

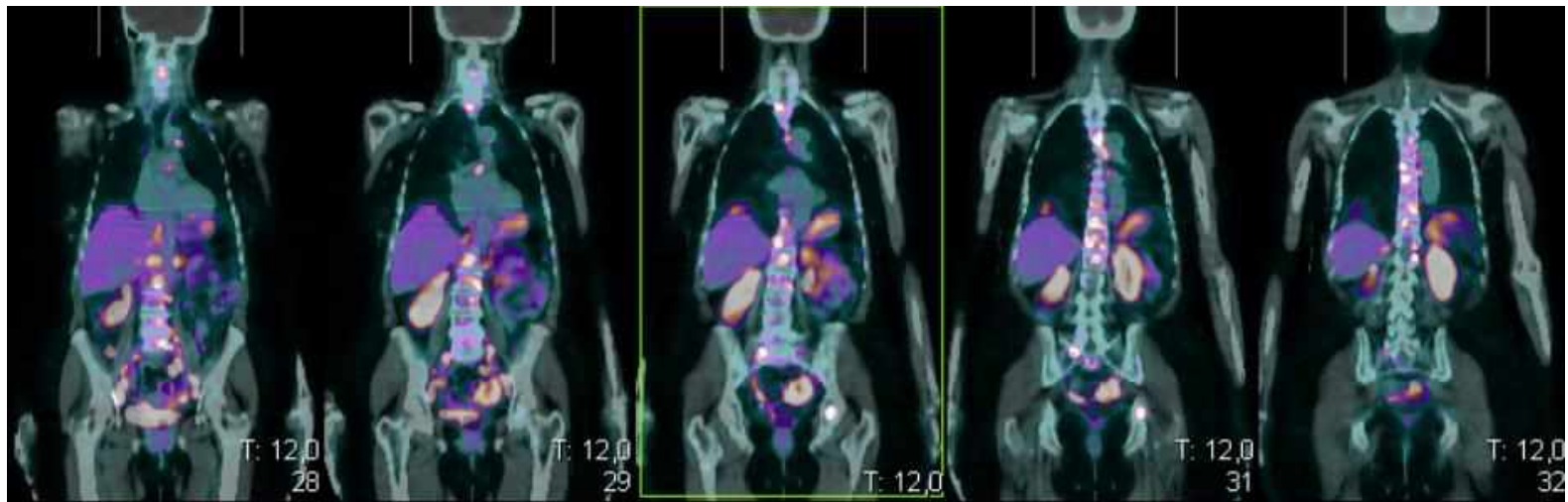
FoRiSIE Winter School in Clinical Endocrinology

8-11 gennaio 2020 - Roma



Indicazione alla terapia radiorecettoriale - PRRT

Un caso di NET ovarico metastatico (...oppure no?)



Specializzando: Andrea Dotto

Tutor: Manuela Albertelli



Endocrinologia, Università degli Studi di Genova

IRCCS, Ospedale Policlinico San Martino

Primo approccio



R.R.

Donna di 66 anni

Giungeva **in PS** lamentando diarrea (3-5 scariche/die) non muco-emorragica, ipertensione arteriosa e flushing.

Anamnesi muta salvo nodulo tiroideo destro noto da circa 30 anni.

Nessuna terapia in atto.

Esame obiettivo, ricerca SOF, Ab anti trasglutaminasi e colonscopia, risultati negativi.



**Dimessa con
terapia sintomatica**

Nuovo accesso sei mesi dopo per dolore toracico.

Dopo esclusione di eventi cardiaci acuti, eseguiva ecocardio con evidenza di severa insufficienza tricuspidalica.

Agli **esami ematochimici** 5-HIAA 6 vv > upper limit, CgA 415.6 U/L.

La sindrome da carcinoide

1. Può presentarsi nel paziente con NET primitivo localmente avanzato (stadio 2-3)
2. E' causata dalla ipersecrezione di adrenalina e noradrenalina da parte della neoplasia
3. Rappresenta la manifestazione più frequente di insorgenza dei NET gastroenteropancreatici
4. Può avere interessamento cardiaco con fibrosi delle camere destre del cuore

Sindrome da carcinoide

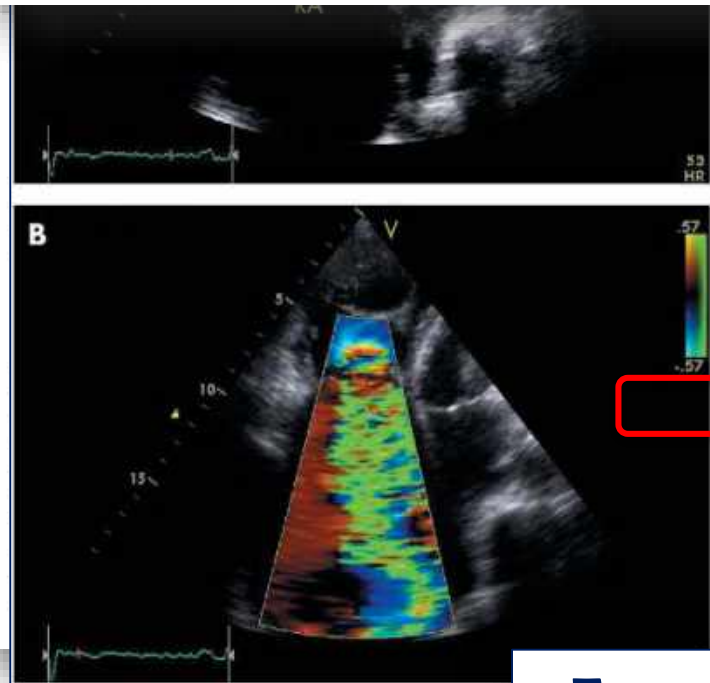
Cardiopatia da carcinoide

Televoter
Slide esplicativa

Am J Cardiol 2008;101:378-381

Analysis of 150 Patients With Carcinoid Syndrome Seen in a Single Year at One Institution in the First Decade of the Twenty-First Century

Sanjeev Bhattacharyya, MB, ChB^{a,*}, Christos Toumpanakis, MD^b, Martyn Evan Caplin, MD^b, and Joseph Davar, PhD^a



Fattori associati alla progressione della cardiopatia:

- livelli di serotonina
- esposizione totale alla serotonina

tipica (5%)

	Severe
	3 (10%)
	7 (23%)
	4 (13%)

37% CHD senza nessun segno clinico

27% CHD moderata/severa senza nessun segno clinico

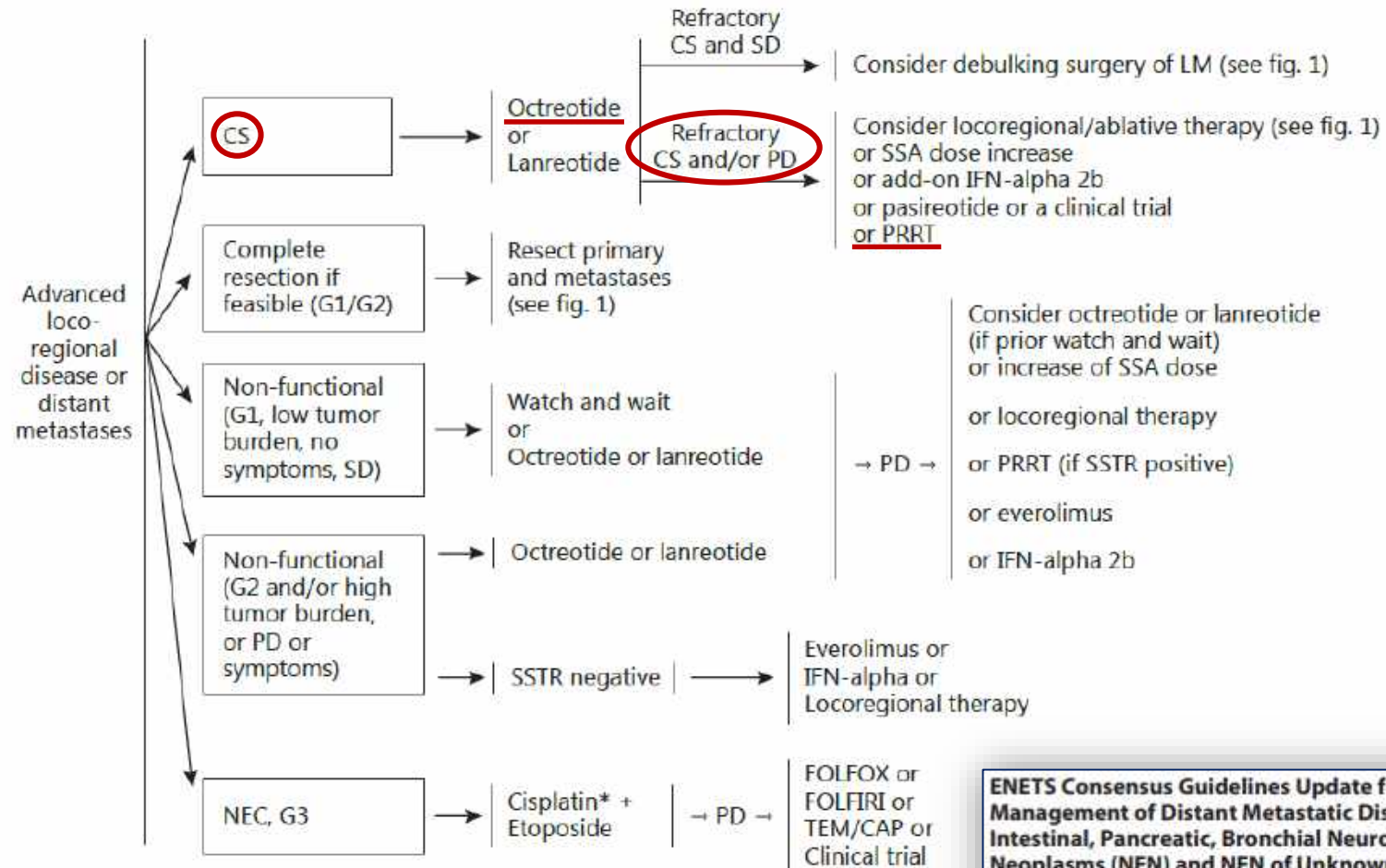
Fox DJ et al. Heart. 2004 October; 90(10): 1224-1228.
Moller JE N Engl J Med 2005;353:1005-15
Zuetahorst Cancer. 2003 Apr 1;97(7):1609-15
pin Endocrinol Diabetes Obes. 2018; 25(1):22-35

Ecocardio di screening!

CHD, carcinoid heart disease

Work-up diagnostico

Flow chart NET con Sdr da carcinoide



ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site

M. Pavel¹, D. O'Toole², F. Costa³, J. Capdevila⁴, D. Gross⁵, R. Kianmanesh⁶, E. Krenning⁷, U. Knigge⁸, R. Salazar⁹, U.-F. Pape¹⁰, H. Öberg¹¹, all other Vienna Consensus Conference participants

DI

1) TUMORE NEUROENDOCRINO BEN DIFFERENZIATO DI BASSO GRADO

2) LOCALIZZAZIONE OMENTALE DI TUMORE NEUROENDOCRINO BEN DIFFERENZIATO.

La PRRT

Peptide Receptor Radionuclide Therapy

Televoter
Quiz n°2

1. Rappresenta la terapia di prima linea per i NET gastroenteropancreatici
2. Può essere indicata per qualsiasi neoplasia neuroendocrina
3. Richiede un'adeguata espressione dei recettori della somatostatina per poter essere effettuata
4. Consiste nella somministrazione di analogo della somatostatina marcato con $^{68}\text{Gallio}$ radioattivo

La PRRT

NETTER-1

Primo e, ad ora, unico studio randomizzato caso-controllo sulla PRRT

→ "The use of high-administered activities" • Significant sites of active disease
229 pazienti con sbNET in PD in tp con SSA randomizzati 1:1

Lunga e relativamente tollerabile
entrato progressivamente



Octreotide LAR standard dose +
¹⁷⁷Lu-Dotatate

Octreotide LAR 60 mg/4 sett

- Sufficient tumour uptake on the diagnostic somatostatin receptor scintigraphy
- Sufficient bone marrow reserves (grades 1–2 haemolysis usually accepted)
- Creatinine clearance >50 mL/min
- Karnofsky Performance Status >50
- Expected survival >3 months
- Signed informed consent

Peptide receptor radionuclide therapy: acute and subacute toxicity

- Nausea after 25% of administrations^a
- Vomiting after 10% of administrations^a
- (Abdominal) pain after 10% of administrations
- Temporary mild / G1 hair loss in 60% of patients at [177Lu-DOTA⁰, Tyr³] octreotate
- Grade 3/4 haematological toxicity in <15% of patients
- Hormonal crises in <1% of patients

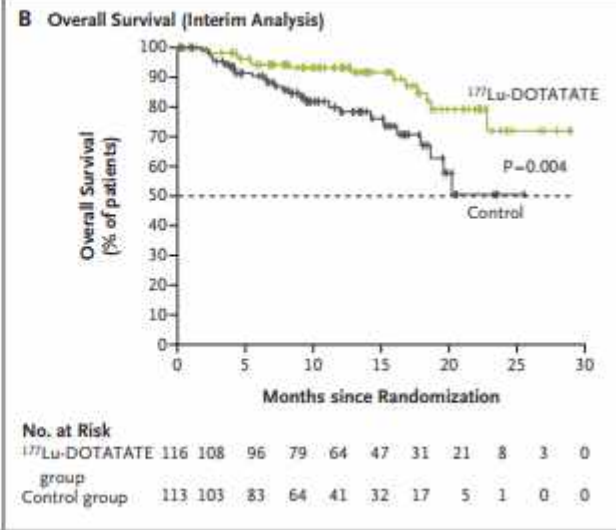
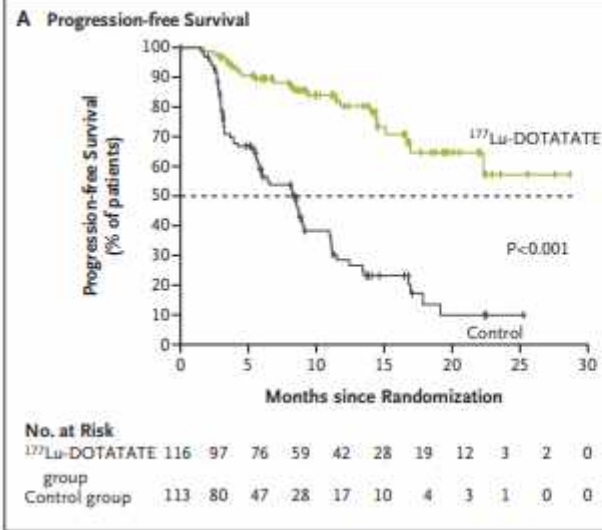
^a May be reduced by appropriate pre-medication.

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors

J. Strosberg, G. El-Haddad, E. Wolin, A. Hendifar, J. Yao, B. Chasen, E. Mittra, P.L. Kunz, M.H. Kulke, H. Jacene, D. Bushnell, T.M. O'Dorisio, R.P. Baum, H.R. Kulkarni, M. Caplin, R. Lebtahi, T. Hobday, E. Delpassand, E. Van Cutsem, A. Benson, R. Srirajaskanthan, M. Pavel, J. Mora, J. Berlin, E. Grande, N. Reed, E. Seregni, K. Öberg, M. Lopera Sierra, P. Santoro, T. Thevenet, J.L. Erion, P. Ruzsniowski, D. Kwekkeboom, and E. Krenning, for the NETTER-1 Trial Investigators*



La PRRT

Peptide Receptor Radionuclide Therapy

Funzioni:

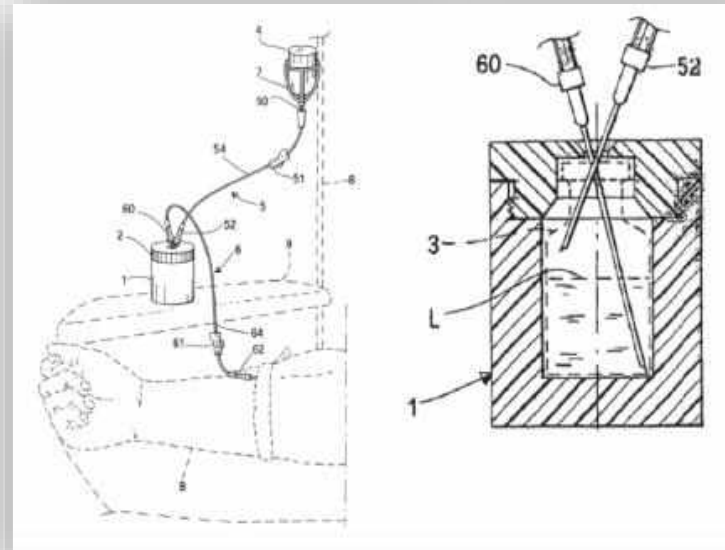
- Citoriduttiva/antiproliferativa
- Controllo della sindrome da carcinoide refrattaria

Possibile **pseudo progressione** iniziale di aumento dimensionale della lesione da lisi necrotica.

Effetto di shrinkage estremamente variabile nel tempo. La cadenza del FU classico a 3 mesi dall'ultima seduta.

Ogni trattamento consiste, solitamente, di **4 cicli** da 200 mCi ciascuno, somministrati **con cadenza bimestrale**.

Possibile **esacerbazione della sindrome da carcinoide** (lisi e liberazione peptidi vasoattivi) nell'1% dei casi.



The level of the solution can be adjusted by the patient. Always use levelers when handling the unit.

La PRRT

In R.R.



Somministrati alla paziente 701 mCi di ¹⁷⁷Lu-Dotatate (4 cicli)

Partial Response a fine del trattamento.

Sulla metà laterale sn del mesentere, al davanti dei vasi iliaci comuni, si evidenzia una formazione espansiva intensamente iperemica di 28x32x47mm di diam. max (con una microcalcificazione)
riduzione dimensionale delle formazioni nodulari peritoneali e retroperitoneali presenti sia in addome che in pelvi, di dimensioni variabili da pochi millimetri ad un diametro max di 25 mm in sede mesenterica.

Ristadiatione a 3 mesi dall'ultima seduta

SD per quasi 6 anni

A inizio 2019 nuovo peggioramento della sdr da carcinoide con rialzo di 5-HIAA e CgA

→ Passata a Lanreotide 120 mg/21 giorni con beneficio

Pochi mesi dopo nuova evidenza di PD radiologica

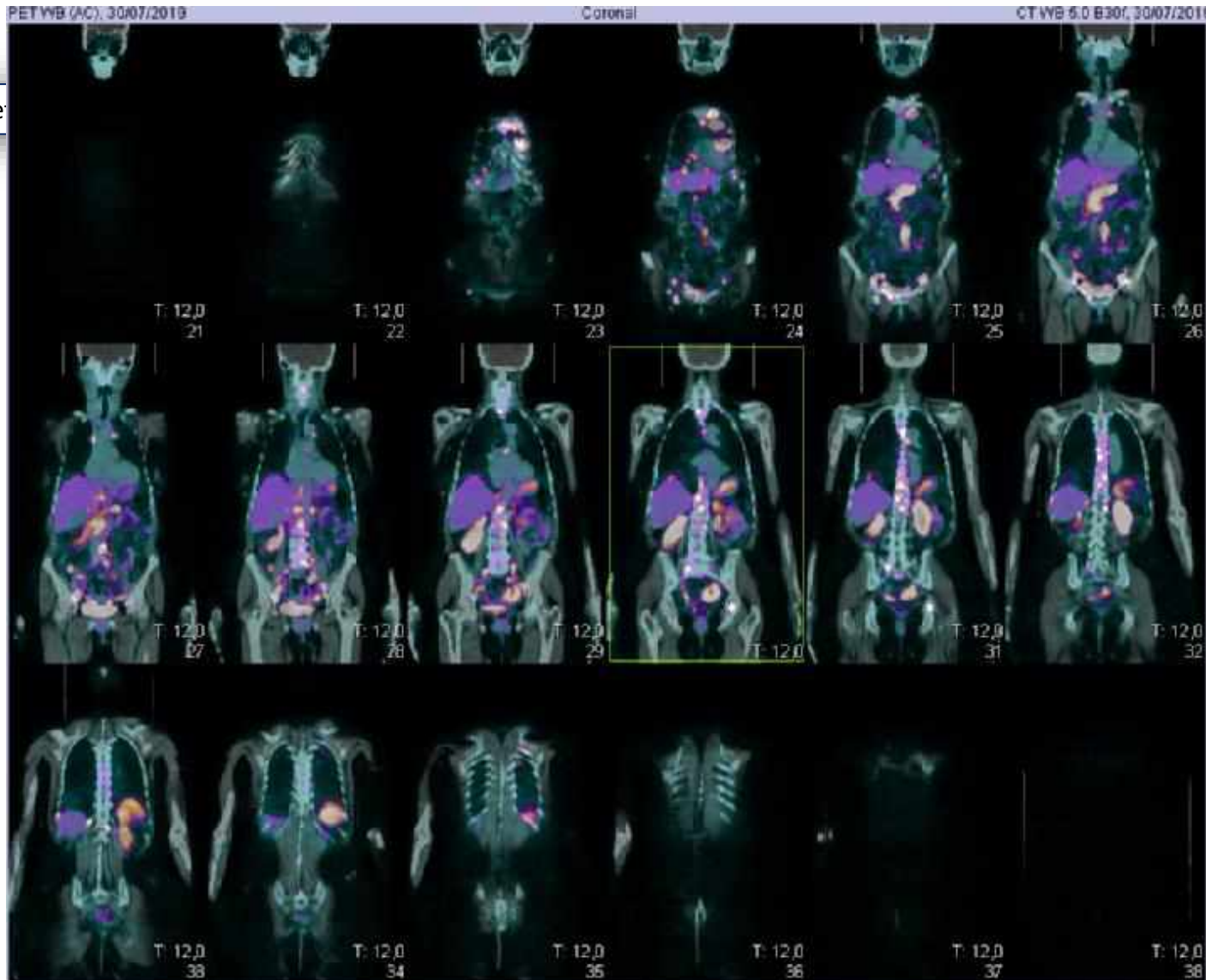
→ Quali possibilità?

Valutazione 2^a linea di terapia

Eventuale ripetizione trattamento con PRRT



Possibile ripe



aging 2015

La PET con ^{68}Ga -DOTA-TATE

1. Può essere usata nel follow-up al posto della TC
2. Presenta livelli di SUV elevati in maniera direttamente proporzionale al Grade (G) della neoplasia
3. È alternativa alla PET con ^{18}F FDG
4. Nessuna delle precedenti

Take Home Messages



Il 20% dei pz con sindrome da carcinoide ha cardiopatia, spesso asintomatica

La PRRT può essere presa in considerazione in pz con

Fine sia antiproliferativo che per controllo della sindrome refrattaria

Effetto di shrinkage massimo osservabile estremamente variabile nel tempo.

Possibile esacerbazione della sindrome da carcinoide (lisi e liberazione peptidi vasoattivi) nell'1% dei casi

Considerare secondo trattamento con PRRT se il 1° è stato efficace e ben tollerato

GEP-NET G1-G2 ben differenziato

Sufficiente uptake lesionale

Funzioni renale ed emopoietica conservate



Grazie per l'attenzione!