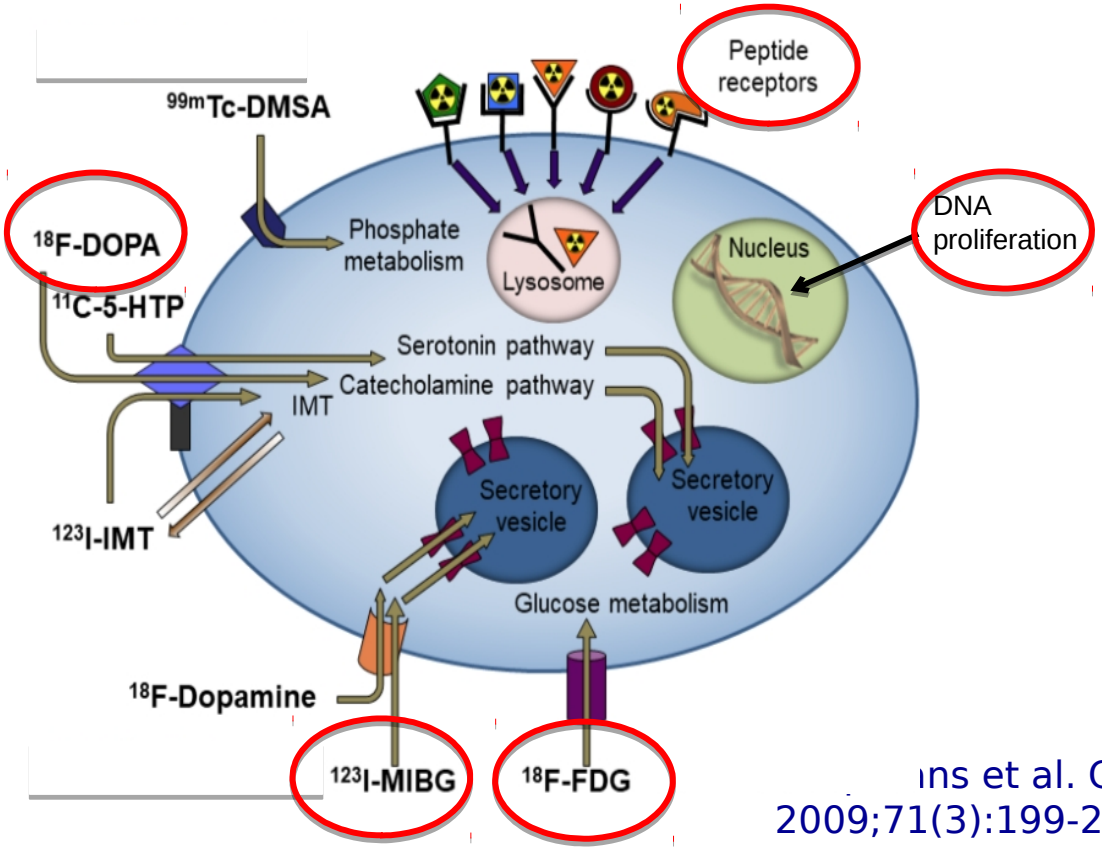
Papel de la Medicina Nuclear en los TNE:
métodos de evaluación de la respuesta y resultados

Juan Antonio Vallejo Casas
UGC Medicina Nuclear
Hospital Universitario Reina Sofía
IMIBIC
Córdoba



...ns et al. Crit Rev Oncol Hematol 2009;71(3):199-213

IMAGEN MOLECULAR EN TNE

- Imagen de receptores de péptidos
  - Receptores de somatostatina (SSR)
  - Receptor Glucagon-like peptido 1 (GLP-1)
- Trazadores metabólicos
  - Fluorodeoxiglucosa (^{18}F-FDG)
  - Catecolaminas y precursores serotoninérgicos
- Trazadores proliferación
  - Fluorodeoxitimidina (^{18}F-FLT)

EVALUACIÓN DE RESPUESTA EN TNE

- Evaluación sintomática y bioquímica
- Evaluación funcional y morfológica
- Calidad de vida

EVALUACIÓN DE RESPUESTA EN TNE

- Tumores de crecimiento lento
- En muchos casos hipervasculares
- Respuesta heterogénea/diferentes terapias
- Respuesta no se asocia siempre a reducción tamaño

EVALUACIÓN CLÍNICA

- Dolor abdominal
- Flushing
- Diarrea
- Pérdida de peso
- Hinchazón, etc

Una respuesta clínica positiva se define como resolución completa o descenso de la intensidad de los síntomas. La progresión se define como incremento en la intensidad o frecuencia de los síntomas

Vinjamuri S. Br J Cancer 2013;108(7):1440-8

MARCADORES CIRCULANTES

- Cromogranina A
- Enolasa Neuroespecífica
- HIAA
- Otros péptido en funcionantes

  - CgA correlaciona con carga tumoral y su incremento indica progresión tumoral
  - CGA elevada indica menor supervivencia

Arnold R. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6(7):820-827

EVALUACIÓN TAMAÑO

- Criterios “estandar” en evaluación oncológica y de imagen
- Incluidos con métodos de evaluación en ensayos clínicos
- Elaborados para evaluar respuesta a QT citotóxica
- Asociación efecto antitumoral con reducción de tamaño

La elección de la técnica depende de la presentación clínica y de las características específicas de cada tumor

García-Carbonero R. Cancer Metastasis Rev 2015;34:823-842

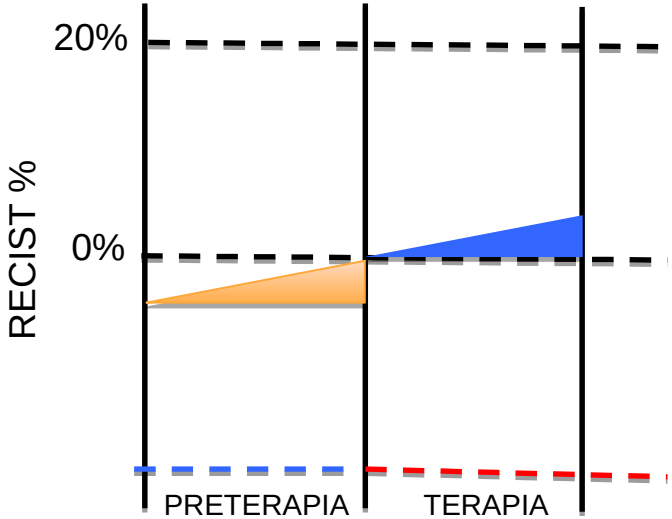
Luo Y, BMC Cancer 2017;17:154

RECIST

- Uso habitual en seguimiento
- Reconocido para evaluación de respuesta a terapia
  - Valora cambios en el tumor, suma de diámetros mayores y aparición de nuevas lesiones
  - Transformación en categorías: CR,PR,SD,PD
  - Sobrevaloración de cambio de tamaño como respuesta
  - No valora la cinética tumoral
  - No considera heterogeneidad tumoral

Criteria	Setting	Response criteria
RECIST	Solid tumors	CR: disappearance of all lesions and no new lesions PR: ≥30% decrease in the sum of diameters SD: no criteria for CR, PR, or PD PD: ≥20% (and ≥5 mm) increase in the sum of diameters, or new lesions
mRECIST	Hepatocarcinomas treated with an antiangiogenic (sorafenib)	CR: disappearance of all arterial contrast enhancement PR: ≥30% decrease in the largest dimension of contrast-enhanced zone SD: no criteria for CR, PR, or PD PD: ≥20% increase in the largest dimension of contrast-enhanced zone or new lesions
Choi	Gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib	CR: disappearance of all lesions and no new lesions PR: ≥10% decrease in the sum of diameters, or ≥15% decrease in tumor density during portal venous phase on CT SD: no criteria for CR, PR, or PD and no symptomatic deterioration attributed to tumor progression PD: ≥10% increase in the sum of diameters, increase in size of existing intra-tumoral nodules, new lesion, or intra-tumor nodule
Chun	Colorectal liver metastases treated with bevacizumab-containing chemotherapy regimens	Three groups based on CT tumor characteristics Group 3: heterogeneous attenuation; thick, poorly defined tumor–liver interface or peripheral rim of contrast enhancement Group 2: no criteria for groups 3 and 1 Group 1: homogeneous low attenuation; thin, sharply defined tumor–liver interface, or resolution of a peripheral rim of hyperattenuating contrast enhancement Response criteria Optimal: change from 3/2 to 1 Incomplete: change from 3 to 2 None: no change of group, or increase
MASS	Metastatic clear renal cell cancer treated with sunitinib or sorafenib	Favorable response: no new lesion and ≥20% decrease in tumor size or ≥1 contrast-enhanced lesion(s) with marked central necrosis or decreased attenuation (≥40 HU) Indeterminate response: no criteria of favorable or unfavorable response Unfavorable response: ≥20% increase in tumor size in the absence of central necrosis or decreased attenuation, or new lesions, or new enhancement of a previously homogeneously hypoattenuating non-contrast-enhanced lesion

LIMITACIONES CRITERIOS RECIST EN TUMORES DE CRECIMIENTO LENTO



Estabilidad por la propia cinética del tumor o por terapia?

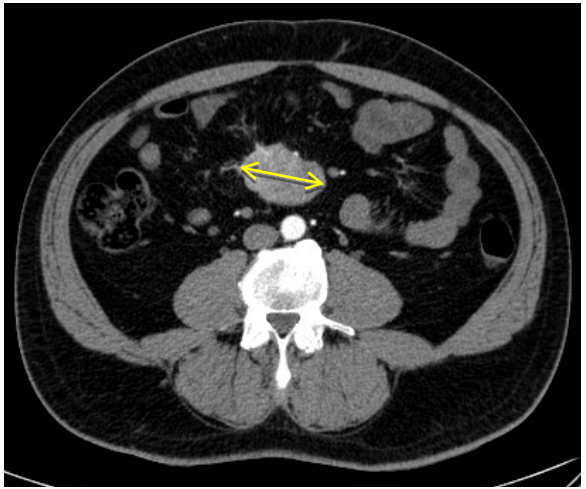
- Riesgo de asumir beneficio terapéutico
- Riesgo de mantener al paciente en terapia

RECIST no tiene en cuenta cinética tumoral.

Proporciona información incompleta de efecto terapia

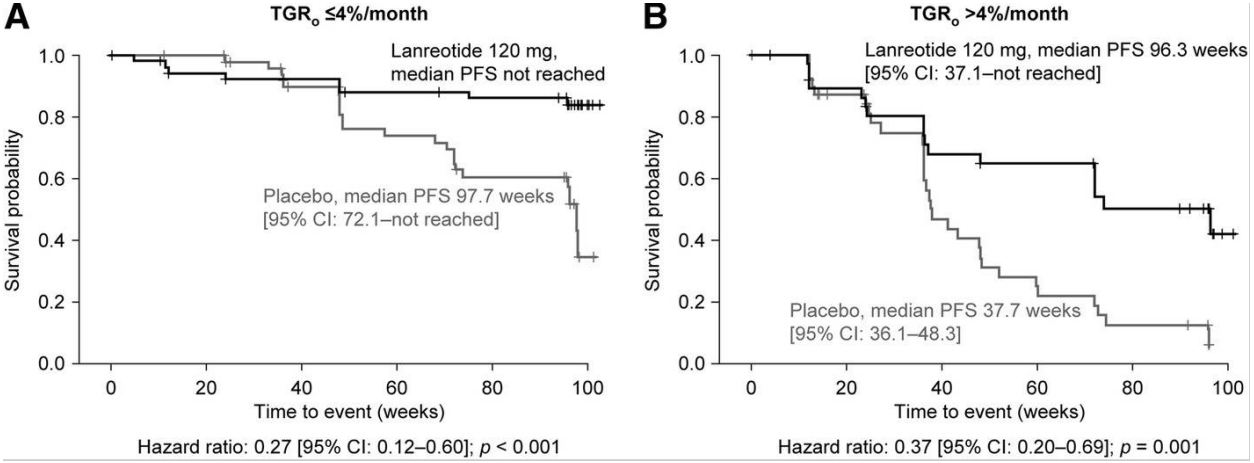
Ferté et al. Clin Cancer Res 2014;20(1):24

LIMITACIONES CRITERIOS RECIST EN TUMORES DE CRECIMIENTO LENTO



TUMOR GROWTH RATE

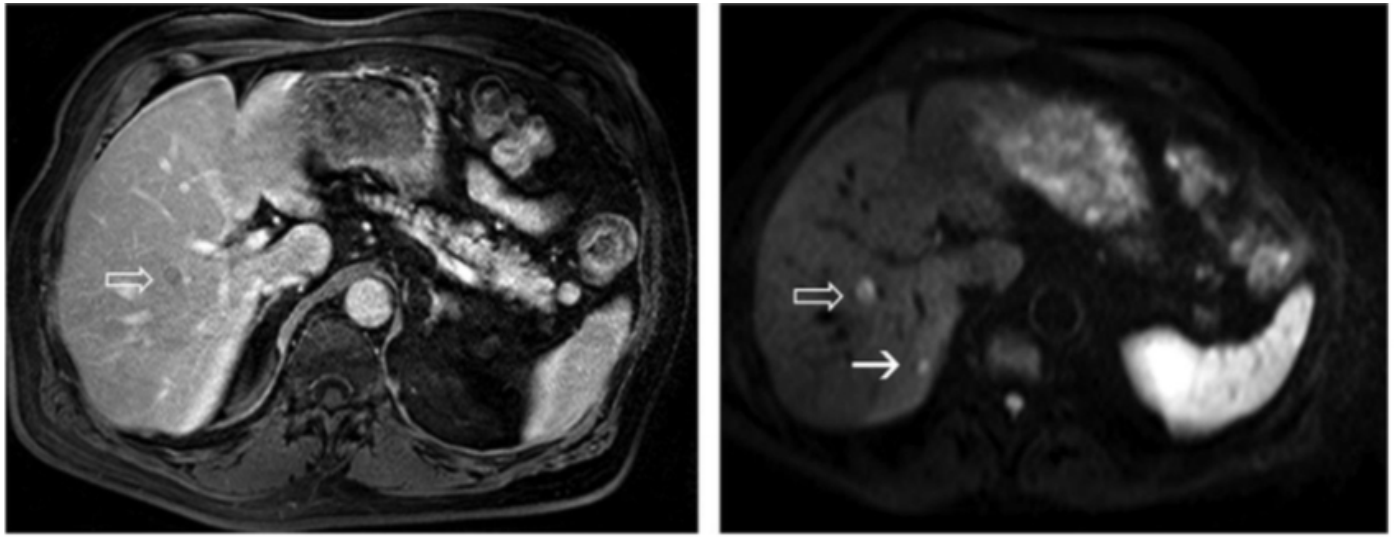
% cambio en volumen tumoral por unidad de tiempo



Dromain C. BMC 2019;19(1):66

MRI DIFUSION

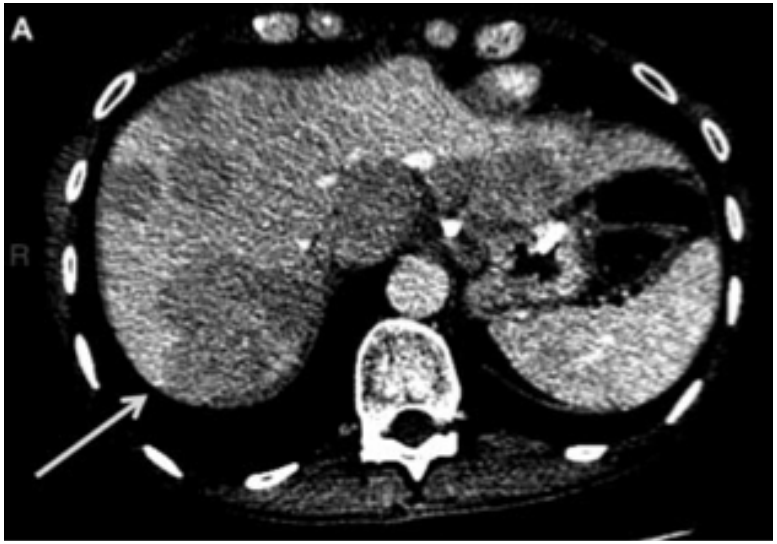
- Evaluación de densidad celular mediante coeficiente de difusión.
- Puede evaluar progresión tumoral y respuesta a terapia



d'Assignies G et al, Radiology 2013;268(2

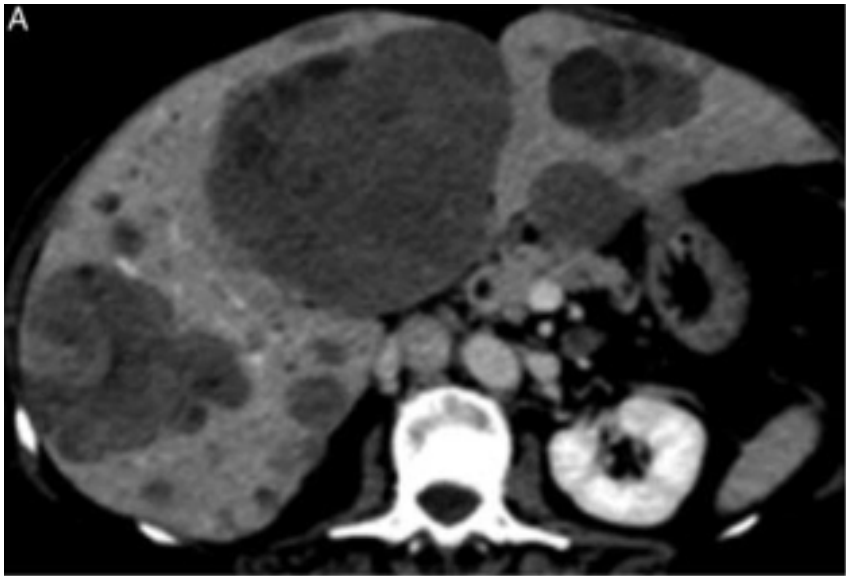
IMAGEN MORFOLÓGICA CRITERIO NO TAMAÑO

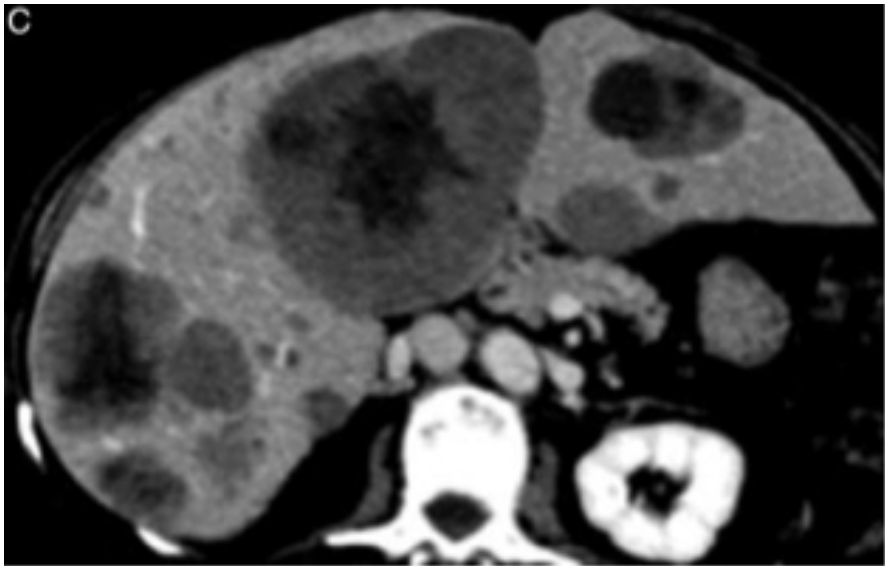
- CHOI: combina densidad y tamaño
- NETs: evaluación terapia con sunitinib y everolimus



De Mestier. Endocrine-Related Cancer 2014;21:R105-R120

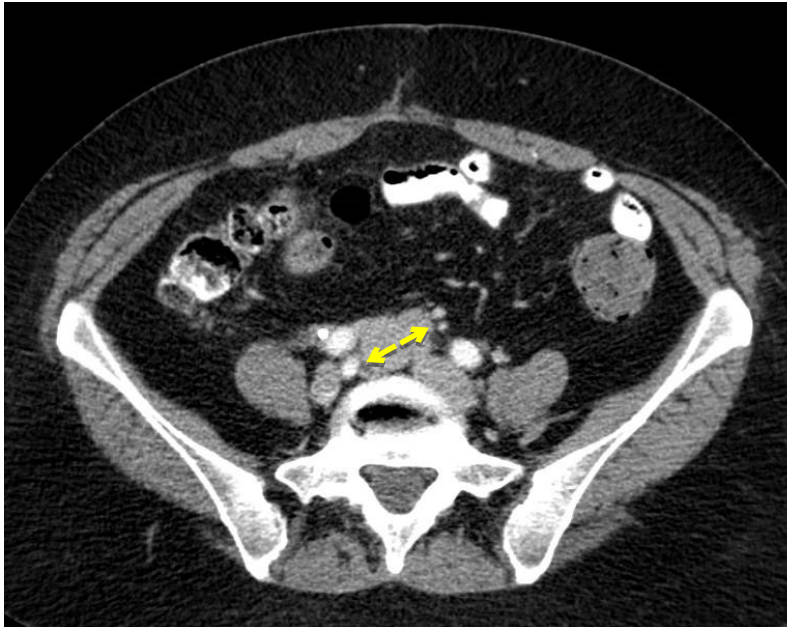
RESPUESTA A TERAPIA DIANA

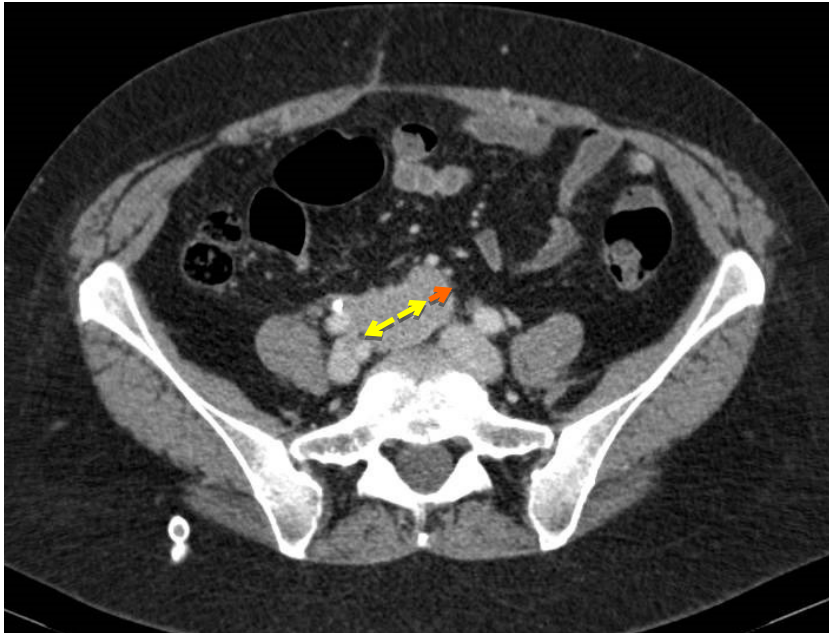




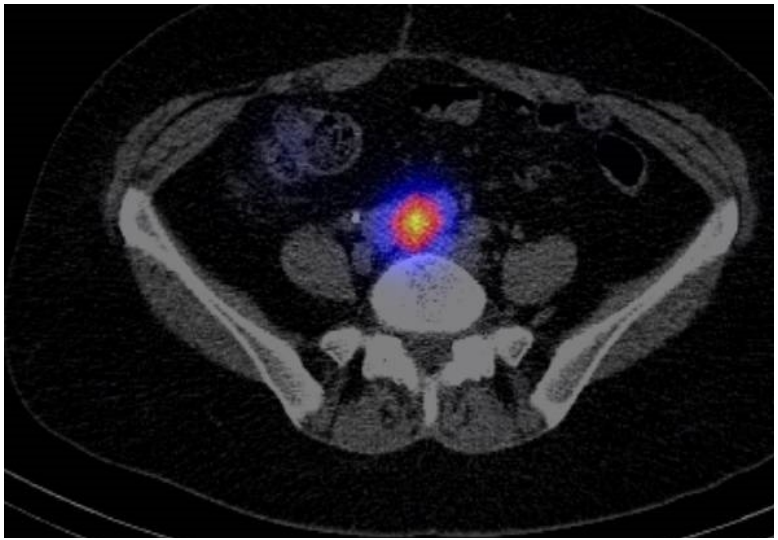
De Mestier. Endocrine-Related Cancer 2014;21:R105-R120

PROGRESION A ANÁLOGOS





PROGRESION A ANÁLOGOS



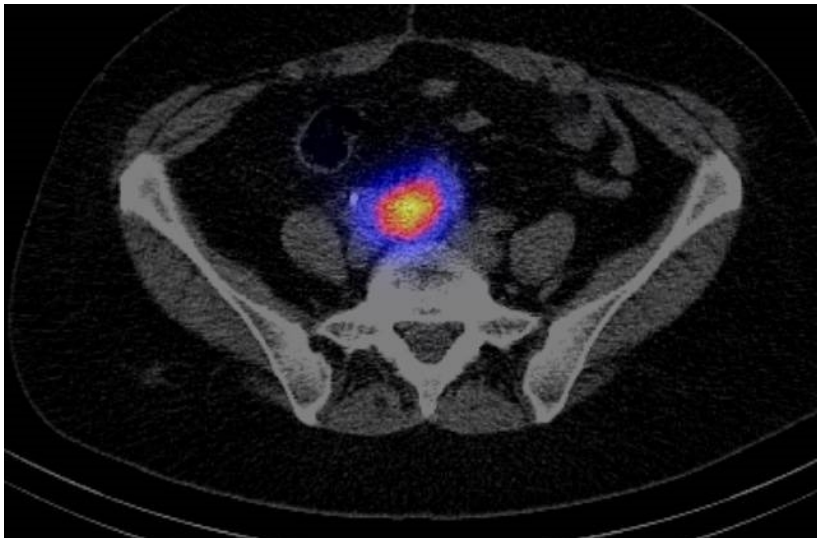


IMAGEN MOLECULAR EN TNE

- Incremento de importancia en manejo de TNE
- Implicaciones pronósticas (FDG, SRS, FLT)

Tumor evaluation	PERCIST criteria
Complete metabolic response (CMR)	Complete resolution of uptake (less than mean liver activity and indistinguishable from surrounding background blood-pool levels) Disappearance of all other lesions to background blood-pool levels. No new avid lesions in pattern typical of cancer
Partial metabolic response (PMR)	≥30% decrease in SUV peak (and ≥0.8 SUV units) from baseline No SUV increase >30% No increase in lesions size No new lesions
Stable metabolic disease	No criteria for CMR, PMR, or PMD
Progressive metabolic disease (PMD)	≥30% increase in SUV peak (and ≥0.8 SUV units) from baseline Or increase in extent of tumor uptake Or new avid lesions typical of cancer

Wahl RL. J Nucl Med 2009;50(Suppl 1)122

^{68}Ga-PÉPTIDOS

- Con la implantación de PRRT, la imagen molecular ha ganado relevancia en la evalución de respuesta

TABLE 3. Analysis of SUVs as Predictors of TTP

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis		
	Hazard ratio	*P*	Hazard ratio	*P*	Regression coefficient
SUV_{max}	0.95 (0.908–0.996)	0.04	0.96 (0.91–1.01)	NS	−0.04
ΔSUV_{max}	0.54 (0.19 1.49)	NS			
$\Delta SUV_{T/S}$	0.22 (0.07–0.65)	0.006	0.29 (0.10–0.90)	0.03	−1.24
Number of PRRT cycles	0.59 (0.22–1.60)	NS			

NS = not statistically significant.
Data in parentheses are 95% confidence intervals. SUV_{max} is for most prominent tumor before PRRT. ΔSUV_{max} and $\Delta SUV_{T/S}$ are for responder vs. nonresponder.

^{3}Ga-

-S y

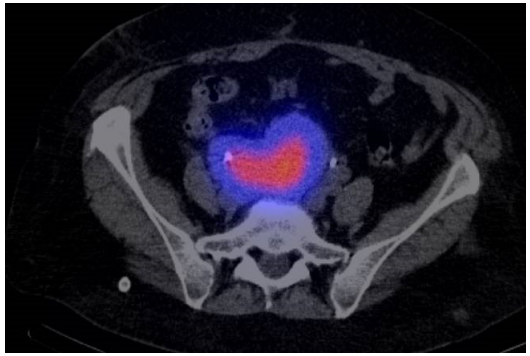
Haug AR. J Nucl Med 2010;51(9):134

^{68}Ga-PÉPTIDOS

- ^{68}Ga-peptidos pueden contribuir a la predicción precoz de TTP y a la predicción del resultado de tratamientos con PRRT en pacientes con TNE bien diferenciados.
- La variación del $SUV_{tumor/bazo}$ es superior a SUV_{max} basal y a las variaciones de este en la predicción de resultados

Haug AR. J Nucl Med 2010;51(9):134

RESPUESTA LUTHATERA®



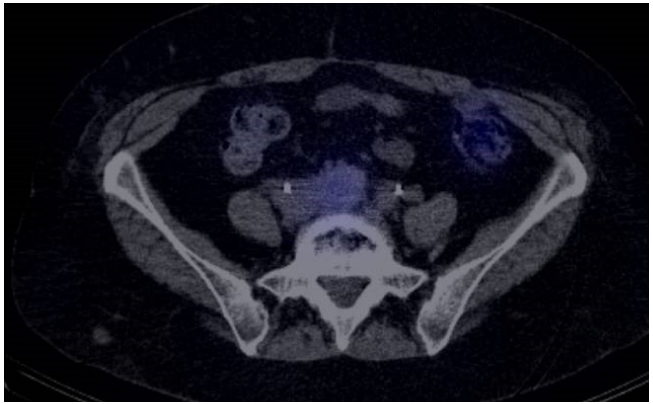


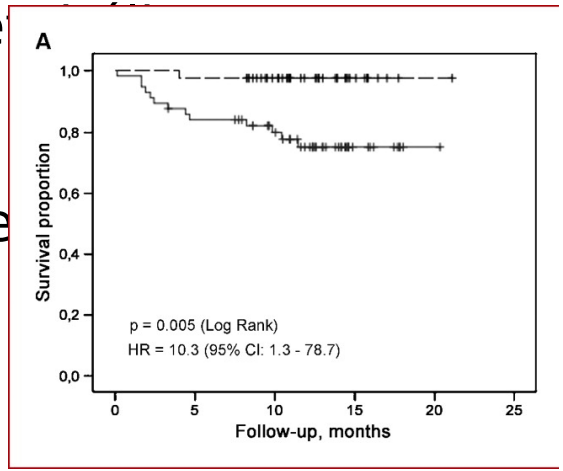
IMAGEN MOLECULAR EN TNE

- ^{18}F-FDG y ^{68}Ga-peptidos pueden proporcionar la imagen mas completa del comportamiento biológico de TNE, valorando expresión de receptores y actividad glicolítica.
- La combinación con CT o MRI incrementa sensibilidad

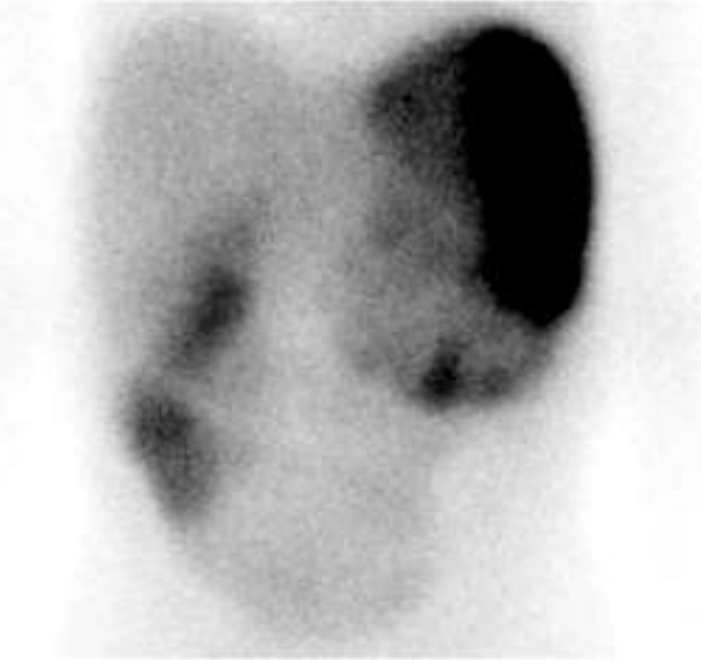
Zandee WT. Neuroendocrinology 2018;106(4):357-365

^{18}F-FDG

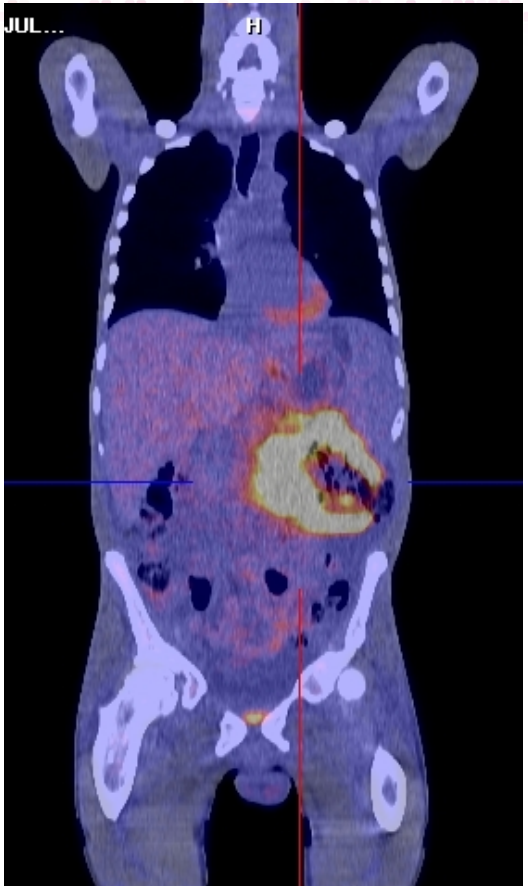
- Captación relacionada con actividad me
- Relacionada con actividad proliferativa
- Elevada captación en tumores con Ki_{67} e
- Marcador pronóstico



Binderup T. Clin Cancer Res 2010;16(3)97

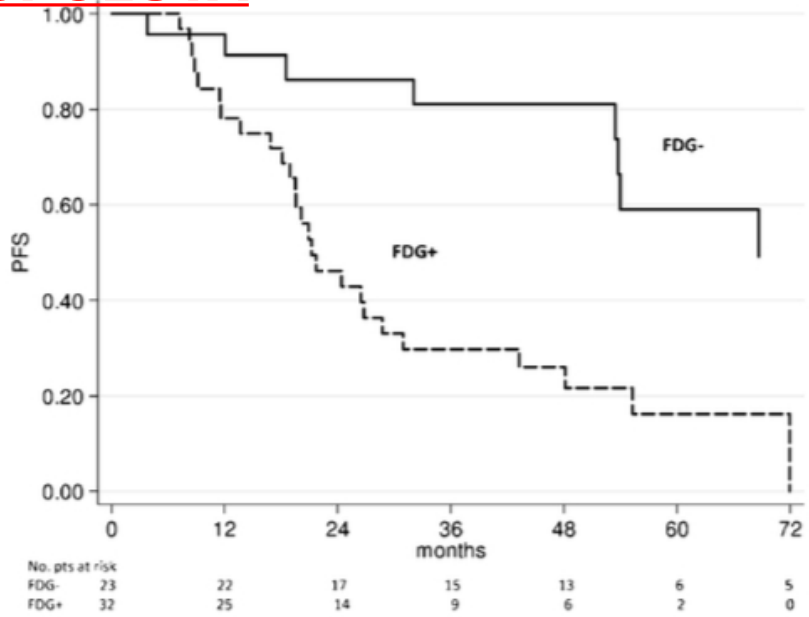


^{111}In-pentatreótide



^{18}F-FDG

^{18}F-FDG COMO PREDICTOR RESPUESTA



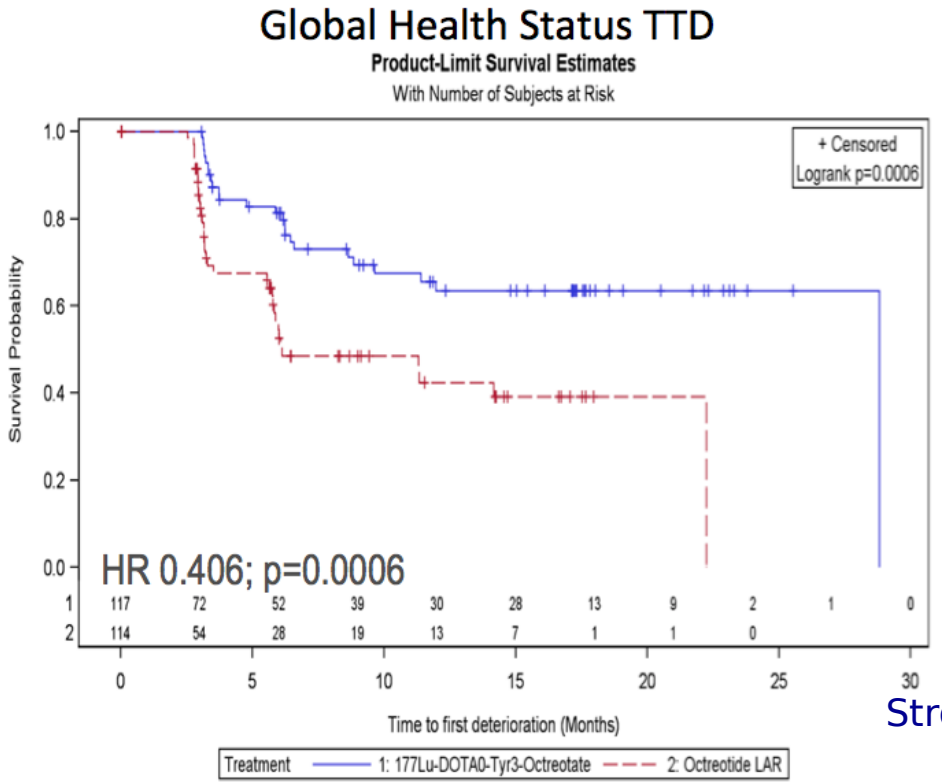
mPFS FDG + = 21,2 m (18,1-28,71)
mPFS FDG - = 68,7 m (53,4-nr)

mOS FDG + = 63,8 m

mPFS FDG - = nr

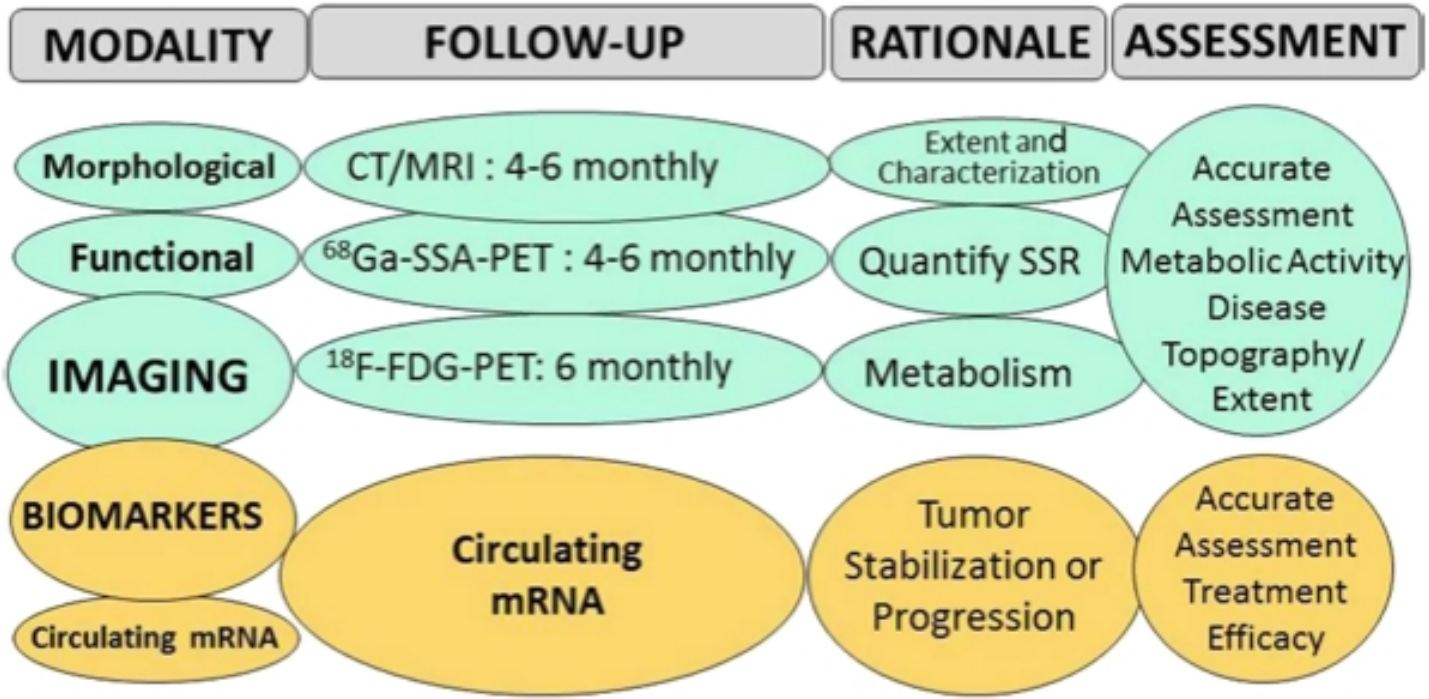
Sansovini M. E J Nucl Med Mol Imaging 2017;44(3):490-99

CALIDAD DE VIDA COMO PREDICTOR RESPUESTA



Strosberg J et al. J Clin Oncol 2018

PROPUESTA PROTOCOLO



Oberg K. Endocrine Connections 2016; 5(5):174-87

ACORTAR INTERVALOS DE SEGUIMIENTO

- Tumores de alto grado
- Alta carga tumoral (hígado, pulmón, hueso)
- Enfermedad extensa
- Conducta agresiva (progresión en pocos meses)
- Síntomas severos
- Perdida de peso y mal estado general
- Cromogranina A > 10 veces sobre cut-off

Knigge U. Neuroendocrinology 2017;105(3):31

CONCLUSIONES

- Conocer características de los TNE
- Tamaño no es criterio para definir respuesta
- Importancia de PET/TC para evaluación de respuesta terapia
- Imagen dual (FDG/Péptidos) como predictor