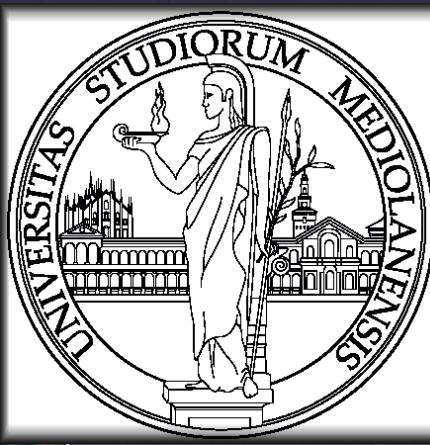
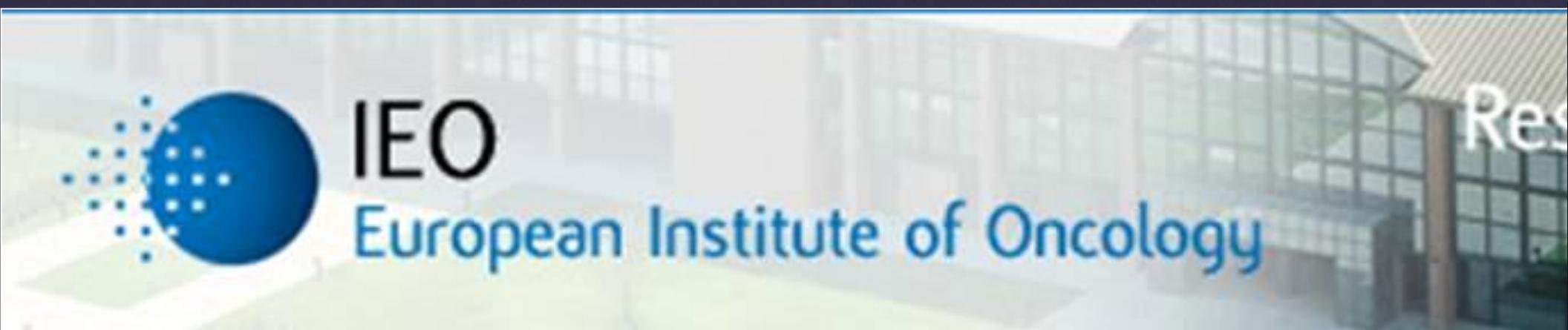


# Diffusion Whole Body (DWB)

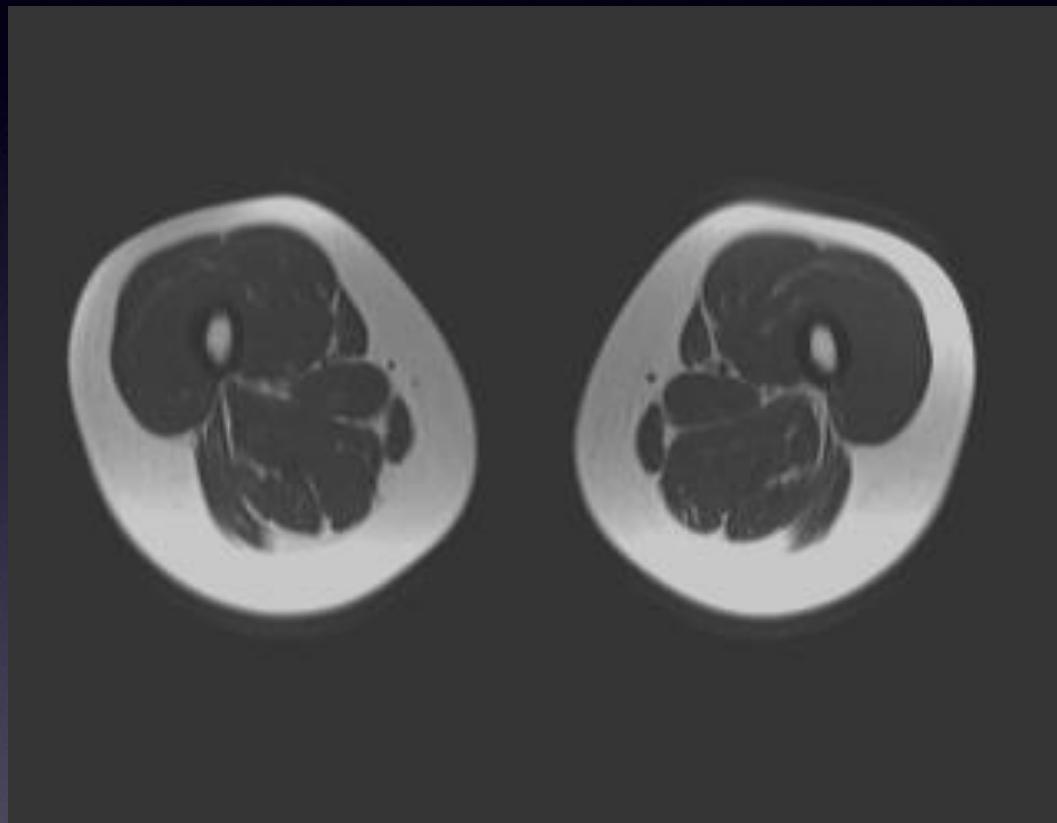
*Giuseppe Petralia*

*Division of Radiology, IEO - European Institute of Oncology IRCCS, Milan  
Department of Oncology and Hematology, University of Milan*

[giuseppe.petralia@ieo.it](mailto:giuseppe.petralia@ieo.it)



# Diffusion Whole Body (DWB)

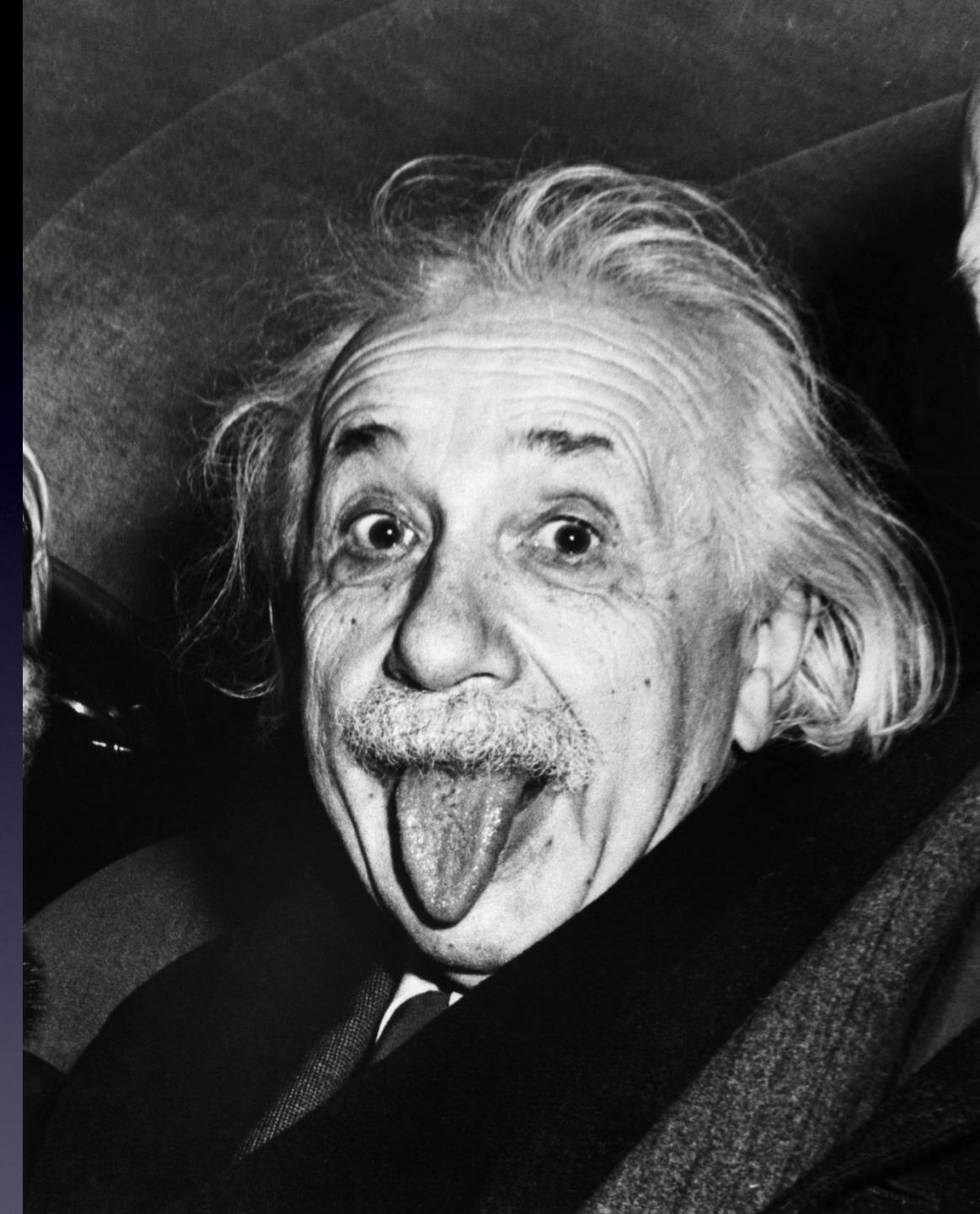


1905

Albert Einstein

PhD thesis dissertation

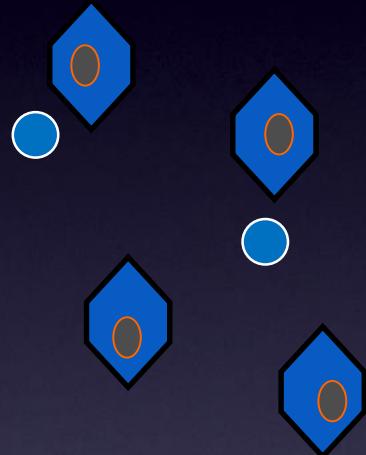
Explained the Brownian motion  
(first described in 1827 by Brown)



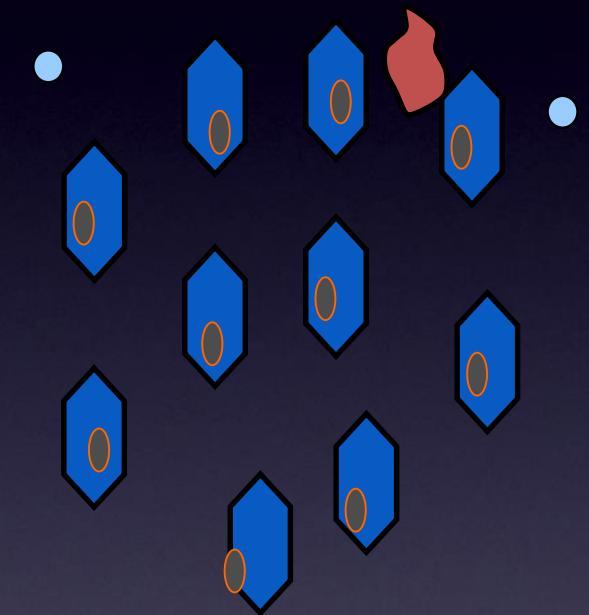
# Diffusion



“Free” diffusion



Normal tissue

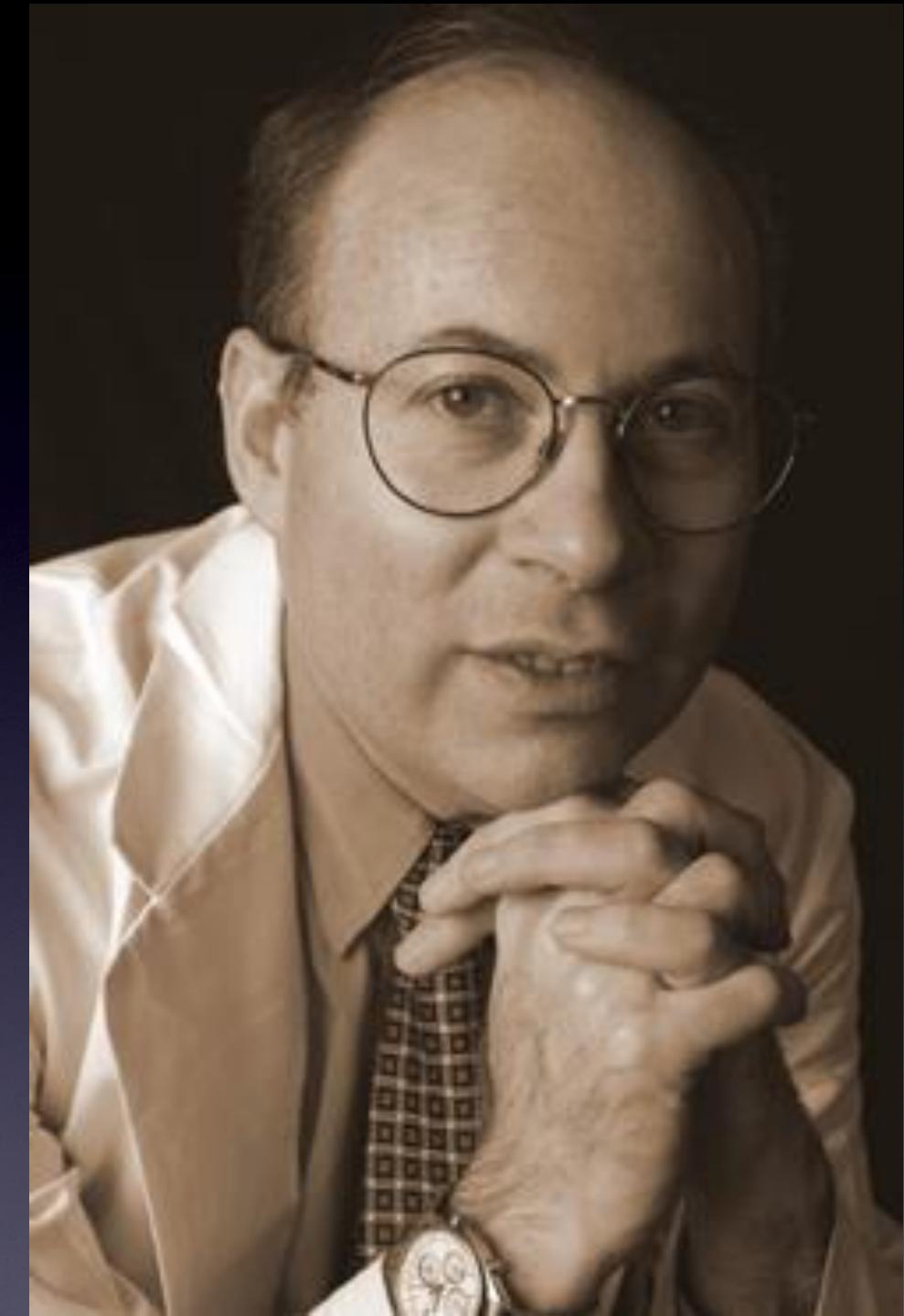


Hyper-cellular tissue

# 1985

## Denis Le Bihan

First who showed that water diffusion could be imaged in the human brain through MRI



2004

Taro Takahara

First who applied diffusion to the  
Whole body, using STIR  
suppression, free breathing and  
high resolution 3D display



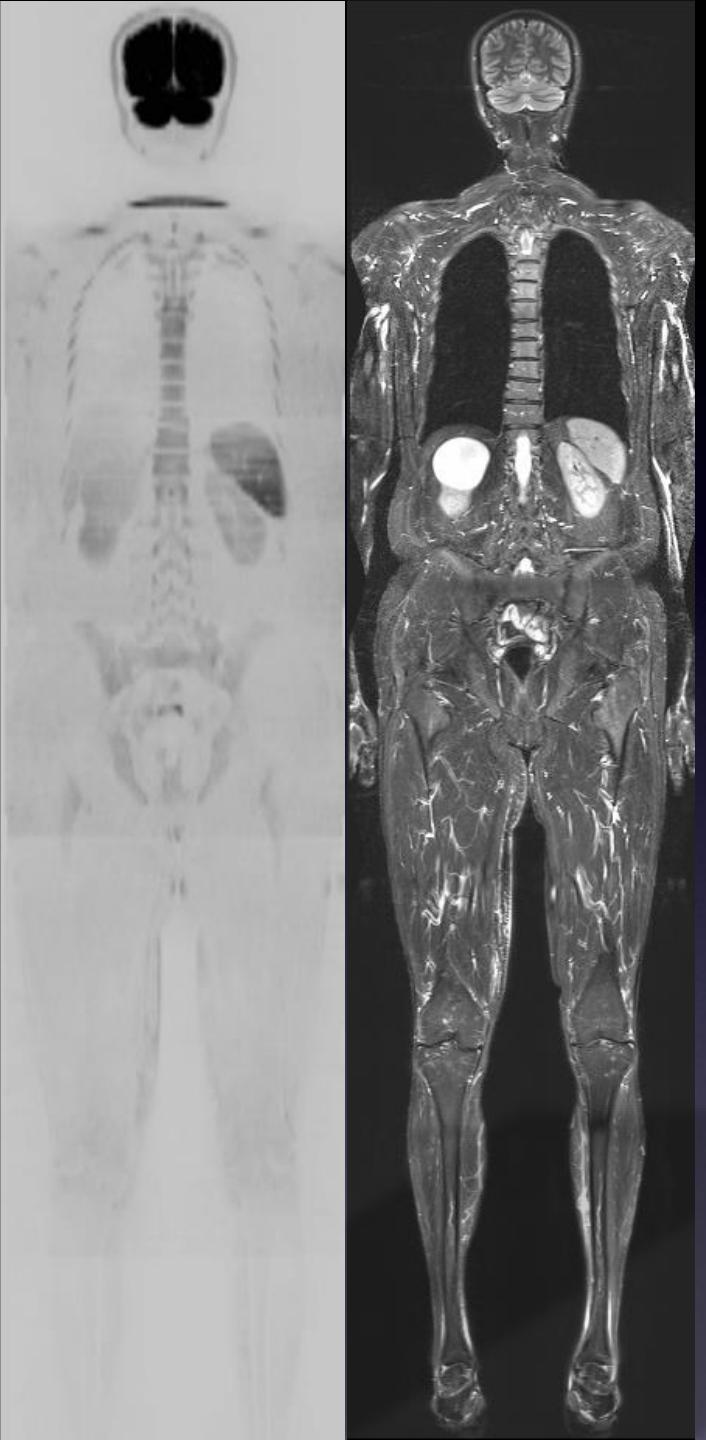
RESPONSIBLE FOR ACCIDENTS OR INJURIES.

HOTEL

# Honolulu - 2008



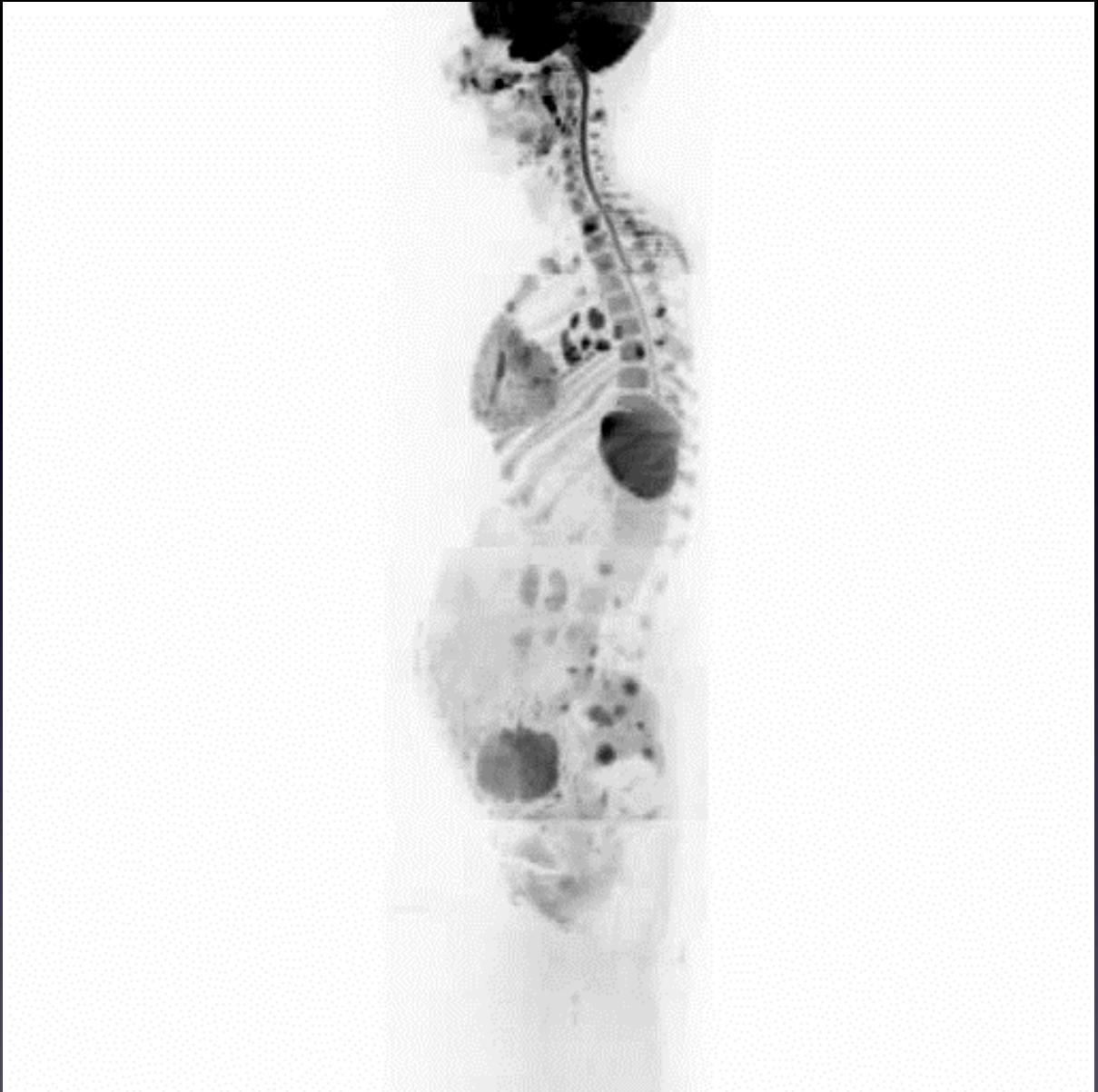
Prof. Dow-Mu Koh, Royal Marsden Hospital, London (UK)



1,98 cm

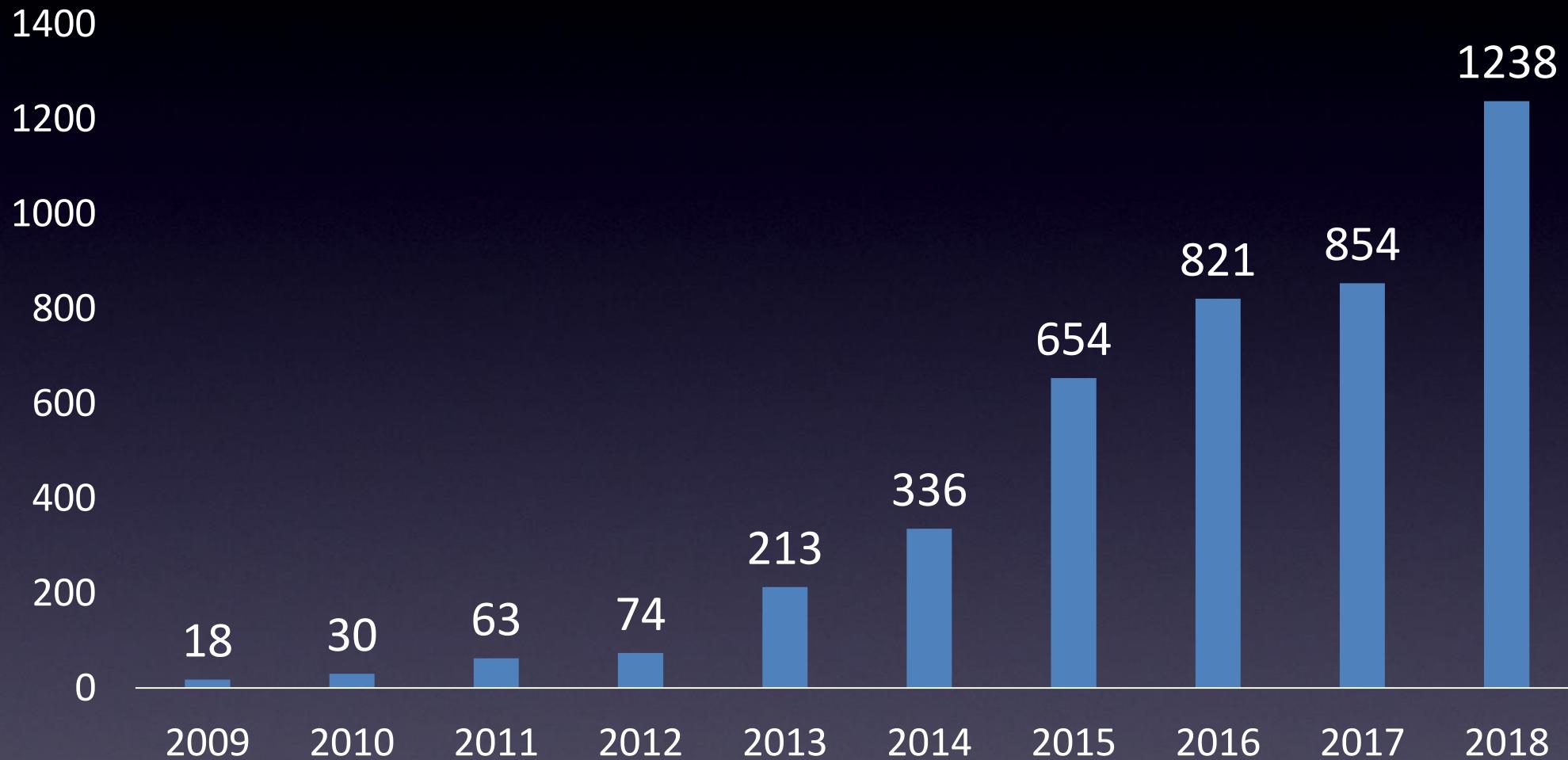
- February 2009
- 1° DWB - melanoma

# London - 2012



*Prof. Anwar Padhani, Mount Vernon Cancer Centre, London (UK)*

# DWB at IEO (TOT. = 4367 examinations\*)



\*last update 31/12/2018

# WB-MRI is established for cancer

- Recommended in guidelines for
  - Multiple myeloma<sup>1-3</sup>
  - Prostate cancer<sup>4-5</sup>
  - Melanoma<sup>6-7</sup>
  - Cancer in pregnant women<sup>8</sup>
- Key uses
  - Breast<sup>9-10</sup>
  - Lymphoma<sup>11</sup>

1. Dimopoulos MA, et al., J Clin Oncol. 2015 Feb 20;33(6):657-64.
2. Chantry A, et al. Br J Haematol. 2017 Jul 5.
3. Messiou C, et al. Radiology. 2019 Apr;291(1):5-13.
4. EAU guidelines 2017
5. Padhani AR, et al. Eur Urol. 2017 Jan;71(1):81-92.
6. Pflugfelder A et al., J Dtsch Dermatol Ges. 2013 Aug;11 Suppl 6:1-116, 1-126
7. Dummer R et al. Swiss Med Wkly. 2016 Feb 22;146:w14279.
8. Peccatori FA. et al., Breast. 2017 Oct;35:177-181.
9. Zugni F, et al. PLoS One. 2018 Oct 12;13(10):e0205251..
10. Kosmin M, et al. Eur J Cancer. 2017 May;77:109-116.
11. Mayerhoefer ME, et al. Clin Cancer Res. 2015 Jun 1;21(11):2506-13.

# mCRPC. Rx Enzalutamide. 2°resistance

Screening PSA 45.5	Week 13 PSA 0.6	Week 25 PSA 0.3
-----------------------	--------------------	--------------------



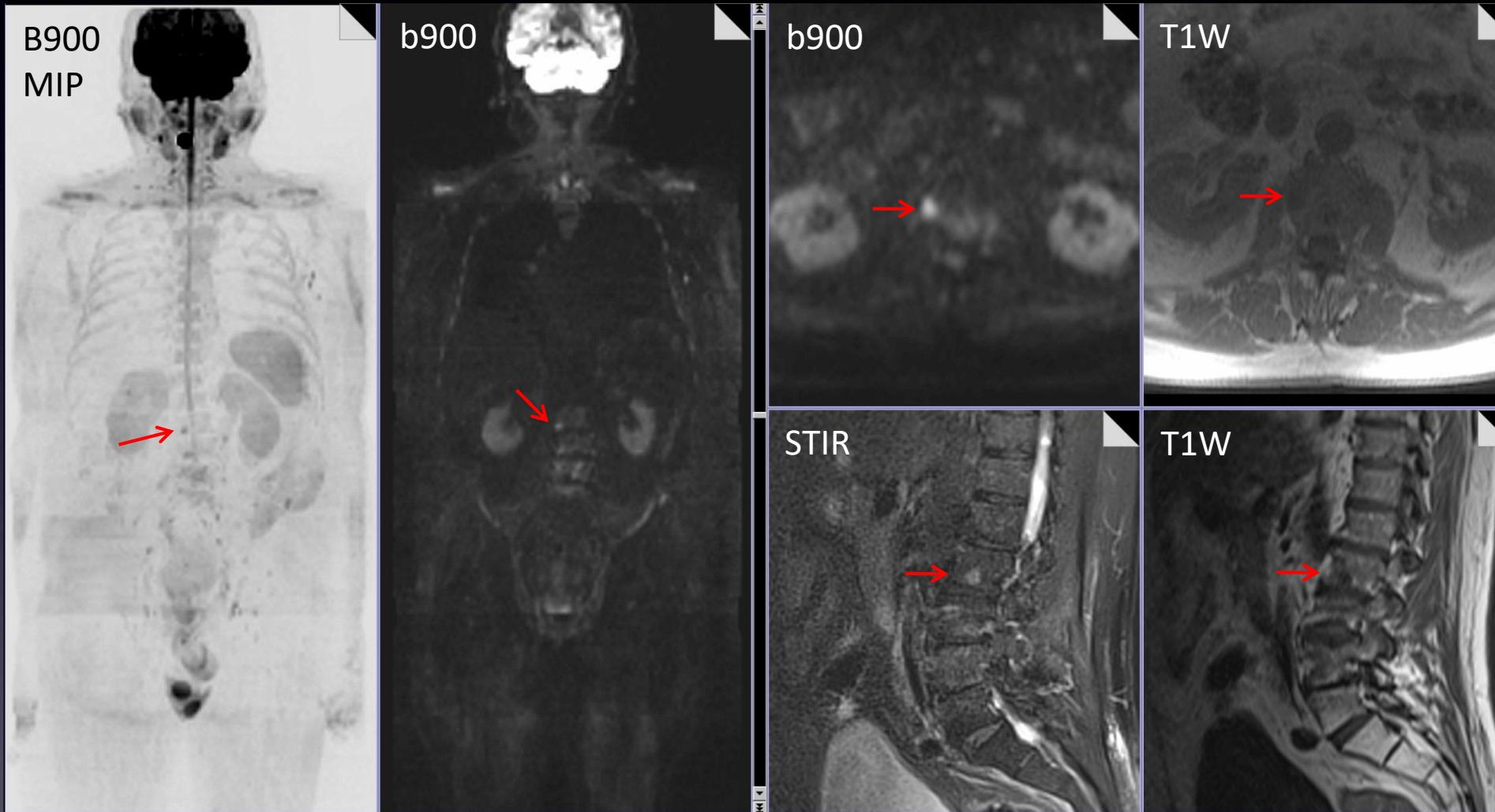
Retroperitoneal nodes.  
WB-MRI - no bone metastases  
BS = no lesions

Retroperitoneal nodes improved.  
WB-MRI = no lesions  
BS = no lesions

Retroperitoneal nodes improved.  
WB-MRI = 1 new bone metastasis  
BS = no lesions

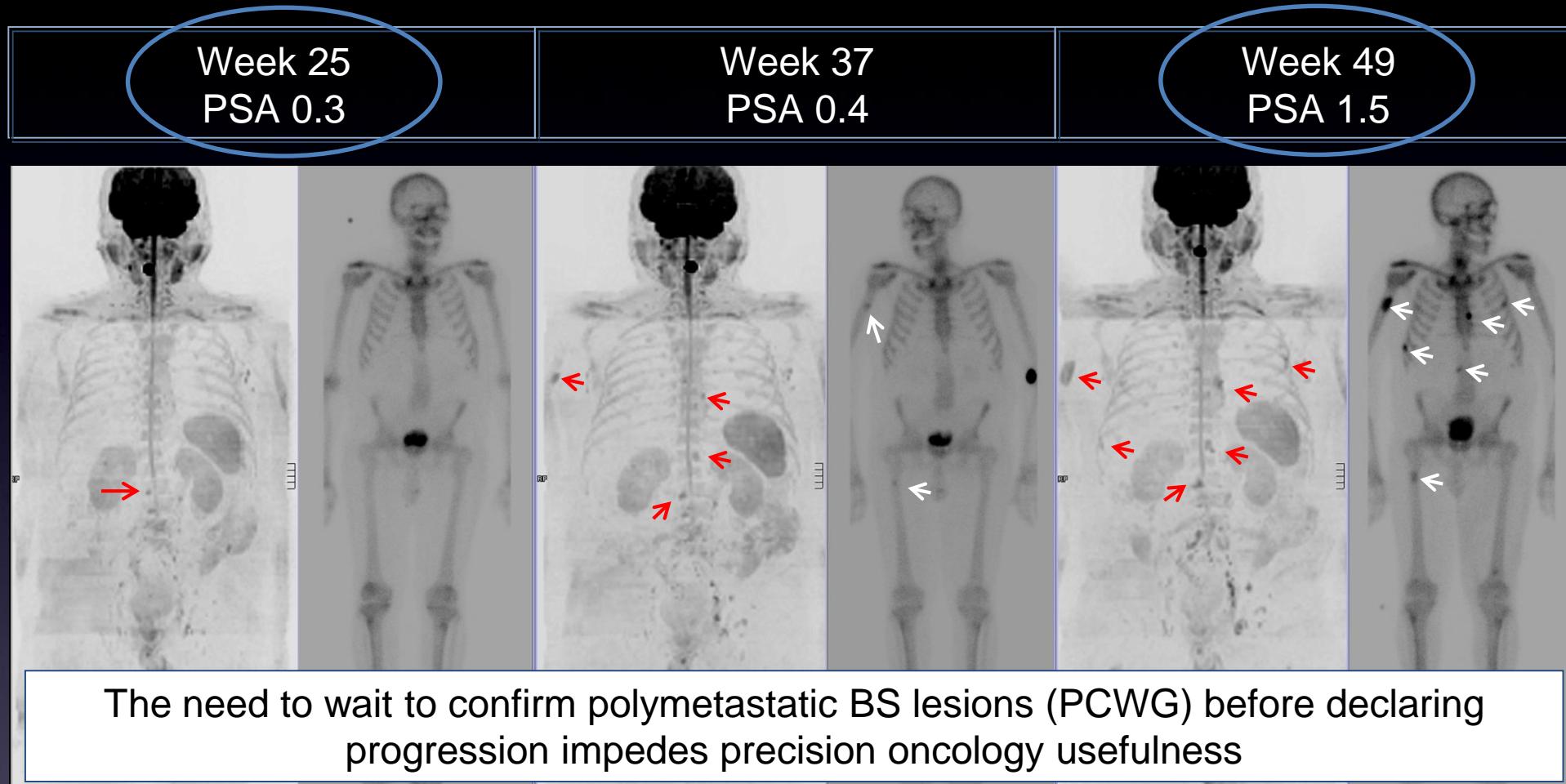
# mCRPC. Rx Enzalutamide. Oligo-progression

Week 25; PSA 0.3 ng/ml



Actual date of  
mCRPC Oligo-progression Rx Enzalutamide. 2° resistance

Poly-metastatic progression  
confirmed using PCWG



Retroperitoneal nodes improved.  
WB-MRI = 1 new bone metastasis  
BS = no lesions

Retroperitoneal nodes worse.  
WB-MRI = 5 bone lesions  
BS = 2 lesions (outside flare period; needs confirmation)

Retroperitoneal nodes progressing. New lymphoedema.  
WB-MRI = 7 bone lesions  
BS = 7 lesions (1 on posterior projection)



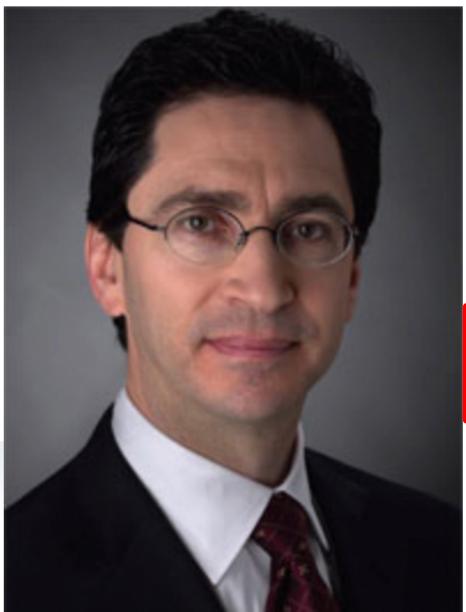
Care – 2018 Nominations close February 28, 2018!

[Oncology Business Management](#) > [May 2016](#) >

## Enzalutamide Pricing Debate Goes to Washington

Tony Hagen [@oncobiz](#)

Published: Sunday, May 01, 2016



Leonard Saltz, MD

It's no secret to oncologists that enzalutamide (Xtandi) is not only a potent drug in combating prostate cancer but also an expensive one. With an average US wholesale price of \$88 per capsule in 2015, enzalutamide can add up to \$129,000 in a year's time for just one patient. This heightens the likelihood of pre-authorization requirements and cost-sharing arrangements that may be financially burdensome, ruinous, or simply impossible to meet (**Figure 1**).

**Figure 2: Cost of Xtandi 40mg capsule/tab in US and 13 High Income Countries**

Country	Price Per Unit, USD <sup>a</sup>	2014 GNI Per Capita, atlas Method, USD	Annual Price (x 4 x 365.25 as Percent of 2014 Per Capita Income)
USA April 2015 AWP*	\$88.48	\$55,200	234%
USA 2014 Medicare	\$69.41	\$55,200	N/A
Australia	\$23.46	\$64,540	53%
Belgium	\$31.48	\$47,260	97%
Canada, Quebec	\$20.12	\$51,630	57%
France	\$26.73	\$42,960	91%
Germany, public insurance	\$36.93	\$47,640	113%
Italy, procurement price	\$26.01	\$34,270	111%
Japan	\$26.37	\$42,000	92%
The Netherlands	\$31.48	\$51,890	89%
Norway	\$32.43	\$103,630	47%
Spain	\$32.38	\$29,440	161%
Sweden	\$26.96	\$61,610	64%
Switzerland	\$35.46	\$88,120	59%
UK	\$35.65	\$43,430	120%

Source: Knowledge Ecology International.

<sup>a</sup>US dollars

# Quiz

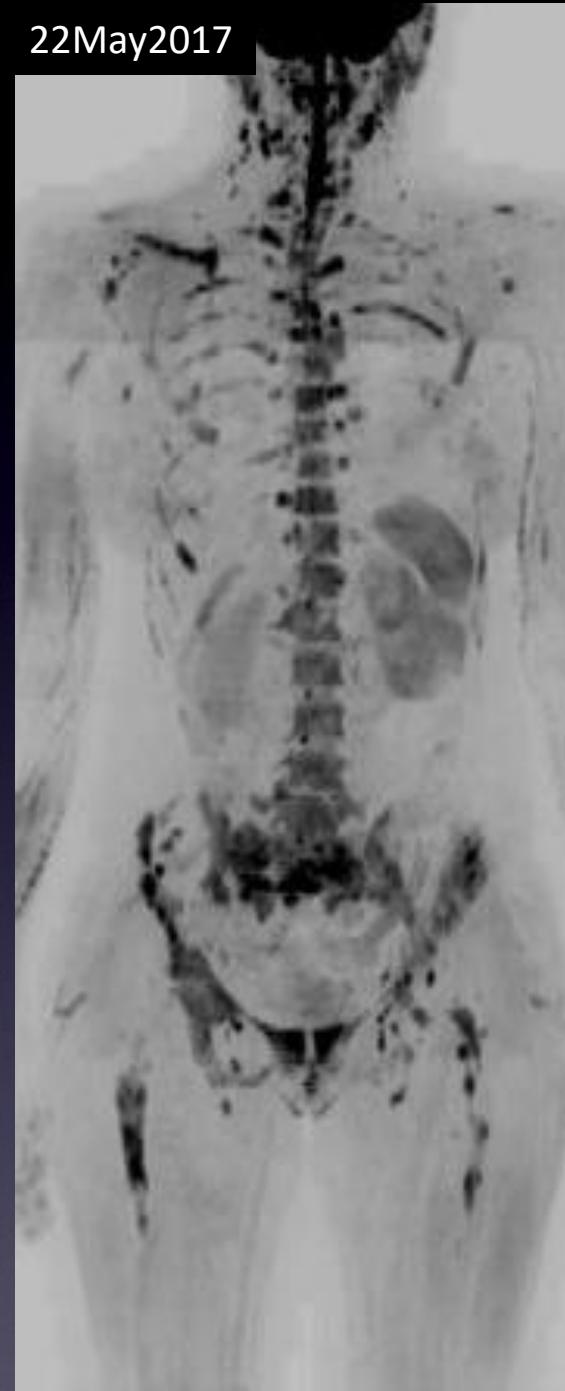
22May2017



7Sept2017



22May2017

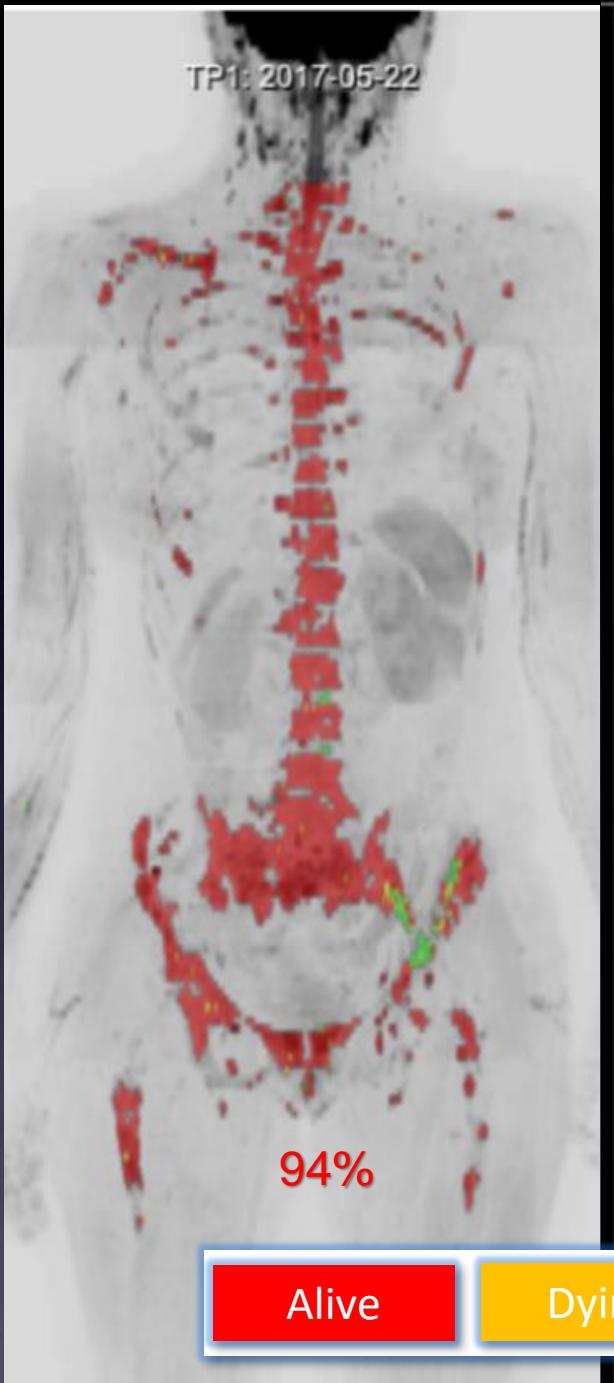


7Sept2017

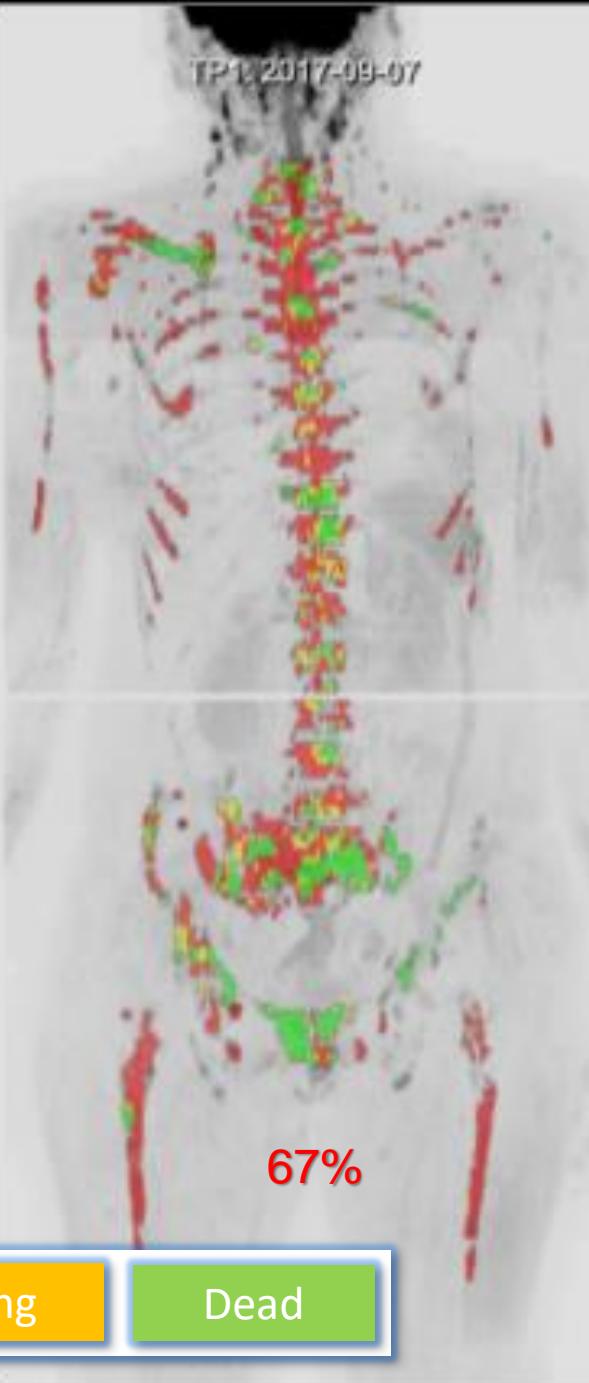


Capecitabine  
Vinorelbine

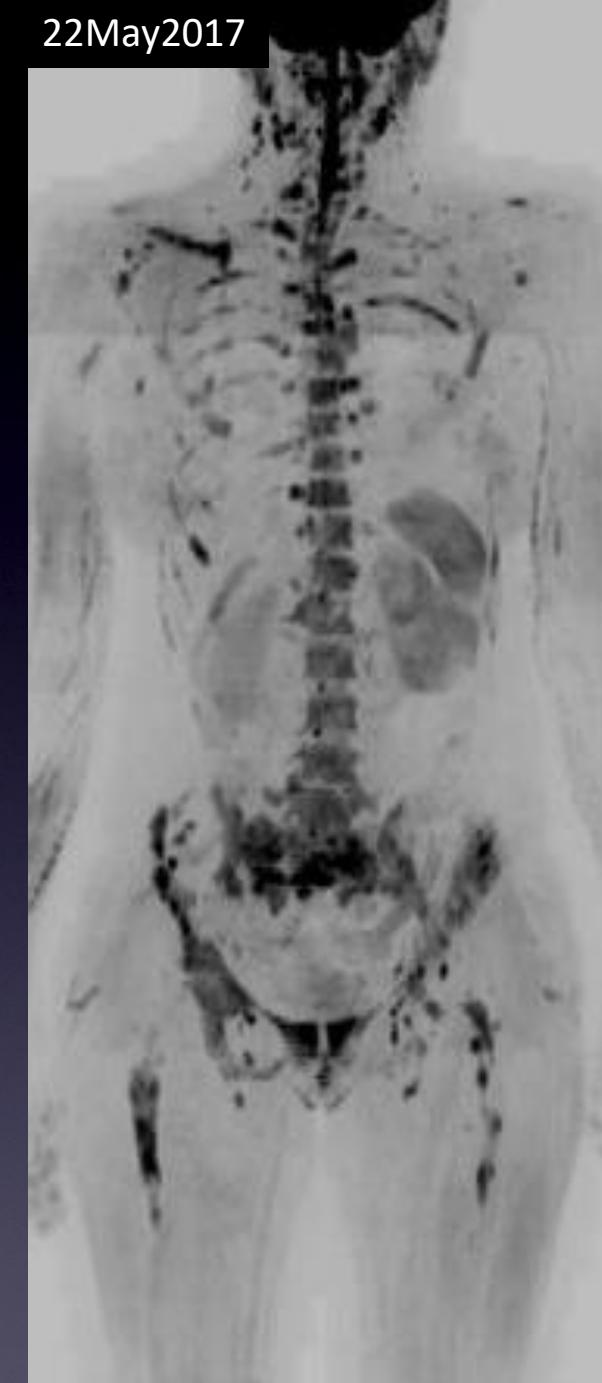
TP1: 2017-05-22



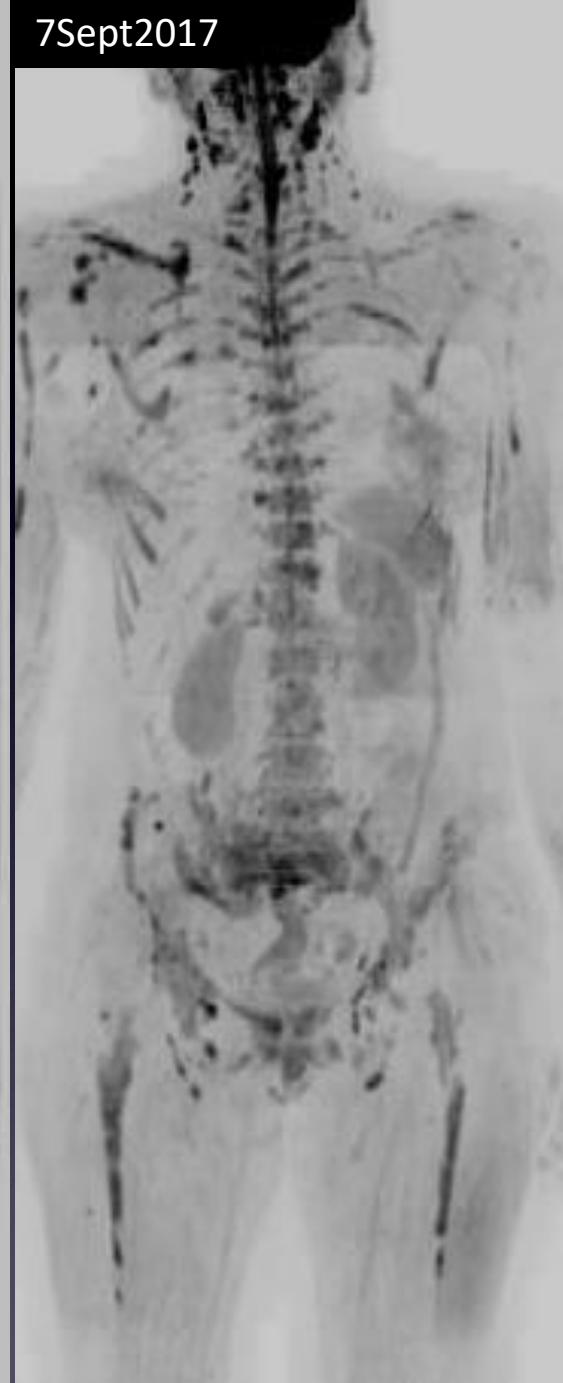
TP1: 2017-09-07

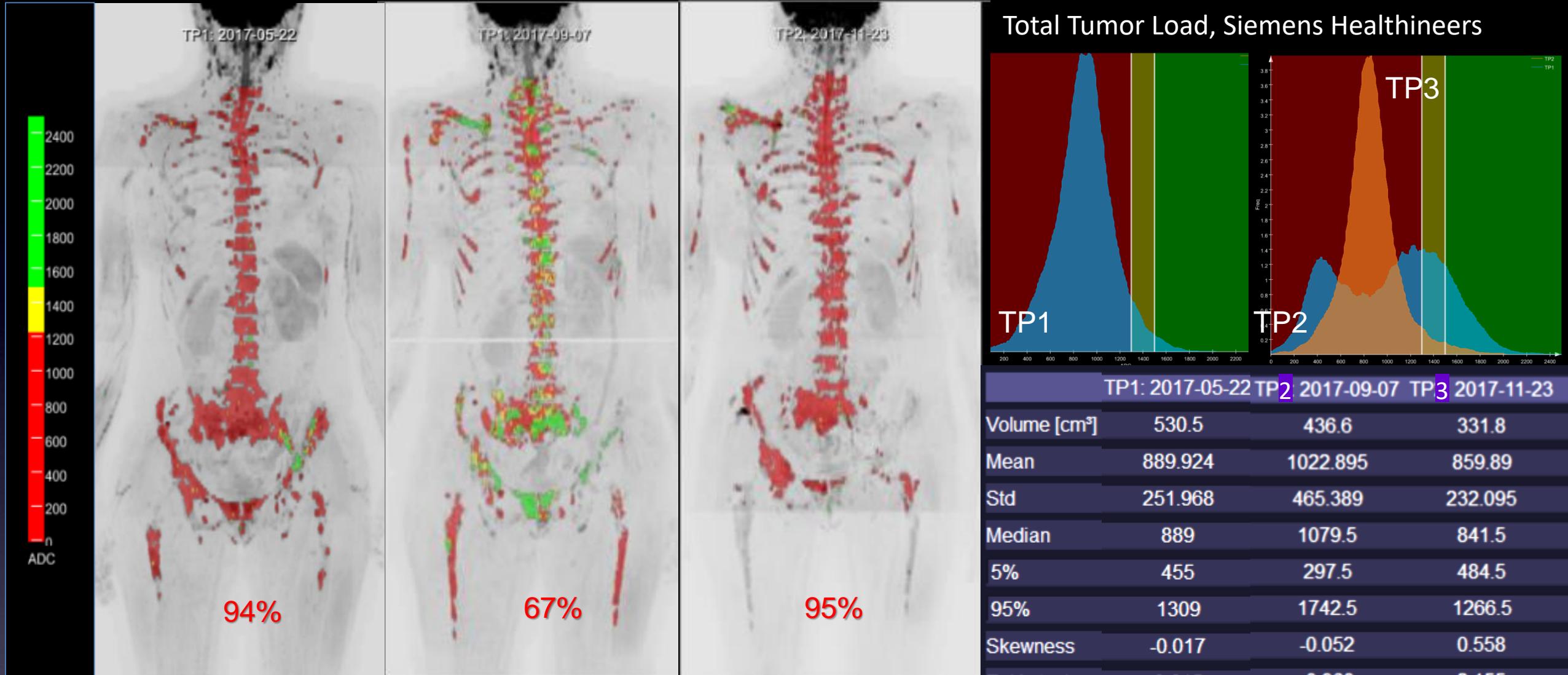


22May2017



7Sept2017

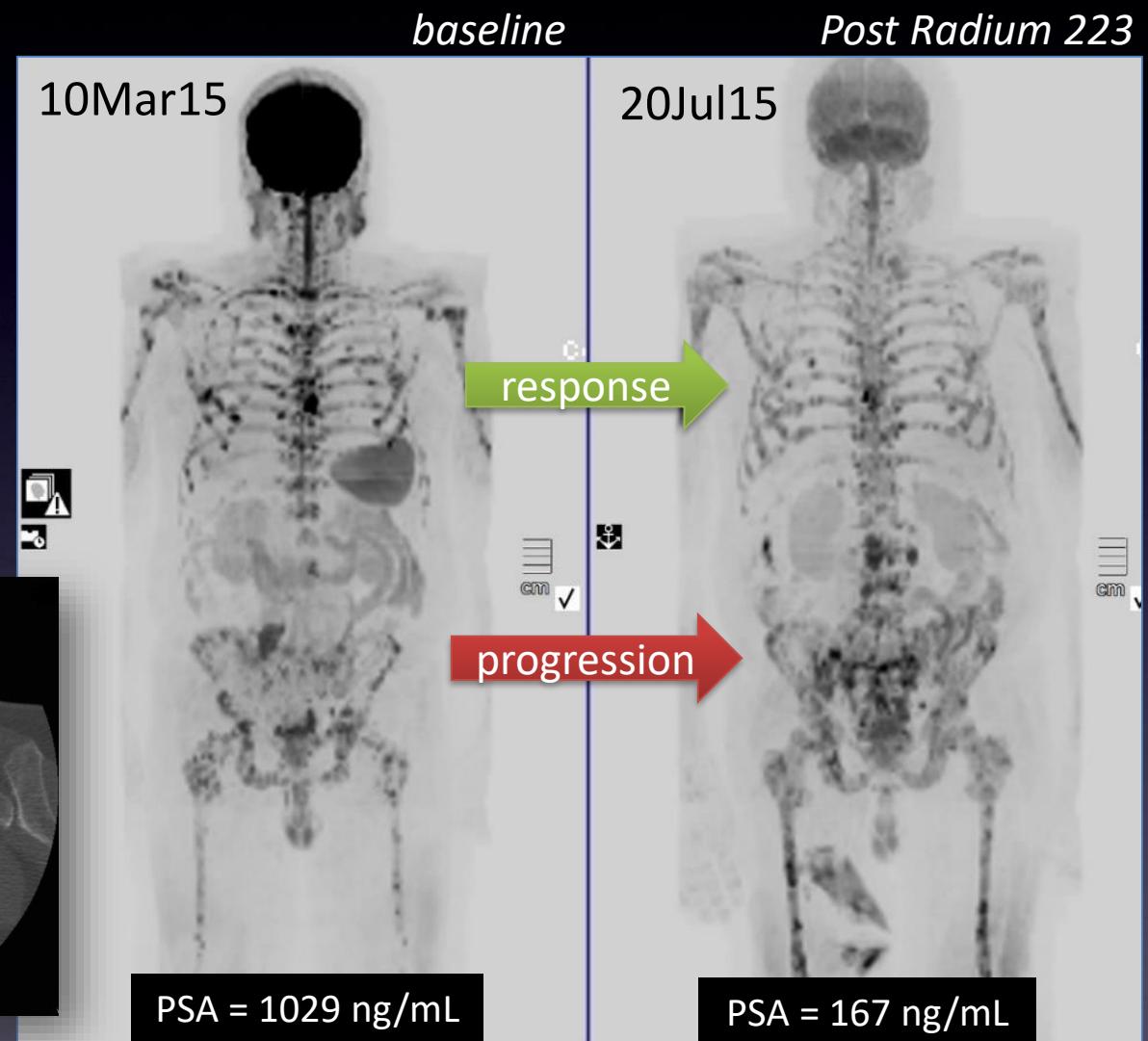
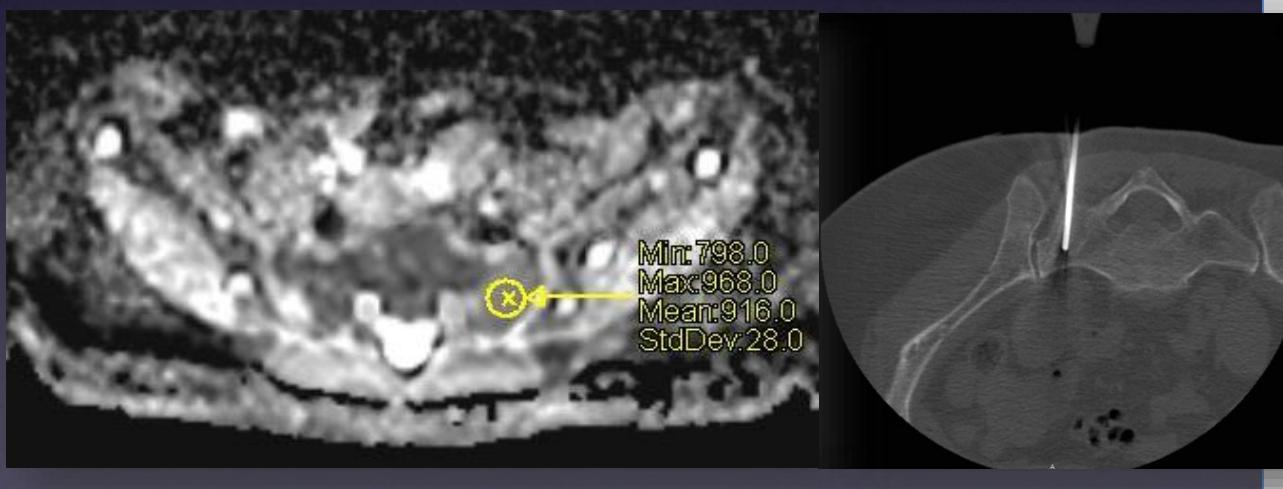




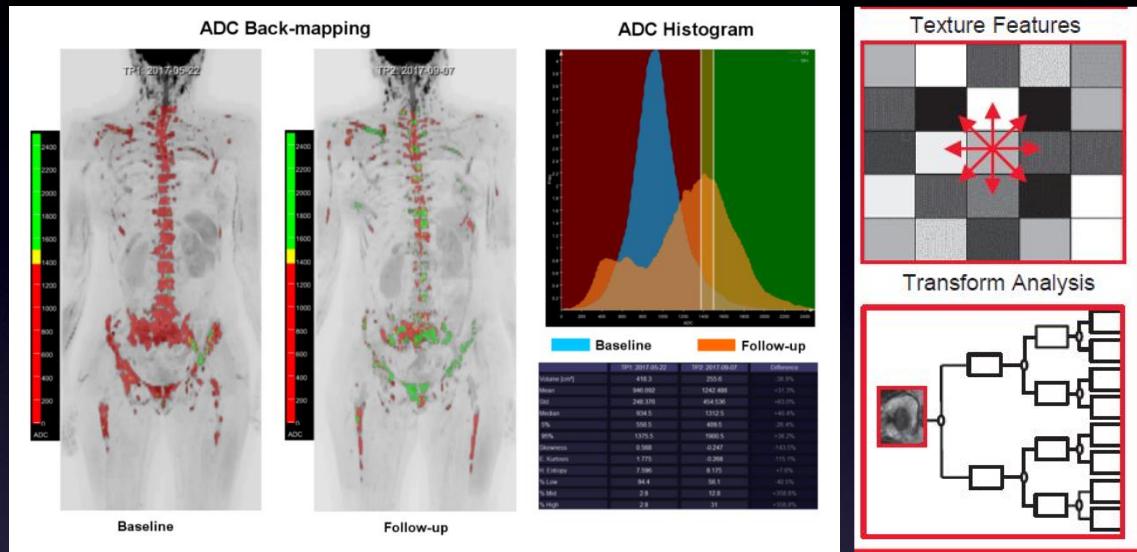
45 yo Female. Metastatic bone disease 4 years from operated breast Ca.  
 Exemestane - PD after 3yrs, switch to fulvestrant, PD after 3 months (left),  
 switch to xeloda+ vinorelbine, widespread response at 3 months (center)  
 then reactivation and new lesions at 6 months (right) .

# Enable recording of the presence, location & extent of discordant responses

- Response heterogeneity
  - Response PSA
  - Response bone
  - Progression bone



## Clinical data



### Genomics

(IHC, Microarray, DNA sequencing, NGS technologies)

## Radiogenomics

Risk stratification

Early diagnosis

Treatment selection

Treatment response

Accurate prognosis

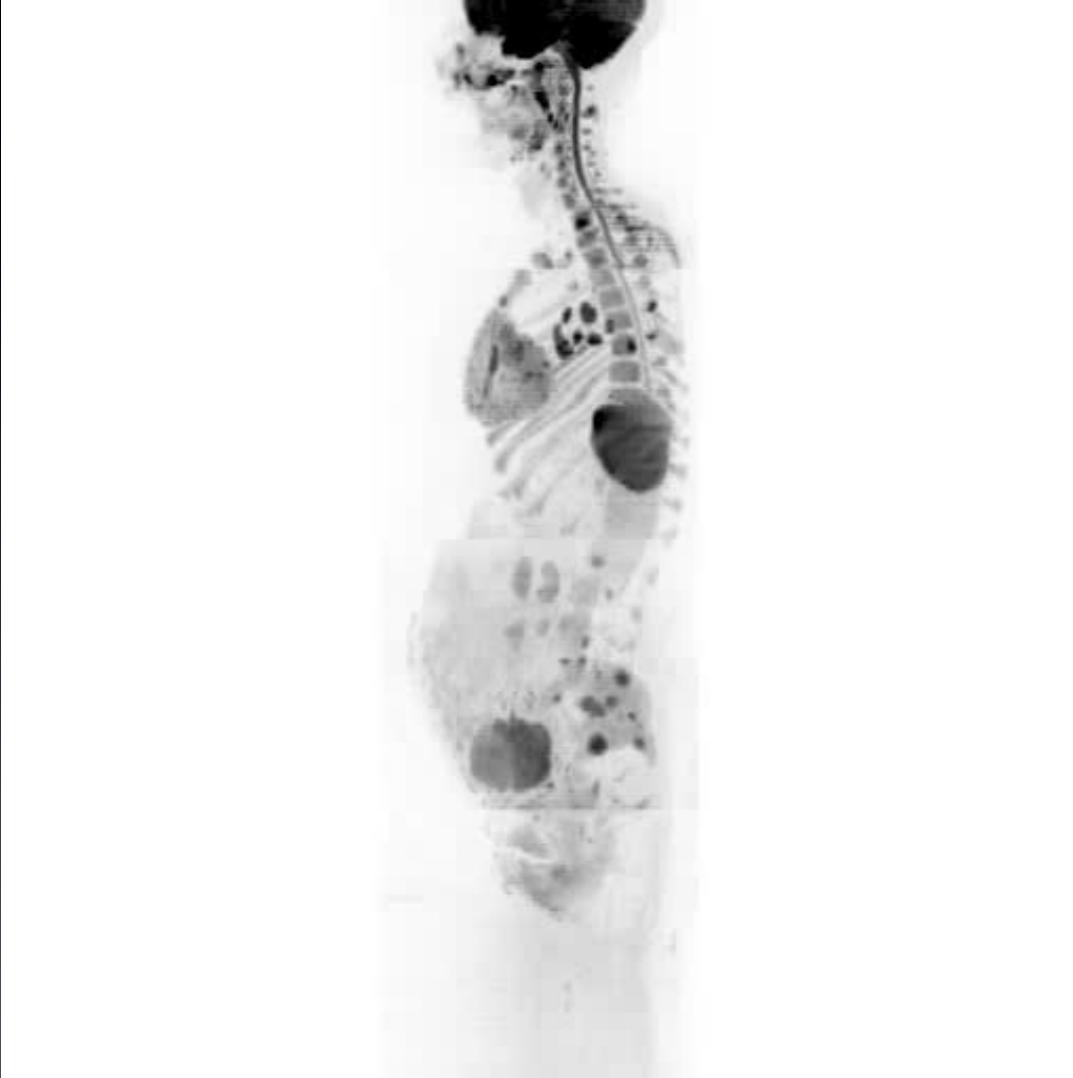
*Integrative analysis*

*AI*

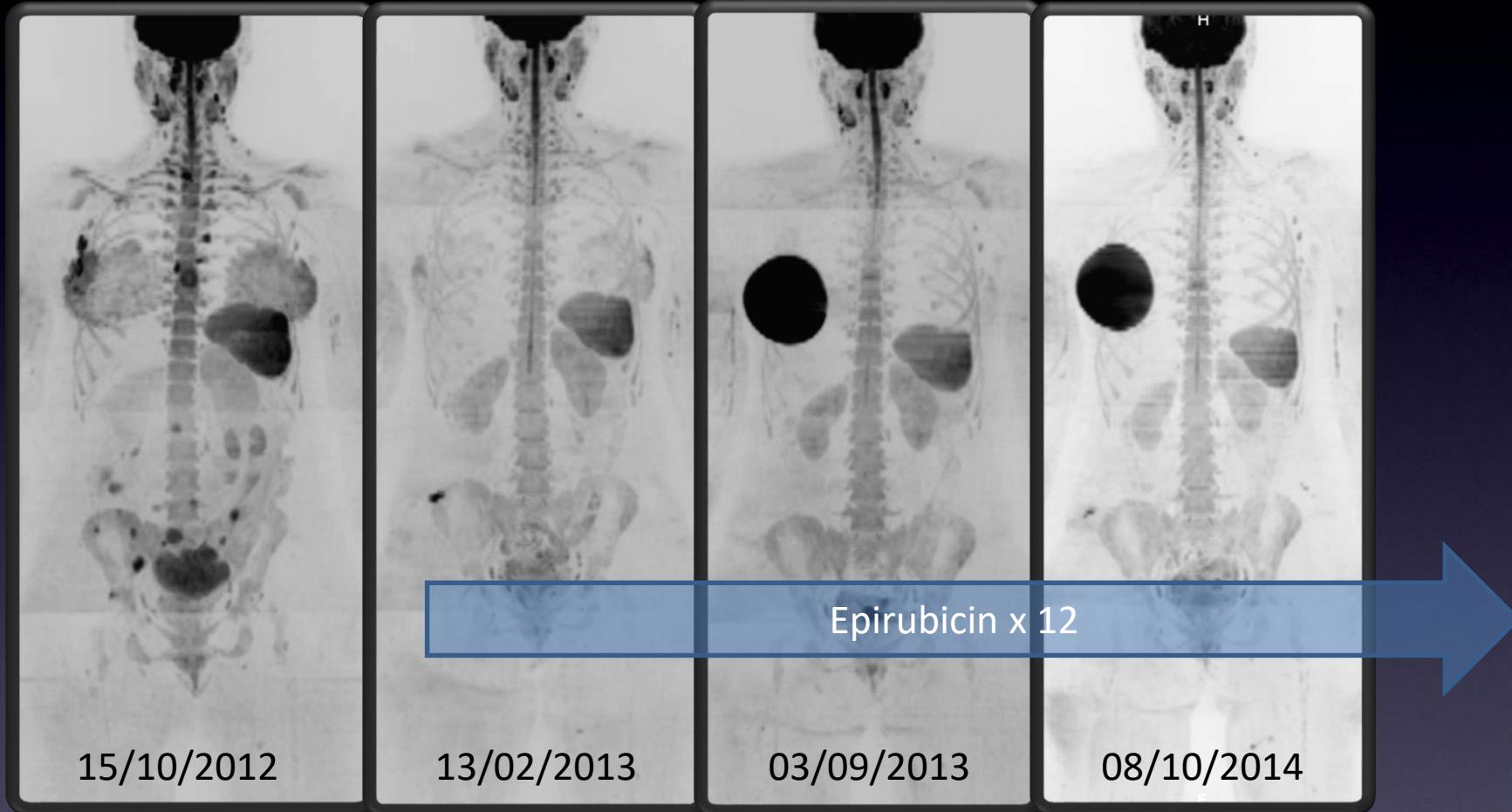
*Precision oncology*

Pazienti “vulnerabili”

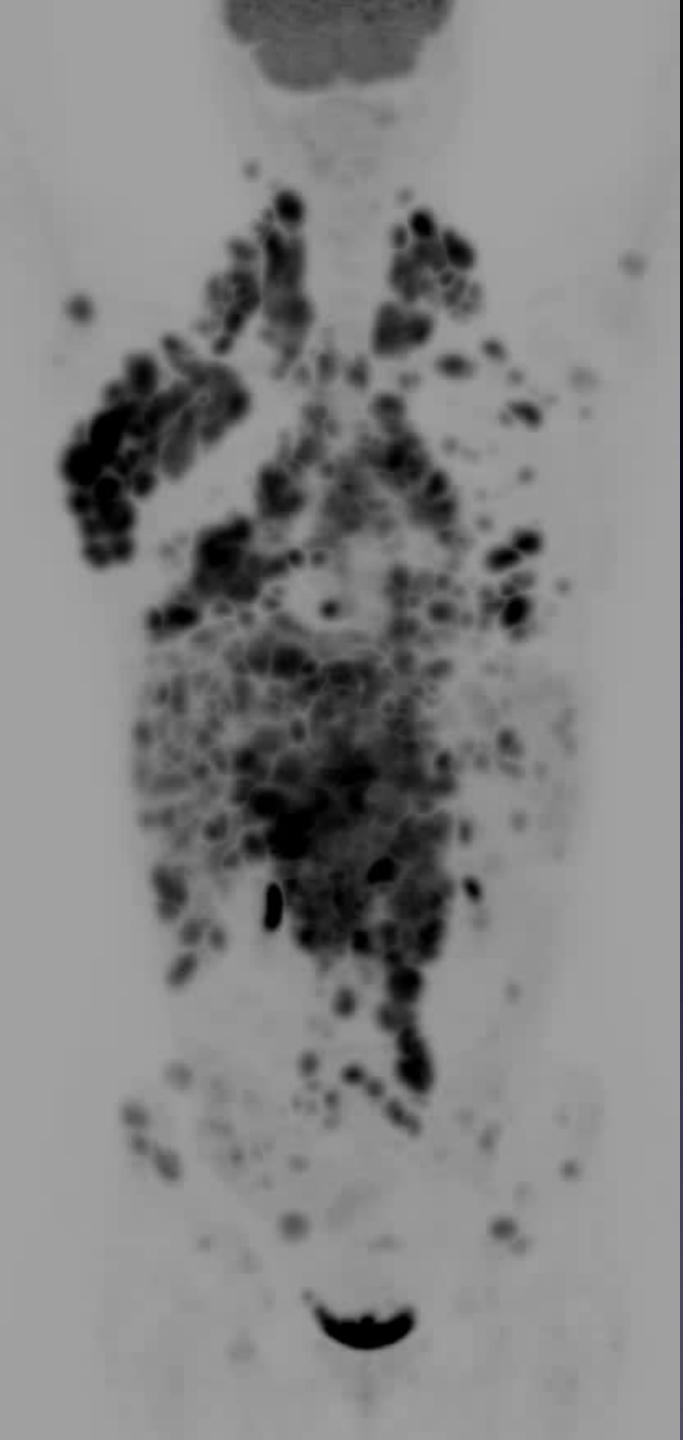
# Case - Breast ca (cT2N1), pregnant (31w)



# Now she is doing well<sup>1-2</sup>



1. Montagna E. et al., Breast. 2014 Jun;23(3):295-6.
2. Peccatori FA. et al., Breast. 2017 Oct;35:177-181.



FDG-PET/CT  
03/07/2013



FDG-PET/CT  
11/01/2014

# Case

22yo, F

HL, IV B bulky

Relapse after therapy  
(multiple\*)

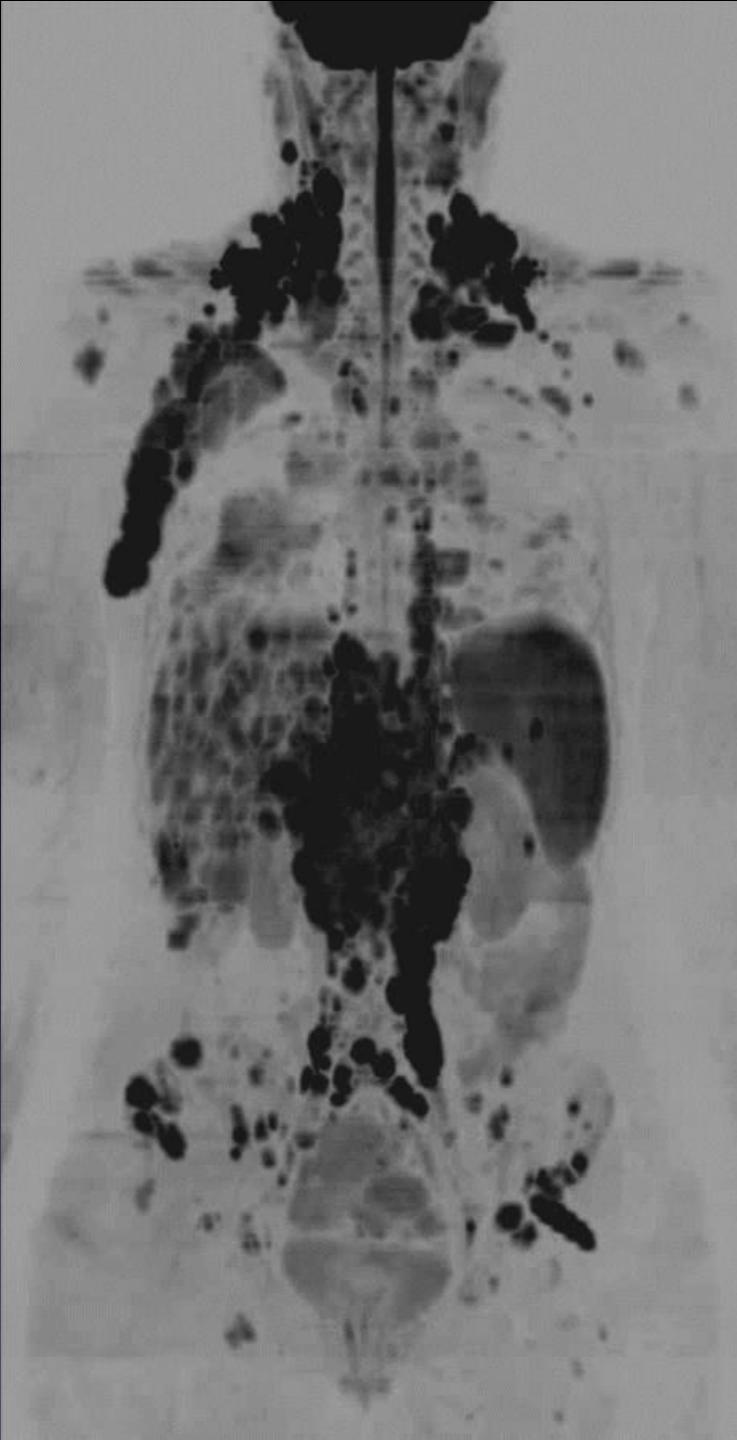
Brentuximab

PD

ESHAP +  
Auto PBSCT

CR in >80%

\*ABVDx6, IGEVx2, BEACOPPx2, Auto PBSCT



WB-MRI  
04/07/2013



WB-MRI  
09/01/2014

# Case

22yo, F

HL, IV B bulky

Relapse after therapy  
(multiple\*)

Brentuximab

PD

ESHAP +  
Auto PBSCT

CR in >80%

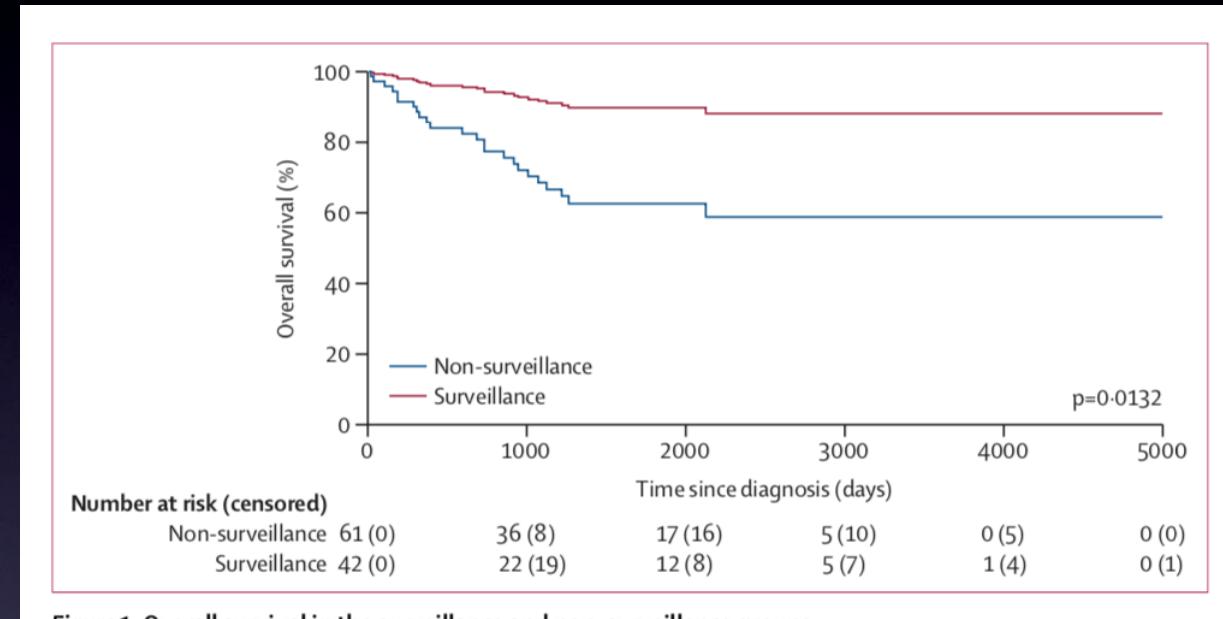
\*ABVDx6, IGEVx2, BEACOPPx2, Auto PBSCT

# WB-MRI is established for cancer screening

- High-risk populations
    - Recommended in guidelines
      - Li Fraumeni syndrome<sup>1</sup>
      - Hereditary Paraganglioma-Pheochromocytoma syndromes<sup>2</sup>
      - Neurofibromatosis 1<sup>3</sup>
      - Von Hippel Lindau syndrome<sup>4</sup>
      - Constitutional mismatch repair deficiency syndrome
1. National Comprehensive Cancer Network. Retrieved March 03, 2018, from <https://www.nccn.org/>
  2. Else T, et al. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1548/>
  3. Widemann BC, et al. Neurology 2013 81:S41–44.
  4. Kim JJ, et al. Von Hippel Lindau Syndrome. Adv Exp Med Biol 2010, 228–249.

# WB-MRI efficacy in LFS – overall survival impacts

	Subjects	Malignancies	%
Ballinger ML et al. (2017)	578	39	<b>6.74 %</b>
Mai PL et al. (2017)	116	5	<b>4.3 %</b>
Villani A et al. (2016)	59	19	<b>32 %</b>
Bojadzieva J et al. (2018)	53	8	<b>15.1 %</b>
Saya S et al. (2017)	44	6	<b>13.6 %</b>



**Figure 1: Overall survival in the surveillance and non-surveillance groups**

Number at risk refers to the number of tumours, not individuals.

\*surveillance protocol included physical examination and frequent biochemical and imaging studies (WB-MRI, brain MRI, breast MRI, mammography, abdominal and pelvic ultrasound, and colonoscopy)

Villani A et al., Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1295-305.

histotype	N° of pts		Rule out metastasis			Rule in metastasis		
			SE	NPV	-LR	SP	PPV	+LR
Bone M+ (Prostate) <sup>1</sup>	402	MRI	95%	/	/	96%	/	/
	1012	PET	87%	/	/	97%	/	/
Bone & soft tissue M+ (any cancer) <sup>2</sup>	1070	MRI	86%	/	0.15	97%	/	32.3
	1070	PET	85%	/	0.16	96%	/	22.7
All cancers (primary & mets) <sup>3</sup>	1067	MRI	90%	96%	0.12	95%	89%	11.8
		PET	89%	/	0.07	97%	/	26.8

DWB → False positive rate → 4.6%

DWB → False negative rate → 10.2%

1. Shen G, et al. Skeletal Radiol. 2014 Nov;43(11):1503-13.

2. Xu GZ, et al. Ann Oncol. 2013 Jan;24(1):96-101.

3. Li B, et al. Eur J Radiol. 2014 Feb;83(2):338-44

# WB-MRI is increasingly used for cancer screening

- General **asymptomatic** population<sup>1-10</sup>
  - In addition to standard screening
    - Mammography, Pap-test, FOBT
  - Offered in «health checks»
    - Reasonable examination times
    - No radiation & injections

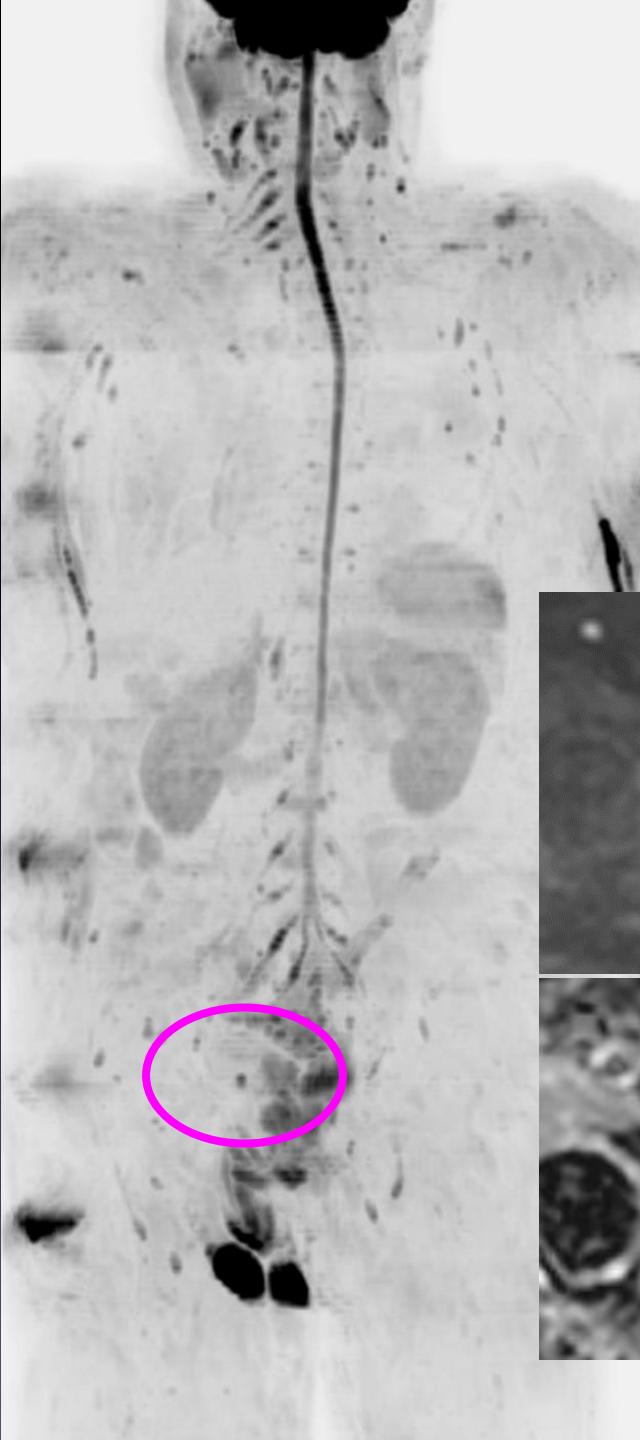
1. Bamberg F, et al. Radiology. 2015; 277: 206-20
2. Goehde SC, et al. Am J Roentgenol, 2005; 184: 598–611
3. Baumgart D, et al. Herz, 2007; 32: 387–94
4. Cieszanowski A, et al. PLoS One. 2014 Sep 26;9(9)
5. Lo GG, et al. Hong Kong Med J, 2008; 14: 90–96
6. Hegenscheid K, et al.. Eur Radiol, 2013; 23: 816–26
7. Tarnoki DL, et al. Radiol Oncol, 2015; 49(1): 10–16
8. Ulus S, et al. Pol J Radiol. 2016 Aug 30;81:407-14
9. Petralia G, et al. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2018 Nov;26(4):495-507.
10. Petralia G, et al. Radiol Med. 2018 Nov 14.

# Evidence for WB-MRI in general population

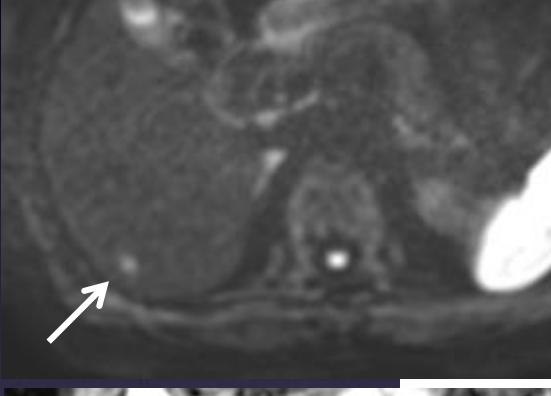
- Cancer → about 2%
  - Incidental findings → up to 98%
- Only in safe hands
  - Magic window

	Subjects	Malignancies	%
Bamberg F et al. (2015)	<b>30,000</b>	Ongoing	<b>Ongoing</b>
Hegenscheid K et al. (2013)	<b>2,500</b>	62	<b>5,9%*</b>
Baumgart D et al. (2007)	<b>1007</b>	4	<b>0.44 %</b>
Cieszanowski A et al. (2014)	<b>666</b>	7	<b>1.05 %</b>
Goede SC et al. (2005)	<b>298</b>	1	<b>0.33 %</b>
Lee SY et al. (2018)	<b>229</b>	2	<b>0.8%</b>
Lo GG et al. (2008)	<b>132</b>	2	<b>1.5 %</b>
Ulus S et al. (2016)	<b>118</b>	2	<b>1.7 %</b>
Tarnoki DL et al. (2014)	<b>22</b>	1	<b>4.5 %</b>

\* No histological confirmation



# Interpretation

- Requires expertise in multi-organ evaluations
- 
- 

Bladder cancer

Haemangioma



# Preliminary observations at Advanced Screening Centers (Italy)



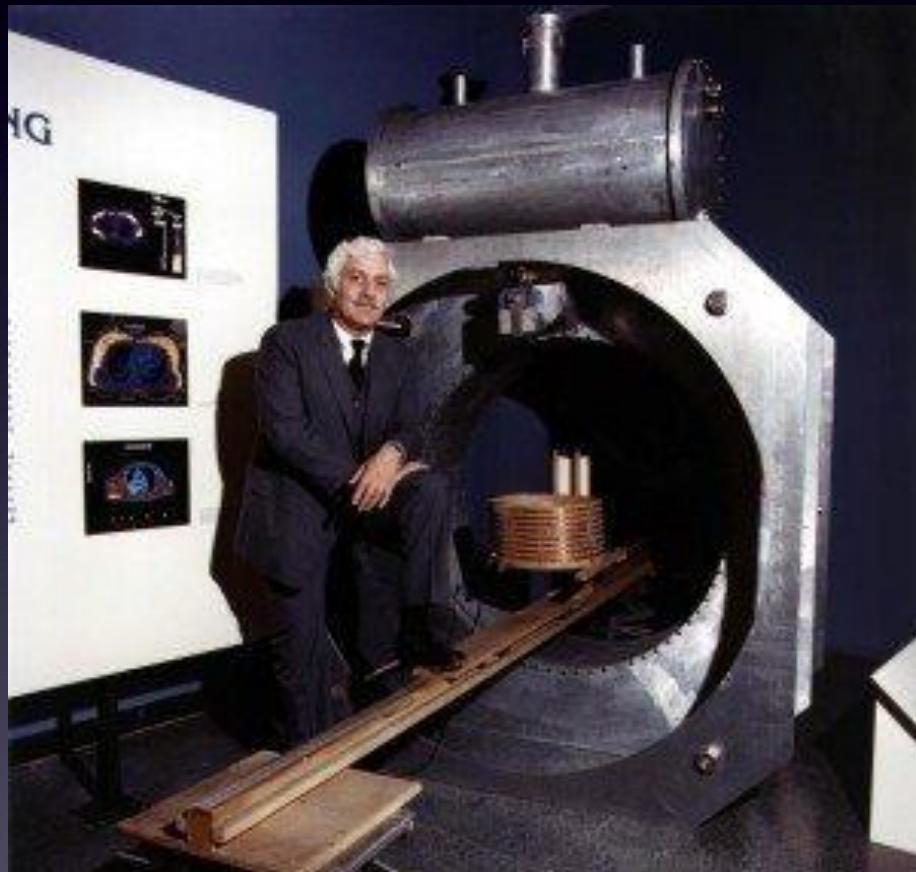
Dr. Giuseppe Petralia & Prof. Anwar Padhani

- From Jan 2017 to Jul 2018
  - 1195 subjects
    - No abnormality in 39 (3%)
    - Findings in 1158 (97%)
      - Likert 2 = 855 (72%) → 0
      - Likert 3 = 256 (21%) → 3 (1%)
      - Likert 4 = 26 (2%) → 6 (23%)
      - Likert 5 = 16 (1%) → 13 (81%)

malignant cancer in 22 subjects (1.84%)

9<sup>th</sup> February 1974 - *The New York Times*

Raymond Damadian → first «whole body MR»



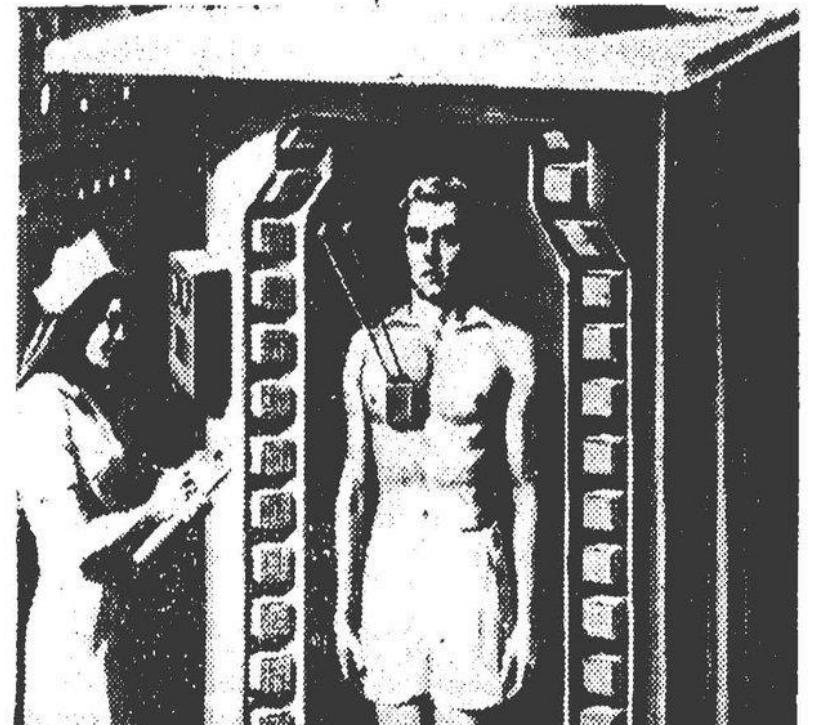
## Cancer Found Electronically

*Distinct Signals  
Sent by Atoms  
From Cells*

By STACY V. JONES  
Special to The New York Times

WASHINGTON, Feb. 8 — A university scientist has discovered an electronic method of detecting cancer. Dr. Raymond V. Damadian, professor of biophysics at the State University's Downstate Medical Center in Brooklyn, was granted a patent

Patents  
of the  
Week



**WIRED**

FARE LA RIVOLUZIONE  
CON UNA TV SENZA COPYRIGHT  
COPIAMO  
AL JAZEERA

**FORMULA ANGRY BIRDS**  
DIVENTARE MILIARDARI  
CON UN GIOCO AL 52° TENTATIVO

**Una sofisticata macchina per la risonanza magnetica. L'intuizione di un HACKER. Un protocollo sperimentale partito un anno fa. E i primi risultati straordinari che sanno di speranza**

**VIVERE SENZA CANCRO**  
LA SCATOLA MAGICA DI UMBERTO VERONESI

**Umberto Veronesi, 85 anni, ancora in prima fila in sala operatoria.**

**6,00 - N. 26 - APRILE 2010**

6<sup>th</sup> June 2010 – Corriere della sera

Corriere della Sera Martedì 8 Giugno 2010

**Ricerca** La sperimentazione allo Ieo di Milano. Veronesi: «Ci stiamo avvicinando alla mortalità zero»

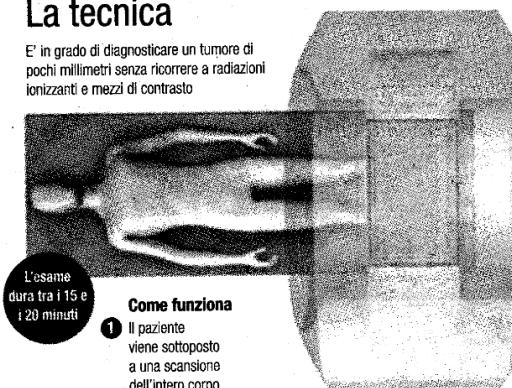
# La «scatola magica» per battere il cancro

*Un esame di 15 minuti in grado di individuare la malattia prima che si sviluppi*

MILANO — Risonanza magnetica e velocità di diffusione dell'acqua tra le cellule. Si abbiano le due misurazioni e in 15-20 minuti si può scoprire un agglomerato di cellule tumorali del diametro di 5 millimetri. Eliminabile con tanti nuovi sistemi che non usano il bisturi. E' la «scatola magica» che sta sperimentando l'Istituto europeo di oncologia (Ieo) di Milano. I «maghi Merlini» dell'Istituto fondato da Umberto Veronesi hanno raccontato che cosa si sta facendo e le nuove tecnologie che faranno vincere la battaglia contro il cancro. Come? Interceppandolo all'inizio, quando la persona è sana ma ha le prime cellule che cominciano a «deviare». Magia in quanto conoscenza. Energie fisiche già note, presenti in natura, micidiali se utilizzate in un certo modo. Campi magnetici, suono e acqua. Anche il nucleare, la fisica sub-nucleare per l'esattezza, con nuove particelle che se sapute gestire sono killer solo per il tumore. E il futuro? La diagnosi sul genoma: i danni dell'ambiente si vedono sul suo involucro, l'epigenoma costituito da cromatina. E' partita la mappatura dell'epigenoma. Genomica ed epigenomica insieme. Parlano i quattro «guru» di Veronesi: Massimo Bellomi, Radiodiagnistica; Franco Orsi, Radiologia interventistica; Roberto Orechia, Radioterapia; Pier Giuseppe Pelicci, Onco-

## La tecnica

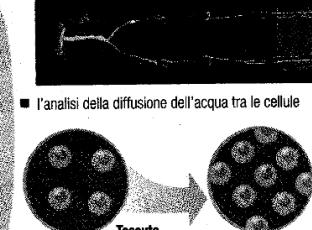
E' in grado di diagnosticare un tumore di pochi millimetri senza ricorrere a radiazioni ionizzanti e mezzi di contrasto



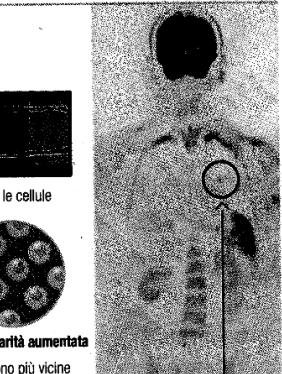
- 1 Il paziente viene sottoposto a una scansione dell'intero corpo

2 L'apparecchiatura abbina due sistemi di diagnostica

■ la risonanza magnetica superveloce



Nel tessuto malato infatti le cellule sono più vicine tra loro e non permettono la normale circolazione dell'acqua nello spazio intercellulare



- 3 La doppia lettura permette di scoprire i primi segni di proliferazione cellulare anomala prima ancora che si sviluppi una vera massa tumorale

vello mondiale. La «scatola magica» è competenza di Bellomi. Risonanza magnetica iperveloce (tutto il corpo in 15 minuti, mentre attualmente con un tempo analogo si riesce a fare sì e no un ginecchio) e misurazione della velocità dell'acqua tra le cellule: tra quelle tumorali, più attaccate le une alle altre, rallenta. Cento test effettuati. Premesse in linea con quanto ipotizzato: una rivoluzione. «Siamo ad una svolta. Riuscire a scoprire sempre più precocemente un cancro — spiega Veronesi — permette di tendere alla mortalità

giunge: «Ad ogni millimetro in meno di diametro del tumore aumenta la possibilità di guarigione dell'1%». Mortalità zero è ora sfida possibile. Uno studio dello Ieo, condotto su 1.258 donne alle quali era stato diagnosticato un tumore al seno ancora impalpabile, ha dimostrato che oltre il 98% delle pazienti, operate con chirurgia radioguidata, sono guarite.

**Umberto Veronesi**  
Siamo arrivati ad una



to a Firenze dal professor Franco Casamassima). Dice Orechia: «Permette di colpire tumori o lesioni con precisione millimetrica da poter essere utilizzata in prossimità della colonna vertebrale, nel cervello o negli organi che sono continuamente in movimento, come i polmoni, o difficili da raggiungere, come il pancreas». Quelle di Orsi: tumori che «evaporano» con gli ultrasuoni (Hifu) o con l'embolizzazione. E quelle di Pelicci: «I primi farmaci che agiscono sull'epigenoma sono stati già prodotti». Uno di questi, l'Hdac-inhibitor, è made in Ieo. Ma il punto nello

- 4 A questo stadio le cellule malate possono essere eliminate con una delle nuove tecniche che scongiurano il ricorso a un intervento chirurgico



**Giuseppe Petralia** è medico dal 2001. Si specializza in Radiodiagnosi con una tesi sull'imaging dell'angiogenesi nei tumori, dopo un periodo di ricerca presso il Massachusetts General Hospital di Boston (USA). Dal 2005 lavora presso l'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) di Milano, dove ha introdotto la Diffusion Whole Body nel 2009. Oggi è ricercatore presso l'Università degli Studi di Milano e vice-direttore della Divisione di Radiodiagnosi allo IEO. È fellow dell'International Cancer Imaging Society (ICIS) e consigliere (e socio fondatore) dell'Associazione Italiana di Risonanza Magnetica in Medicina (AIRMM). È autore di 50 articoli su riviste scientifiche di rilievo mondiale e relatore in numerosi congressi internazionali, in molti dei quali svolge corsi di formazione sulle applicazioni più innovative della RM nei pazienti oncologici.

**Riccardo Renzi e Edoardo Rosati** sono giornalisti medico-scientifici. Insieme hanno lavorato alla realizzazione (nel 1989) del *Corriere Salute*, l'inserto di Medicina del *Corriere delle Sera*. A quattro mani hanno formato il best seller *Fa bene Fa male* (Sperling & Kupfer).

**"Nella lotta al cancro è come navigare di notte, quando la visibilità è poca e bisogna affidarsi alla strumentazione. Lo screening basato su un nuovo esame di risonanza magnetica, la Diffusion Whole Body, potrebbe diventare il radar che ci guiderà nella regata contro i tumori."**

**Umberto Veronesi**

€ 14,00 (in IVA)

Giuseppe Petralia - LA SCATOLA MAGICA CONTRO IL CANCRO



# LA SCATOLA MAGICA contro il cancro

## E TUTTE LE ALTRE STRADE PER PREVENIRLO



**Giuseppe Petralia**  
a cura di Riccardo Renzi e Edoardo Rosati



Nel film e nei romanzi di fantascienza di solito i pazienti vengono affidati alle cure di una macchina scanner, capace in pochi minuti di elaborare una diagnosi completa. Nella realtà non c'è ancora nulla di così efficiente. Ma l'esame che assomiglia di più a questa avveniristica ipotesi si chiama Diffusion Whole Body, battezzata "la scatola magica" da Umberto Veronesi. Non può vedere tutto, ma è in grado di scoprire molti tumori, anche piccoli, che sfuggono ad altre indagini. È una tecnica di risonanza magnetica per la diagnosi precoce, che è stata sviluppata in pochi centri medici al mondo, tra i quali l'Istituto Europeo di Oncologia di Milano. Si tratta di un rivoluzionario progresso che mira ad anticipare le mosse della malattia, a sostegno delle terapie disponibili, ma anche della prevenzione oncologica per le persone sane. La DWB, infatti, non impiega radiazioni o mezzi di contrasto, scrutando l'intero corpo in una sola seduta. LA SCATOLA MAGICA racconta nascite e obiettivi di un esame che vanta un passato di due secoli di appassionante storia della scienza. È un futuro probabilmente sorprendente.

F, 40yo

- Kidney

