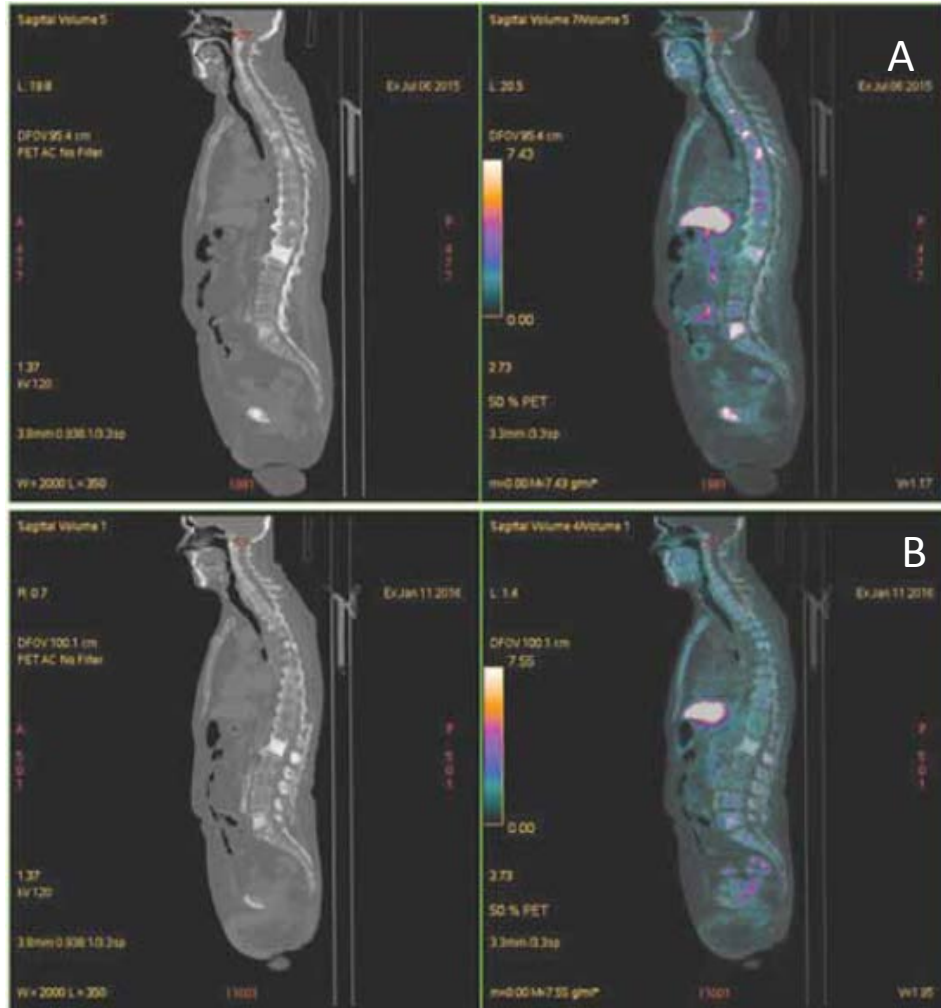
H



I

Normalizzazione della captazione di colina con aumento alla TC dell'area di osteosclerosi

Evaluation of bone metastases by 18F-choline PET/CT in a mCRPC patient treated with radium-223



18F-choline CT (left panel)/PET (right panel) imaging before treatment with radium-223 (A) and after 4-week treatment-off period (B).



Maximum intensity projection image before treatment with radium-223 (A) and after 4-week treatment-off period (B).

Radio 223: PET Colina

Utilità

La PET con Colina è **utile** nei pazienti candidabili al trattamento con Ra223 per la **valutazione dell'estensione della malattia**

La **discreta sensibilità** nello studio della malattia prostatica ne suggerisce l'**utilizzo sia per la valutazione dell'estensione di malattia sia per la risposta al trattamento**

Quando?

Almeno a **2 o 3 mesi dalla fine del trattamento: migliore identificazione del possibile rebound midollare dalle aree di malattia**

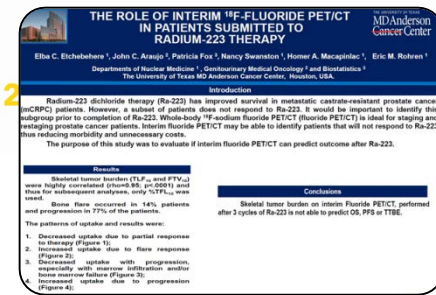
Vantaggi

- Indagine sensibile, fornisce anche immagini TC
- Valutazione stato malattia sia ossea che viscerale
- Possibilità di valutare la risposta alla terapia

Limiti

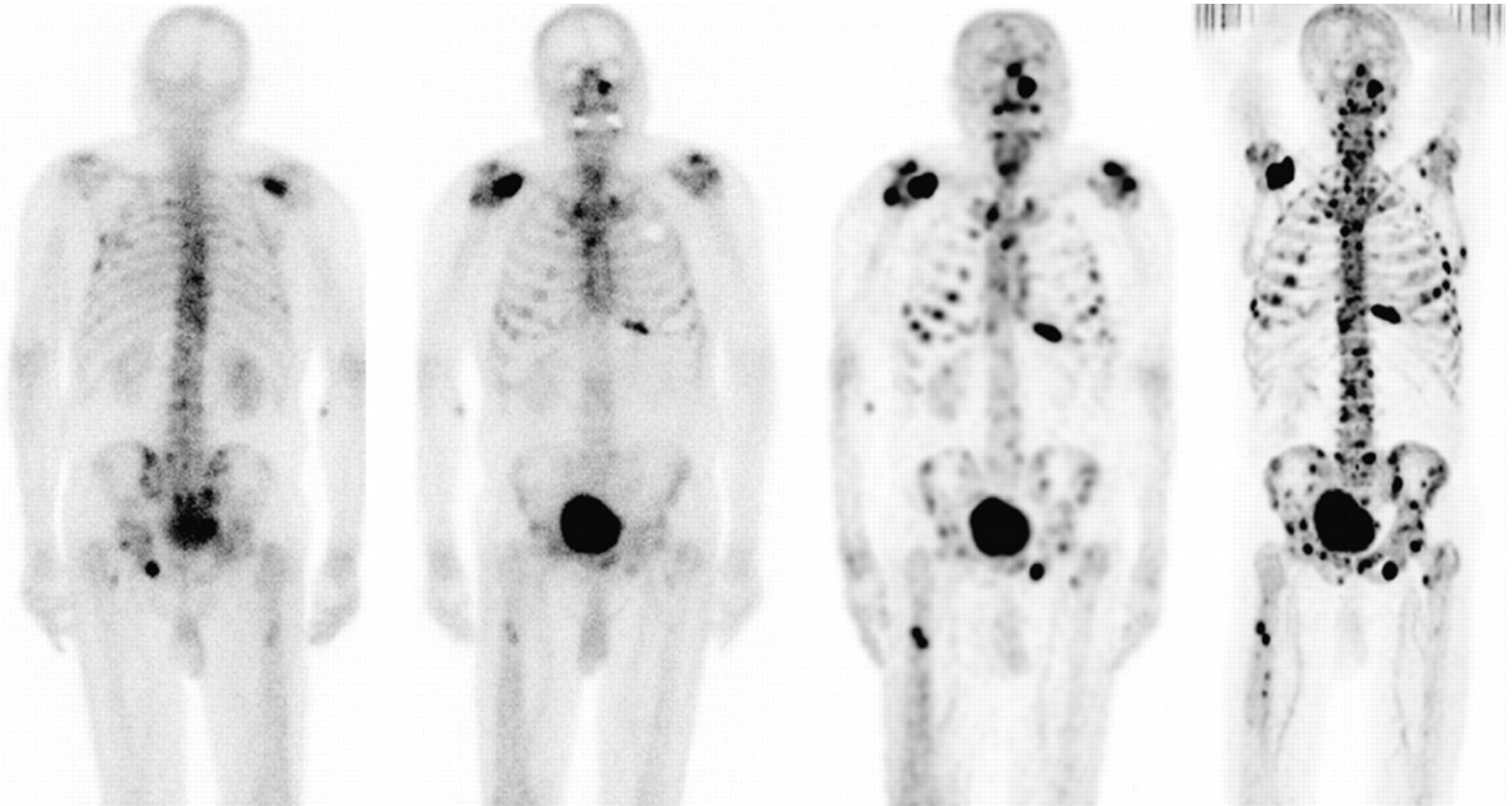
- Costo elevato
- Ciclotrone per 11C-Colina
- Interpretazione immagini post Radio-223 ancora in definizione.
- Limitati dati letteratura
- Scarsa sensibilità in caso di metastasi epatiche

NaF-PET



Radio 223: ruolo della PET- Fluoruro

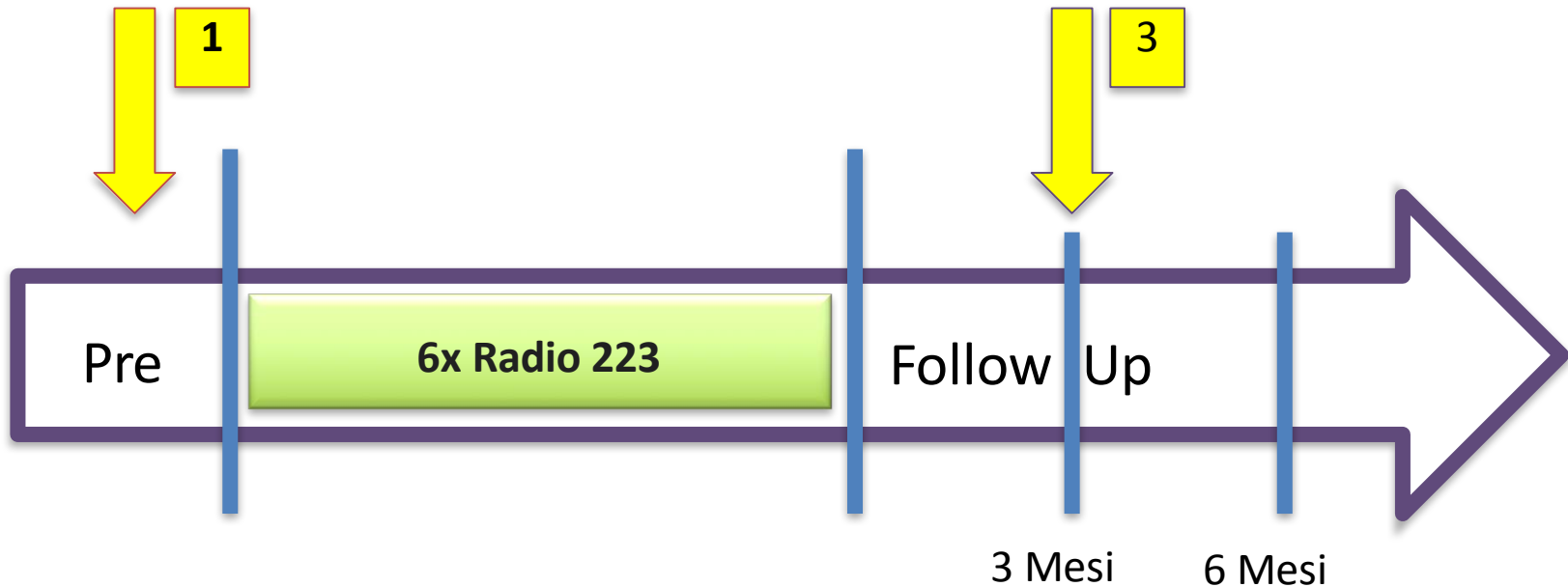
La PET con Fluoruro è utilizzata in fase di ristadiazione, **per la capacità di evidenziare lesioni scheletriche.**



Radio 223: PET Fluoruro

1 3 Pre e Post terapia

Possibile su
richiesta clinica



Radio 223: PET Fluoruro

Utilità

La PET/CT con Fluoruro ha un **uso limitato** nel paziente candidabile al trattamento con Radio 223

Sensibilità maggiore della scintigrafia, ma a costi più elevati, fornendo informazioni comparabili.

Quando?

Dati in letteratura limitati, proposta ad interim e pre/post terapia, ma non validata

Vantaggi

- Sensibilità maggiore della scintigrafia

Limiti

- Specificità inferiore alla PET/CT
- Costo elevato
- Limitata disponibilità
- Utilizza tracciante osteotropo che non documenta le metastasi viscerali o linfonodali

68Ga-PSMA-PET

Radio 223: ruolo della ^{68}Ga -PSMA-PET

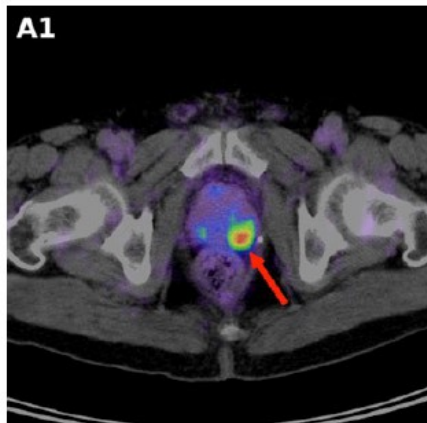
PET imaging with a [^{68}Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions

A. Afshar-Oromieh · A. Malcher · M. Eder · M. Eisenhut · H. G. Löhrt · B. A. Hadaschik · T. Holland-Letz · E. L. Giesel · C. Kratochwill · S. Haufe · U. Haberkorn · C. M. Zechmann

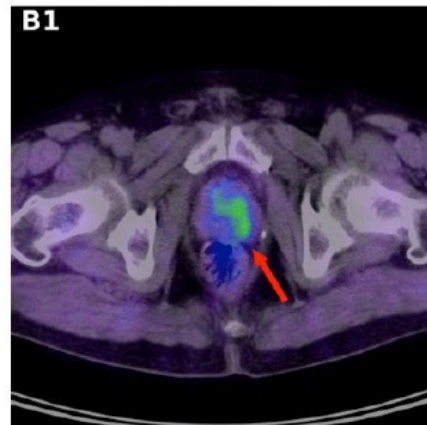
[^{68}Ga]Gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with ^{18}F -FECH

A. Afshar-Oromieh · U. Haberkorn · M. Eder · M. Eisenhut · C. M. Zechmann

La PET con ^{68}Ga -PSMA ha mostrato una **elevata sensibilità nel rilevare le ricadute locali e le metastasi a distanza di carcinoma prostatico** (superiore rispetto a quella della PET Colina) anche se i **dati in letteratura sono tuttora limitati**.



^{68}Ga -PSMA



^{18}F -CHOLINE

Our initial experience with ^{68}Ga -PSMA PET/CT strongly suggests that this novel method can detect prostate carcinoma relapses and metastases with significantly improved contrast compared to ^{18}F -FECH PET/CT.

Further clinical studies should confirm this observation and determine if PSMA PET/CT can replace ^{18}F -FECH PET/CT in the diagnosis of prostate carcinoma.

Radio 223: ruolo della ^{68}Ga -PSMA-PET

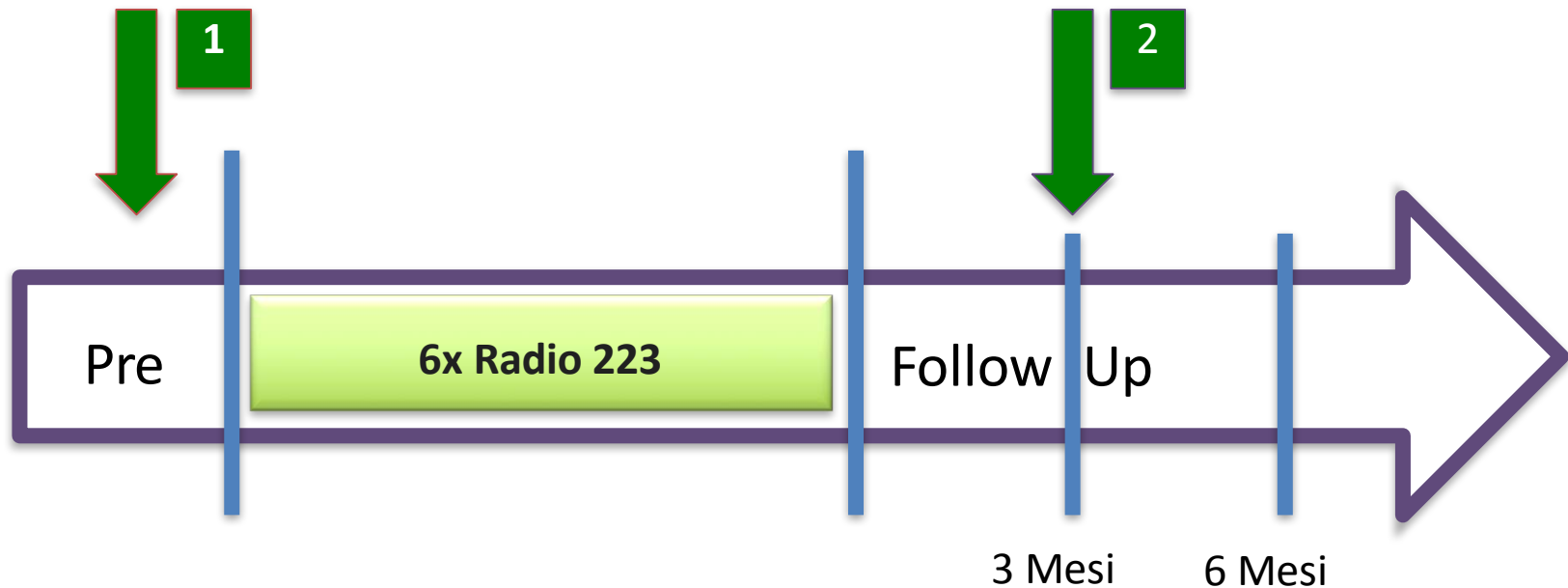
1

Stadiazione pre-trattamento (*Valutazione Ossea e Viscerale/Linfonodale*)

2

Follow Up

Indicato



Radio 223: ruolo della ^{68}Ga -PSMA-PET

Utilità

PET con PSMA è promettente per la **elevata sensibilità**, con ottimo rapporto tra la captazione patologica e il background midollare

Quando?

Probabile **utilizzo per ristadiazione**, per valutare **estensione della malattia**

Vantaggi

- Indagine sensibile, fornisce anche immagini TC
- Valutazione stato malattia sia ossea che viscerale

Limiti

- Costo elevato
- Non noto se utilizzabile per valutare la risposta alla terapia
- Limitati dati letteratura

Imaging e Radio 223:

Conclusioni

Come e quando valutare la malattia dopo il trattamento

Al termine del trattamento può essere utile rivalutare il paziente mediante una metodica di imaging

Utilizzare la stessa metodica di imaging impiegata nella fase di valutazione pre-trattamento.

E' raccomandabile eseguire la rivalutazione post-trattamento a distanza di 4-8 settimane dall'ultimo ciclo di terapia con Radio 223 per evitare i fenomeni di "flare" ed i possibili errori interpretativi

Criteri per la valutazione della risposta in pazienti affetti da mCRPC

Criteri Clinici



- Dolore (**beneficio clinico**)
- PSA
- Altri biomarcatori

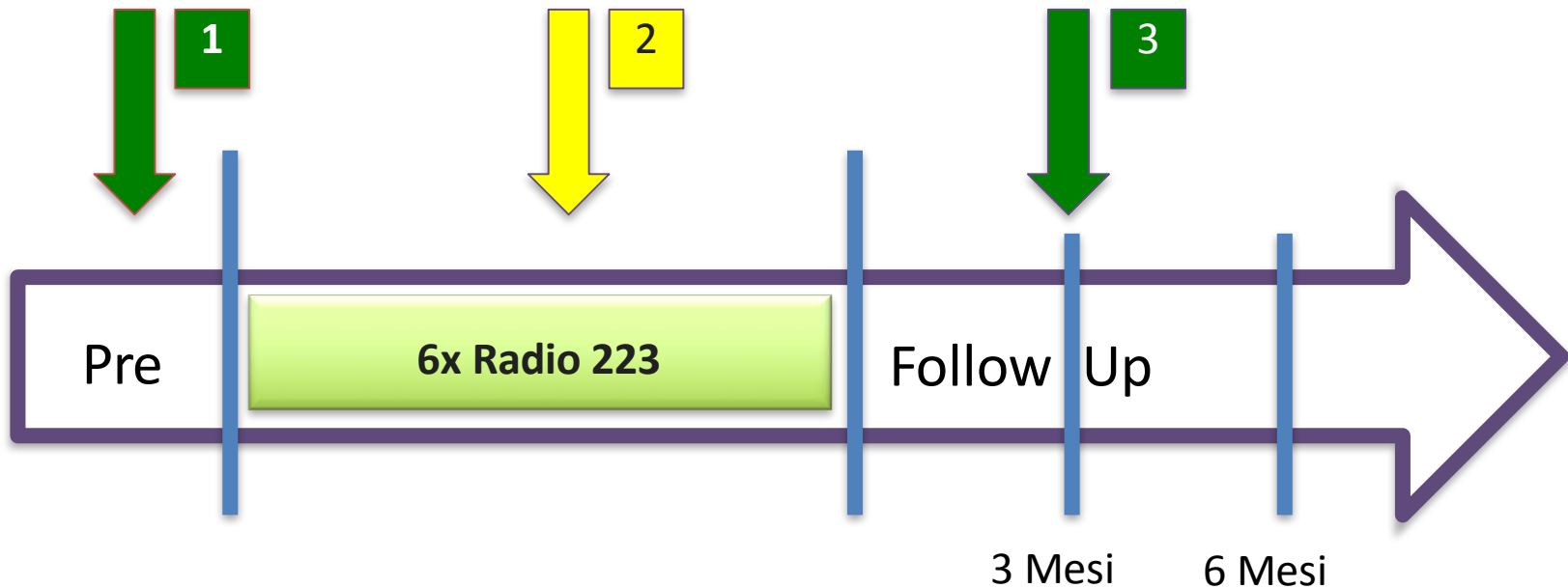
Criteri di Imaging



- Scintigrafia ossea
- TAC
- PET

Imaging, Radiologia e Medicina Nucleare

- 1 Scintigrafia ossea e TC raccomandate pre-trattamento *
- 3 Scintigrafia ossea e TC utili post-trattamento *
- 2 Scintigrafia ossea e TC SOLO SE dubbio clinico di progressione *



* In alternativa PET-Colina se utilizzata al basale