

Οργάνωση:



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΟΓΚΩΝ

Σε συνεργασία: Με το Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής Γ.Α.Ν.Π. "Μεταξά"

Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση των Γαστροεντεροπαγκρεατικών Νευροενδοκρινών Όγκων (GEP-NETS)

Ραδιοσημασμένα ανάλογα σωματοστατίνης στη
διάγνωση και θεραπεία των GEP-NETs

Αλέξανδρος Γεωργακόπουλος

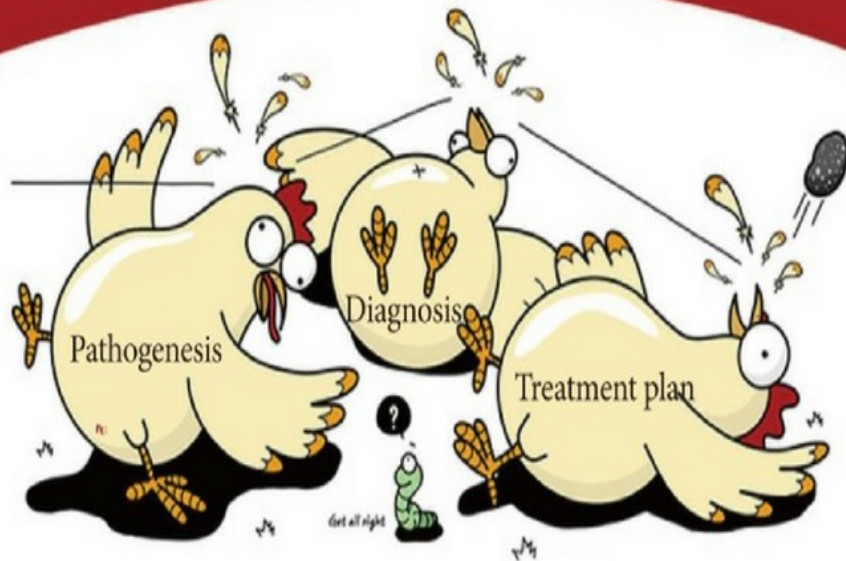
Πυρηνικός Ιατρός

Επιμελητής Β', ΠΓΝ «Αττικόν», Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας

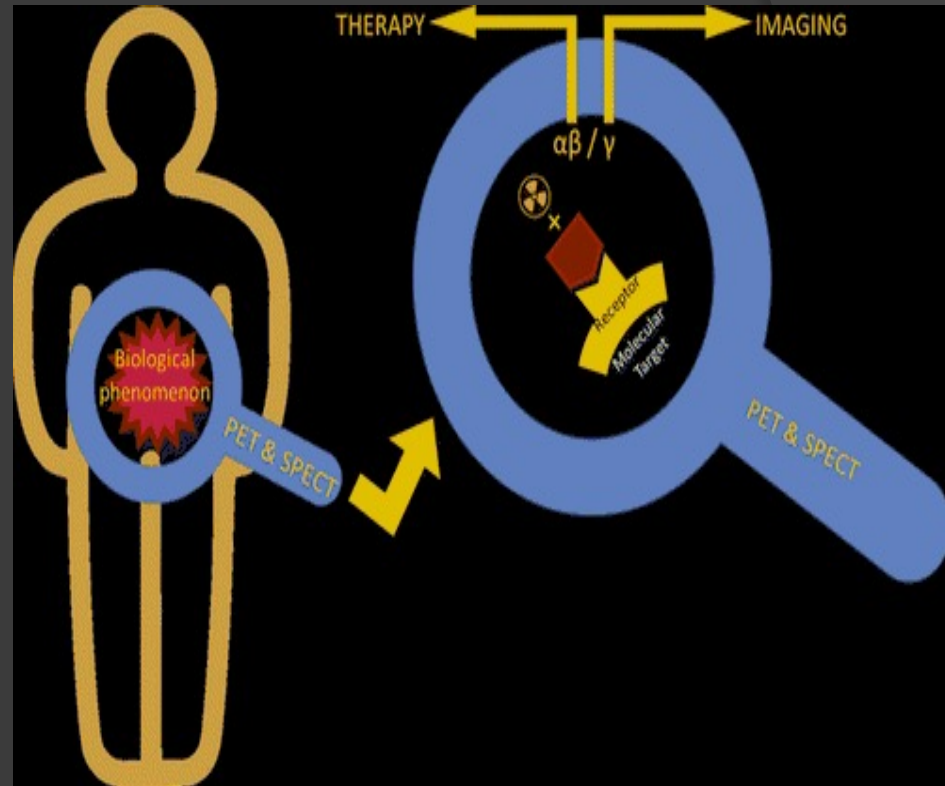


THERAGNOSTICS

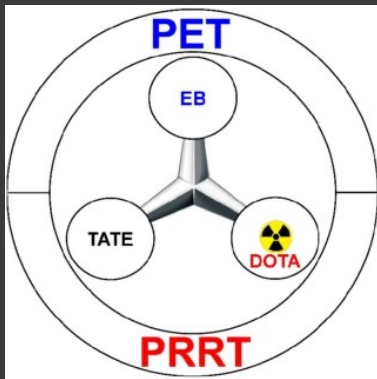
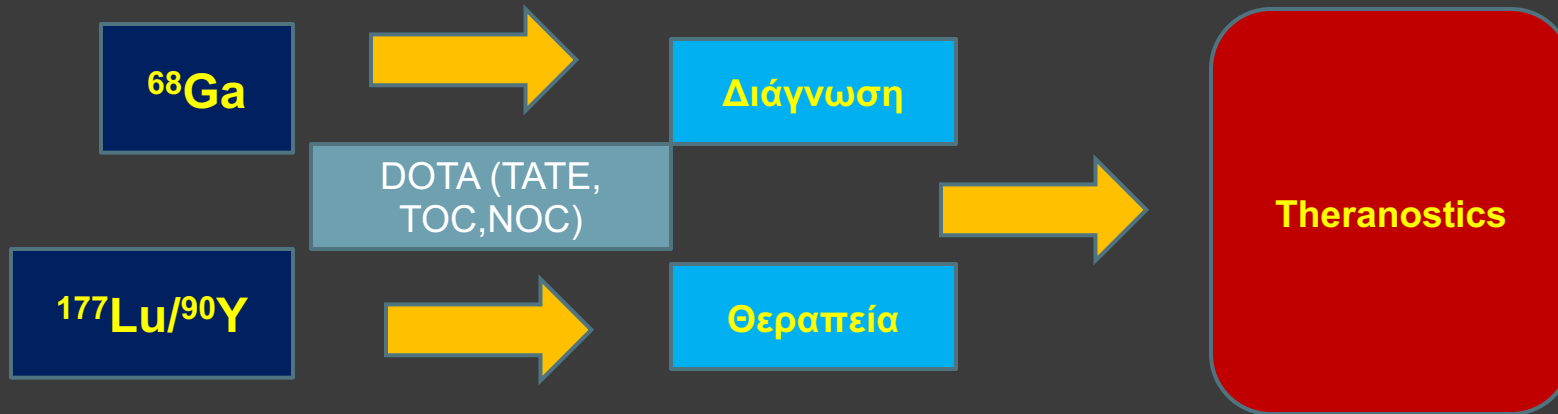
Molecular imaging for theranostics



One stone kills two or three birds



GEP NETs Theranostics



SPECT απεικόνιση

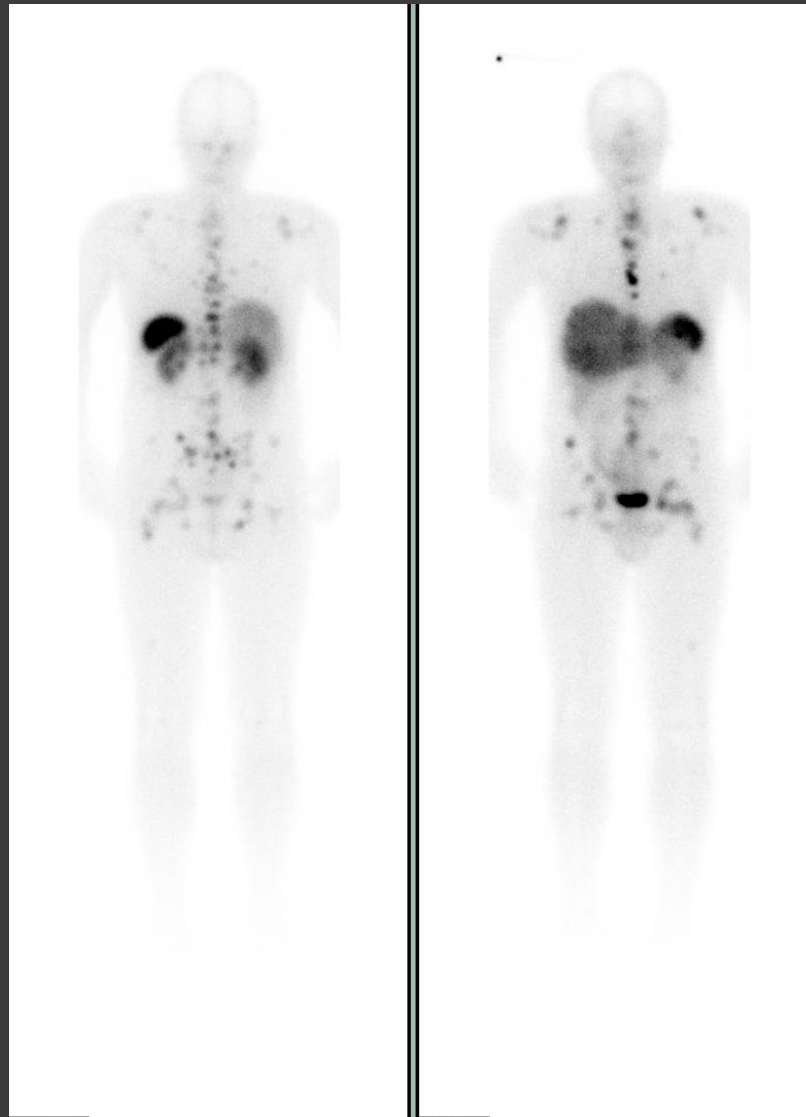
- ✓ ^{111}In -DTPA-octreotide
- ✓ Tc-99m Tektrodyde



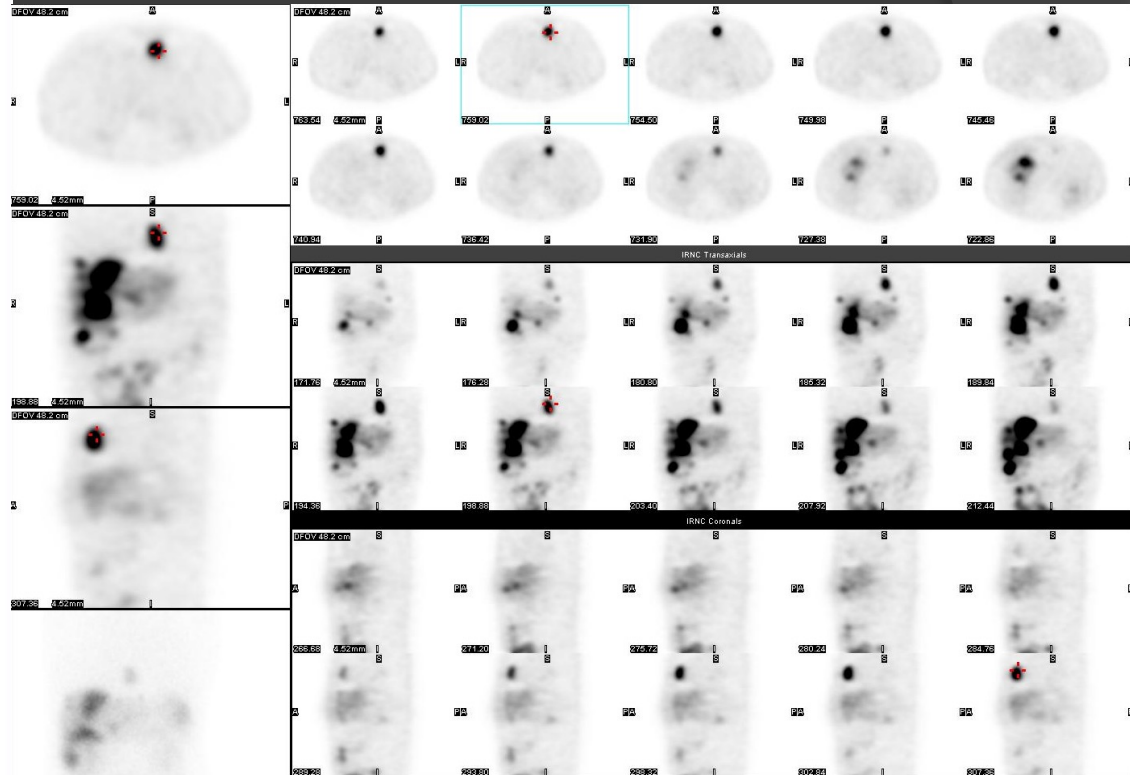
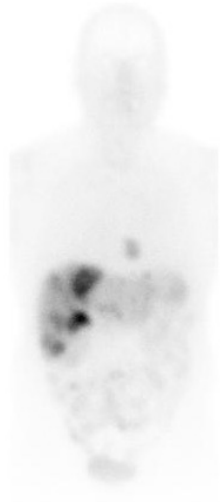
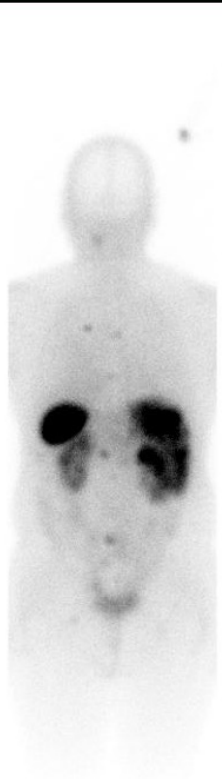
Ενδείξεις απεικόνισης GEP-NETs με μεθόδους Πυρηνικής Ιατρικής

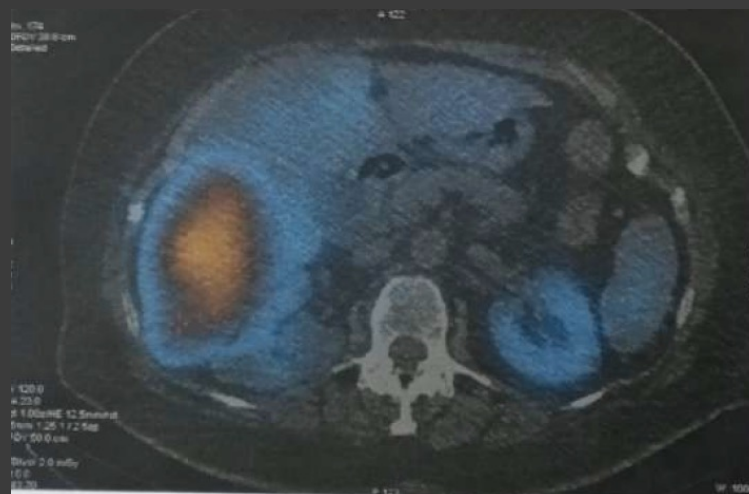
- Διάγνωση και αρχική σταδιοποίηση.
- Ανάδειξη πρωτοπαθούς εστίας σε γνωστές δευτεροπαθείς εντοπίσεις.
- Επιλογή θεραπευτικού πλάνου (ανάλογα ΣΣ, ΧΜΘ)
- Επιλογή ασθενών για στοχευμένη θεραπεία με ραδιοεπισημασμένα πεπτίδια (PRRT)
- Παρακολούθηση ασθενών, ανταπόκριση στη θεραπεία, έλεγχος υποτροπής.

Tc-99m Tektrodyde. ΝΕΤ δωδεκαδακτύλου με δευτεροπαθείς οστικές εντοπίσεις



Tc-99m Tektrodyde. –SPECT NET λεπτού εντέρου με δευτεροπαθείς ηπατικές, λεμφαδενικές, οστικές καθώς και στο μυοκάρδιο





**Tc-99m Tektrodyde. –SPECT/CT
NET ορθού με δευτεροπαθείς ηπατικές
και οστικές εντοπίσεις.**

Πλεονεκτήματα απεικόνισης PET Ga-68 Dota peptide συγκριτικά με την SPECT

- ↑ tumor/background ratio
- Ο ασθενής ολοκληρώνει την απεικόνιση max 2 ώρες
- Καλύτερη διακριτική ικανότητα (μεγαλύτερη ευαισθησία από την SPECT)
- Ανάδειξη εστιών με χαμηλή πυκνότητα υποδοχέων σωματοστατίνης
- Ημιποσοτικές μετρήσεις (SUV), πριν και μετά την θεραπεία

^{68}Ga DOTATOC V ^{111}In -DTPA Octreotide (cost saving)

**^{68}Ga DOTATOC
7% επιπλέον CT ή MRI**

**^{111}In -DTPA Octreotide
82% επιπλέον CT ή MR**

Schreiter et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012 39(1):72-82

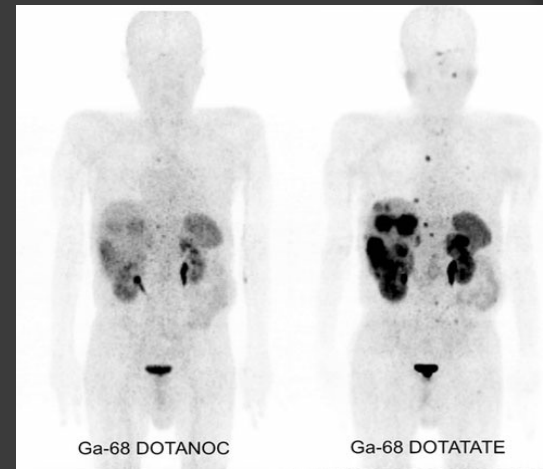
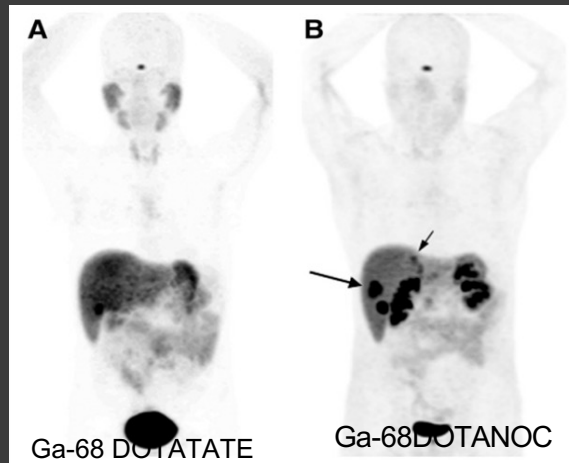
☐ Σε ασθενείς με NETs και αρνητικά ή αμφίβολα ευρήματα από ^{111}In -DTPA Octreotide το ^{68}Ga -Dotatate ανιχνεύει τη νόσο (87%)

(Srirajaskanthan et al, J Nucl Med. 2010 ;51(6):875-82)

Ραδιοφάρμακα PET για την απεικόνιση GEP-NETs

- ◎ Υπερέκφραση υποδοχέων σωματοστατίνης (^{68}Ga -Dota peptide)
- ◎ Μεταβολισμός γλυκόζης (^{18}F -FDG)

⁶⁸Ga-Dota- SSTR PET/CT



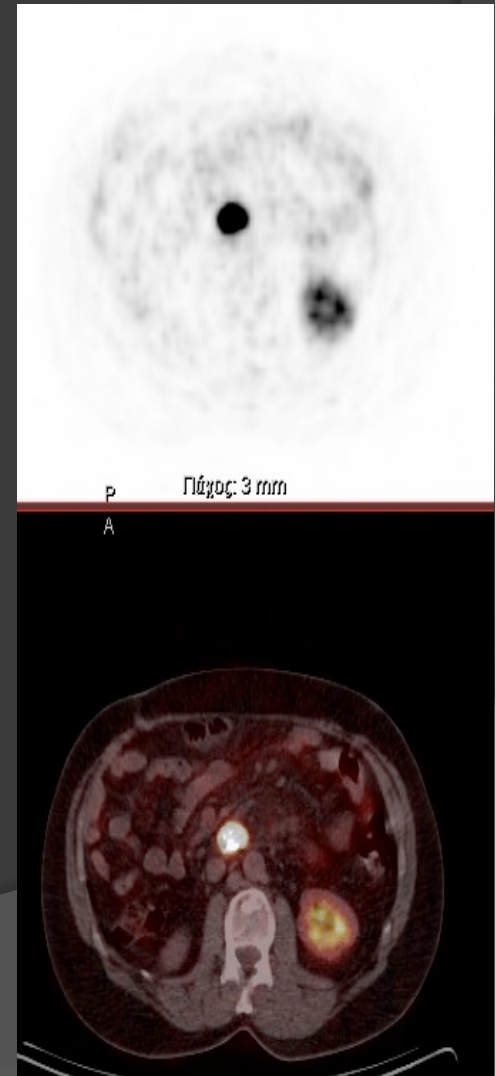
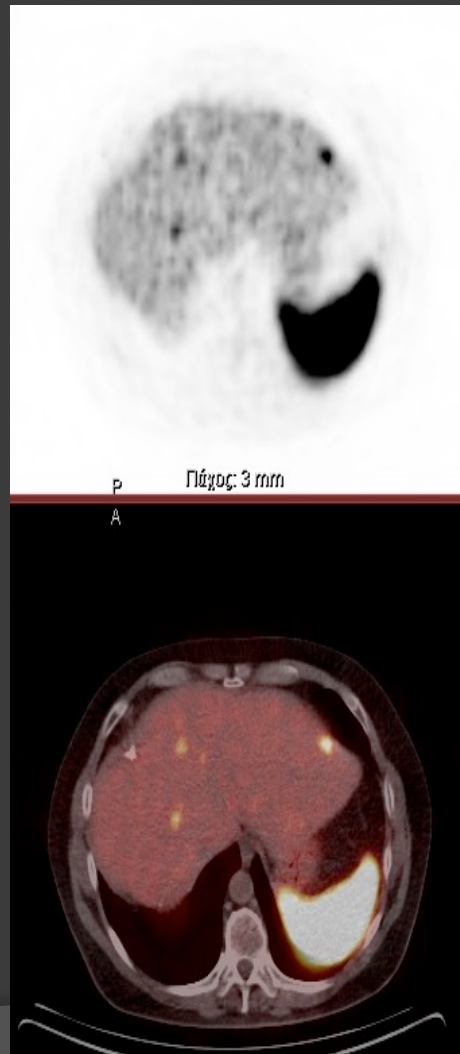
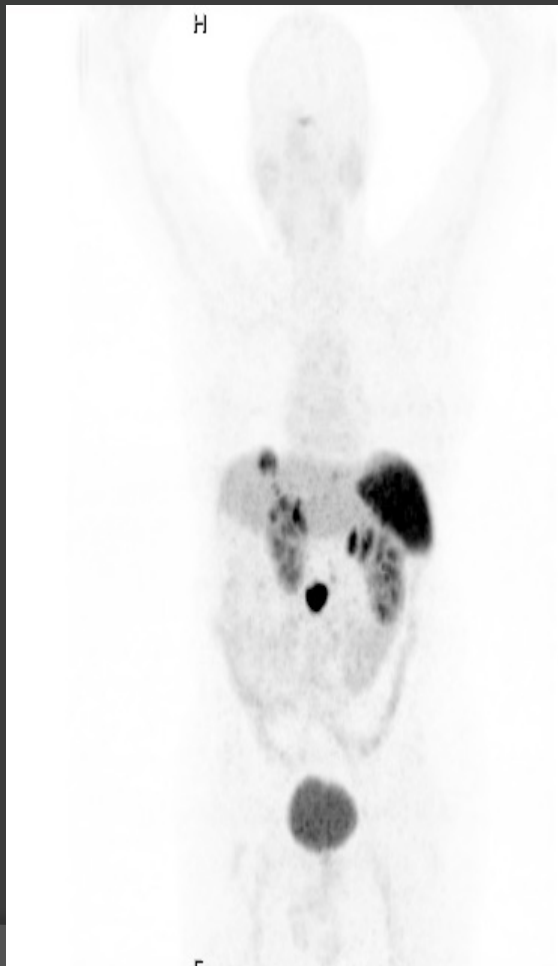
Affinity-profiles (IC_{50} -values: mean $\pm$ SEM in nM)

Peptide	sst ₁	sst ₂	sst ₃	sst ₄	sst ₅
SS-28	5.2 $\pm$ 0.3	2.7 $\pm$ 0.3	7.7 $\pm$ 0.9	5.6 $\pm$ 0.4	4.0 $\pm$ 0.3
⁶⁸ Ga-DOTATOC	>10'000	2.5 $\pm$ 0.5	613 $\pm$ 140	>1'000	73 $\pm$ 21
⁶⁸ Ga-DOTATATE	>10'000	0.2 $\pm$ 0.04	>1'000	300 $\pm$ 140	377 $\pm$ 18
⁶⁸ Ga-DOTANOC	>10'000	1.4 $\pm$ 0.4	40 $\pm$ 5.8	260 $\pm$ 74	7.2 $\pm$ 1.6

P. Antunes et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007, 34:982-93

Ga 68 DOTA TOC

NET παγκρέατος χερ/θεν. Ηπατικές εντοπίσεις και προαορτικός λεμφαδένας



⁶⁸Ga-DOTA-PEPTIDE PET/CT - Αλλαγή θεραπευτικής διαχείρισης

	Patients	Management Change
Singh et al. 2018	2800	45 %
Barrio et al.2017	1561	39 %
Skoura et al. 2016	1258	41 %

PET ^{68}Ga -Dota peptide

➤ Ανεύρεση της πρωτοπαθούς εστίας σε NETs αγνώστου πρωτοπαθούς αιτιολογίας (59%) (Naswa et al Clin Nucl Med 2012 ;37:245-51)

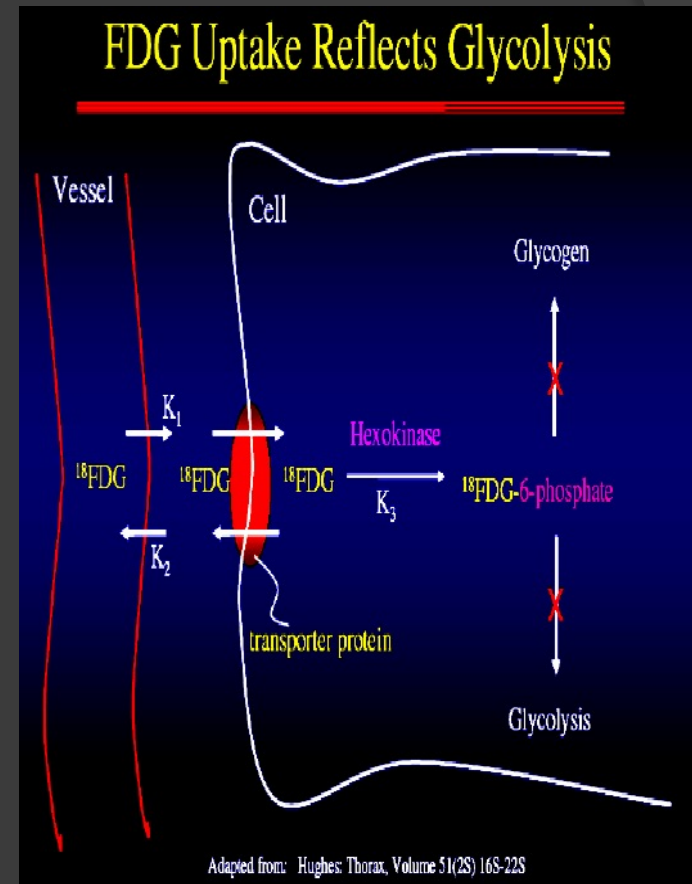


➤ Υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα (~100%) για την ανάδειξη οστικών δευτεροπαθών εντοπίσεων συγκριτικά με τη CT (80% και 98% αντίστοιχα) (Ambrosini et al Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37 :722-7),

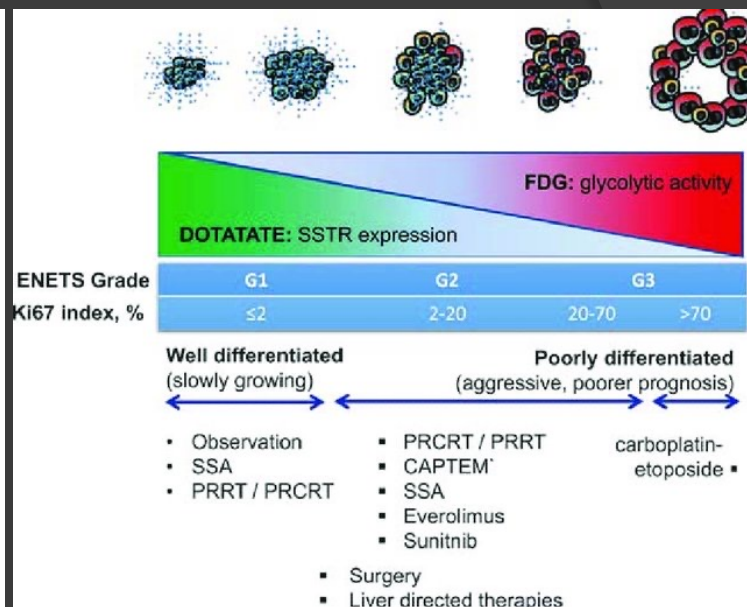
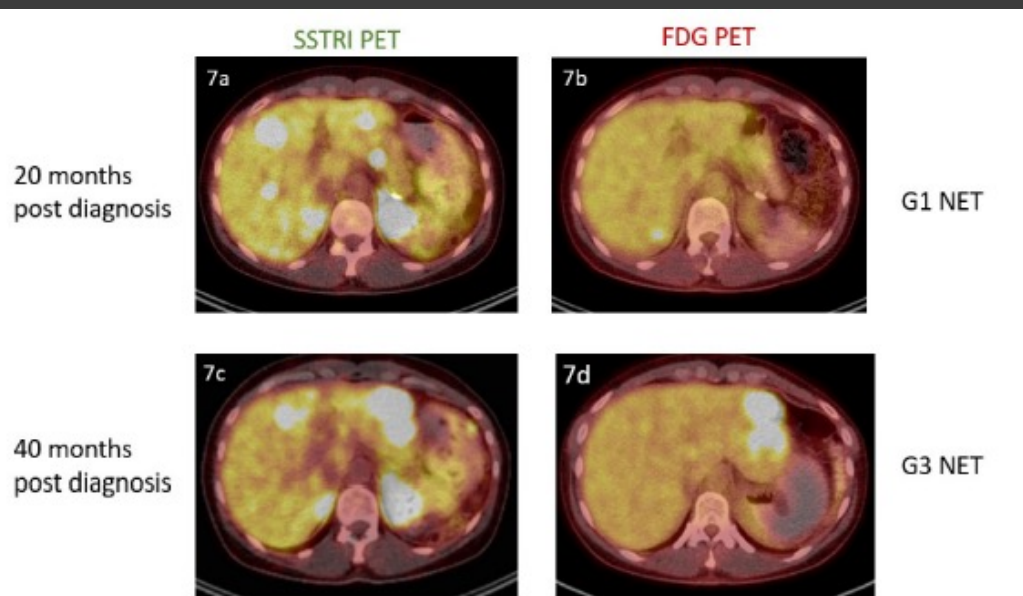
Μεταβολισμός γλυκόζης

^{18}F -FDG PET/CT

- ❑ ^{18}F -FDG $\uparrow\uparrow$ χαμηλής διαφοροποίησης NETs με επιθετική βιολογική συμπεριφορά
- ❑ Δείκτης κακής πρόγνωσης
- ❑ Μη ανταπόκριση PRRT



^{68}Ga -Dota v ^{18}F -FDG

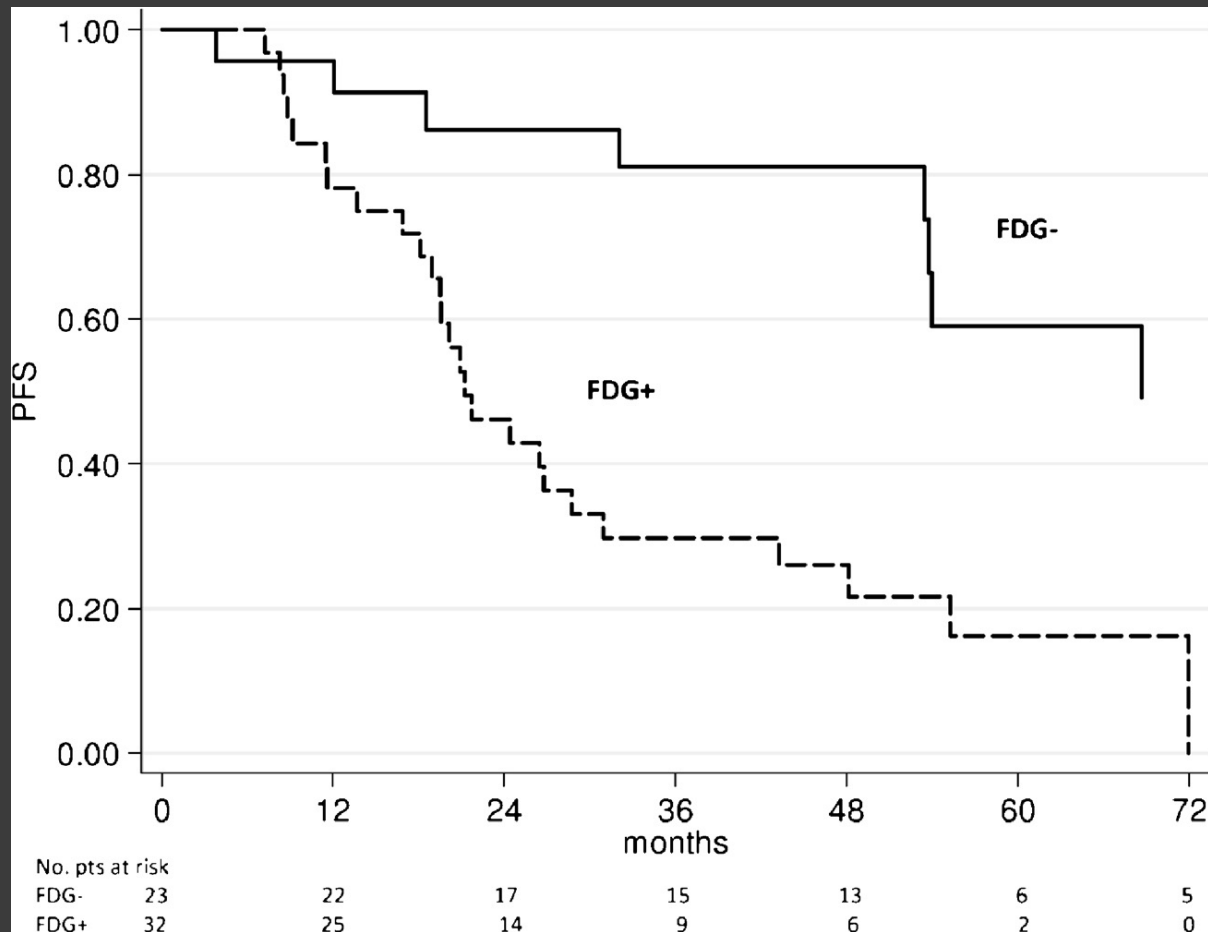


Chan D et al. Theranostics 2017;7:1149-58

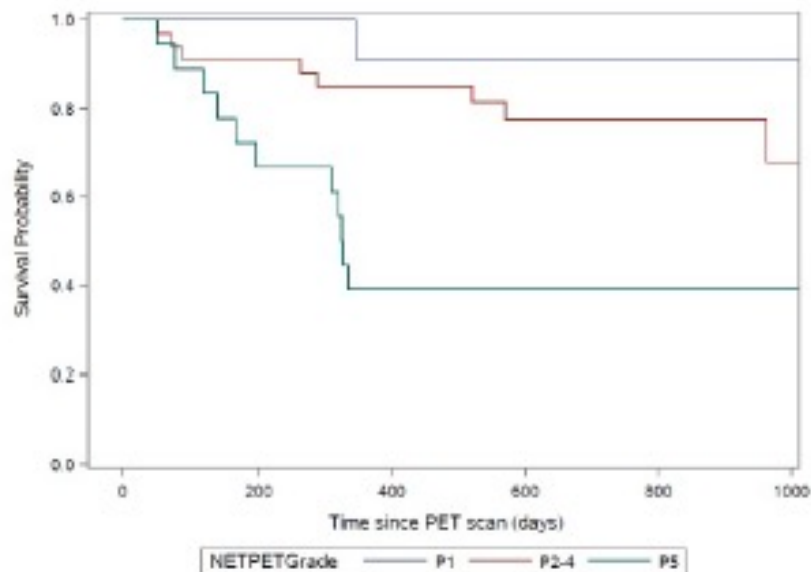
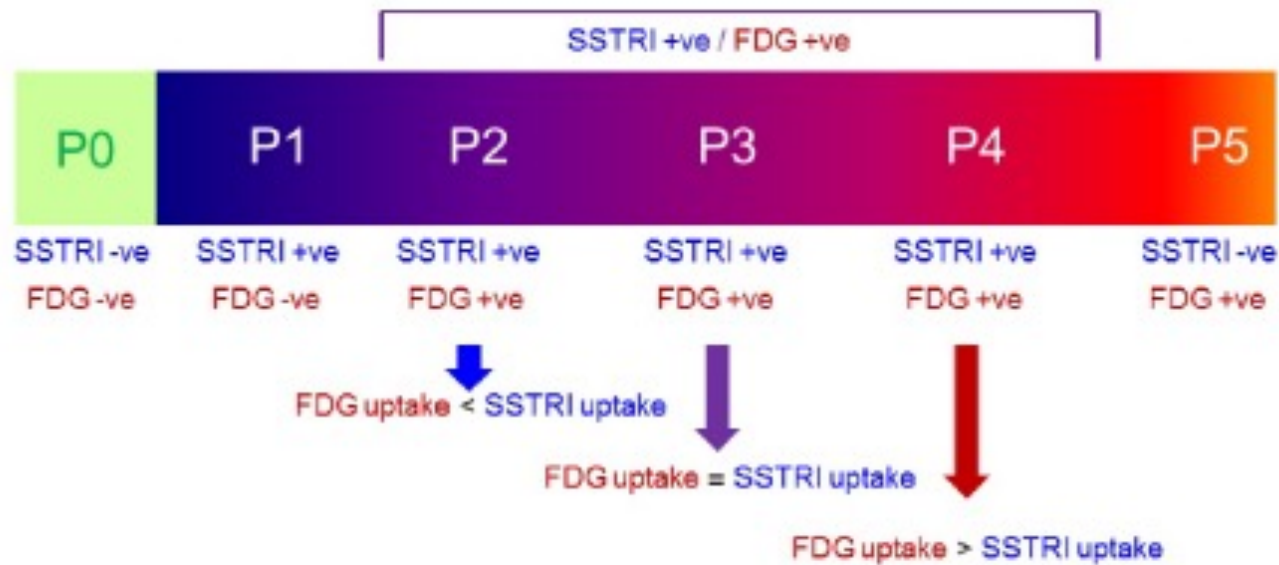
Binderap et al, J Nucl Med. 2010 May;51(5):704-12.

Ki67<2%		2%>Ki67<15%		Ki67>15%	
^{18}F FDG	41%	^{18}F FDG	73%	^{18}F FDG	92%

PET FDG (+): prognosis

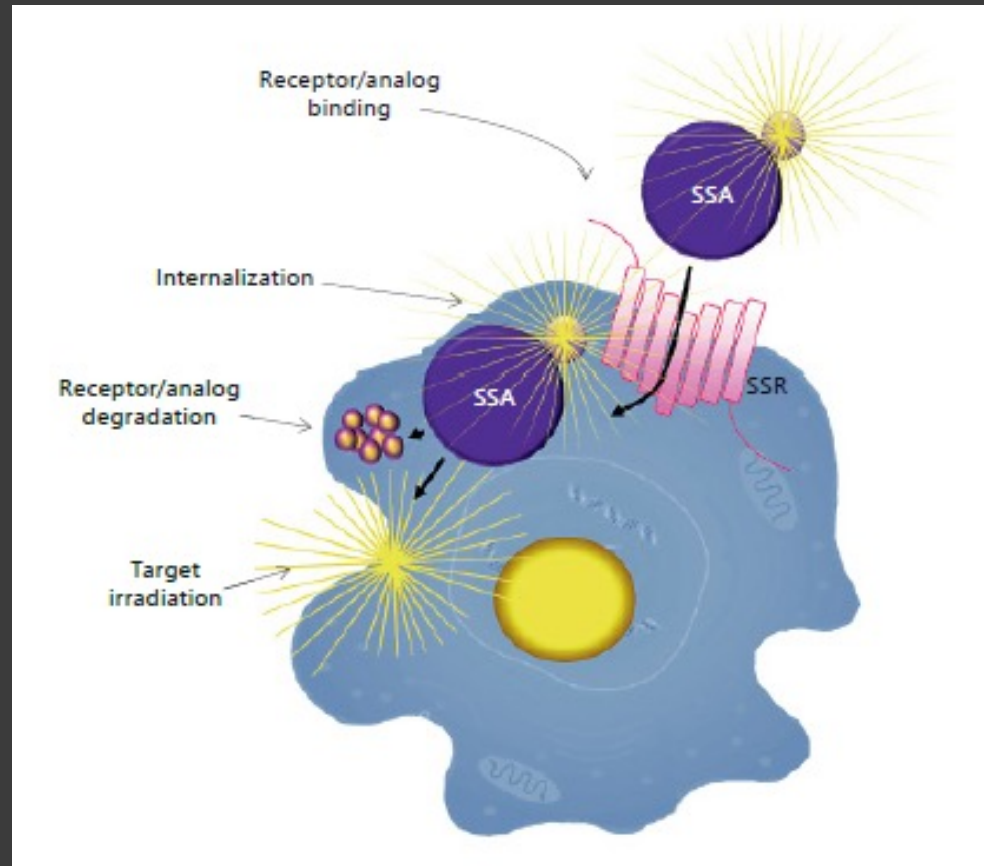


NETPET study



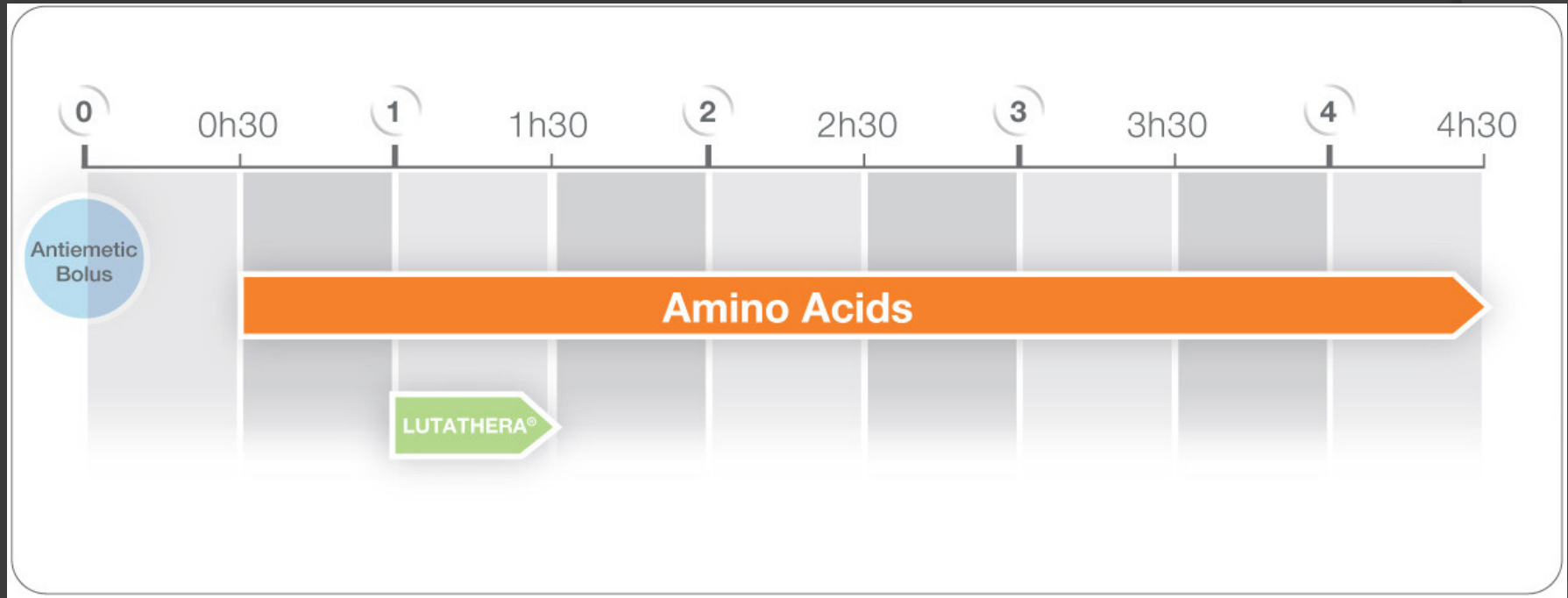
Chan D et al. Theranostics 2017;7:1149-58

PRRT



Ραδιο - νουκλίδιο	Χρόνος ημιζωής (d)	Ακτινοβολί α	Μέση ενέργεια (keV)	Μέγιστη διεισδυτική εμβέλεια (mm)
⁹⁰ Y Yttrium	2.7	β-	935	12
¹⁷⁷ Lu Lutetium	6.7	β- γ	130	2

PRRT – Πώς γίνεται στην πράξη



PRRT

Inclusion criteria

- Μεταστατική νόσος/ανεγχείρητη με πρόοδο μετά από άλλες θεραπείες ή εμμένουσα συμπτωματολογία
- Θετική PET ή SPECT για την ανάδειξη υπερέκφρασης υποδοχέων σωματοστατίνης
- Καλό αιματολογικό προφίλ
- Καλή νεφρική λειτουργία (Cr Clearance >50ml/min)
- Karnofsky performance status >50
- Προσδόκιμο επιβίωσης > 3 μήνες

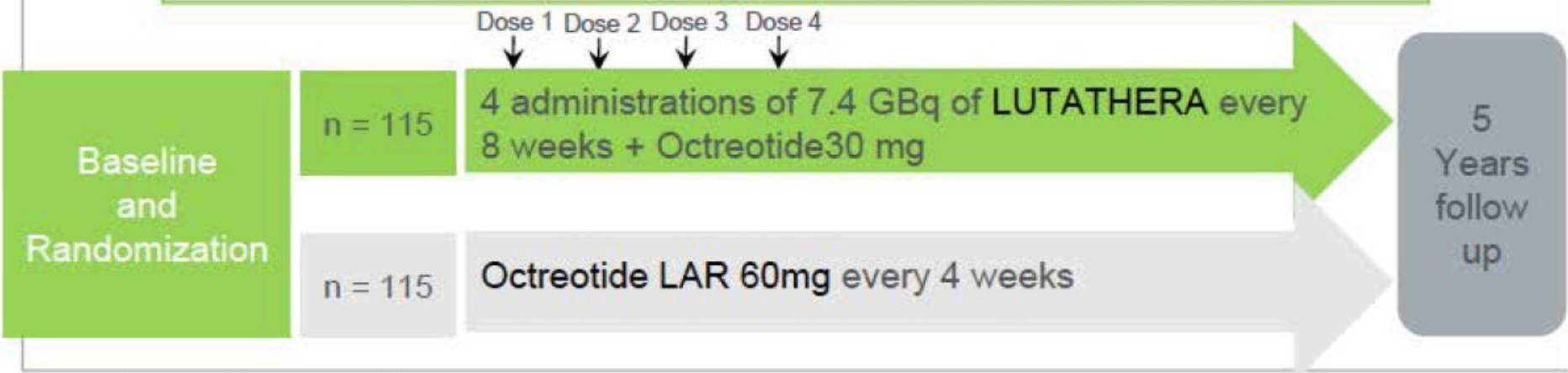
NETTER-1 Sites



NETTER 1 Study

Aim	Evaluate the efficacy and safety of ^{177}Lu -Dotatate (Lutathera®) plus Octreotide 30 mg compared to Octreotide LAR 60mg (off-label use) ¹ in patients with inoperable, somatostatin receptor positive, midgut NET, progressive under Octreotide LAR 30mg (label use)
Design	International, multicenter, randomized, comparator-controlled, parallel-group

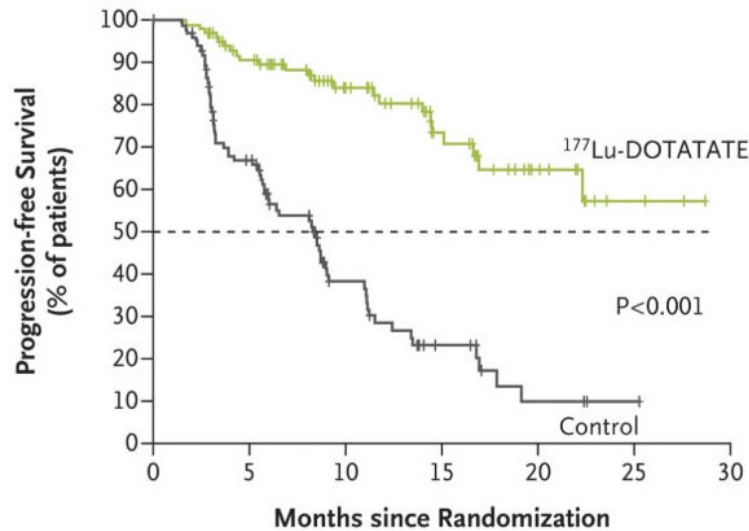
Treatment and Assessments
Progression free survival (Recist criteria) every 12 weeks



1. FDA and EMA recommendation

NETTER 1 Study

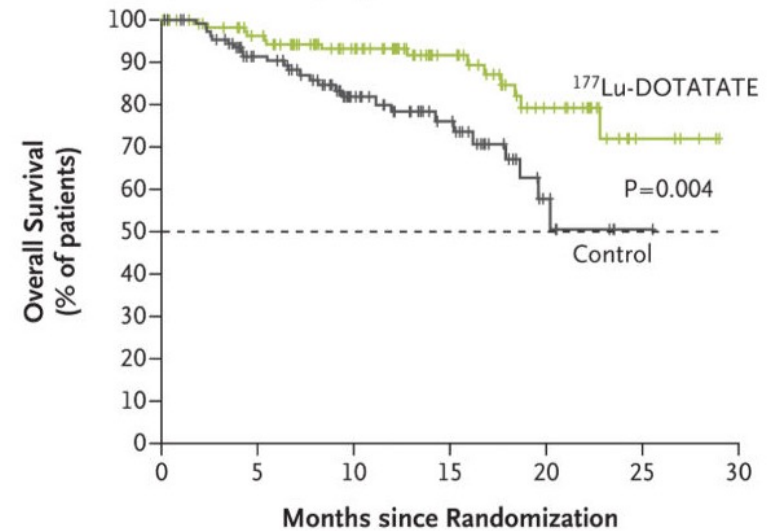
A Progression-free Survival



No. at Risk

$^{177}\text{Lu-DOTATATE}$ group	116	97	76	59	42	28	19	12	3	2	0
Control group	113	80	47	28	17	10	4	3	1	0	0

B Overall Survival (Interim Analysis)



No. at Risk

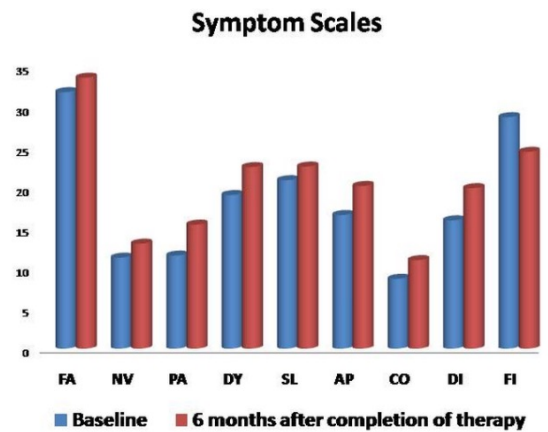
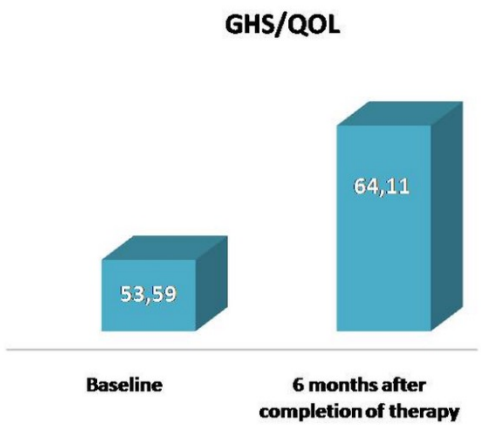
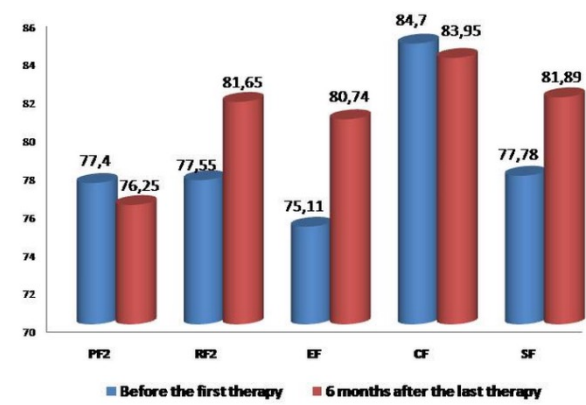
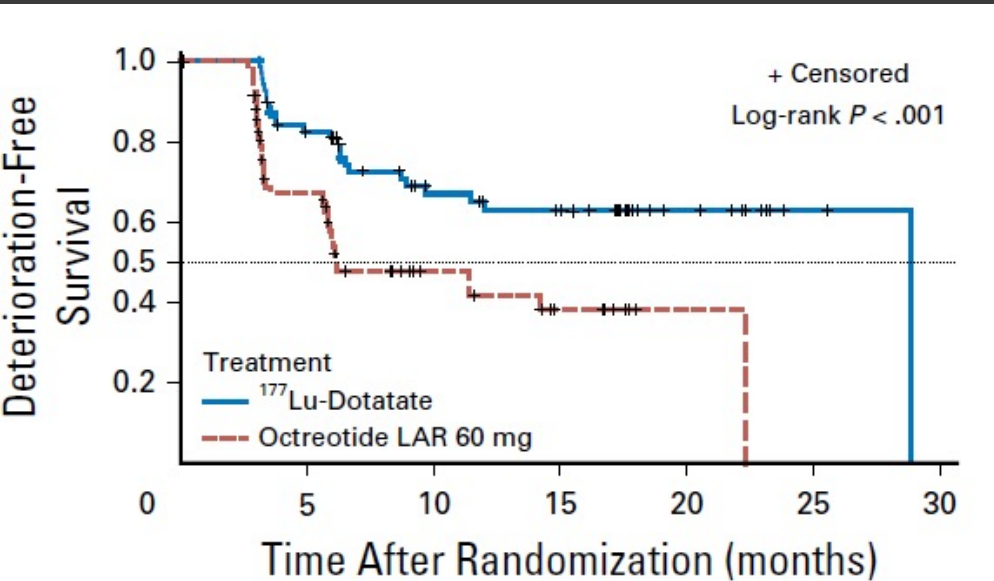
$^{177}\text{Lu-DOTATATE}$ group	116	108	96	79	64	47	31	21	8	3	0
Control group	113	103	83	64	41	32	17	5	1	0	0

□ mPFS :40 months

□ 79% Reduction in the risk of disease progression

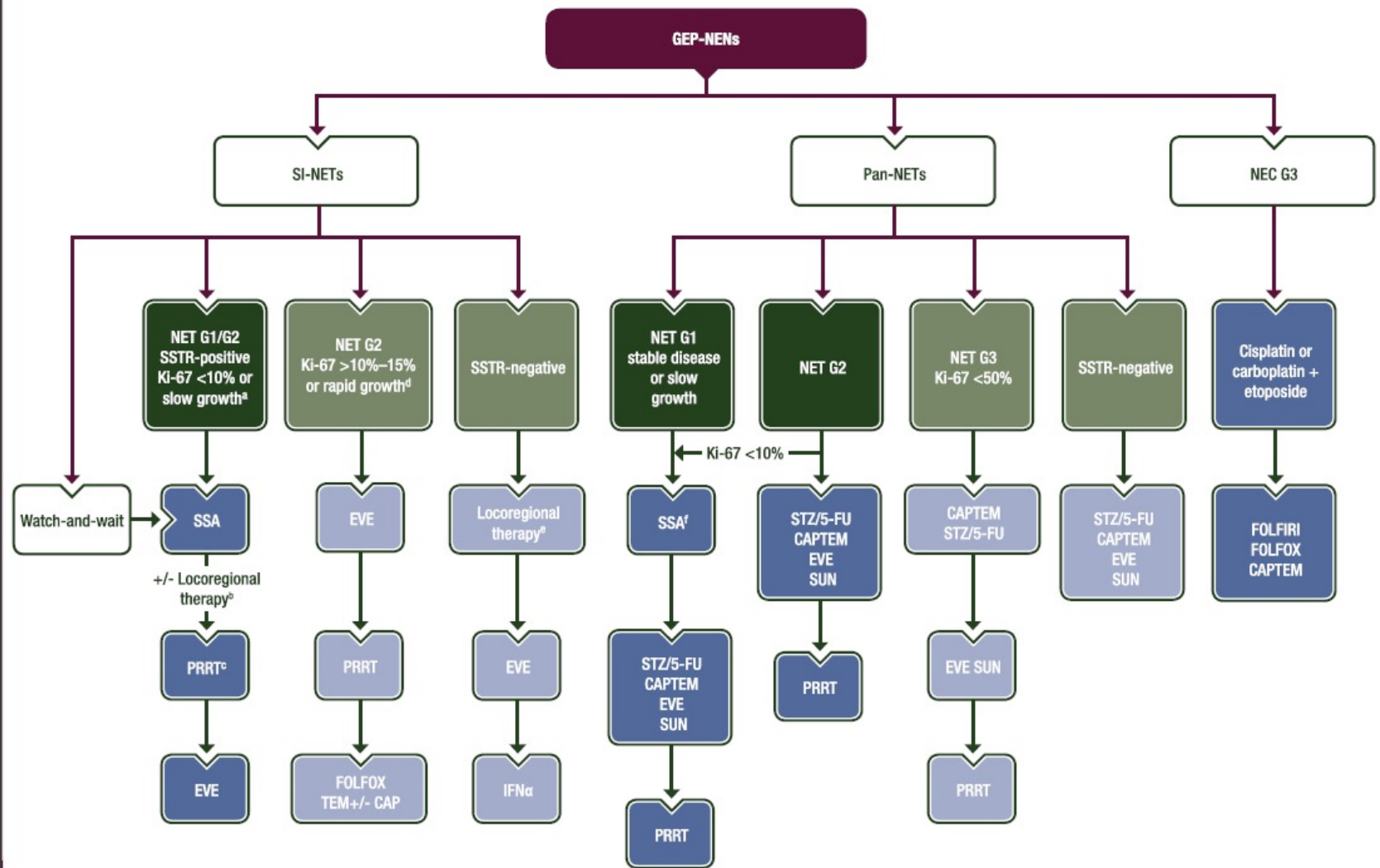
NETTER 1 Study-Quality of life

Georgakopoulos et al. EANM 2017



Center	Ligand	Location	n	PFS (months)	OS (months)
Rotterdam Kwekkeboom et al. 2008	177Lu-DOTA	GEP NET	310	33	46
Milan Bodei et al. 2011	177Lu-DOTA	GEP NET	42	NA	>36
Meldola Sansovini et al. 2013	177Lu-DOTA	P NET	52	>30	>30
Meldola Paganelli et al. 2014	177Lu-DOTA	GI NET	43	36	>60
Bonn Ezziddin et al. 2014	177Lu-DOTA	P NET	68	34	53
Bonn Sabet et al. 2015	177Lu-DOTA	SI NET	61	33	61
Melbourne Kong et al. 2014	177Lu-DOTA	GEP NET	68	NA	>60
Melbourne Kashyap et al. 2014	177Lu-DOTA	GEP NET	40	48	55
Bad Berka Baum et al. 2016	177Lu-DOTA	GEP NET	43	30,3	34,7
Multicentre Strosberg et al. 2017	177Lu-DOTA	GI NET	101	>20	NA
Warsaw Kunikowska et al. 2011	177Lu-DOTA	GEP NET	25	NA	>34,6
Basel Villard et al. 2012	177Lu-DOTA	GEP NET	211	NA	66,1
Melbourne Kong et al. 2016	177Lu-DOTA	GEP NET	26	33	>35

ESMO-Guidelines



NCCN Guidelines® Insights

Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2018

Featured Updates to the NCCN Guidelines

MANAGEMENT OF LOCOREGIONAL ADVANCED DISEASE AND/OR DISTANT METASTASES^c GASTROINTESTINAL TRACT

EVALUATION^{b,c}

Locoregional advanced disease of the GI tract and/or distant metastases

- Multiphasic^c abdominal/pelvic CT or MRI
- Chest CT (± contrast) as clinically indicated
- Somatostatin receptor-based imaging (ie, ⁶⁸Ga-dotatate PET/CT^d [preferred] or somatostatin receptor scintigraphy)
- Biochemical evaluation as clinically indicated^b

TREATMENT^o

If complete resection possible^{e,ee}

Resect primary^e + metastases^{gg}

Refer to surveillance for appropriate primary disease sites (See NET-1 through NET-4)

Asymptomatic,^{ff} low tumor burden

Observe with markers and abdominal/pelvic multiphasic^c CT or MRI every 3–12 mo, and chest CT (± contrast) as clinically indicated or Octreotide^{o,hh} or lanreotide^{o,hh}

Locally symptomatic from primary tumor

Consider resection of primary tumor^e

Follow with abdominal/pelvic multiphasic CT or MRI every 3–12 mo, and chest CT (± contrast) as clinically indicated

If disease progression, Octreotide^{o,hh} or lanreotide^{o,hh} (if not already receiving)

Clinically significant tumor burden

Octreotide^{o,hh} or lanreotide^{o,hh}

If disease progression^{bb}:

Everolimus^o (10 mg/d)

or
PRRT with ¹⁷⁷Lu-dotatate, if somatostatin receptor positive imaging (category 1 for mid-gut tumors)^{o,aa}

or
Hepatic-directed therapy for hepatic-predominant disease:

- Arterial embolization, or
- Hepatic chemoembolization, or
- Hepatic radioembolization (category 2B), or
- Cytoreductive surgery/ablative therapy^{gg,ii} (category 2B)

or
Interferon alfa-2b^o (category 3)

or
Cytotoxic chemotherapy^o (category 3), if no other options

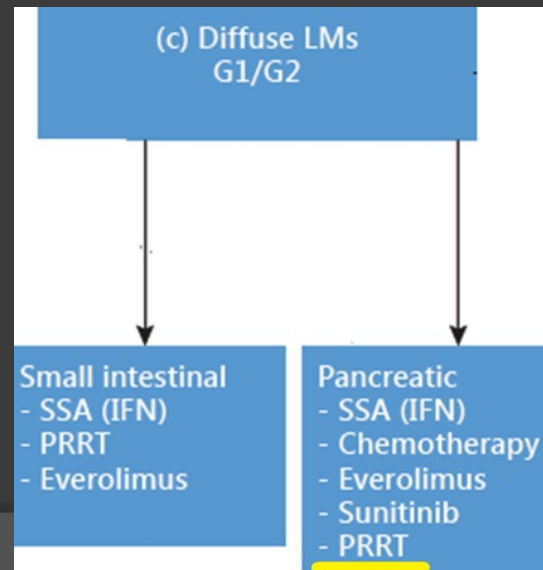
ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasia: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabeled Somatostatin Analogues

Advanced Release: April 13, 2017

Current guidelines place it as an **option after other treatments have failed** which is appropriate in the context of current evidence and since it has been traditionally used as a salvage therapy. However, in the future, in certain situations PRRT may well be considered earlier in the treatment pathway.

d-NENs (diagnosis on endoscopic biopsies)

If M+: Octreoscan (or Ga-PET/CT) and then medical therapy (PRRT, SSA, CHT) according to Ki-67



NEC and G3 NET

- Chemotherapy
 - Radiotherapy may be considered in selected sites (bone, brain, ...) for symptom control
- Special considerations for well-differentiated G3
- ✓ Platinum-based regimens seem to be less active than in poorly differentiated tumors
 - ✓ Other regimens may be considered (i.e. TMZ-based)
 - ✓ PRRT may be considered in SSTR-positive tumors

PRRT – Παρενέργειες

■ Μυελοτοξικότητα

Βραχυπρόθεσμα

4-8 εβδομάδες μετά τη χορήγηση – συνήθως ήπια και αναστρέψιμη – ελαφρά πτώση λευκών αιμοσφαιρίων, αιμοπεταλίων

Μακροπρόθεσμα

Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο – 2% - 3%

Οξεία Λευχαιμία – έως 1%

■ Νεφροτοξικότητα

Μακροπρόθεσμα

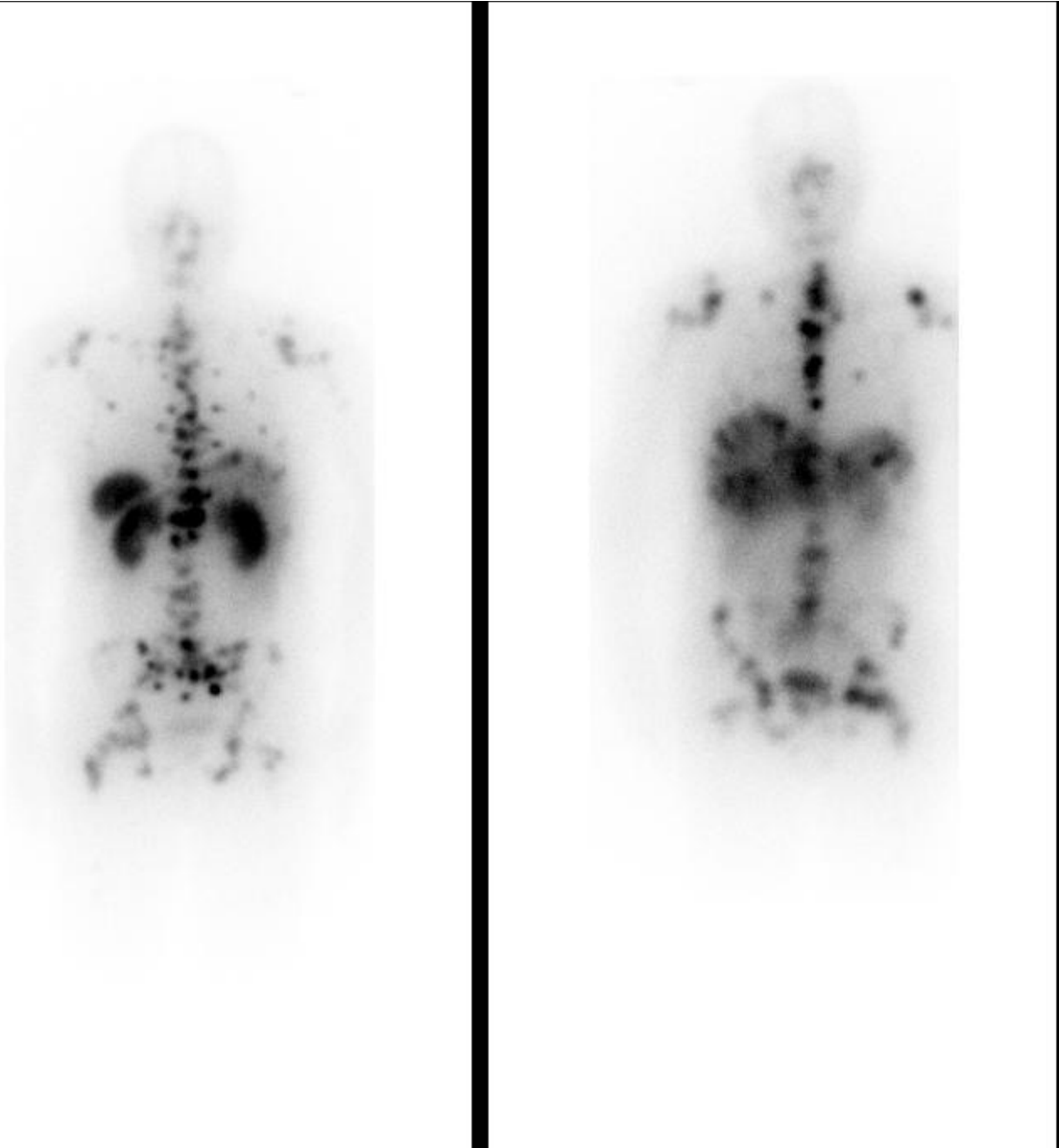
Κίνδυνος νεφρικής δυσλειτουργίας σε βάθος χρόνου < 1%

- Νεφροπροστατευτικός ρόλος συγχορήγησης αμινοξέων

Ναυτία, έμετος κατά τη διάρκεια της χορήγησης

Ήπιο κοιλιακό άλγος, κόπωση, αλλαγές ρυθμού ύπνου και διατροφής λίγες ημέρες έπειτα από θεραπεία

Μεταθεραπευτική απεικόνιση έπεται από χορήγηση PRRT σε γ-κάμερα

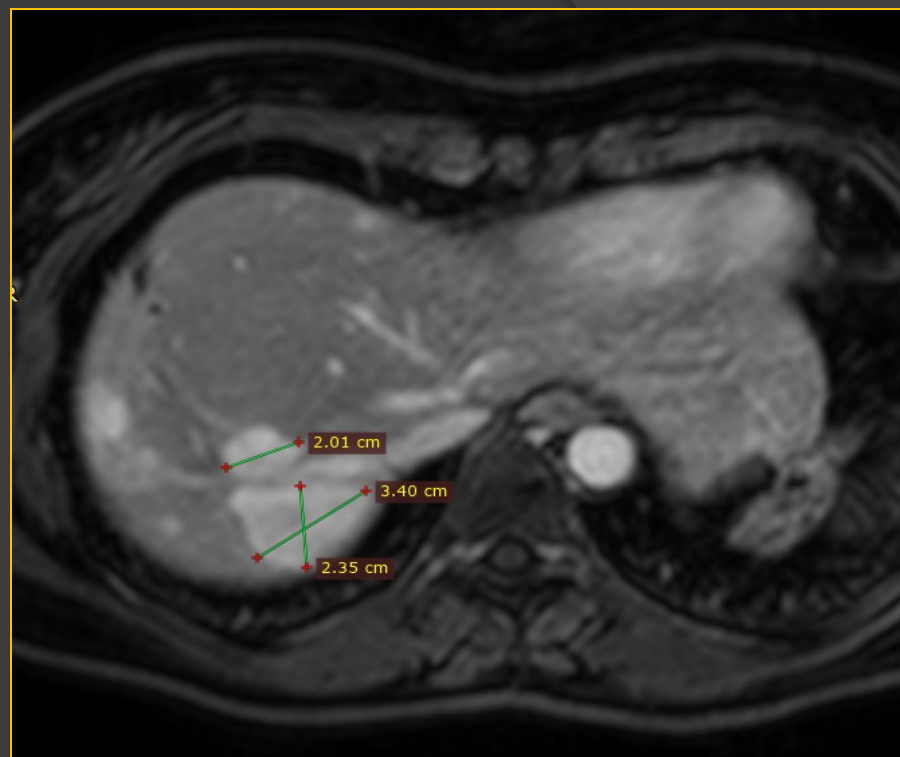


Ασθενής 50 ετών με GEP-
NET (λεπτό έντερο –
διάγνωση το 2004) –
ηπατικές και οστικές εστίες,
ki67:3%



02-2019

2 μήνες πριν PRRT



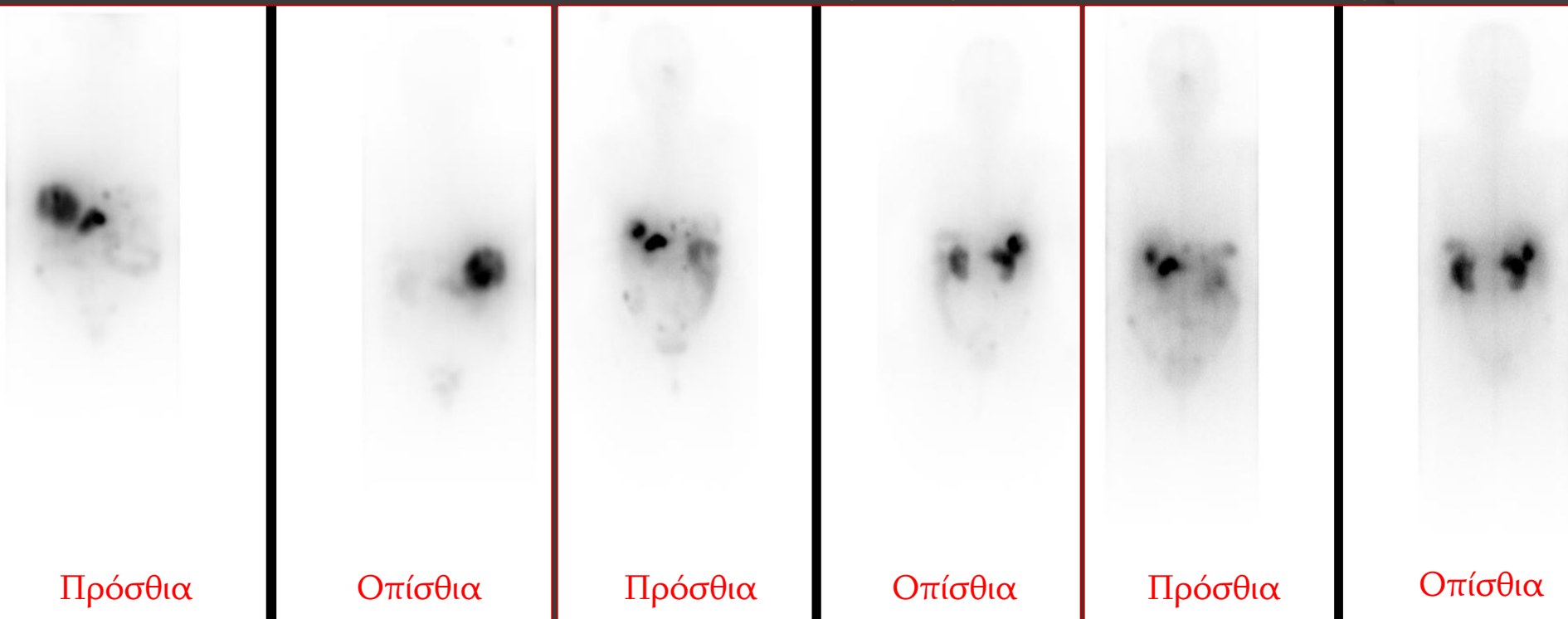
02-2020

2 μήνες μετά PRRT

Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής – Αττικών Νοσοκομείο

PRRT – Μεταθεραπευτική Απεικόνιση

Ασθενής με pNET - διάγνωση 2010, ki67:5%, ηπατικές και περιτοναϊκές εστίες από Ga-68, μία ηπατική εστία θετική σε FDG – τμήματος VIII (η μεγαλύτερη εντόπιση).



1^η Δόση PRRT

2^η Δόση PRRT

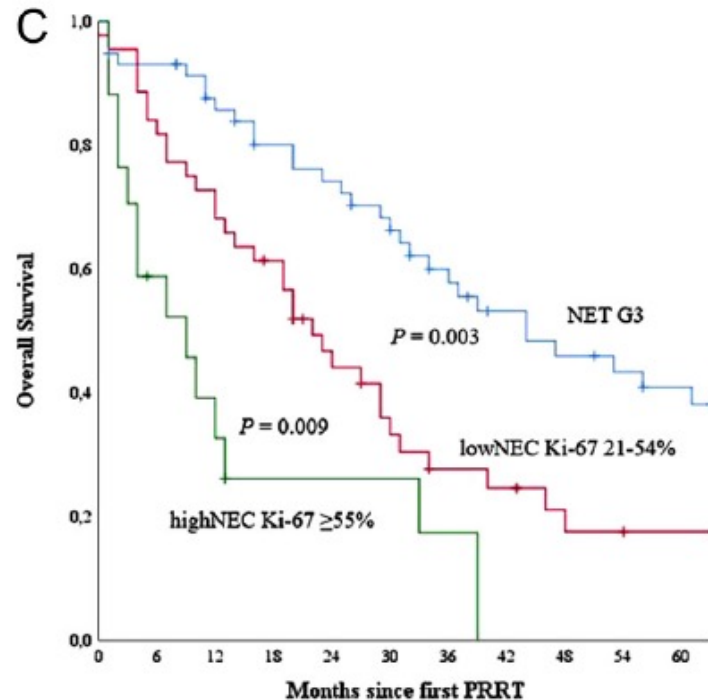
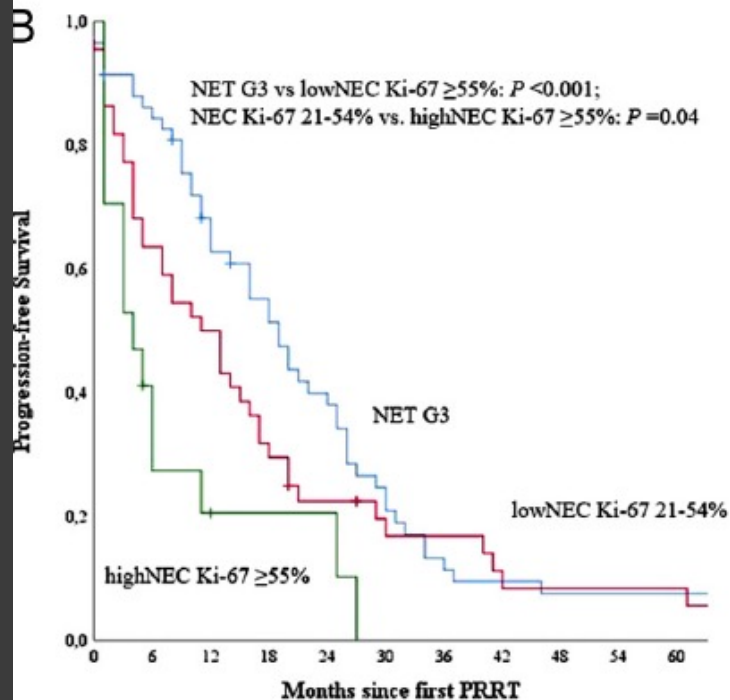
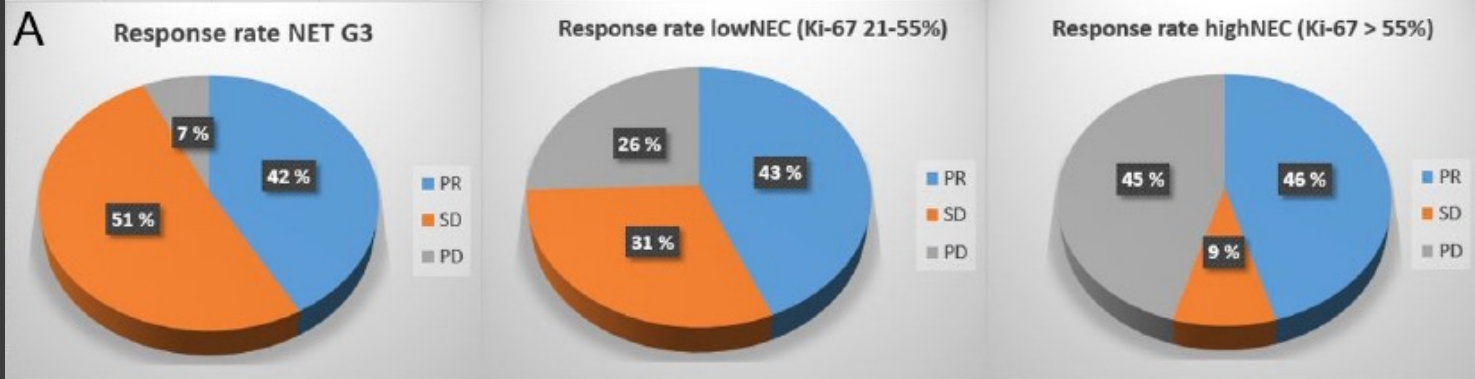
3^η Δόση PRRT

Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής – Αττικών Νοσοκομείο

Post PRRT

- ✓ Τακτικός περιοδικός αιματολογικός / βιοχημικός / ορμονολογικός έλεγχος
- ✓ Απεικόνιση CT / MRI έπειτα από 2-3 μήνες από τελευταία δόση PRRT – RECIST
- ✓ Παρακολούθηση συμπτωματολογίας / κλινικής εικόνας ασθενών
- ✓ Απεικόνιση ^{68}Ga -DOTA-PET/CT με πάροδο 6μήνου από τελευταία δόση PRRT

Grade 3 GEP-NETs



Grade 3 GEP-NETs

Προϋποθέσεις PRRT

- Ki-67 < 55%
- Θετική απεικόνιση υποδοχέων σωματοστατίνης
- Επιπλέον ^{18}F -FDG-PET/CT

➤ Σε εξέλιξη μελέτη NETTER 2

Προοπτική – Grade 2-3 NET με $10\% < \text{Ki67} > 55\%$

Σύγκριση PRRT + SSA 30 mg -VS- SSA 60 mg

PRRT v Everolimus

	PRRT 697 pts	Everolimus 946 pts
Objective Response rate	47%	12%
Disease Control rate	81%	73%
Progression Free Survival	25,7 months	14,7 months

Swayamjeet Satapathy et al. Nucl Med Commun 2019;40Q1195-2003

Συνδυασμοί PRRT-X/Θ

Ακτινοευαισθητοποιούσα X/Θ G2,G3 NENs

- I. 5-FU iv 4 ημέρες πρό PRRT και επί 3 εβδομάδες
- II. Capecitabine p.os 2 ημέρες πρό PRRT και επί 2 εβδομάδες
- III. Capecitabine p.os τις ημέρες 1-14, ενδιάμεσα την ημέρα 9 PRRT, Temozolamide τις ημέρες 10-14.

Αποτελεσματικότητα PRRT-GEP NETs

Περιορισμοί

- Απουσία προοπτικών-τυχαιοποιημένων μελετών
- Μελέτες και κλινικές δοκιμές φάσης I και II σε εξέλιξη
- Δεν είναι συγκρίσιμες: Μεγάλες αποκλίσεις σε κριτήρια επιλεξιμότητας, εκτιμήσεις ανταπόκρισης, χορηγούμενα σχήματα

