



Κλινικό Φροντιστήριο Νευροενδοκρινών Νεοπλασμάτων - II
Συστηματική θεραπεία NET Ορθού

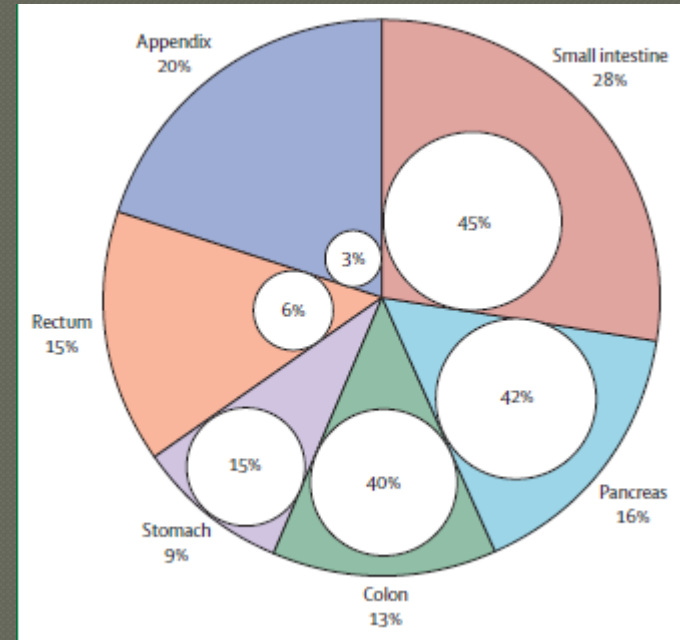
Αλέξανδρος Γεωργακόπουλος

Πυρηνικός Ιατρός

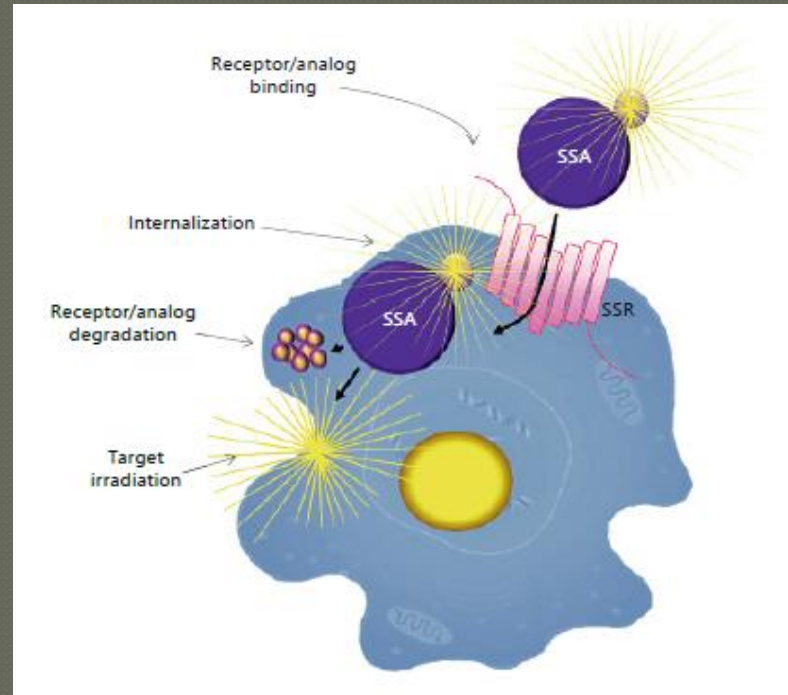
Επιμελητής Β΄, ΠΓΝ «Αττικόν», Β΄ Εργαστήριο Ακτινολογίας

R-NEN

- 2% των νεοπλασμάτων ορθού
- 5yS με τοπική νόσο 93%
- 15% GEP-NEN
- Απομακρυσμένες μεταστάσεις 6%
- ...αλλά 5yS 24%



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-NETs

Center (ref.)	Ligand	Patient, n	PFS	OS	
Multicenter	Valkema et al. 2006 [87]	[⁹⁰ Y-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotide	58	29	37
Multicenter	Bushnell 2010 [19]	[⁹⁰ Y-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotide	90	16	27
Copenhagen	Pfeifer 2011 [88]	[⁹⁰ Y-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotide	53	29	
Warsaw	Cwikla 2010 [89]	[⁹⁰ Y-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotate	58	17	22
Basel	Villard et al. 2012 [42]	[⁹⁰ Y-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotide	237	NA	47.5
Warsaw	Kunikowska et al. 2011 [84]	[⁹⁰ Y-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotate	25	NA	26.2
Rotterdam	Kwekkeboom et al. 2008 [25]	[¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotate	310	33	46
Milan	Bodei et al. 2011 [92]	[¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotate	42	NA	>36
Meldola	Sansovini et al. 2013 [77]	[¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotate ⁵	26	>30	>30
Meldola	Paganelli et al. 2014 [78]	[¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotate ⁵⁵	25	36	>60
Bonn	Ezziddin et al. 2014 [35]	[¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotate ⁵	68	34	53
Bonn	Sabet et al. 2015 [36]	[¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotate ⁵⁵	61	33	61
Melbourne	Kong et al. 2014 [50]	[¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotate	68	NA	>60
Melbourne	Kashyap et al. 2014 [51]	[¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotate*	40	48	55*
Bad Berka	Baum et al. 2016 [21]	[¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotide	43	30.3	34.7
Multicentre	Strosberg et al. 2017 [40]	[¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotide	101	>20	NA
Warsaw	Kunikowska et al. 2011 [84]	[⁹⁰ Y+ ¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotate	25	NA	>34.6
Basel	Villard et al. 2012 [42]	[⁹⁰ Y+ ¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotide	249	NA	66.1
Melbourne	Kong et al. 2016 [94]	[⁹⁰ Y+ ¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotate**	26	33	>35

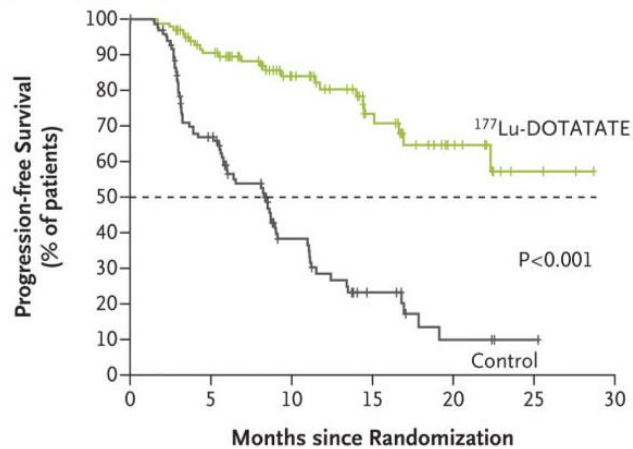
Netter 1 Phase 3 Trial

Midgut NETs

229 Pts

^{177}Lu -Dotatate+SSA (30mg) v SSA (60 mg)

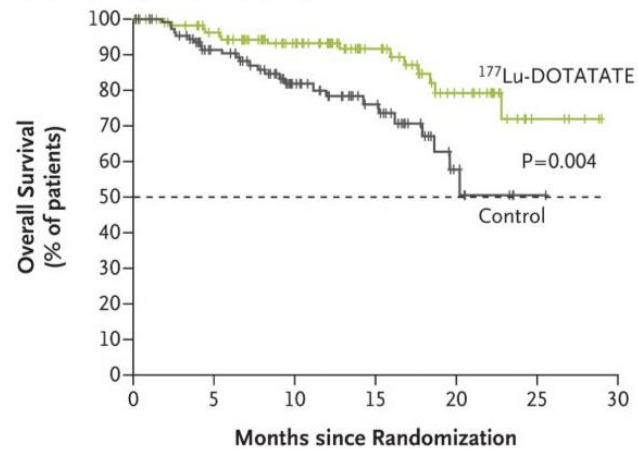
A Progression-free Survival



No. at Risk

^{177}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}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

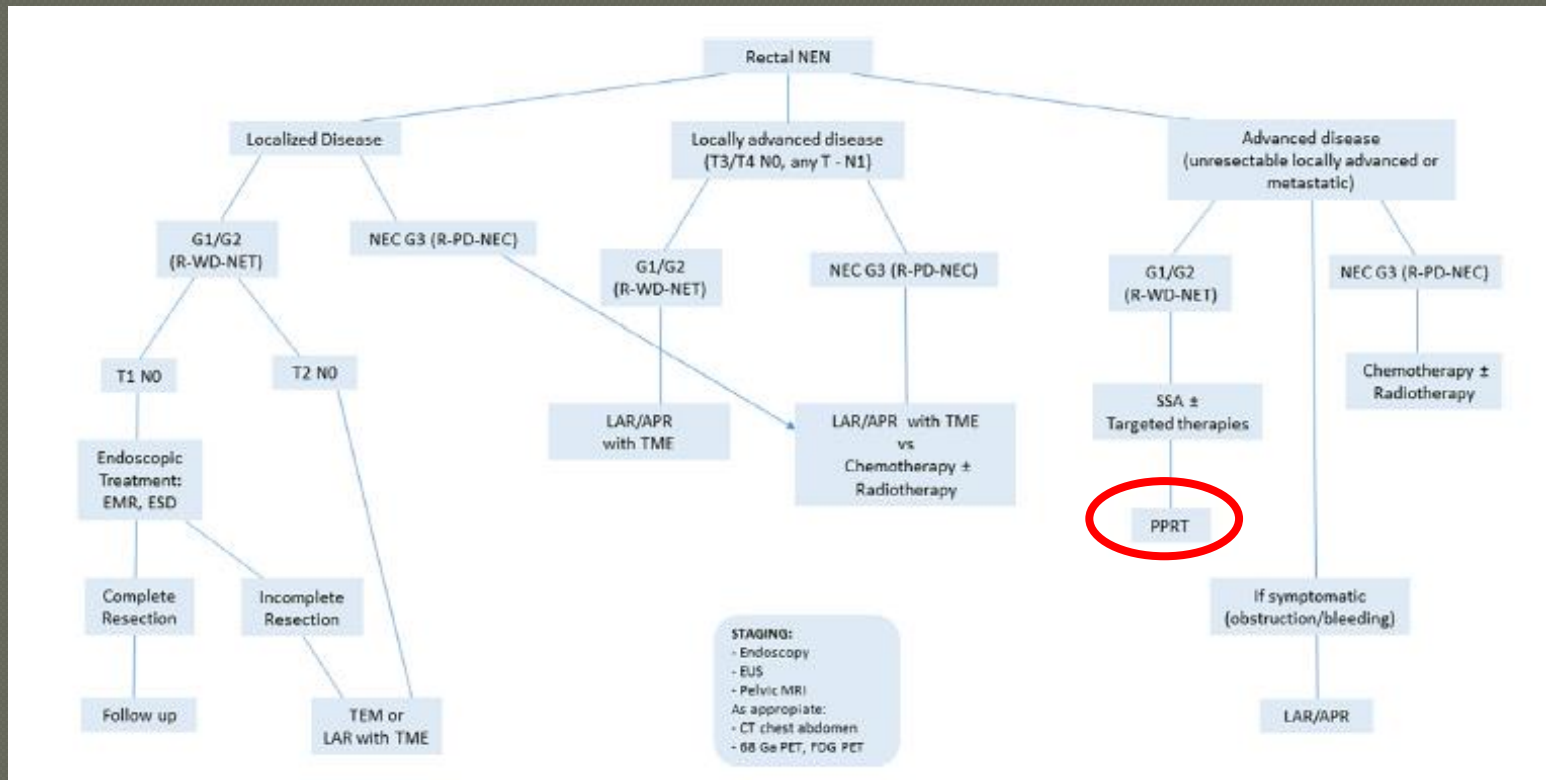
☐ 79% Reduction in the risk of disease progression

PRRT R-NEN 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

R-NEN

Algorithm for clinical management





Prospective observational study of ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate therapy in 200 patients with advanced metastasized neuroendocrine tumours (NETs): feasibility and impact of a dosimetry-guided study protocol on outcome and toxicity

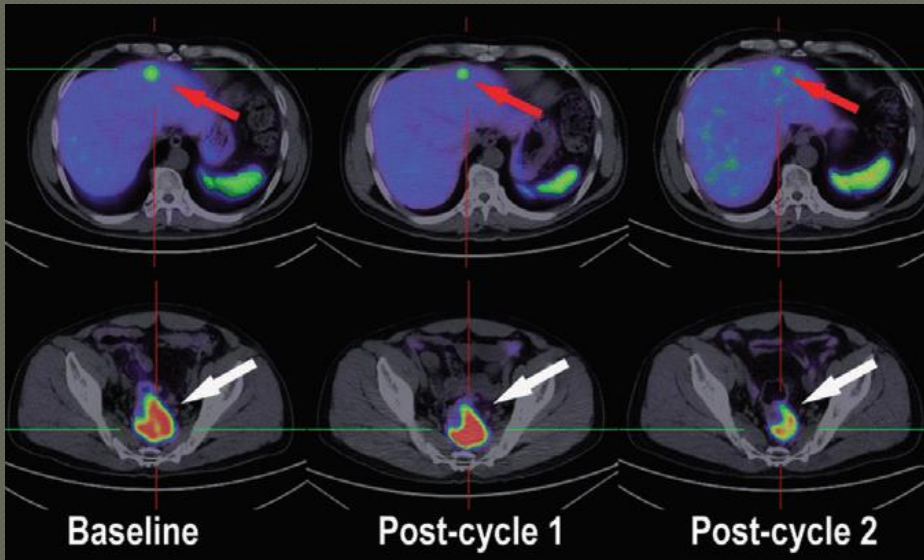
Ulrike Garske-Römlin^{1,2} · Matthias Sandström³ · Katarzyna Friks Baron⁴ · Lars Lundin² · Per Hellman² · Staffan Welin⁴ · Silfa Johansson⁴ · Tanweer Khan⁴ · Hans Lundqvist⁴ · Barbro Eriksson⁴ · Anders Sundin² · Dan Granberg⁴

Best Response
RECIST 1.1

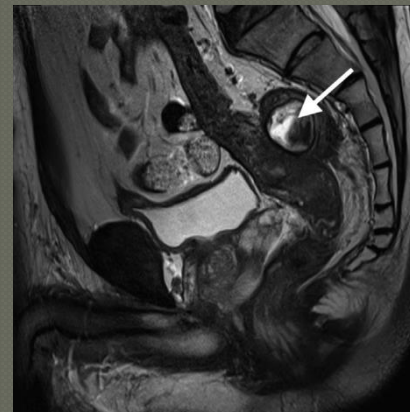
Tumour type	Number (%)	Best response, <i>N</i> (%)				
		Complete response	Partial response	Stable disease	Progressive disease	Not available
Total	200 (100)	1 (0.5)	47 (23.5)	135 (67.5)	7 (3.5)	10 (5)
SI-NET	108 (54)	0 (0)	13 (12)	85 (78.7)	2 (1.9)	8 (7.4)
Pancreatic and duodenal NET						
Total	49 (24.5)	1 (2)	21 (42.9)	24 (49)	2 (4.1)	1 (2)
Functioning	20 (10)	1 (5)	8 (40)	11 (55)	0 (0)	0 (0)
Nonfunctioning	29 (14.5)	0 (0)	13 (44.8)	13 (44.8)	2 (6.9)	1 (3.4)
Rectal NET	11 (5.5)	0 (0)	5 (45.5)	5 (45.5)	1 (9.1)	0 (0)
Unknown origin	8 (4)	0 (0)	3 (37.5)	4 (50)	1 (12.5)	0 (0)
Lung carcinoid	6 (3)	0 (0)	1 (16.7)	5 (83.3)	0 (0)	0 (0)
Gastric NET	5 (2.5)	0 (0)	1 (20)	2 (40)	1 (20)	1 (20)
Neuroendocrine carcinoma	5 (2.5)	0 (0)	2 (40)	3 (60)	0 (0)	0 (0)
Neural crest tumours ^a	5 (2.5)	0 (0)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	0 (0)
Other	3 (1.5)	0 (0)	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0)	0 (0)

R-NENY-90 Dota- Octretate PRRT Case Report

R-NEN Ki-67 3-4%
⁶⁸Ga Dotatate PET/CT



MRI baseline



MRI post treatment



Highly favourable outcomes with peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) for metastatic rectal neuro-endocrine neoplasia (NEN)

Grace Kong^{1,2} · Simona Grodzinsky-Glasberg³ · Michael S. Hofman^{1,2} · Tim Akhurst^{1,2} · Anichay Malinowitz⁴ · Ofra Maimon⁴ · Yedaphat Krausz³ · Jeremy Godfrey³ · Michael Michael^{2b} · David J. Gross³ · Rodney J. Hicks^{1,2,7}

Received: 31 July 2018 / Accepted: 11 October 2018

© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

27 ασθενείς με R NEN

- 19 Grade 2
- 3 Grade 3
- 1 Grade 1
- 4 απροσδιόριστο

21 ¹⁷⁷Lu-Dotatate PRRT

6 ⁹⁰Y-Dotatate PRRT (μόνο ή συνδυασμό με ¹⁷⁷Lu-Dotatate)

14 Radiosensitising ΧΜΘ (5FU ή Capicetabine)

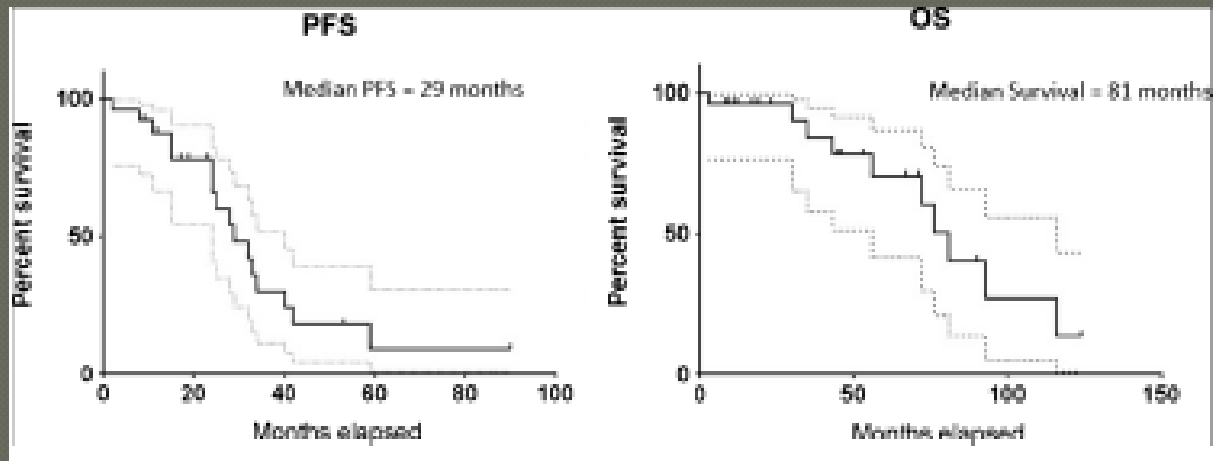
Response		ALL (N=27)	Percentage %
Symptoms	Partial	16	59
	Stable	2	7
	Worse	1	4
	Complete	6	22
	NA (no baseline symptoms)	2	7
CgA	Normal baseline level	13	59
	< 25% reduction	4	18
	25-50% reduction	2	9
	>50% reduction	3	14
	NA (none performed)	5	
SSTR scan	Partial	26	96
	Stable	0	
	Worse	1	4
	Complete	0	
CT	Partial	19	70
	Stable	3	11
	Minor response	4	15
	Complete	0	0
	Progression	1	4

	PFS	OS
Radio sensitising XMO	32	76
Χωρίς	25 (p<0,09)	56 (P<0,8)

Τοξικότητα

3 ασθενείς με λεμφοπενία Grade 3 (3 μήνες μετά το PRRT) χωρίς κλινικές εκδηλώσεις

R-NEN PRRT v everolimus



RADIANT-2 trial No RECIST Response

	Everolimus + octreotide LAR	Placebo + octreotide LAR
<i>n</i> of patients	19	20
Disease progression or death, <i>n</i> (%)	7 (37)	15 (75)
Progression-free survival, median mos (95% CI)	29.9 (5.6-not reached)	6.6 (3.0–13.0)
Hazard ratio (95% CI): 0.34 (0.13–0.89); <i>p</i> = .011. Abbreviations: CI, confidence interval; LAR, long-acting repeatable.		

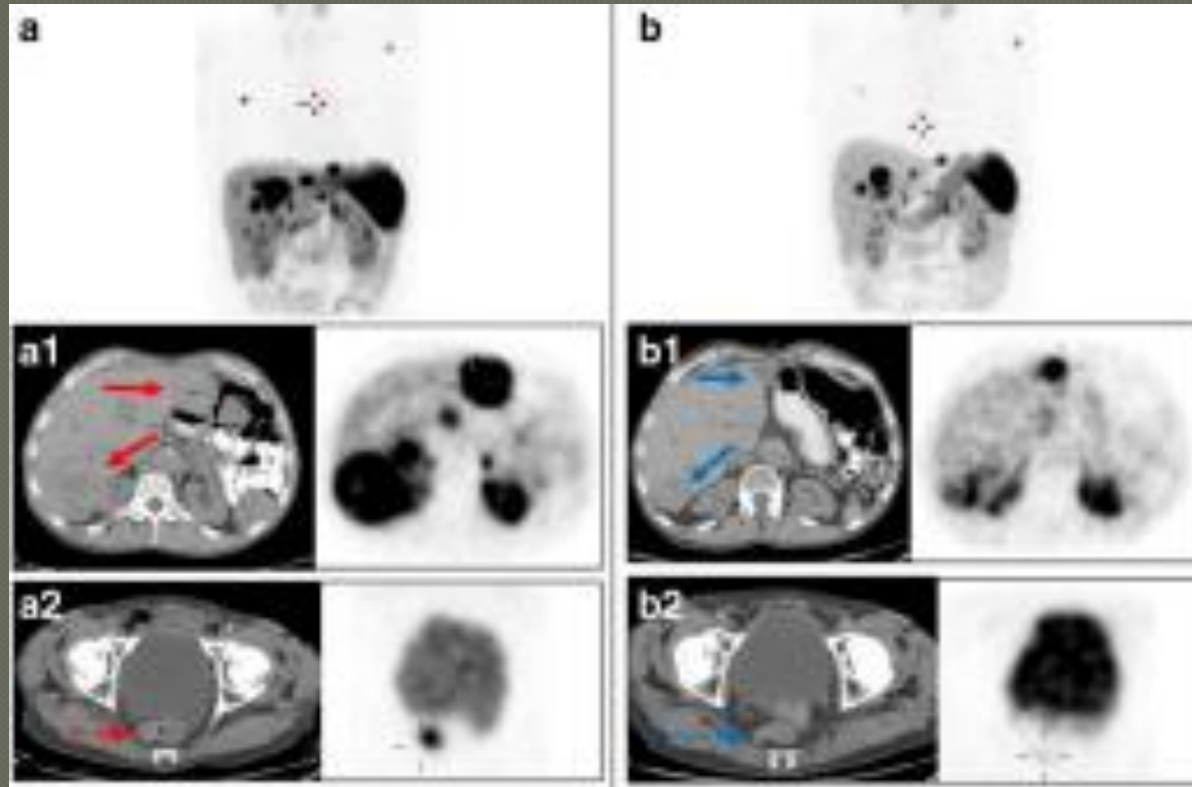
Kong G et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018;doi 10.1007/s00259-018-4196-8
Castellano D et al. Oncologist 2013;18(1); 46-53

R-NEN PRRT

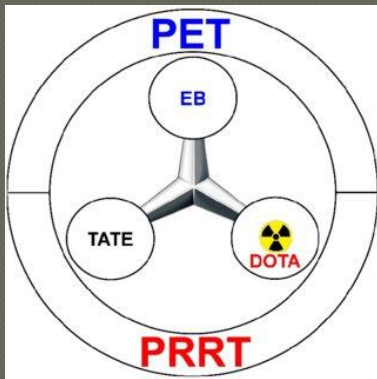
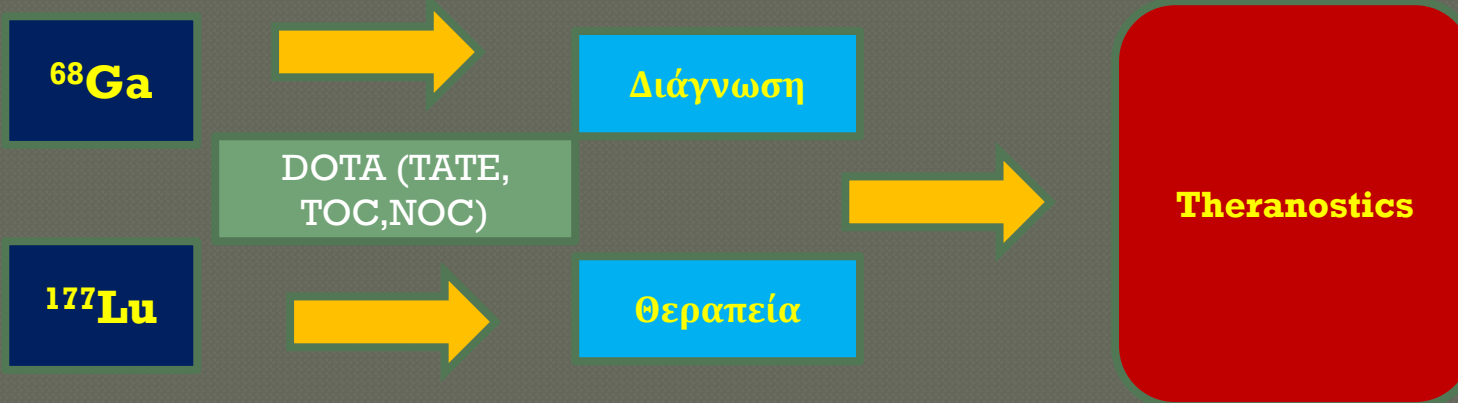
R-NEN Grade 2
Ki 67: 10%

Baseline

3 months post PRRT



R-NEN Theranostics



SPECT απεικόνιση

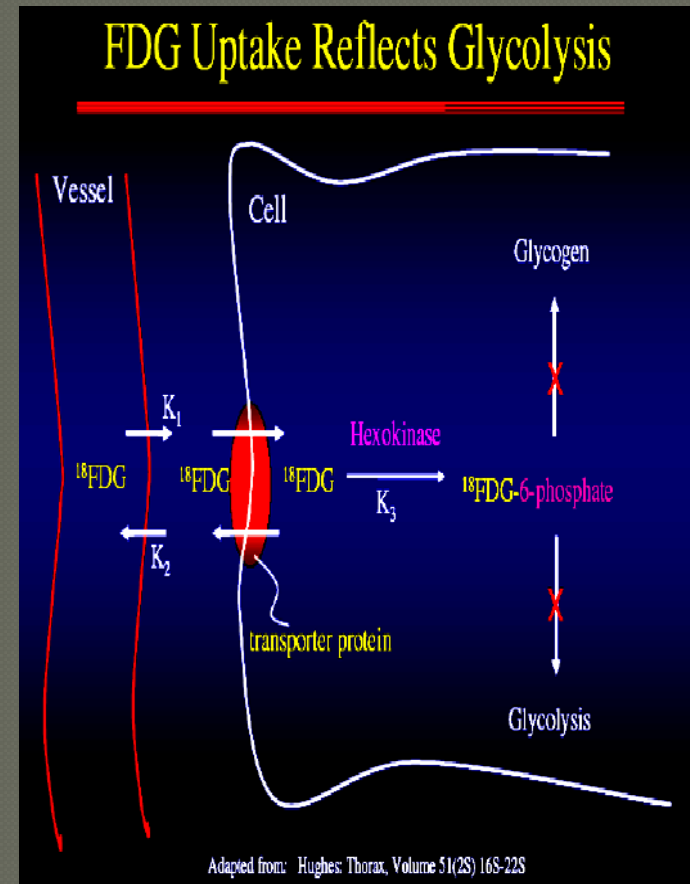
- ✓ ^{111}In -DTPA-octreotide
- ✓ Tc-99m Tektrodyde



Μεταβολισμός γλυκόζης

^{18}F -FDG PET/CT

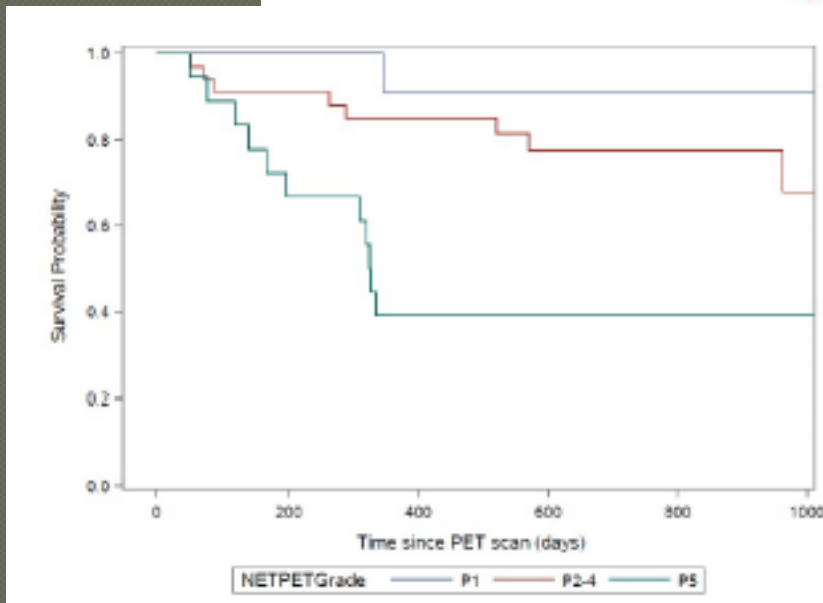
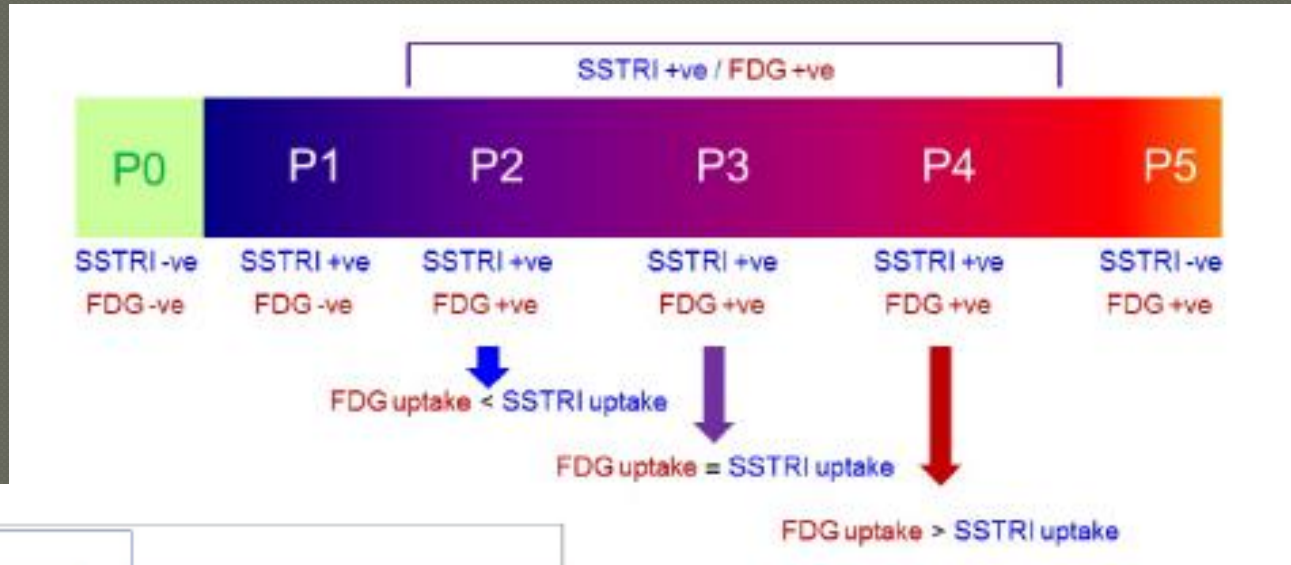
- ❑ ^{18}F -FDG \uparrow χαμηλής διαφοροποίησης NETs με επιθετική βιολογική συμπεριφορά
- ❑ Δείκτης κακής πρόγνωσης
- ❑ Μη ανταπόκριση PRRT



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
- Αλλαγή θεραπευτικής διαχείρισης 33% και 50% πριν από χειρουργείο

SSTRI V FDG

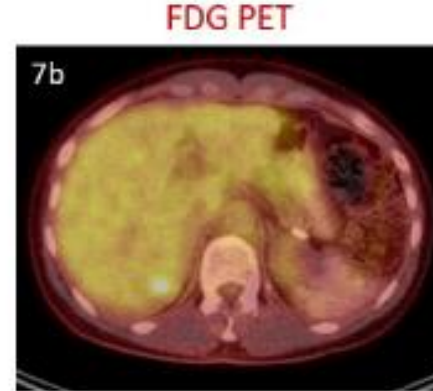


Chan D et al. Theranostics 2017;7:1149-58

SSTRI V FDG

Ki-67:1%

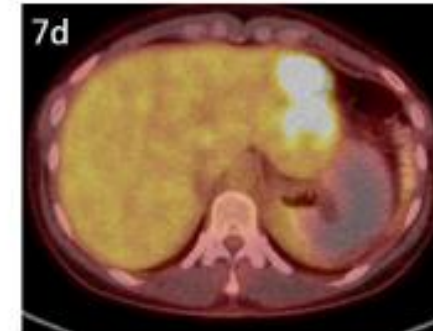
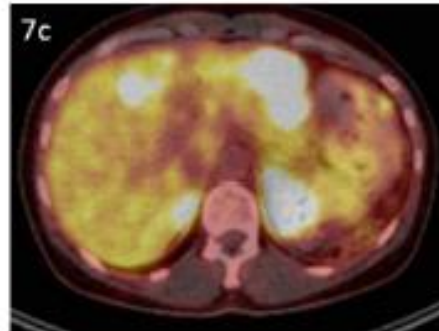
20 months
post diagnosis



G1 NET

Ki-67:30%

40 months
post diagnosis



G3 NET

Συμπεράσματα

- Τα μέχρι τώρα αποτελέσματα δείχνουν υψηλή αποτελεσματικότητα και μορφολογική ανταπόκριση PRRT σε ασθενείς με μεταστατικό NEN ορθού μετά από προηγούμενες θεραπείες
- PRRT καλά ανεκτή με ελάχιστη τοξικότητα και ενθαρρυντικά αποτελέσματα σχετικά με PFS, OS.

Για το μέλλον

- ❑ Προοπτικές πολυκεντρικές μελέτες με μεγαλύτερα δείγματα ασθενών με PRRT σε R-NEN
- ❑ Bulky disease: Αποτελεσματικότητα PRRT ^{90}Y -Dotatate σε συνδυασμό με ^{177}Lu -Dotatate
- ❑ Αποτελεσματικότητα PRRT + Radiosensitising ΧΜΘ
- ❑ Αξιολόγηση της Ποιότητας Ζωής των ασθενών R-NEN που έλαβαν PRRT με επικαιροποιημένα ερωτηματολόγια

Καλό καλοκαίρι!

