

S.C. Diagnostica per Immagini

Imaging funzionale per la valutazione della risposta tumorale alle nuove terapie biologiche

Linea di ricerca: 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

Programma: b - Predizione della risposta ai trattamenti, inclusa la possibilità di valutare precocemente la risposta definitiva

Responsabile scientifico: Carlo Emanuele Neumaier

Altro personale della struttura partecipante al progetto: Gabriella Baio, Andrea Grasso, Carmelina Murolo, Maurizio Cosso, Francesco Monetti

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave: imaging RM; angiogenesi; ecografia; mezzo di contrasto; tomografia computerizzata

Altre strutture IST partecipanti: Oncologie Mediche

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica sperimentale

Area di interesse: diagnostica

Background

Lo studio sempre più approfondito degli aspetti molecolari del tumore ha permesso lo sviluppo parallelo di nuove generazioni di terapie anti-tumorali mirate a specifici target molecolari.

Un importante dato deriva dai risultati ottenuti dai clinical trial che hanno utilizzato le cosiddette "targeted therapies": hanno chiaramente dimostrato l'intrinseca e contemporanea eterogeneità genetica e fenotipica dei tumori umani con la conseguenza, che pazienti con tipi di tumori simili hanno differenti tipi di risposte alla stessa terapia.

L'introduzione di nuove terapie (le cosiddette terapie biologiche), in ambito oncologico richiede sempre più un adattamento non solo da parte dell'Oncologo per la valutazione della risposta alla terapia, ma anche da parte del Radiologo. Infatti negli ultimi anni i progressi della terapia sono andati in parallelo allo sviluppo di nuove metodiche di Imaging. Tali metodiche si propongono con lo scopo di identificare in fasi precoci la risposta o l'eventuale non risposta, al farmaco nel singolo paziente. Su questa linea, i trattamenti inefficaci possono essere così abbandonati ad uno stadio precoce e quindi possono essere selezionati nuovi trattamenti, con importanti benefici per il paziente e un miglioramento del rapporto costo-beneficio per il sistema sanitario. La risposta del tumore al trattamento viene convenzionalmente determinata attraverso la descrizione morfologica del tumore che valuta le misure dimensionali della/e lesione/i, proprio in virtù delle capacità intrinseche di risoluzione di contrasto e spaziale, della Tomografia computerizzata (TAC) e della Risonanza Magnetica (RM). I criteri adottati a livello internazionale per la valutazione della risposta tumorale al trattamento sono gli ormai noti criteri WHO (World Health Organisation), pubblicati nel 1998 e i criteri RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) pubblicati nel 2000. Tali criteri sono fondati sullo studio morfologico del tumore. La valutazione alla risposta terapeutica viene codificata "in progressione" o "in risposta" alla terapia, in base al cambiamento dimensionale della lesione stessa. Tuttavia, una serie di domande e problemi sono emersi e hanno portato allo sviluppo di nuovi criteri RECIST (version 1.1, 2009), che tuttora continuano a basarsi su criteri di tipo funzionale. A tal proposito e proprio in relazione all'introduzione delle nuove terapie anti-tumorali, come i farmaci biologici, diversi autori in letteratura hanno ormai sottolineato alcuni dei limiti di applicabilità di questi criteri per la valutazione della risposta tumorale alle nuove terapie oncologiche. Lo studio dinamico con mezzo di contrasto ecografico (Dynamic Contrast Enhanced-Ultrasound-DCE-US), permette di studiare il segnale originato da piccole concentrazioni di MdC intravascolare, ma non possono essere utilizzati per studiare la permeabilità capillare, in quanto non in grado di lasciare il letto vascolare. Inoltre, vi sono importanti limiti, rappresentati sostanzialmente dalla poca capacità di penetrazione del fascio ultrasonoro in alcuni organi come il polmone e l'encefalo.

L'Imaging nucleare, mediante PET, sta diventando sempre più importante per la valutazione del paziente oncologico sia a livello stadiativo che per il follow up terapeutico. La PET, è una metodica di Imaging di tipo quantitativo e molto sensibile in quanto utilizza piccolissime concentrazioni di molecole di tracciante. A tal proposito, la PET-TAC con MdC, permette di associare allo studio morfologico e dinamico contrastografico, importanti informazioni sul tipo di metabolismo del tumore. Purtroppo anche tale metodica, presenta alcuni limiti importanti, e fra i principali, troviamo l'elevato costo delle macchine associate all'emivita breve dei radioisotopi.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Lo scopo dell'Imaging funzionale-molecolare, è quello di trasferire all'interno dell'Imaging convenzionale, basato sullo studio morfologico dei tessuti, l'uso di specifiche sonde molecolari. In questo modo il Radiologo potrà fornire anche informazioni sulla biologia, la fisiologia e la biochimica del tumore soprattutto in relazione ad una specifica terapia. Le informazioni che si possono ottenere sono innumerevoli, ma il dato fondamentale, è la possibilità di ottenere informazioni sul tipo di risposta alla terapia prima ancora che questa si esprima sotto forma di un cambiamento dimensionale della lesione stessa.

L'Imaging funzionale può quantificare i cambiamenti del microambiente tumorale in seguito all'effetto della terapia mediante Spettroscopia, che valuta appunto il metabolismo tumorale. I farmaci anti-angiogenetici determinano un importante effetto anti-permeabilità e contemporaneamente un decremento della vasodilatazione tissutale, che possono essere studiati durante le fasi contrastografiche dell'imaging dinamico con RM (Dynamic Contrast Enhanced-

Programmazione 2009-2011

MRI) o anche con la TC (Dynamic Contrast Enhanced -CT). La RM, è una metodica non invasiva e determina pochi rischi per il paziente, e può essere, quindi introdotta nella regolare routine dello studio del paziente. La caratterizzazione funzionale della neovascolarizzazione del tumore mediante Imaging è fondamentale sia in fase iniziale per la valutazione dei pazienti che saranno sottoposti a trattamento con farmaci anti-angiogenetici sia durante il trattamento per valutarne e quantificarne l'effetto. Infatti l'Imaging clinico dell'angiogenesi tumorale, dovrebbe essere eseguito secondo i seguenti scopi: 1) selezione del trattamento ottimale (vi sono numerosi tipi di trattamento con farmaci anti-angiogenetici e rappresenta punto fondamentale studiare la vascolarizzazione del tumore prima del trattamento per scegliere la molecola adatta al tipo di tumore); 2) valutazione dell'ottimizzazione della dose del farmaco in rapporto alla valutazione della sua efficacia osservata mediante Imaging; 3) detezione della fase precoce di risposta al farmaco anti-angiogenetico; 4) analisi d'impatto del trattamento anti-angiogenetico sulla progressione tumorale.

Punto fondamentale, per la valutazione della risposta tumorale ai nuovi farmaci biologici, è la standardizzazione dei parametri di acquisizione e di analisi dei dati, per poter seguire il monitoraggio della risposta tumorale al trattamento, indipendentemente dal tipo di Imaging funzionale adottato, grazie all'utilizzo di nuovi software (CAD-Computed Aided Diagnosis -Detection).

Molti metodi per analizzare i dati con la DCE-MRI nelle sequenze con pesatura in T1, sono rappresentati fondamentalmente da i tre noti parametri di perfusione che sono, la costante di trasferimento, $K_{trans}(min-1)$, la frazione di volume nello spazio extracellulare extravascolare (EES) $Ve(0 < Ve < 1)$ e la costante Kep ; inoltre, viene frequentemente applicato anche lo studio RM della cosiddetta "area sotto la curva di concentrazione" (AUC).

Attualmente, l'Imaging mediante TC è frequentemente usato come strumento per lo studio delle caratteristiche del tumore. La tecnica della perfusione tumorale mediante TC, rappresenta uno studio che può essere incorporato alla routine convenzionale dell'esecuzione degli esami TAC, fornendo informazioni sui parametri della fisiologia e dei marker tumorali della neoangiogenesi, associati a quelli anatomici dinamici contrastografici.

Impatto assistenziale certo o potenziale

L'Imaging funzionale permetterà al Radiologo di ottenere informazioni sulla biologia, la fisiologia e la biochimica del tumore in relazione ad una specifica terapia, con la possibilità di ottenere informazioni sul tipo di risposta tumorale prima ancora che questa si esprima sottoforma di un cambiamento dimensionale della lesione stessa. Tali risultati determineranno un forte impatto sia nella scelta dei farmaci sia nella decisione se continuare o meno un protocollo terapeutico.

Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi

Primo anno: messa a punto delle sequenze RM per lo studio dinamico contrastografico (DCE-RM) e spettroscopico; messa a punto della tecnica di studio della perfusione mediante TC con MdC; Validazione della riproducibilità delle misure.

Secondo anno: selezione dei pazienti e del tipo di tumore da sottoporre ad uno specifico trattamento; applicazione dei protocolli di Imaging definiti precedentemente; implementazione ed integrazione del sistema CAD.

Terzo anno: ottimizzazione dei protocolli di Imaging con standardizzazione dei parametri di acquisizione e analisi dei dati mediante l'applicazione dei software CAD.

Track record

Miglietta L.-Franzone P.-Centurioni M.G.-Boni L.

A phase II trial with cisplatin-paclitaxel cytotoxic treatment and concurrent external and endocavitary radiation therapy in locally advanced or recurrent cervical cancer.
Oncology 70:19/24, 2006

Rescinito G.-Zandrino F.-Cittadini G.jr-Santacroce E.

Characterization of adenal adenomas and metastases: correlazion between unenhanced computed tomography and chimica shift magnetic resonance imaging.
Acta Radiol. 47:71/76, 2006

Neumaier C.E.-Baio G.-Ferrini S.-Corte G.-Daga A.

MR and iron magnetic nanoparticles. Imaging opportunities in preclinical and translational research.
Tumori 94:226/233, 2008

Pastorino F.-Di Paolo D.-Piccardi F.-Nico B.

Enhanced antitumor efficacy of clinical-grade vasculature-targeted liposomal doxorubicin.
Clinical Cancer. Res.14:7320/7329, 2008

Rescinito G.-Sirlin C.-Cittadini G.jr

Body MRI artefacts: from image degradation to diagnostic utility.
Radiol. Med. 114:18/31, 2009

Neumaier C.E.-Baio G.

Nuovi criteri per la valutazione della risposta ai farmaci biologici.
Cancer Aging, in press