

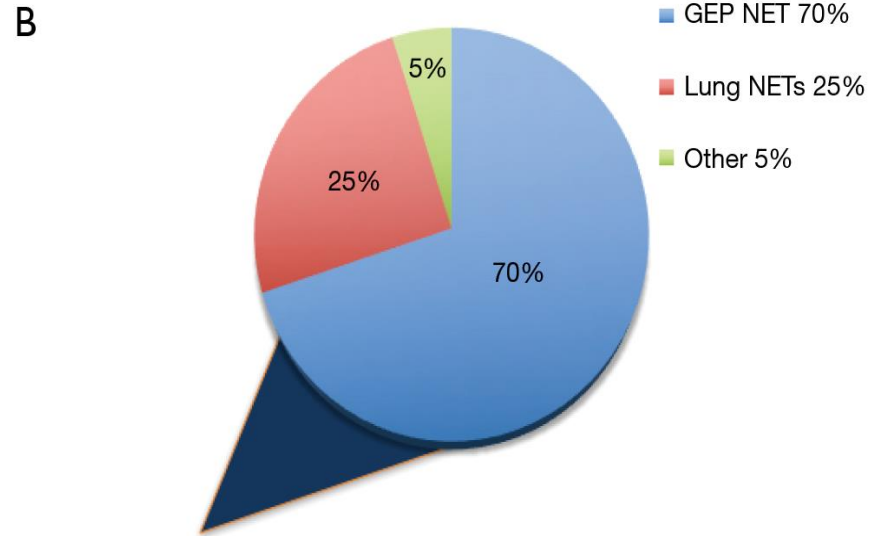
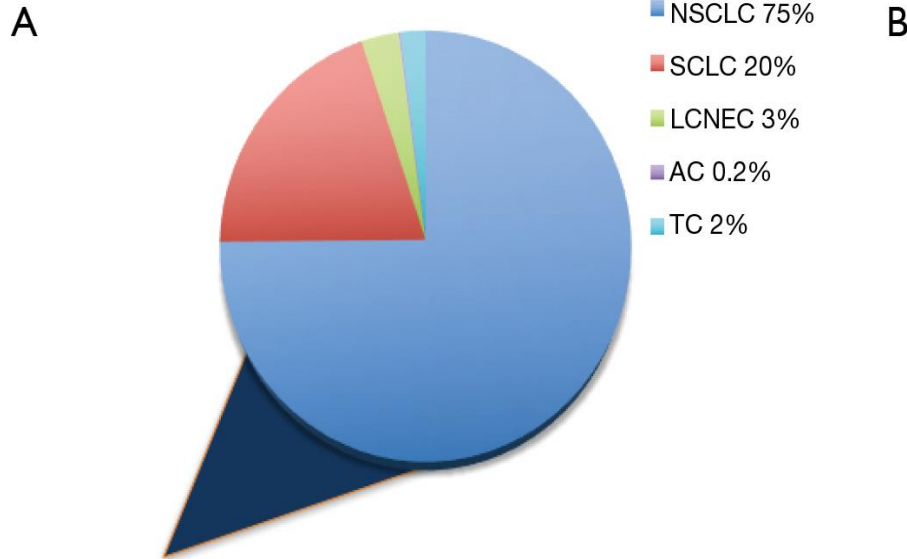
Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΑΤΥΠΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΕΙΔΟΥΣ

ΛΥΔΙΑ ΙΟΡΔΑΝΙΔΟΥ MD, MSc, PhD

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ - PET/CT

ΕΑΝΠ ΜΕΤΑΞΑ

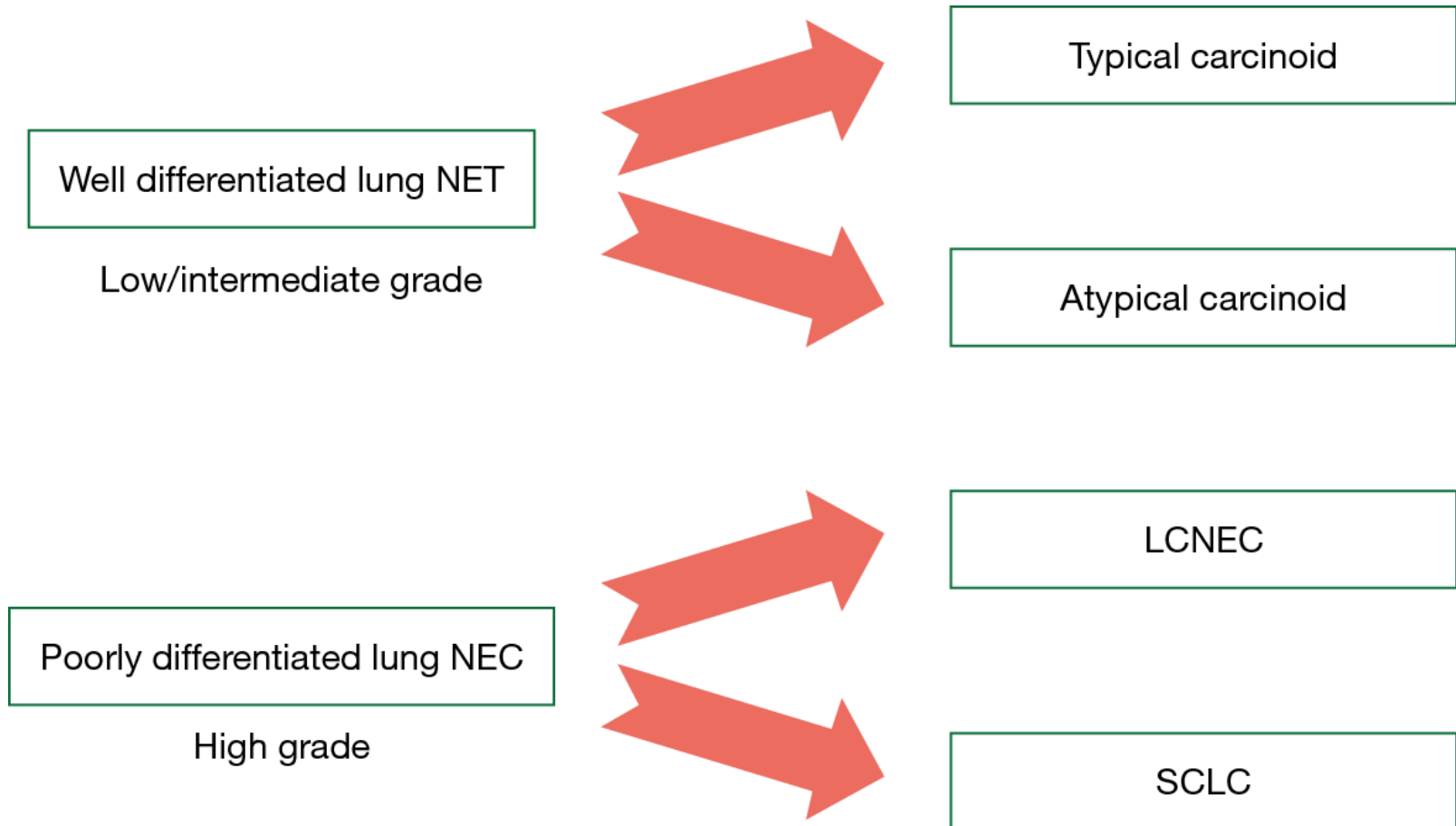
LUNG NETS



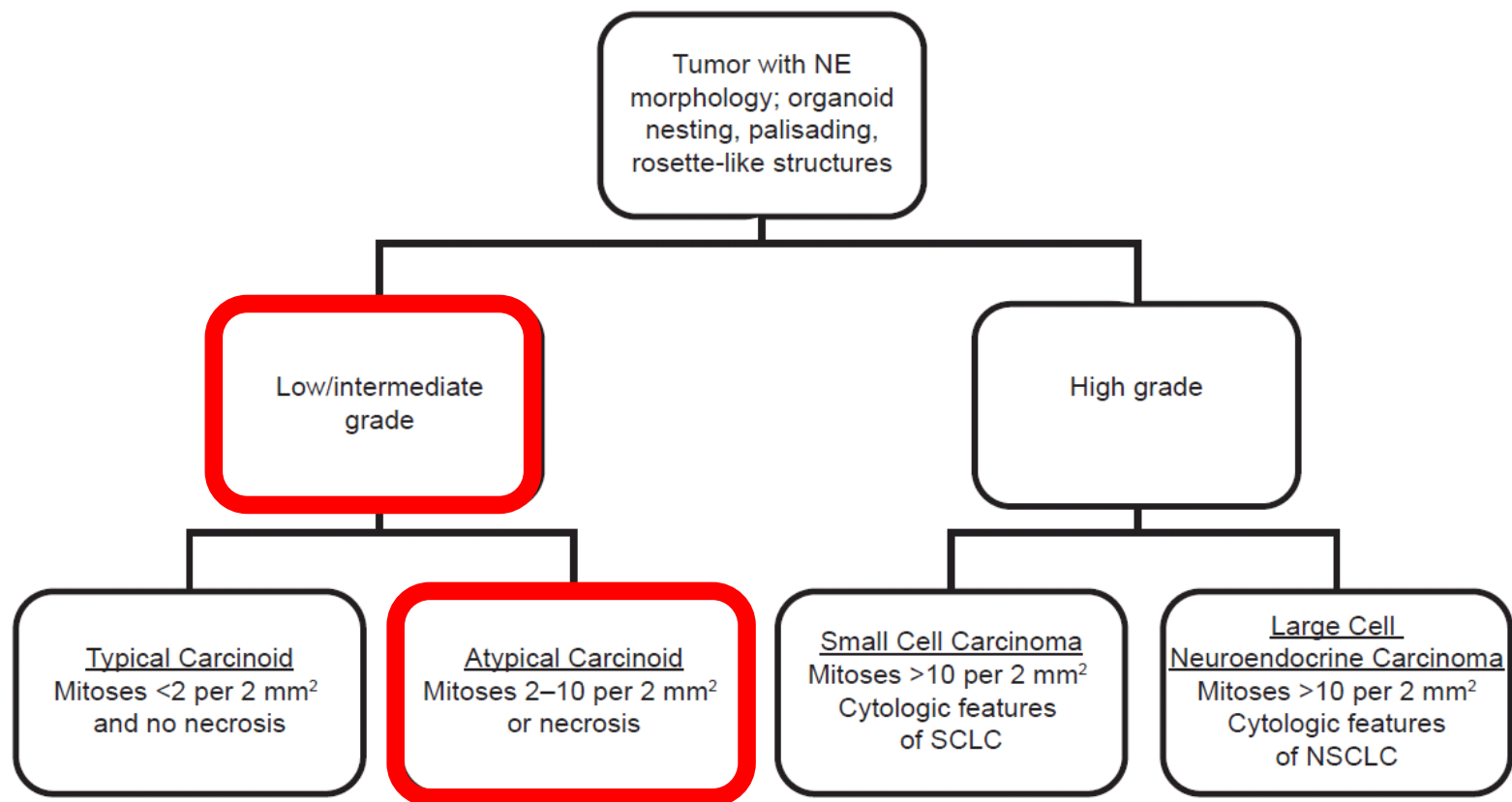
Τα πνευμονικά NETs αποτελούν μία ετερογενή ομάδα νεοπλασμάτων που προέρχονται από πνευμονικά νευροενδοκρινή κύτταρα (PNEC) και εμφανίζονται ως μεμονωμένα κύτταρα ή μικρά συγκροτήματα κυττάρων (neuroepithelial bodies)

Αντιπροσωπεύουν περίπου το 25% τόσο των πρωτοπαθών νεοπλασμάτων του πνεύμονος (2,2% TC, 0,2% AC), όσο και του συνόλου των NETs (δεύτεροι σε συχνότητα μετά τους GEP-NETs)

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΤΑ WHO ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ NETS



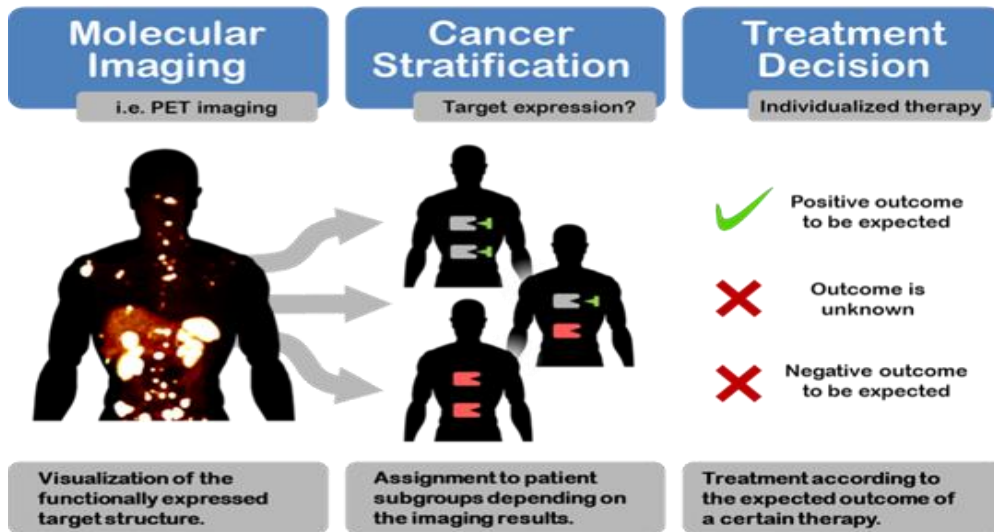
ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ NETS



ταξινομούνται σε 4 υποτύπους ανάλογα με τον αριθμό των μιτώσεων και την παρουσία ή απουσία νέκρωσης

Nuclear Medicine = Molecular Imaging

Role of Nuclear Medicine in Nets



- ✓ Επιτρέπει την πρώιμη λειτουργική ανίχνευση του όγκου και των μεταστάσεων ("molecular signature" prior to irreversible damage)
- ✓ Στρωματοποίηση των ασθενών με βάσει τα απεικονιστικά ευρήματα
- ✓ Συμβάλλει στην απόφαση στοχευμένης θεραπείας και την διαχείριση των ασθενών in real time (personalized medicine)

ΡΑΔΙΟΙΣΟΤΟΠΑ ΣΤΗΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΩΝ NETs

^{111}In -pentetreotide (OCTREOSCAN)

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-tyr₃-octreotate

**SPECT
SPECT/CT**

^{68}Ga DOTATATE/TOC

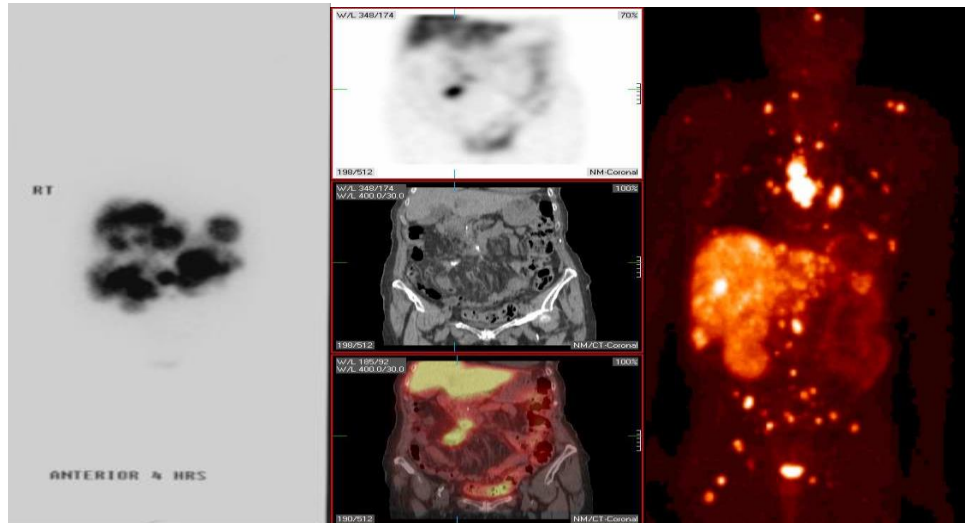
^{18}F -FDG



PET/CT

Οι νευροενδοκρινικοί όγκοι (NETs) χαρακτηρίζονται από υψηλή έκφραση υποδοχέων σωματοστατίνης – SSTRs ($\geq 80\%$ SSTR₂)
Η υπερέκφραση των υποδοχέων (SSTRs) στην επιφάνεια των νευροενδοκρινικών κυττάρων αποτελεί τη μοριακή βάση για την in vivo στόχευση με ραδιοσημασμένα ανάλογα σωματοστατίνης τόσο για διαγνωστική απεικόνιση όσο και θεραπεία.

Clear benefits of 68Ga-DOTA PET/CT



Octreoscan Planar -SPECT/CT

24-48 hours

68Ga-DOTA PET/CT

90 min

↑ sensitivity: <5mm lesion characterization

↑ specificity

↓ uptake time: 45-60 min
vs. 24-48 hrs

↓ imaging time: 12-15 min
vs. 45-60 min

↓ radiation dose to patient

In-house on demand production

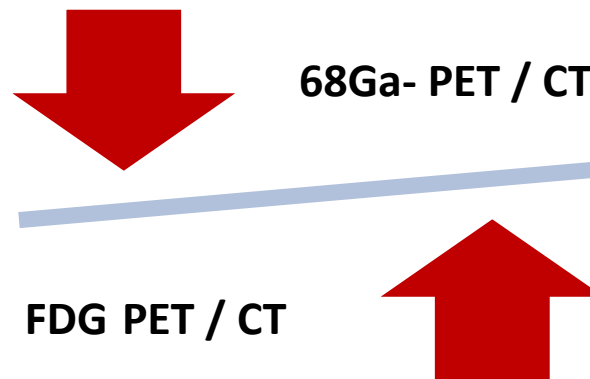
ΔΙΠΛΗ ΡΑΔΙΟΙΣΟΤΟΠΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ PET/CT

(⁶⁸Ga-DOTA-peptides + ¹⁸F-FDG PET/CT)

Η θετική συσχέτιση της πρόσληψης του ¹⁸F-FDG και ⁶⁸Ga-DOTA-peptide με τον βαθμό κακοήθειας στα πνευμονικά NET δικαιολογεί την κλινική τους χρήση:

- Διάγνωση/αρχική σταδιοποίηση
- αναγνώριση της παρουσίας επιθετικών όγκων
- αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία/ επανασταδιοποίηση
- Αναγνώριση αποδιαφοροποιημένων περιοχών εντός νεοπλάσματος χαμηλού βαθμού κακοήθειας
- Επιλογή θεραπείας (“cold” and radiolabeled octreotide)

68Ga-DOTA-peptides + 18F-FDG PET/CT “GRADING” LUNG CARCINOIDS



68Ga PET / CT+ : έκφραση των SSTR άμεσα σχετιζόμενη με το βαθμό κακοήθειας - low/intermediate grade carcinoids

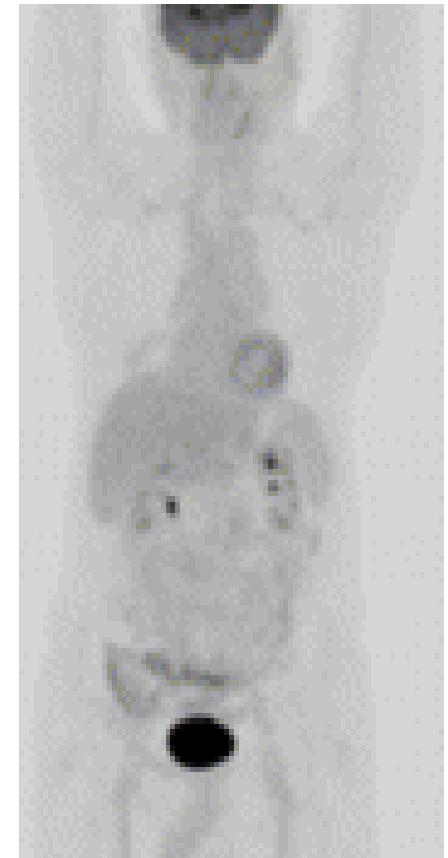
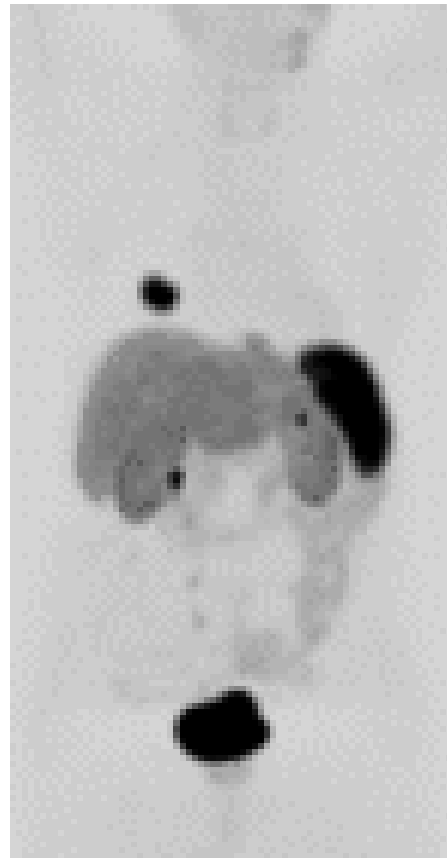
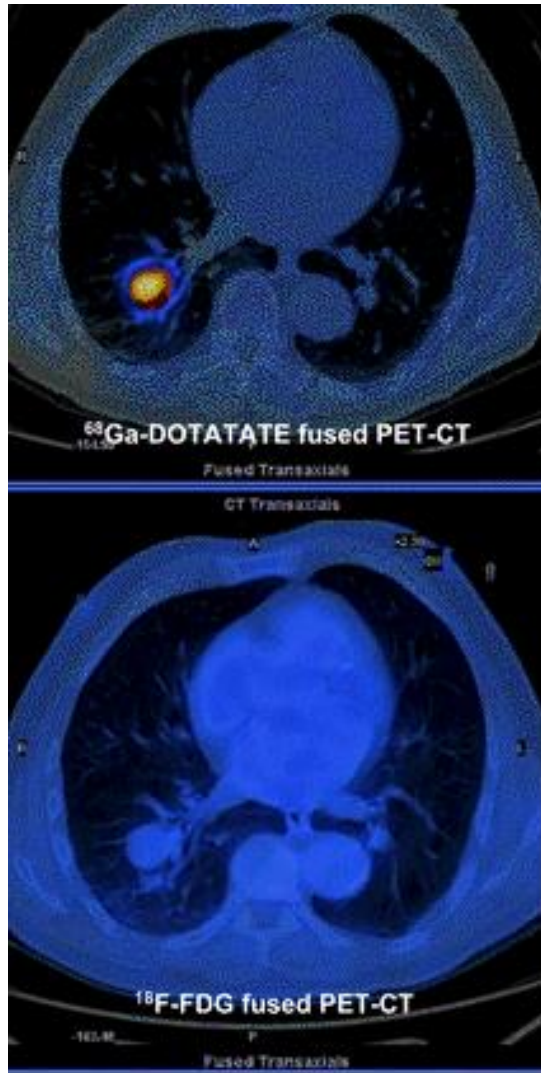
FDG PET / CT+ : έκφραση αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας σχετιζόμενη με υψηλού βαθμού κακοήθειας όγκους - high-grade tumors

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΣΤΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΑ NET

Type of lung NET	Morphological imaging	Functional imaging
Well differentiated	Total-body CT scan	⁶⁸ Ga-PET/CT-DOTA-peptide
Or very low Ki-67		
Or low grade		
Or TC		
Well/moderately differentiated	Total-body CT scan	⁶⁸ Ga-PET/CT-DOTA-peptide + ¹⁸ FDG-PET-CT
Or intermediate Ki-67 (e.g., 3–20)		
Or AC		
Poorly differentiated	Total-body CT scan	¹⁸ FDG-PET-CT
Or high Ki-67 (e.g., >20%)		
Or LCNEC/SCLC		

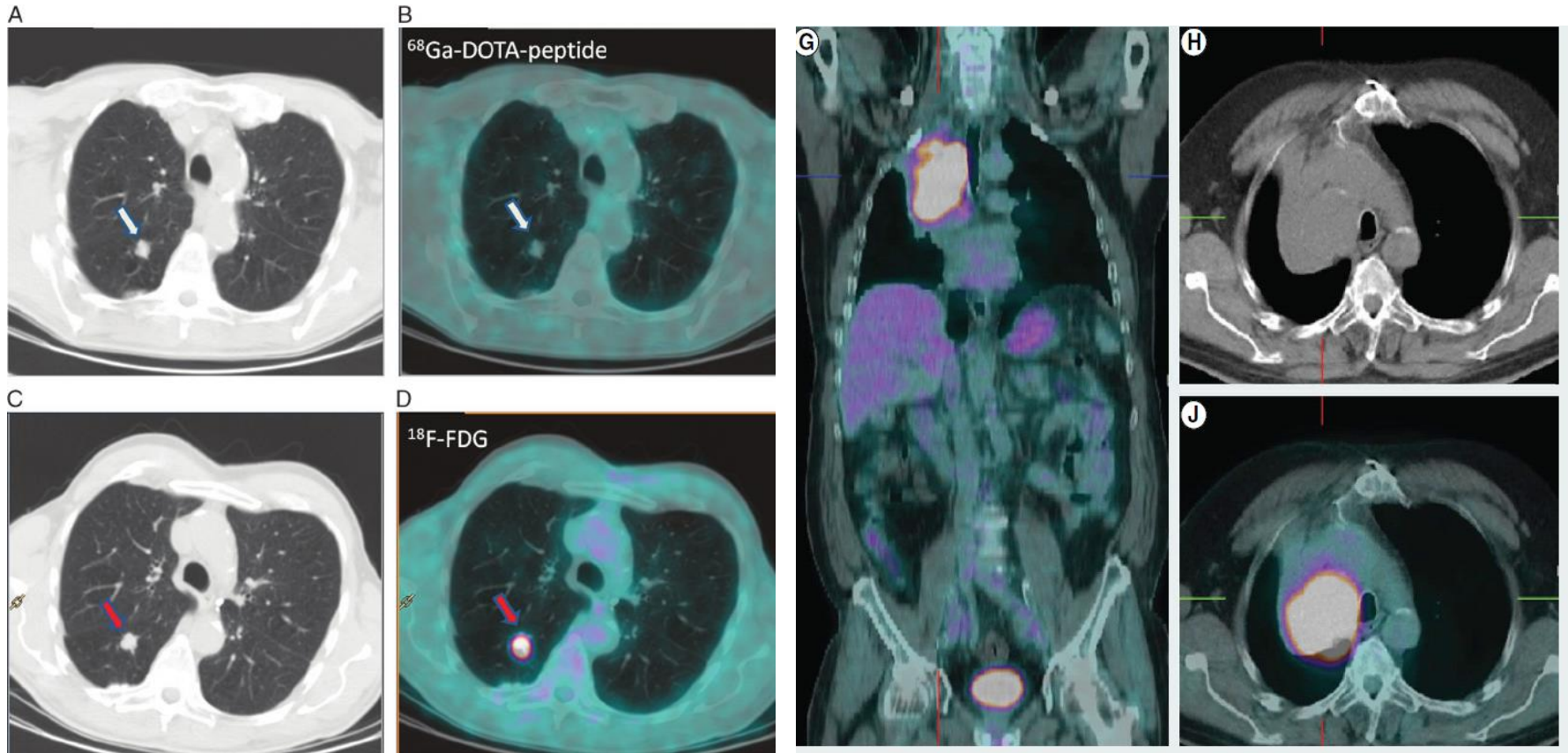
NETs, neuroendocrine tumors; TC, typical carcinoid; AC, atypical carcinoid; LCNEC, large cell neuroendocrine

^{68}Ga -DOTA-peptide (+) ^{18}F -FDG PET/CT (low/-)



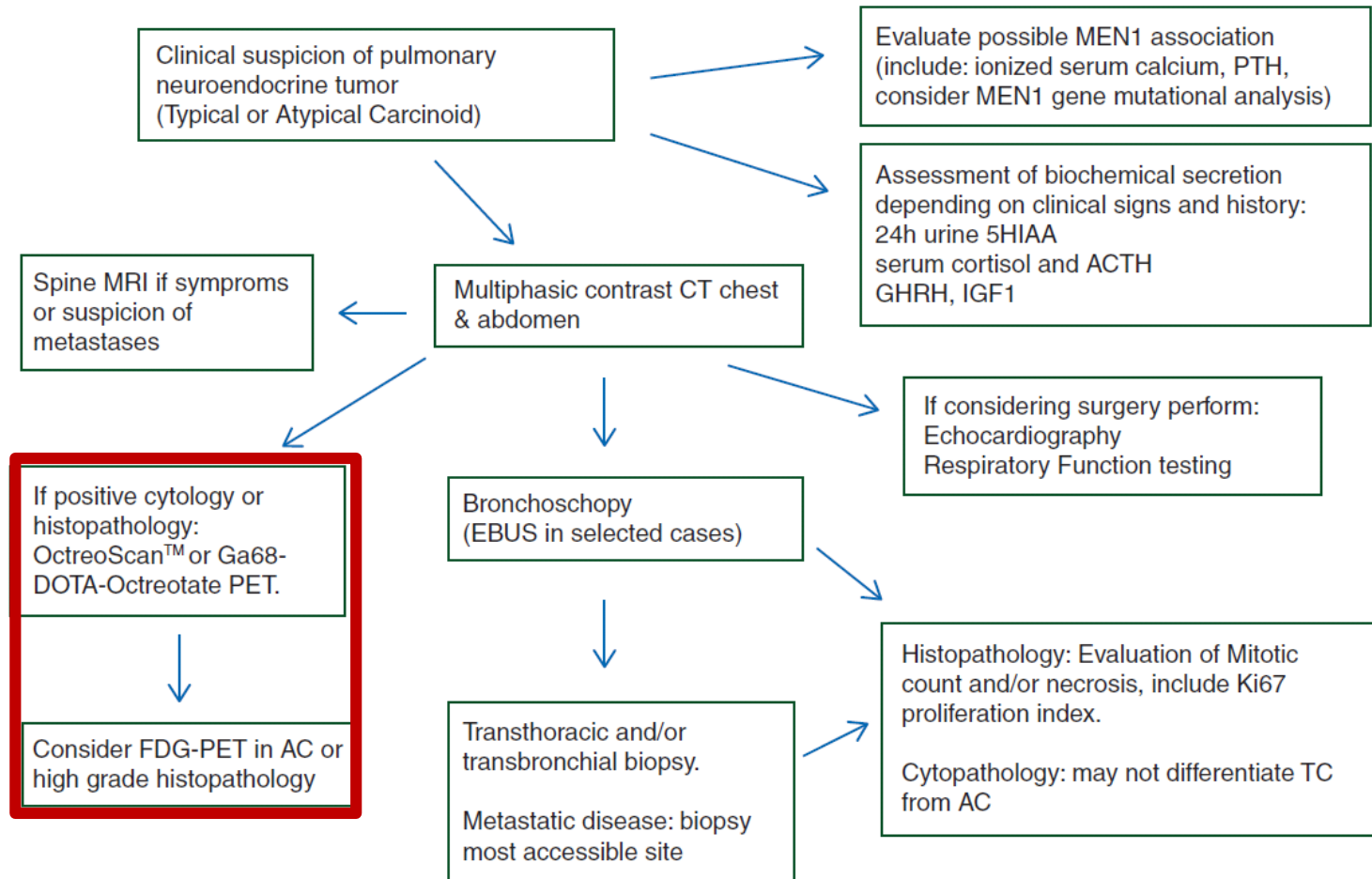
Lung Typical carcinoid

FDG PET/CT(+) 68Ga-DOTA PEPTIDE(-)



Lung Atypical carcinoid

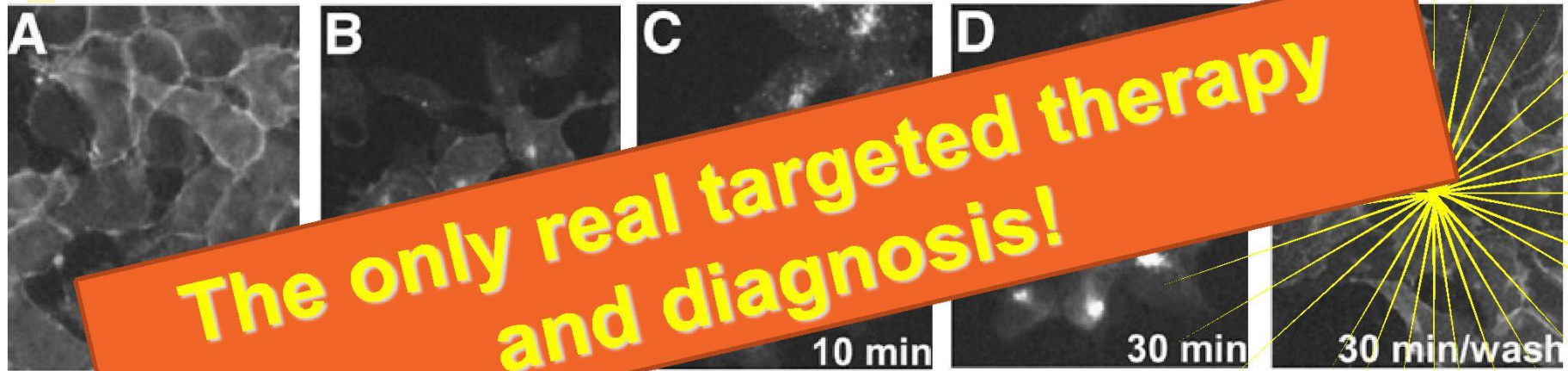
European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) algorithm for the diagnosis of Pulmonary NET – Role of Nuclear Medicine



ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΟΥ FDG-PET ΣΤΑ LUNG CARCINOIDS

- ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της υψηλής πρόσληψης της ^{18}F -FDG και της κακής έκβασης της νόσου ακόμη και σε ασθενείς με καλά διαφοροποιημένους όγκους, ανεξάρτητα από τον μιτωτικό ρυθμό και τον δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού
- ^{18}F -FDG PET+ ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την πρόβλεψη της συνολικής επιβίωσης (OS)

The Paradigm Most Utilized: THERANOSTICS



Receptor Binding and Internalization of the same
Peptides for Imaging & Therapy

^{68}Ga -DOTATATE $\rightarrow$ ^{177}Lu -DOTATATE



Memorial Sloan Kettering
Cancer Center

Peptide Receptor Radionuclide Therapy Agents

Radionuclide	Half-life	Radiation Type	Decay energy	Maximum tissue penetration
^{90}Y	2.7 d	β^-	2.3 MeV	12 mm
^{177}Lu	6.7 d	β^-, γ	0.5 MeV	2 mm

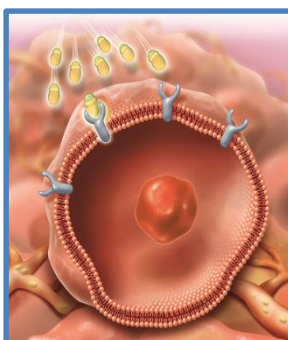
^{177}Lu -DOTATATE (Lutathera; Advanced Accelerator Applications USA, Inc, Millburn, NJ) was recently approved by (EMA) and (FDA) for the treatment of advanced SSTR GEP NET



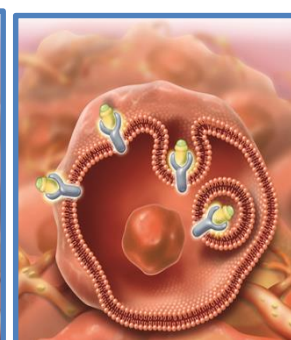
1. Injection



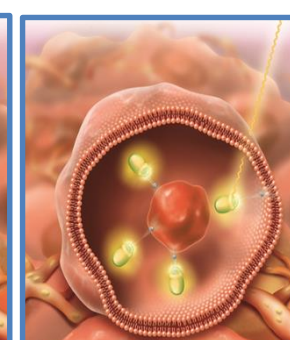
2. Concentration into (NETs) sites



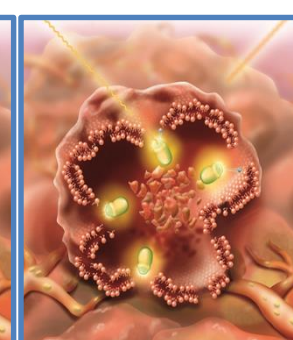
3. The radio peptide binds to (sstr2)



4. The radio-peptide is internalized in the NET cell



5. The radio peptide delivers radiation within the cancer cell



6. Radiation induces DNA strands break causing tumor cell death

**^{177}Lu -DOTATATE
mode of action**

SRI: correlation with PRRT response

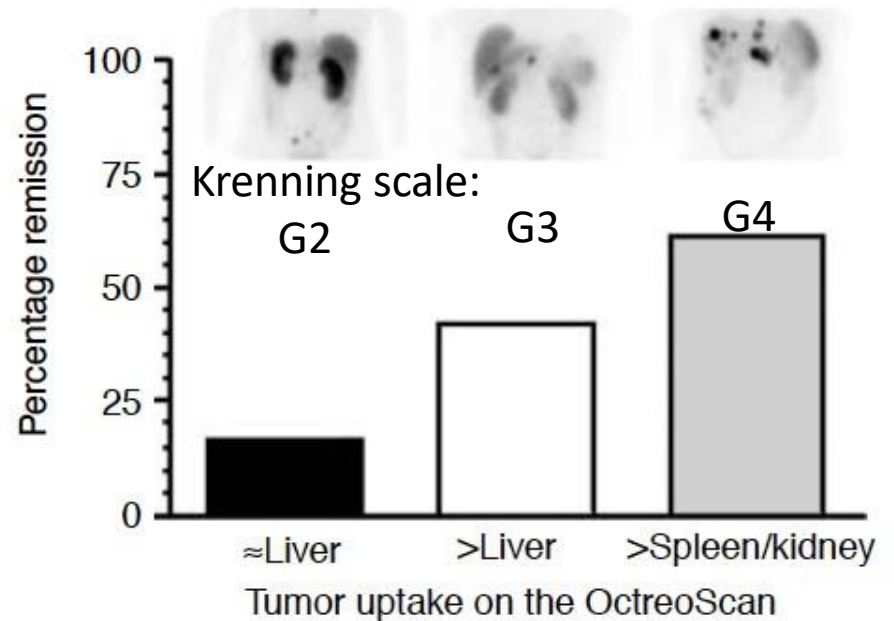
^{68}Ga -SSA-PET

Elevated uptake

High radioactivity
concentration

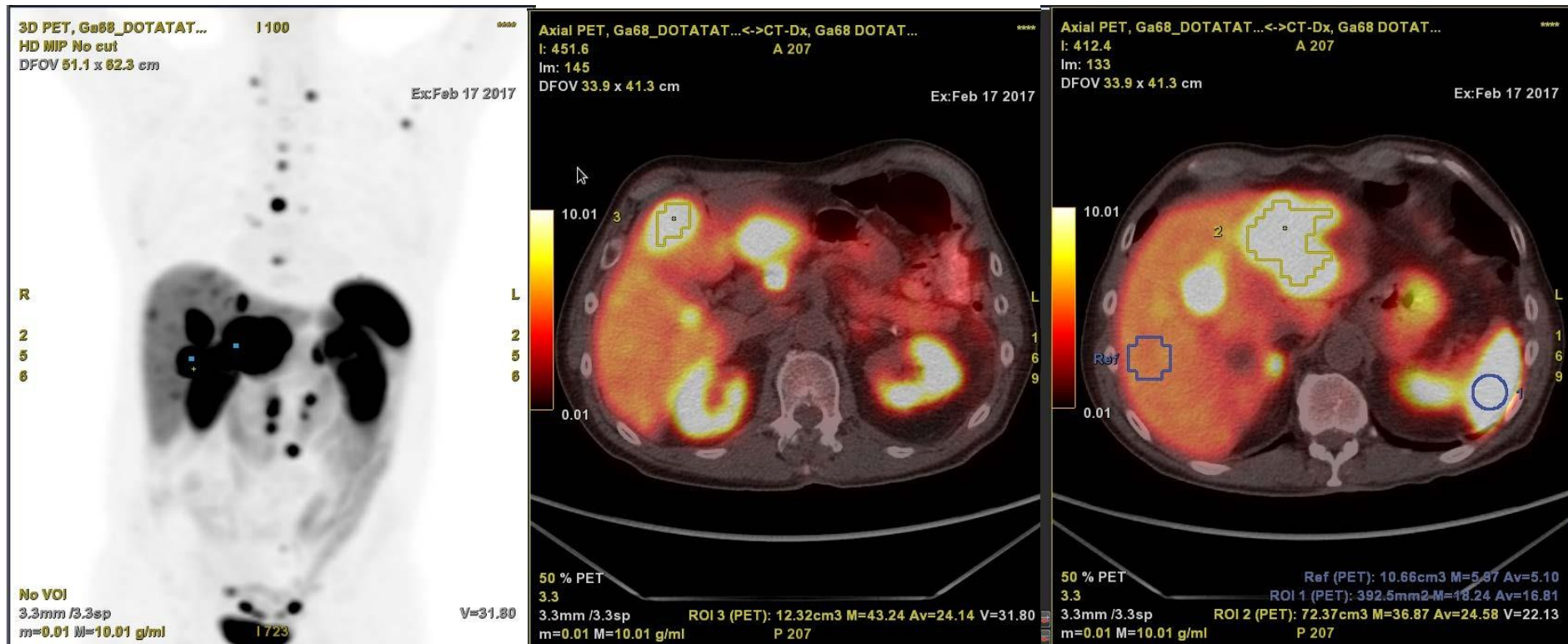
High tumour dose

Response

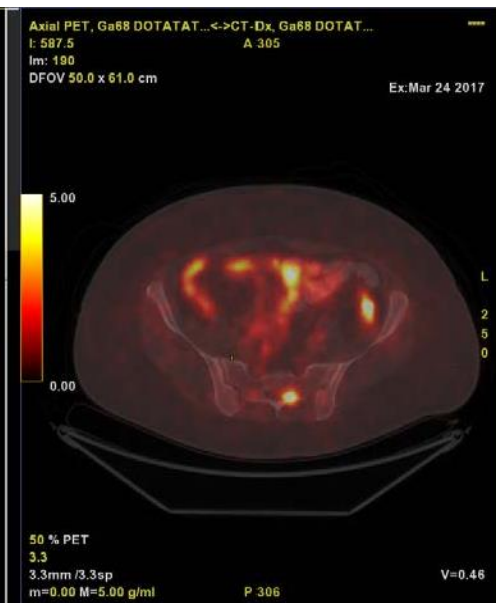
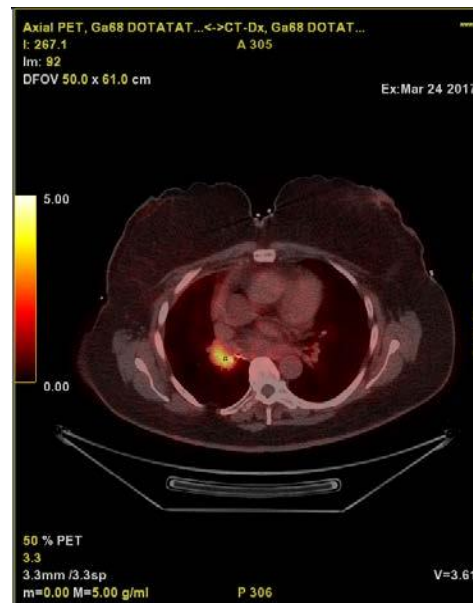


Kwekkeboom D et al. ERC 2010

Intense uptake, selection for PRRT



Low grade uptake: questionable PRRT indication



PRRT in Patients With Lung Typical/Atypical Carcinoids?

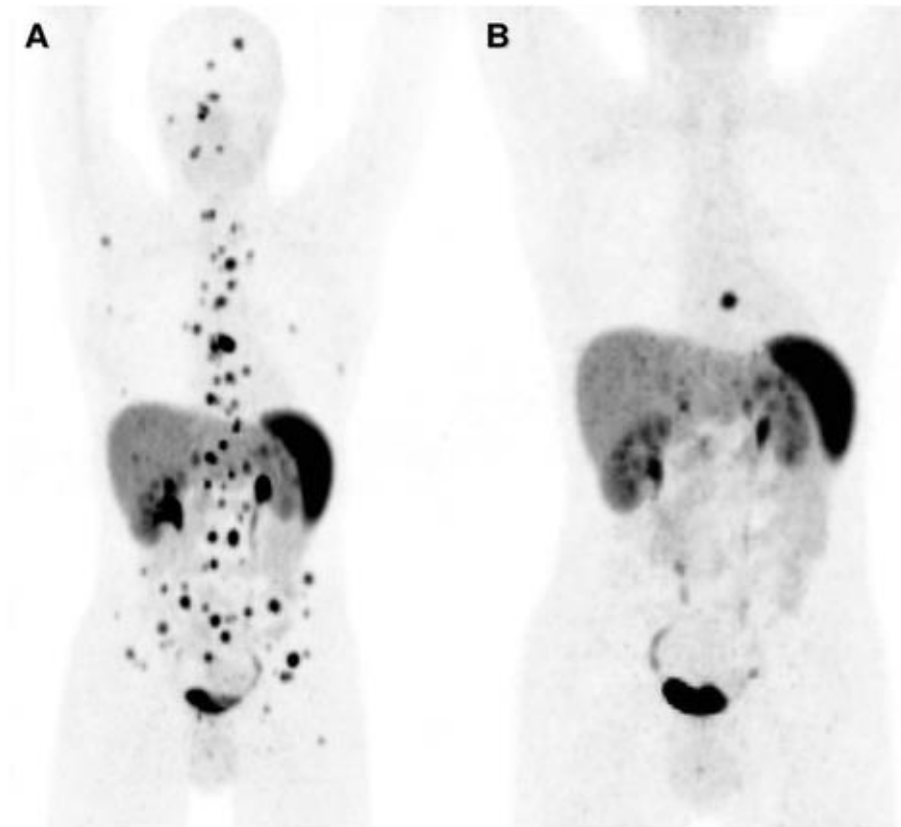
- ένα τρίτο των ασθενών με LUNG Carcinoids έχουν μεταστάσεις κατά τη διάγνωση και η μέση επιβίωση για αυτούς τους ασθενείς είναι 24 μήνες (SEER database 2000-2012)
- Μία μόνο στοχευμένη θεραπεία έχει εγκριθεί από το FDA το everolimus (based on RADIANT-4 results) for progressive, well-differentiated, nonfunctional NETs of lung origin that are unresectable, locally advanced, or metastatic.
- Η PRRT στα LUNG Carcinoids αν και δεν υποστηρίζεται ακόμη από τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες, υπάρχουν αθροιστικές ενδείξεις αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από πρόσφατες αναδρομικές και φάσης I/II κλινικές μελέτες, συγκρίσιμες με τα αποτελέσματα της NETTER-1 study
- οι διεπιστημονικές ομάδες NET μπορούν να θεωρήσουν την PRRT παράλληλα με το everolimus ως επιλογή για τα somatostatin receptor-positive Lung Carcinoids με πρόοδο της νόσου υπό αγωγή με SSAs.

Efficacy of ^{177}Lu -DOTATATE in Lung Carcinoids

Non-controlled studies

Schedule	Pts	Best response	PFS	OS	Authors
90Y-DOTATOC (11 GBq) ^{177}Lu-DOTATATE (21GBq) 90Y-TOC+ ^{177}Lu -TATE (7+13 GBq)	114	18% PR+MR 29% PR+MR 38% PR+MR	23 mo 31 mo 31 mo	46 mo >110mo 61 mo	Mariniello 2015(IEO Milan) (Retrospective)
^{177}Lu -TATE 22.2-29.6 GBq In 4 cycles	34	30% CR+PR	20 mo TC 15,7 mo AC	48,6 mo TC 37 mo AC	Ianniello 2016 (Phase II)
^{177}Lu -TATE 27 GBq in 4 cycles	22	27% PR	27 mo	42 mo	Sabet 2017 (Retrospective)
^{177}Lu -DOTATATE 22-27 GBq in 4-5 cycles	22	31% CR+PR	NS	40 mo	Parghane 2017 (Retrospective)

Atypical carcinoid 22 months after PRRT

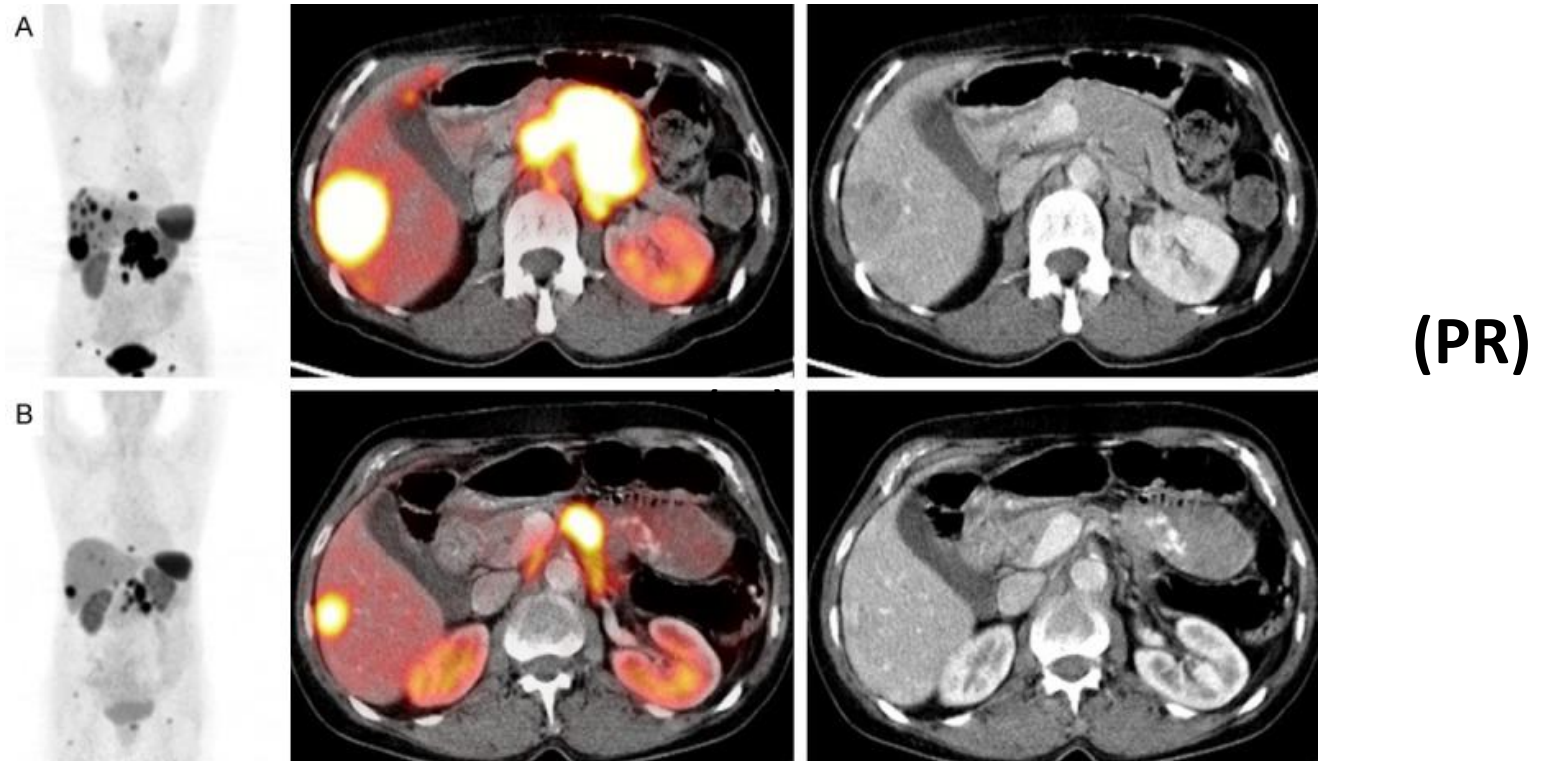


(PR)

Ga-68 DOTATOC

Ga-68 DOTATOC

Atypical carcinoid 3 months after PRRT



NCCN Guidelines® Insights

Neuroendocrine and Adrenal Tumors

Version 2.2018

Role of Nuclear Medicine

Featured Updates to the NCCN Guidelines

MANAGEMENT OF LOCOREGIONAL ADVANCED DISEASE AND/OR DISTANT METASTASES^{e,o}
BRONCHOPULMONARY OR THYMUS

TREATMENT^{o,z}

Intermediate grade (atypical)

Consider observation for select patients^{cc}
or
Consider octreotide or lanreotide
(if somatostatin receptor positive imaging and/or
hormonal symptoms)
or
Consider everolimus
or
Consider PRRT with ¹⁷⁷Lu-dotatate
(if somatostatin receptor positive imaging and
progression on octreotide/lanreotide)^{aa}
or
Consider chemotherapy^{dd} (for select patients)

Consider changing
therapy if progression
on first-line therapy^{o,bb}

Multiple lung nodules or
tumorlets and evidence
of diffuse idiopathic
pulmonary neuroendocrine
cell hyperplasia (DIPNECH)

Observe
±
Octreotide or lanreotide
(if somatostatin receptor positive
imaging and/or hormonal symptoms)

Chest CT (without contrast)
every 12–24 mo or for new
symptoms

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα Lung Carcinoids απαιτούν μια πολυεπιστημονική ομαδική προσέγγιση για βέλτιστη διάγνωση και θεραπεία.

- Η απεικόνιση βασισμένη στο 68Ga-DOTATATE PET / CT είναι απαραίτητη τόσο για την απεικόνιση του όγκου/μεταστάσεων όσο και για την επιλογή της PRRT
- Ο συνδυασμός 68Ga-DOTATATE + FDG PET / CT μπορεί να εκτιμήσει μη επεμβατικά την ετερογένεια του όγκου για την εξατομικευμένη διαχείριση των ασθενών
- Παρά την έλλειψη συναίνεσης σχετικά με τη διαχείριση ασθενών με προχωρημένα ή μεταστατικά πνευμονικά καρκινοειδή, οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες ENETS και NCCN έχουν συμπεριλάβει στο διαγνωστικό και θεραπευτικό τους αλγόριθμο το 68Ga-DOTATATE PET/CT και την PRRT.

The Challenge of PRRT for the Next Years

- Efficacy of ^{177}Lu -octreotate treatment/genomic signature in blood
- Combined PRRT with Chemo or Biologics
- SSTR-antagonists OPS101 trial
- NEOADJUVANT-PRRT ?



NEUROENDOCRINE TUMOR CLINICAL TRIAL OPEN

Theranostics of Radiolabeled
Somatostatin Antagonists
 ^{68}Ga -DOTA-JR11 and
 ^{177}Lu -DOTA-JR11 in Patients
with Neuroendocrine Tumors





Σας ευχαριστώ πολύ