

Νευροενδοκρινείς όγκοι Νεώτερα στοιχεία PRRT



Αλευρούδης Εμμανουήλ
Ακαδημαϊκός υπότροφος ΕΚΠΑ
Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας ΕΚΠΑ - Αττικόν Νοσοκομείο
Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής

Νευροενδοκρινείς
Όγκοι

Σπάνιοι

Μπορεί να
εκκρίνουν
ορμόνες

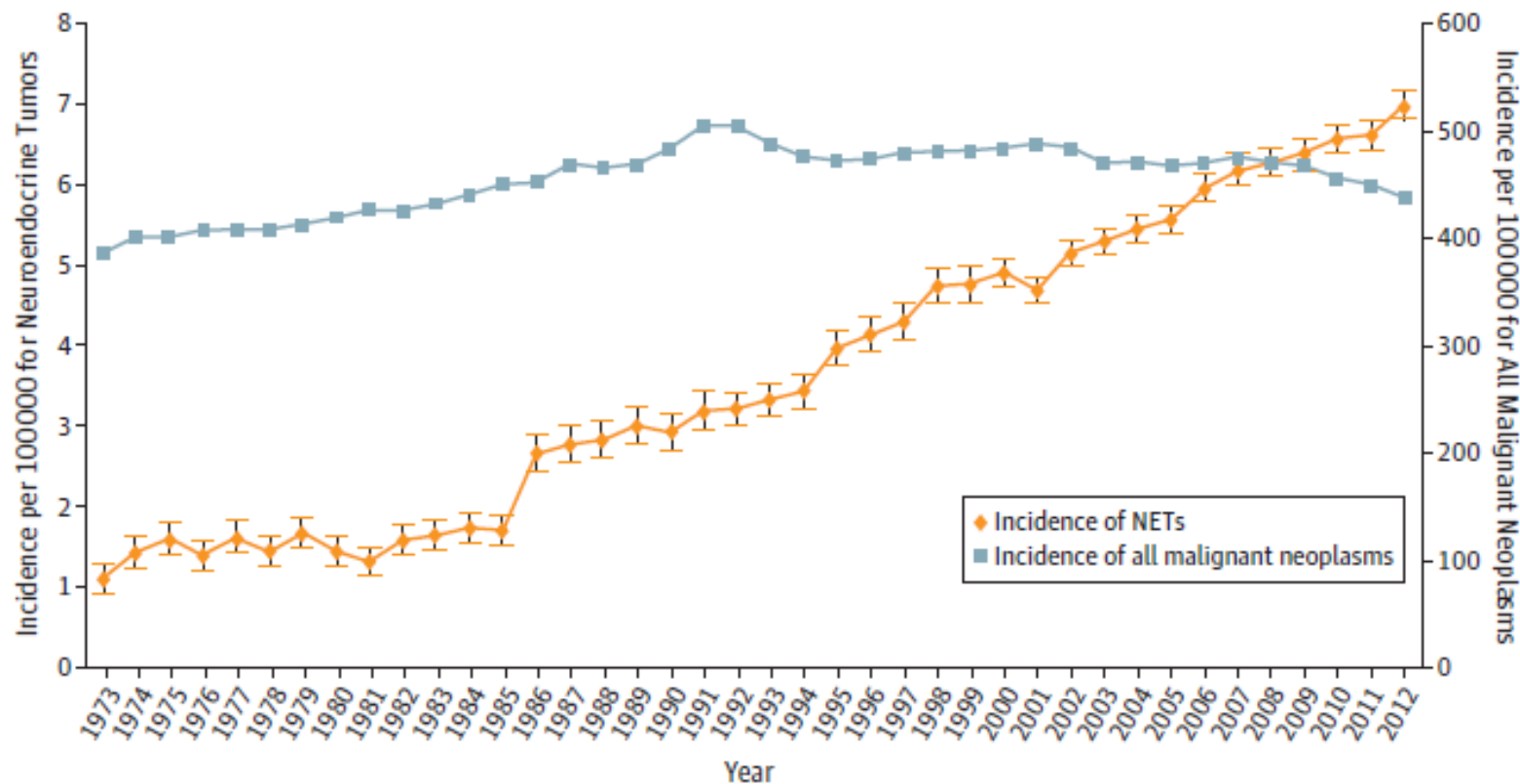
Συνήθως
εξελίσσονται
με αργό ρυθμό

Μπορεί να έχουν
υποδοχείς
σωματοστατίνης

Συνήθως
υπάρχουν
αρκετές
διαθέσιμες
θεραπευτικές
επιλογές

Σπάνιοι ;;

A All NETs and malignant neoplasms



Διαρκώς αυξανόμενη επίπτωση

Αποτελεσματικότητα PRRT

- Πλέον αποδεκτή αλλά όχι λεπτομερώς τεκμηριωμένη
- Έλλειψη προοπτικών-τυχαιοποιημένων μελετών
- Πολυάριθμος μελέτες και κλινικές δοκιμές φάσης I και II σε εξέλιξη
- Δεν είναι συγκρίσιμες
- Μεγάλες αποκλίσεις σε κριτήρια επιλεξιμότητας , εκτιμήσεις απόκρισης, μοντέλα χορηγούμενων σχημάτων

Αποτελεσματικότητα PRRT

Outcomes of ¹⁷⁷Lu-based treatment

	Disease Control Rate (%)	Response Rate (%)	PFS or TTP (mo)	OS (mo)	No. of Patients	Patient Population	Design/Response Criteria	Phase
Bodei et al, ¹⁸ 2011	82	33	36 (95% CI, 24–50) (TTP)	NR; 68% at 36 mo	51	GEP and lung NETs	Prospective – RECIST	I-II
Delpassand et al, ¹⁹ 2014	72	31	16.1	NR	32	GEP NETs	Prospective – RECIST	II
Ezziddin et al, ²⁰ 2014	84	72	34 (95% CI, 26–42)	53 (95% CI, 46–60)	68	pNETs	Retrospective – SWOG	NA
Danthala et al, ²¹ 2014	80	58	8.3 (95% CI, 6.2–10.3) ≤2 doses 45.6 (95% CI, 40.9–50.2) >2 doses	NA	40	GEP and lung NETs	Retrospective – WHO	NA
Sabet et al, ²² 2015	92	44	33 (95% CI, 25–41)	61 (95% CI NA)	61	Small bowel NETs	Retrospective – SWOG	NA
Brabander et al, ²³ 2017	82	39	29 (95% CI, 26–33)	63 (95% CI, 55–72)	443	GEP and lung NETs	Prospective ^a – RECIST	NA

Abbreviations: CI, confidence interval; GEP, gastroenteropancreatic; NA, not applicable; NET, neuroendocrine tumor; NR, not reported; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; pNET, pancreatic neuroendocrine tumor; TTP, time to progression.

^a Dutch nationals with GEP and lung NETs selected retrospectively from prospective registry.

Al-Toubah T, Strosberg J. Peptide Receptor Radiotherapy Comes of Age. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018 Sep;47(3):615–625

Ramage J et al Peptide receptor radionuclide therapy for patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Oncol*. 2018 Aug;45(4):236–248

Center	Ligand	n	PFS (months)	OS (months)
Rotterdam Kwekkeboom et al. 2008	177Lu-DOTA	310	33	46
Milan Bodei et al. 2011	177Lu-DOTA	42	NA	>36
Meldola Sansovini et al. 2013	177Lu-DOTA	26	>30	>30
Meldola Paganelli et al. 2014	177Lu-DOTA	25	36	>60
Bonn Ezziddin et al. 2014	177Lu-DOTA	68	34	53
Bonn Sabet et al. 2015	177Lu-DOTA	61	33	61
Melbourne Kong et al. 2014	177Lu-DOTA	68	NA	>60
Melbourne Kashyap et al. 2014	177Lu-DOTA	40	48	55
Bad Berka Baum et al. 2016	177Lu-DOTA	43	30,3	34,7
Multicentre Strosberg et al. 2017	177Lu-DOTA	101	>20	NA
Warsaw Kunikowska et al. 2011	177Lu-DOTA	25	NA	>34,6
Basel Villard et al. 2012	177Lu-DOTA	249	NA	66,1
Melbourne Kong et al. 2016	177Lu-DOTA	26	33	>35

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

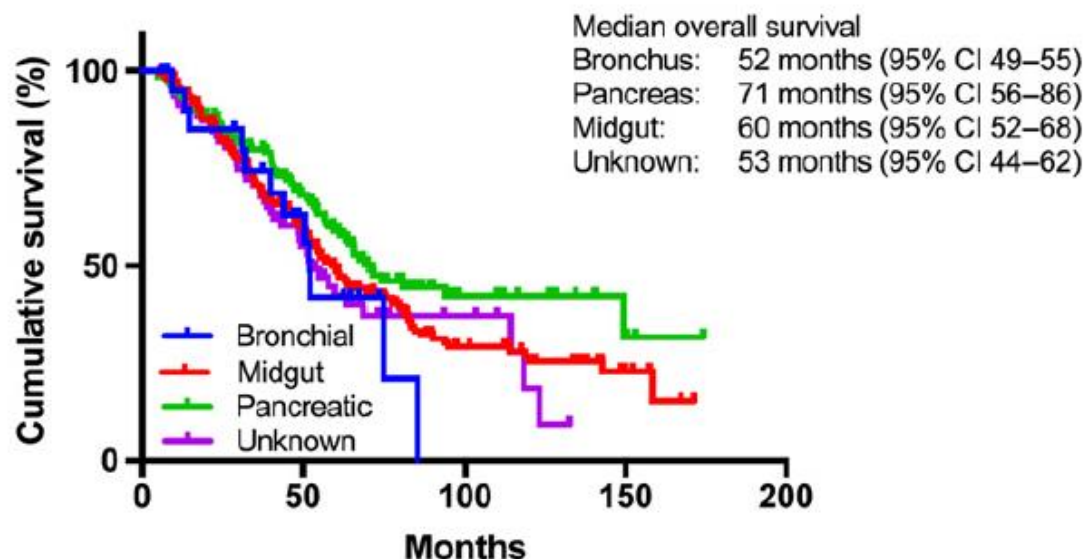
Μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα PRRT

- ❖ Τα δεδομένα της αποτελεσματικότητας PRRT σε μακροπρόθεσμο επίπεδο είναι περιορισμένα
- ❖ Έλλειψη ικανού αριθμού μελετών σε σχέση με την επιβίωση, την ασφάλεια και την ποιότητα ζωής των ασθενών σε βάθος χρόνου

Μακροπρόθεσμη Αποτελεσματικότητα PRRT

Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors

Tessa Brabander¹, Wouter A. van der Zwan¹, Jaap J.M. Teunissen¹, Boen L.R. Kam¹, Richard A. Feelders², Wouter W. de Herder², Casper H.J. van Eijck³, Gaston J.H. Franssen³, Eric P. Krenning¹, and Dik J. Kwekkeboom^{1,†}



Published OnlineFirst April 20, 2017

Median OS in 419 NET patients treated with ^{177}Lu -DOTATATE according to location of the primary tumor.

Bronchus	23
Midgut	181
Pancreas	133
Unknown	82

2% σοβαρή μακροπρόθεσμη μυελοτοξικότητα

Δεν σημειώθηκε σοβαρή νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Twelve-Year Follow-up After Peptide Receptor Radionuclide Therapy

Michael Gabriel^{1,2}, Bernhard Nilica¹, Bernhard Kaiser², and Irene J. Virgolini¹

¹Department of Nuclear Medicine, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria; and ²Institute of Nuclear Medicine and Endocrinology, Kepler University Hospital, Linz, Austria

- ❖ n: 44 ασθενείς
- ❖ 41 GEP NETs – 3 Lung NETs
- ❖ 5,3 χορηγήσεις PRRT / ασθενή, 90Y/177Lu : 1/1
- ❖ Δοσιμετρικό μοντέλο με νεφρικό όριο 23 Gy
- ❖ Median Overall Survival : 79 months (95% confidence interval, 41–125 μήνες)
- ❖ 14 ασθενείς εν ζωή μετά τη 12ετία, 13 > 4 χορηγήσεις
- ❖ 9 με νεφροτοξικότητα βαθμού III ή IV και αναιμία – κανέναν υπό T/N, όλοι με Karnofsky Score > 60%

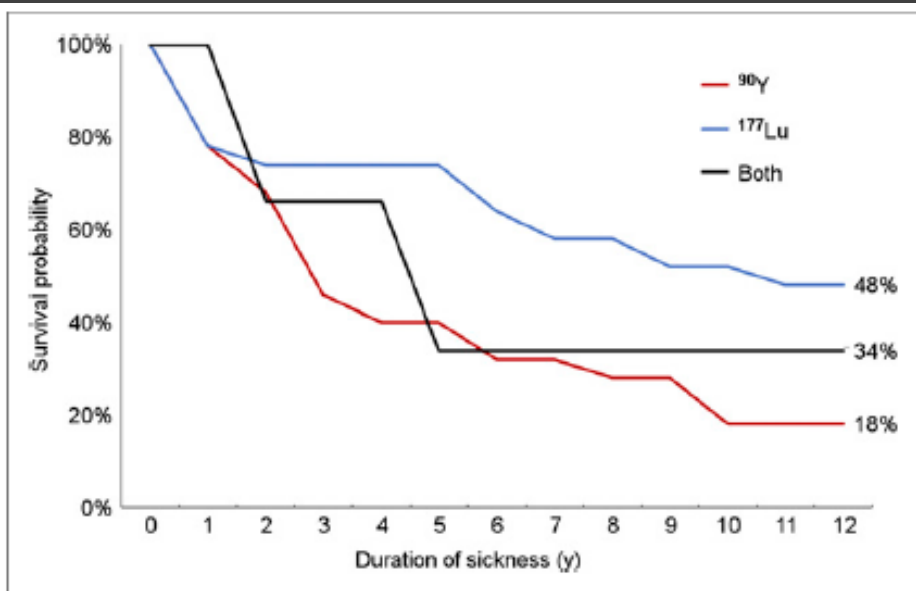


FIGURE Graph showing that only 18% of patients initially treated with ^{90}Y -therapy were alive after 12 y, whereas nearly 48% of patients in ^{177}Lu group were alive.

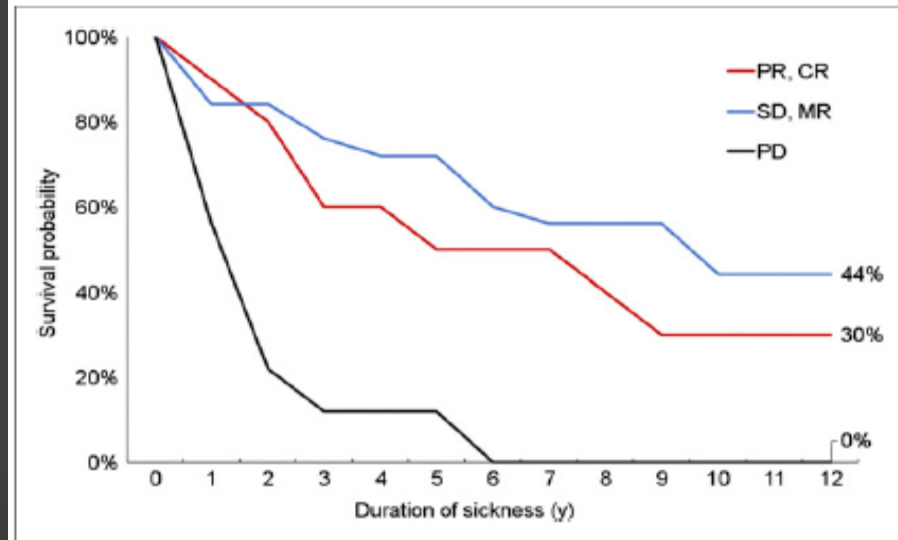
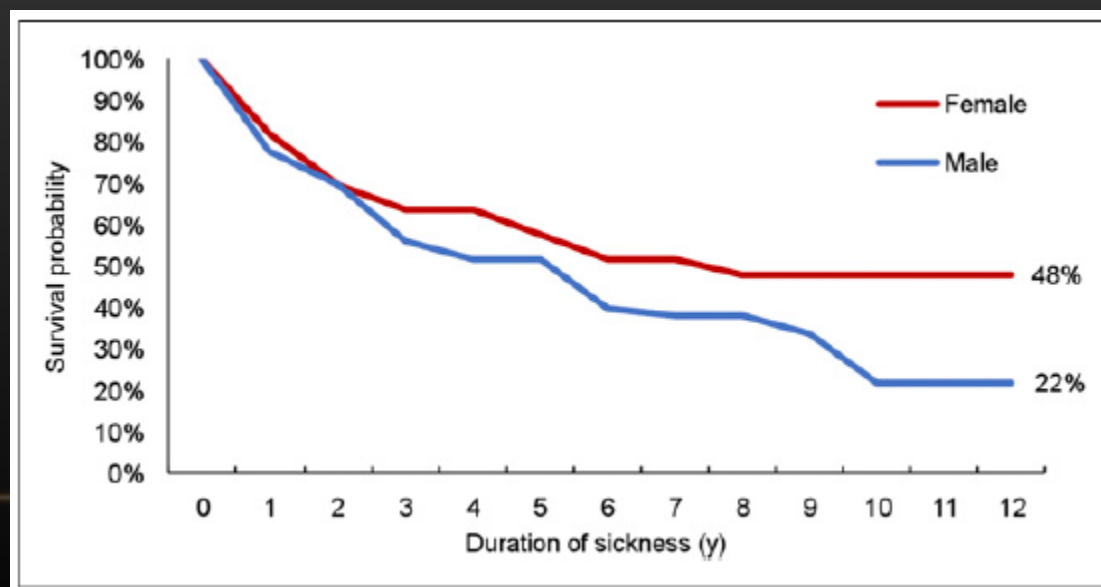


FIGURE Kaplan-Meier curves clearly indicating that patients who showed cumulative disease control (complete response [CR] + partial response [PR] + minor response [MR] + stable disease [SD]) after initial PRRT regime had significantly better overall survival than did patients with progressive disease (PD) ($P < 0.001$, log rank).



Ο πρισδιορισμός του ρόλου της Πυρηνικής Ιατρικής και η Ετερογένεια των NETs

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι αποτελούν την πλέον ετερογενή παθολογία

- Πολλές διαφορετικές πρωτοπαθείς εντοπίσεις
- Συχνά άγνωστη η πρωτοπαθής εστία
- Λειτουργικοί και μη λειτουργικοί
- Παρουσία και απουσία συμπτωματολογίας
- Σποραδικοί και κληρονομούμενοι
- Λίγα δεδομένα από αυστηρά συγκρίσιμα μελέτες

Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες αναφορικά με τη θεραπεία είναι πολύπλοκες, με πολλές εξαιρέσεις και ταυτόχρονες διαχειριστικές επιλογές

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

(c) Diffuse LMs
G1/G2

Small intestinal
- SSA (IFN)
- PRRT
- Everolimus

Pancreatic
- SSA (IFN)
- Chemotherapy
- Everolimus
- Sunitinib
- PRRT

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

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^{e,o} BRONCHOPULMONARY OR THYMUS EVALUATION^{b,c}

Locoregional advanced bronchopulmonary/thymic disease and/or distant metastases

- Recommended:
 - ▶ Chest CT with contrast and abdominal/pelvic multiphasic^c CT or MRI
- Consider:
 - ▶ Somatostatin receptor-based imaging (ie, ⁶⁸Ga-dotatate PET/CT^d [preferred] or somatostatin receptor scintigraphy)
 - ▶ FDG-PET/CT for atypical histology
 - ▶ Biochemical workup for Cushing's syndrome if not previously done (See NE-B)^t

Asymptomatic, low tumor burden and low grade (typical)

Clinically significant tumor burden and low grade (typical) or
Evidence of progression

Intermediate grade (atypical)

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

TREATMENT^{o,z}

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

Consider observation if asymptomatic or
Consider octreotide or lanreotide (if somatostatin receptor positive imaging and/or hormonal symptoms) or
Consider everolimus or
Consider peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with lutetium 177 Lu dotatate (¹⁷⁷Lu-dotatate) (if somatostatin receptor positive imaging and progression on octreotide/lanreotide)^{aa}

See Treatment (NET-9)

See Treatment (NET-9)

Chest CT with contrast and abdominal/pelvic multiphasic^c CT or MRI every 3–6 mo

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

NCCN Guidelines® Insights

Neuroendocrine and Adrenal Tumors,

Version 2.2018

Featured Updates to the NCCN Guidelines

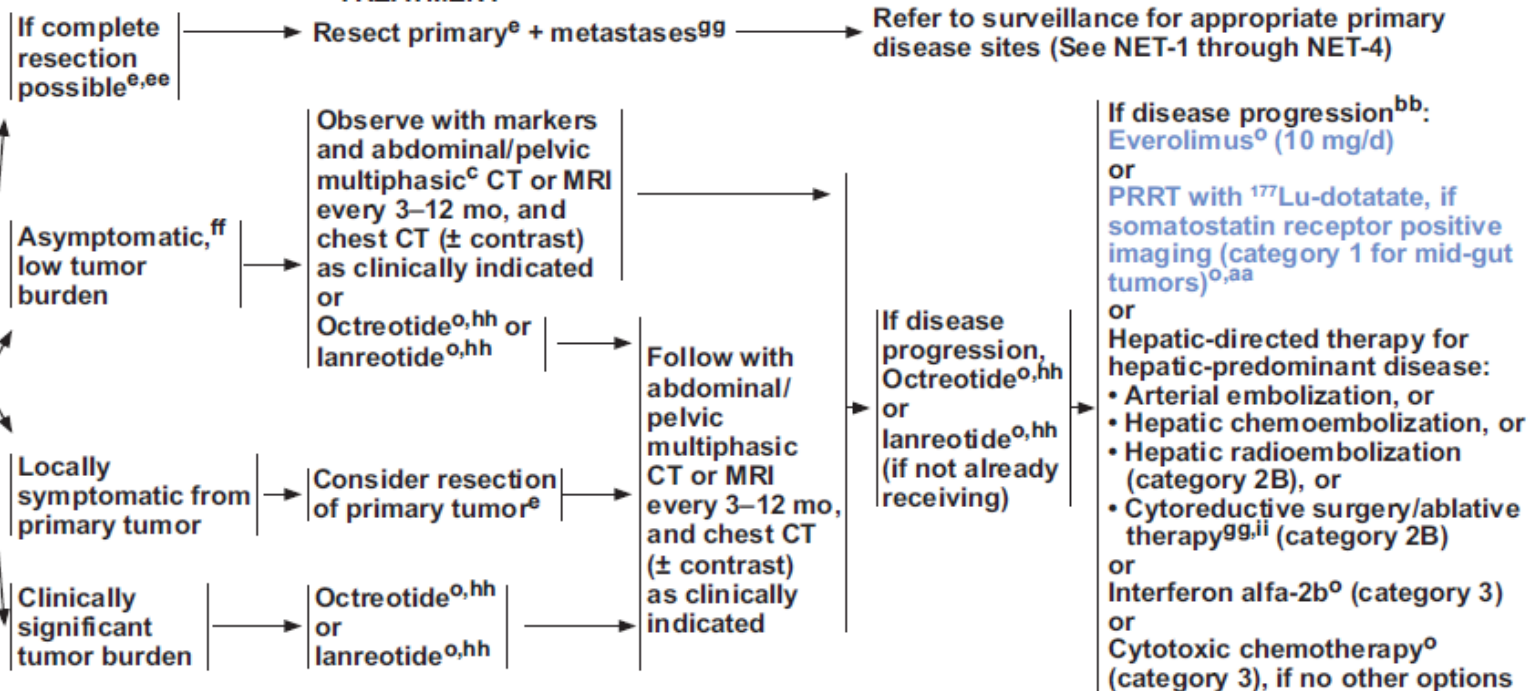
MANAGEMENT OF LOCOREGIONAL ADVANCED DISEASE AND/OR DISTANT METASTASES^c GASTROINTESTINAL TRACT

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

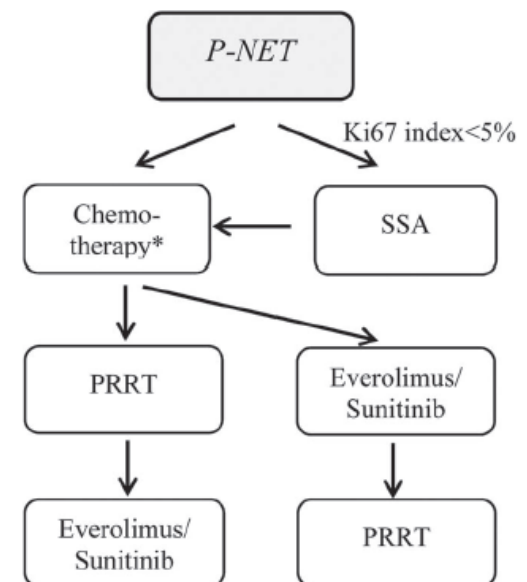
TREATMENT^o



The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors

When asked about appropriate choice of second-line treatment in patients with somatostatin receptor–positive midgut NETs, a significant majority of the expert panel selected ^{177}Lu -DOTATATE as the most appropriate option based on the results of the NETTER-1 study.

Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms



Απεικόνιση

^{68}Ga -PET/CT – σαφής υπεροχή συγκριτικά με το SSR Αλλαγή διαχείρισης σε ποσοστά 33%-45%

Barrio M et al. The Impact of Somatostatin Receptor-Directed PET/CT on the Management of Patients with Neuroendocrine Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Nucl Med. 2017 May;58(5):756-761

^{18}F -FDG-PET/CT – EANM Guidelines

- Χαρτογράφηση υψηλού βαθμού και φτωχής διαφοροποίησης NETs
- Πρόγνωση

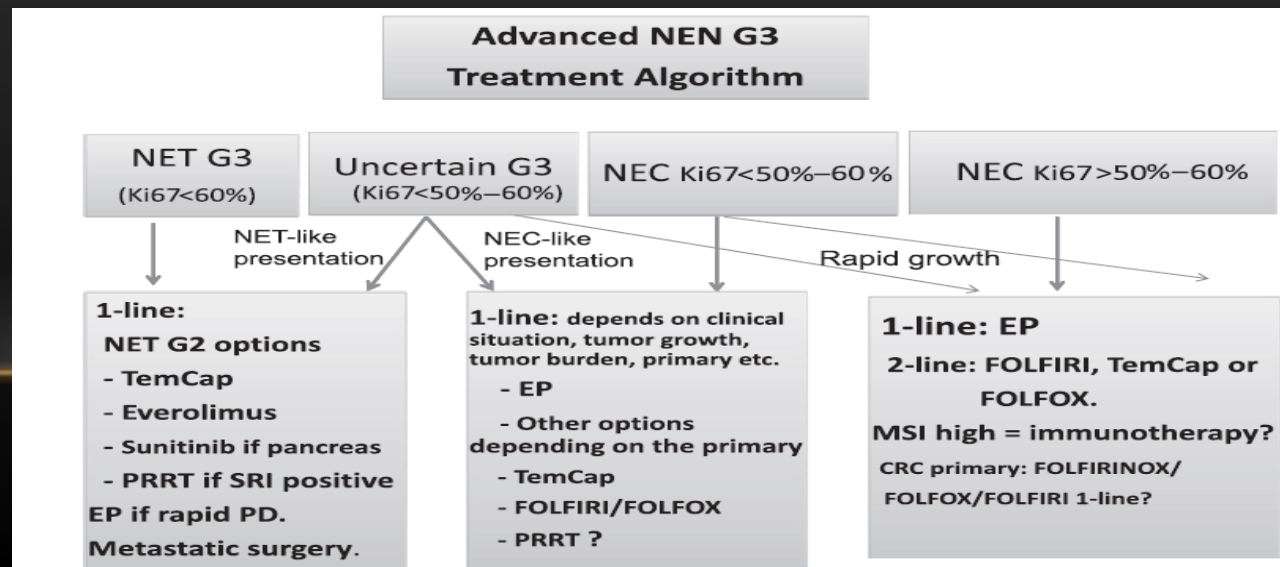
Επιπλέον...

- Βλάβες γνωστές από CT/MRI με χαμηλή πρόσληψη στο Ga – ανεξαρτήτως βαθμού, ki-67
- Απροσδόκητη και σχετικά απότομη κλινική επιδείνωση της νόσου
- Άγνωστη πρωτοπαθή εστία
- Πιθανή συνύπαρξη όγκου μη νευροενδοκρινικής αιτιολογίας – 10%
- Τάση για απεικόνιση όταν το ki-67 > 10%

Grade 3 NETs

WHO 2017	Mitoses/10 HPF*	Ki-67 Index*
Well-differentiated NENs		
NET grade 1	< 2	< 3
NET grade 2	2–20	3–20
NET grade 3	> 20	> 20
Poorly differentiated NENs		
NEC grade 3	> 20	> 20
Small-cell type		
Large-cell type		

- 68Ga-PET/CT και για Grade 3 NETs
- Ναι PRRT σε G3 NETs με αυξημένη πρόσληψη Ga



Grade 3 NETs

- ✓ Ετερογενής ομάδα πρωτοπαθών εστιών - OS: 38 μήνες
- ✓ GEP NEN G3 – OS: 41 μήνες, 13-2018

Original article

Nuclear Medicine Communications 2018, 39:789–796

¹⁷⁷Lu-DOTATATE therapy in patients with neuroendocrine tumours including high-grade (WHO G3) neuroendocrine tumours: response to treatment and long-term survival update

Emre Demirci^a, Levent Kabasakal^b, Turkey Toklu^a, Meltem Ocak^c,
Onur E. Şahin^b, Nalan Alan-Selcuk^a and Ahmet Araman^c

Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018 Feb;45(2):262-277.

Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) grade 3 (G3) neuroendocrine neoplasia (NEN) - a single-institution retrospective analysis.

Thang SP^{1,2}, Lung MS³, Kong G¹, Hofman MS¹, Callahan J¹, Michael M³, Hicks RJ⁴.

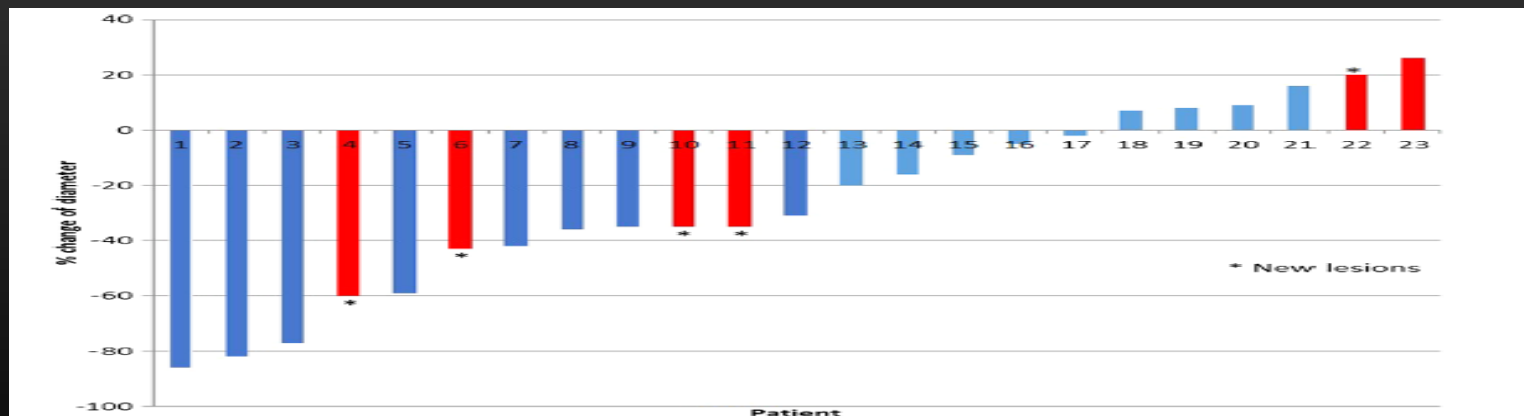
Συνδυασμοί PRRT-X/Θ

Βασική αρχή: Συνεργατική δράση PRRT – Ακτινοευαισθητοποιούσα X/Θ για περαιτέρω ακτινοπροκαλούμενη των καρκινικών στόχων – 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



1. Kong G, Hicks RJ. Peptide Receptor Radiotherapy: Current Approaches and Future Directions. Curr Treat Options Oncol. 2019 Aug 29

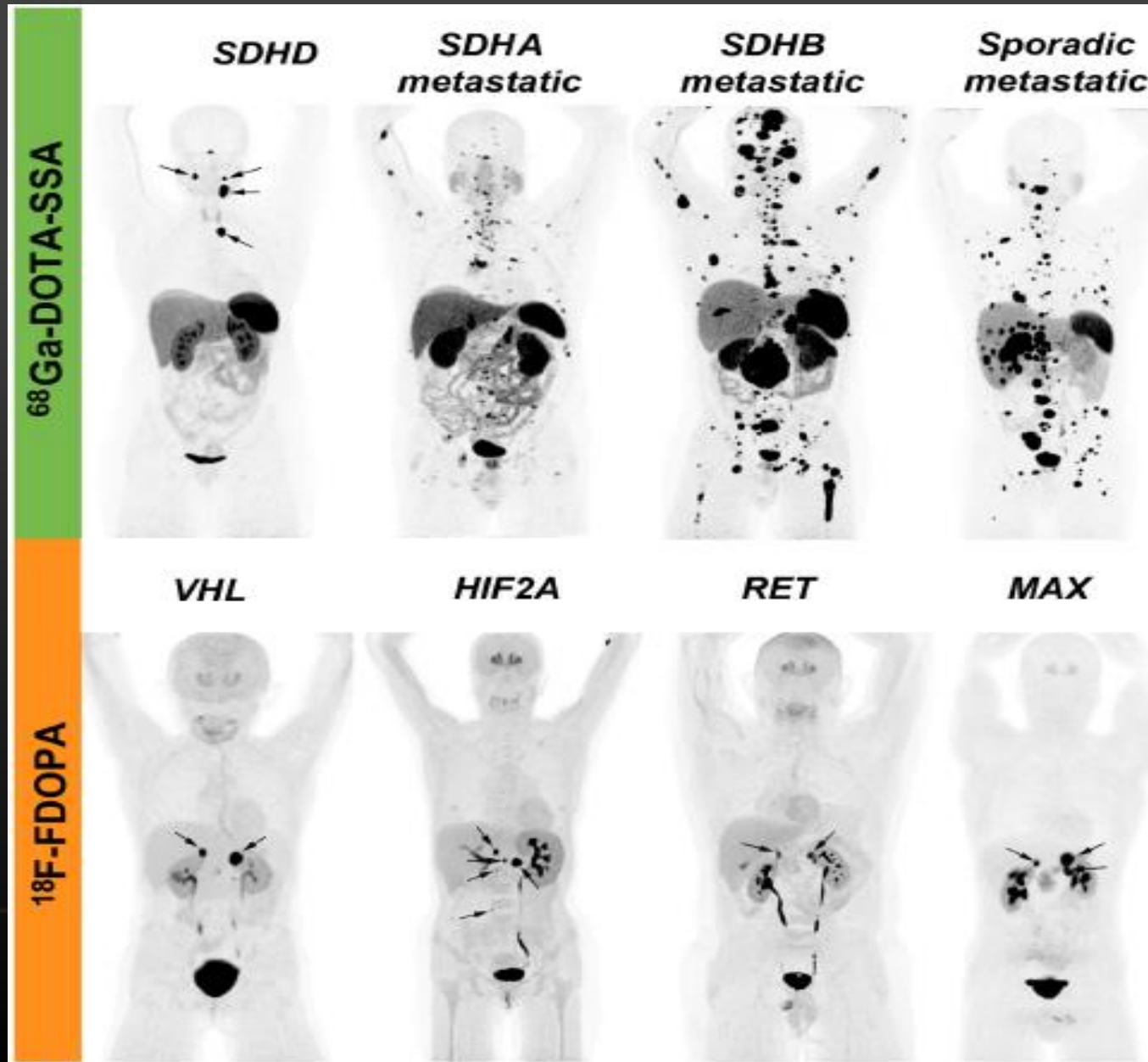
2. Thang SP, et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) grade 3 (G3) neuroendocrine neoplasia (NEN) - a single-institution retrospective analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018

Φαιοχρωμοκύττωμα - Παραγαγγλίωμα

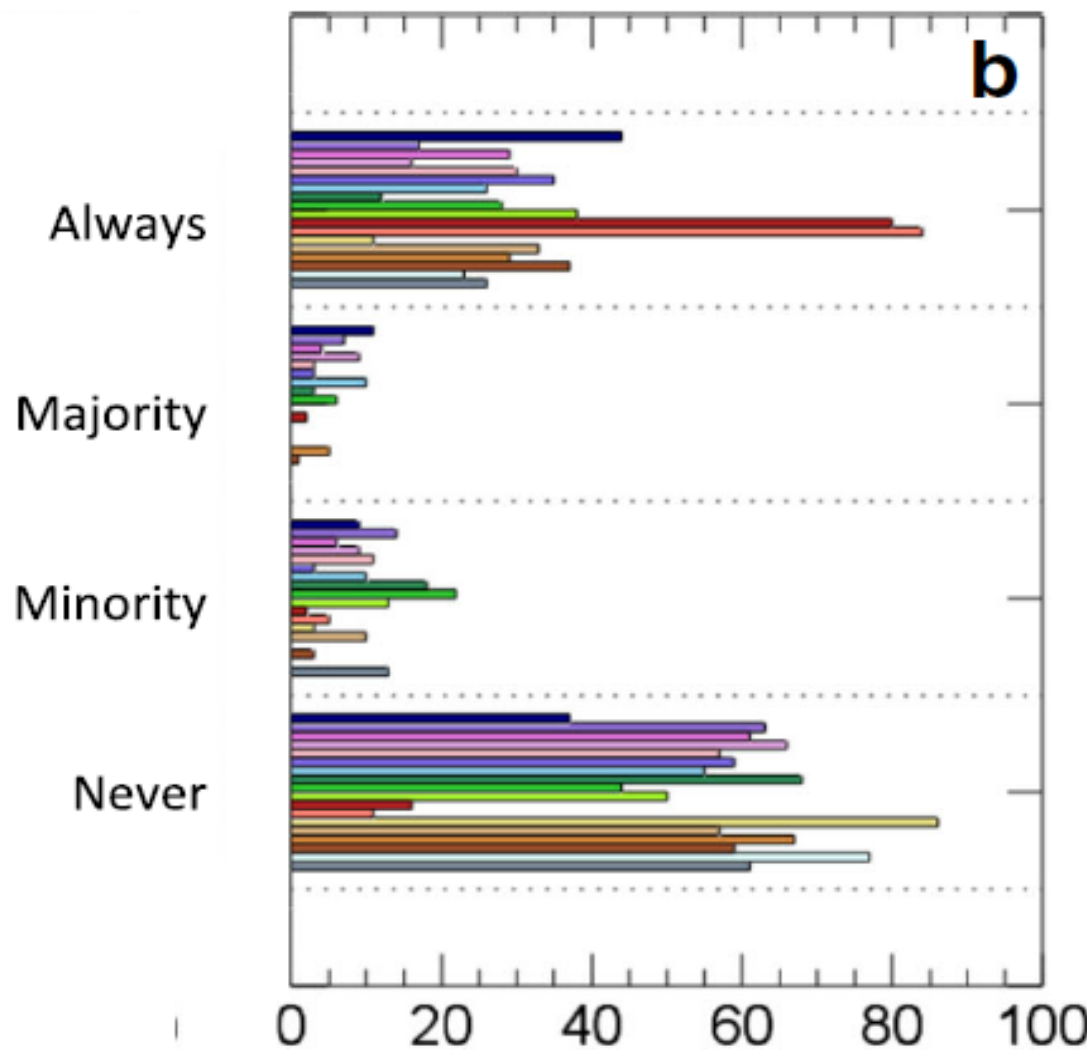
EANM/SNMMI GUIDELINES 2019

	First choice	Second choice	Third choice
PHEO (sporadic)	^{18}F -FDOPA or ^{123}I -MIBG	^{68}Ga -DOTA-SSA	^{18}F -FDG
Cluster 2 PHEO (NF1/RET/VHL/MAX)	^{18}F -FDOPA	^{123}I -MIBG or ^{68}Ga -DOTA-SSA	^{18}F -FDG
SDHx and/or metastatic	^{68}Ga -DOTA-SSA	^{18}F -FDG and ^{18}F -FDOPA	^{18}F -FDG and ^{123}I -MIBG or ^{18}F -FDG and ^{111}In -SSA/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SSA
HN PARA (sporadic)	^{68}Ga -DOTA-SSA	^{18}F -FDOPA	^{111}In -SSA/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SSA

Φαιοχρωμοκύττωμα - Παραγαγγλίωμα



Δοσιμετρία

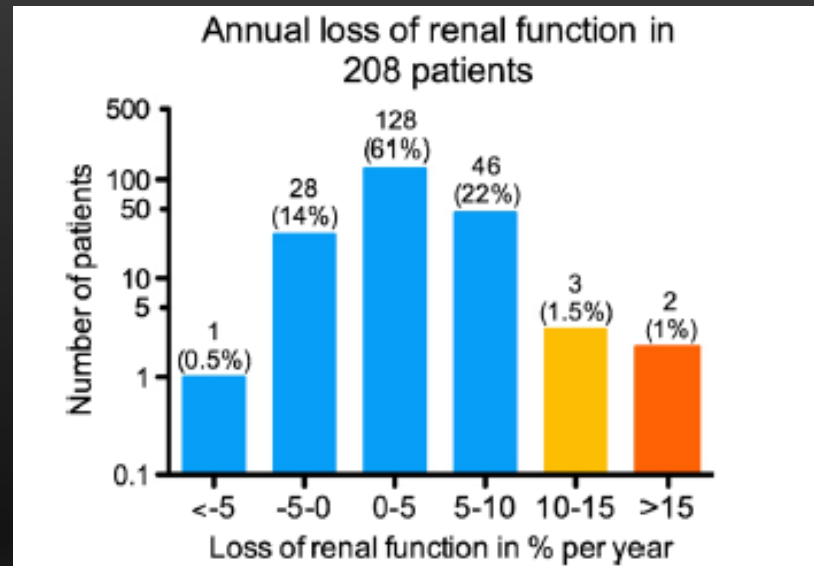


Υπολογίζεται η απορροφούμενη
δόση εξατομικευμένα σε κάθε
ασθενή?

Sjögreen Gleisner K, Variations in the practice of
molecular radiotherapy and implementation of
dosimetry: results from a European survey.
EJNMMI Phys. 2017

Δοσιμετρία

- ❑ Το όριο που έχει υιοθετηθεί από τα δεδομένα της εξωτερικής ακτινοβολίας δεν είναι αξιόπιστο για PRRT
- ❑ Η απορροφούμενη δόση στο μυελό σχετίζεται με ελάττωση των αιμοπεταλίων και επιβαρύνει κυρίως ασθενείς με σκελετικές μεταστάσεις
- ❑ Το όριο των 23 Gy θεωρείται ξεπερασμένο-Ασφαλές όριο έως και 40 Gy



Bergsma H et al Nephrotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016
Sundlöv A et al Individualised (177)Lu-DOTATATE treatment of neuroendocrine tumours based on kidney dosimetry. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017
Hagmarker et al JNM 2019

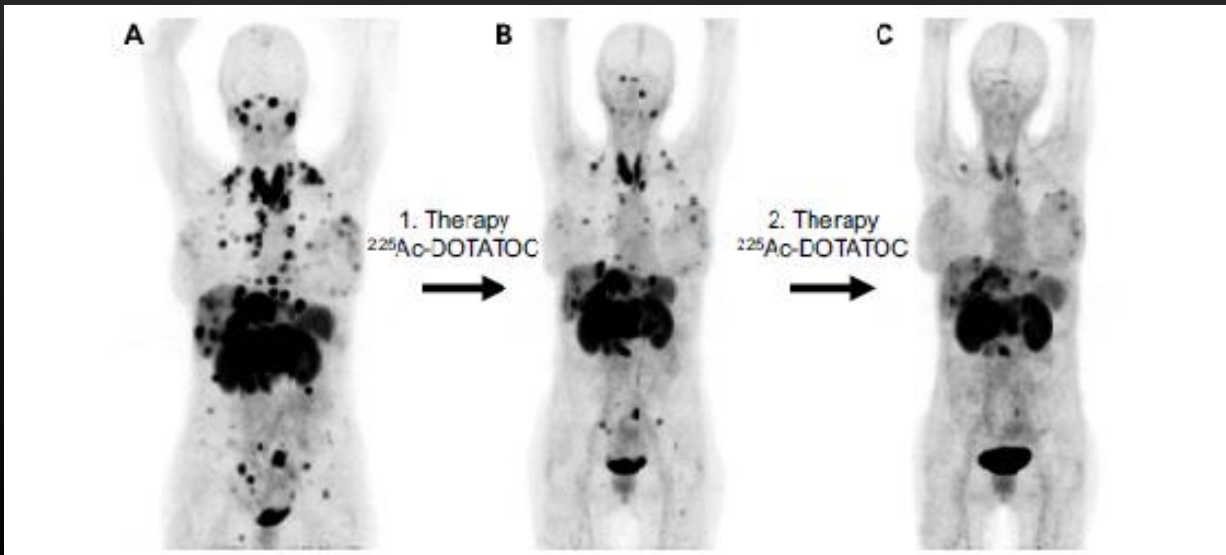
Άλφα ακτινοβολία

^{225}Ac -DOTATOC

Ενδοφλέβια αλλά και ενδαρτηριακή χορήγηση σε 13 ασθενείς με επιδείνωση έπειτα από PRRT ^{177}Lu ή ^{90}Y

2 χορηγήσεις / 9,7 MBq

Ο πρώτος τρίμηνος επανέλεγχος χωρίς άνεπιθύμητες ενέργειες και τοξικότητα με ποσοστό ανταπόκρισης 85% (PR,SD)



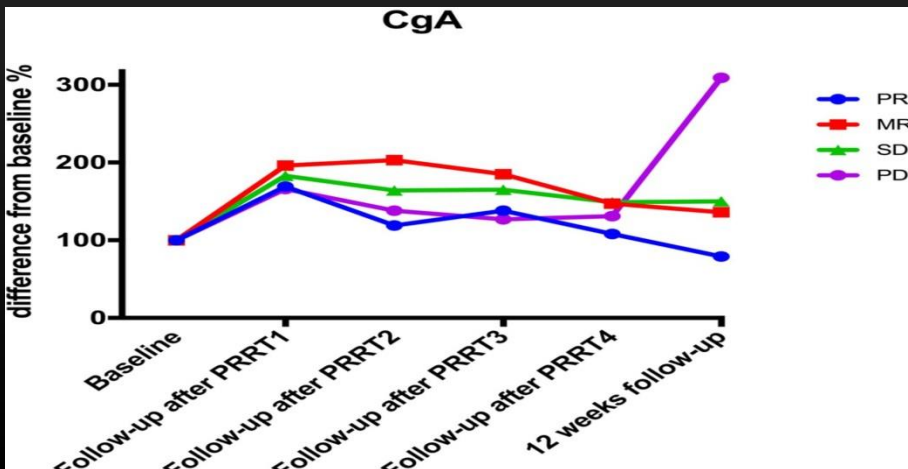
ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ

Έναρξη μελέτης NETTER 2 για G2 και G3 NETs

- Καλά αποτελέσματα PRRT ως neoadjuvant θεραπεία

Αύξηση CgA και ηπατικής βιοχημείας μετά PRRT σε ποσοστό ασθενών – 30% χωρίς απαραίτητα πρόοδο νόσου

- Καλά αποτελέσματα PRRT σε 2^η και 3^η σειρά θεραπειών διάσωσης – συνολικά έως και 10-11 χορηγήσεις 200 mCi



Επιδείνωση νόσου με απεικόνιση ^{68}Ga -PET/CT βεβαιώνεται μόνο με την ανάδειξη νέας εντόπισης

Thank You!

