

Terapia radiometabolica dei tumori neuroendocrini

E. Seregni, A. Coliva, M. Maccauro, E. Bombardieri

S.S. Terapia Medico-Nucleare ed Endocrinologia

S.C. Medicina Nucleare

Fondazione IRCCS Istituto Tumori Milano



"I NETs: a che punto siamo?"

Milano, 20 Giugno 2008

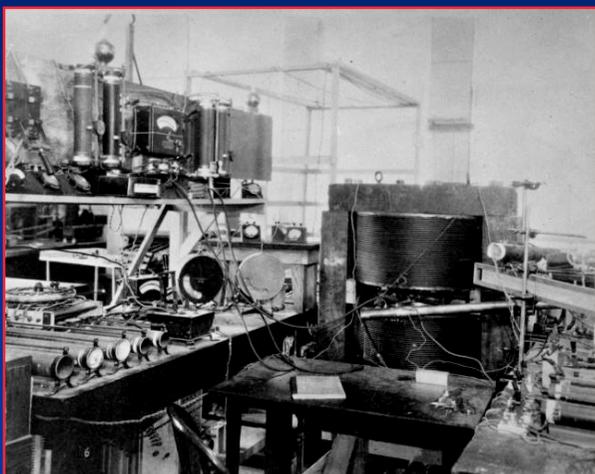
Terapia medico-nucleare: definizione

“Introduzione nell’organismo (radioterapia interna) per vie diverse di radiofarmaci (sorgenti non sigillate) dotati di particolari tropismi metabolici tali da convogliare dosi terapeutiche di radiazioni nel focolaio morboso risparmiando i tessuti sani circostanti”



Terapia mediconucleare: "gli inizi"

- 1939 *Joseph Hamilton* produzione di ^{130}I ($T_{1/2}$ 12 h) e ^{131}I ($T_{1/2}$ 8 g)
- 1946 *Saul Hertz* ^{130}I in pazienti ipertiroidi (JAMA, 131:81)
- 1946 *Earle Chapman* ^{130}I in pazienti ipertiroidi (JAMA, 131:86)

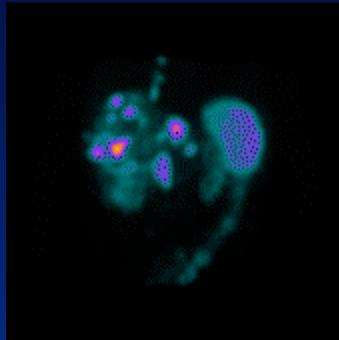


Il primo ciclotrone con energia superiore ad 1 MeV, Berkeley, 1931

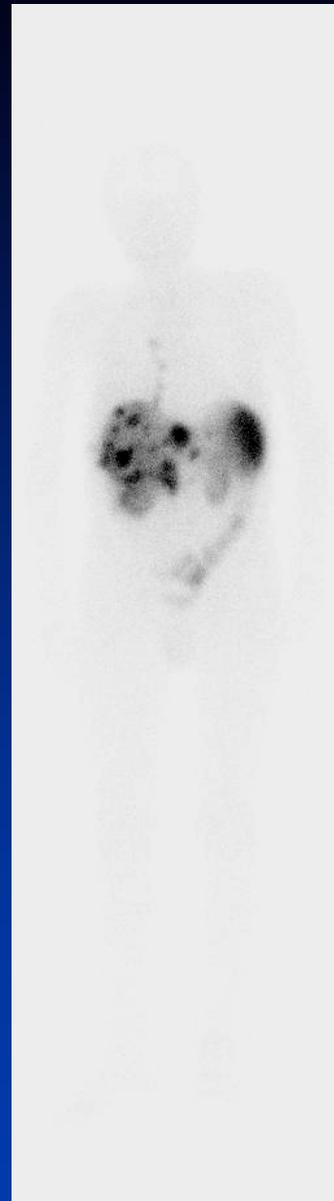


Joseph Hamilton mentre beve il radiosodio nel 1939

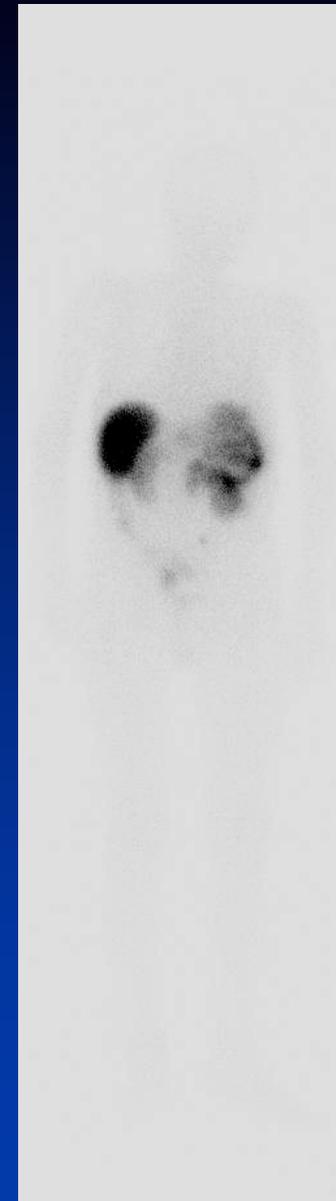
^{111}In -pentetreotide



Paziente portatore di neoplasia neuroendocrina ileale con localizzazioni epatiche e pleuriche



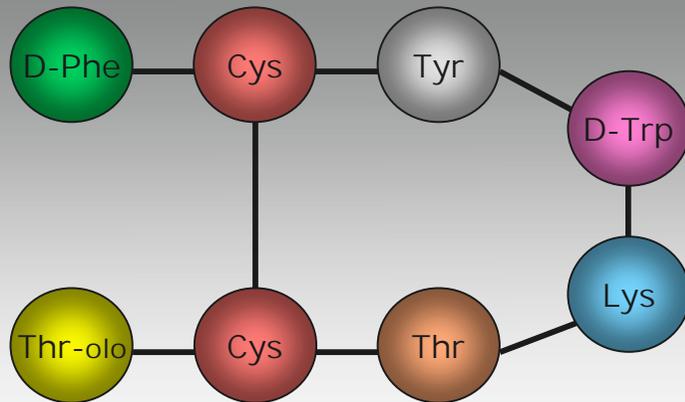
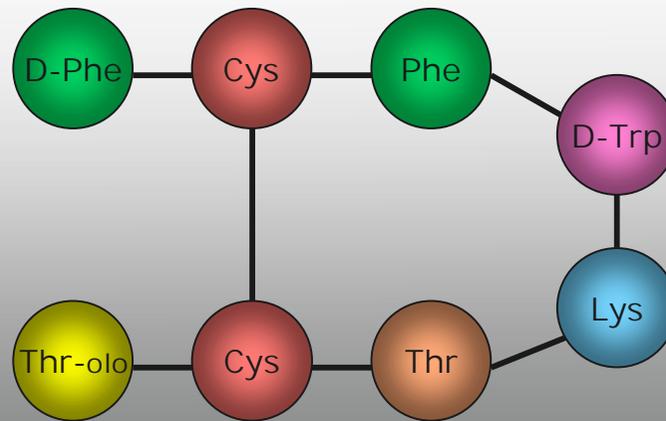
Anteriore 48h



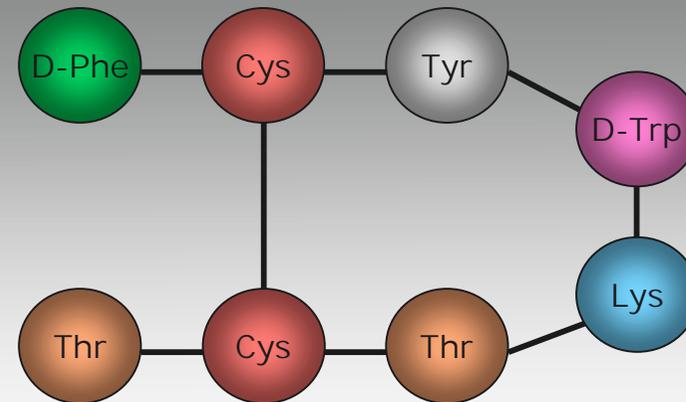
Posteriore 48h



Octreotide



Tyr3-octreotide (TOC)



Tyr3-octreotate (TATE)



group	1*	2											13	14	15	16	17	18
1*	Ia	IIa											IIIb	IVb	Vb	VIb	VIIb	VIIIb
1	Ia	IIa											IIIa	IVa	Va	VIa	VIIa	0
1	H																	He
2	Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
3	Na	Mg	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
			IIIa**	IVa	Va	VIa	VIIa	VIIIa	VIIIb	Ib	IIb		Al	Si	P	S	Cl	Ar
			IIIb***	IVb	Vb	VIb	VIIb	VIIIb										
4	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
5	Rb	Sr		Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd		Sn	Sb	Te	I	Xe
6	Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
7	Fr	Ra	Ac	****	****	****	****	****	****	****	****	****	****	****	****	****	****	****

6	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	
	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	
7	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103
	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr

39 **Y** 88.905
 [Kr] 4d¹5s²
 3 1.80

49 **In** 114.82
 [Kr] 4d¹⁰5s²5p¹
 3 1.66

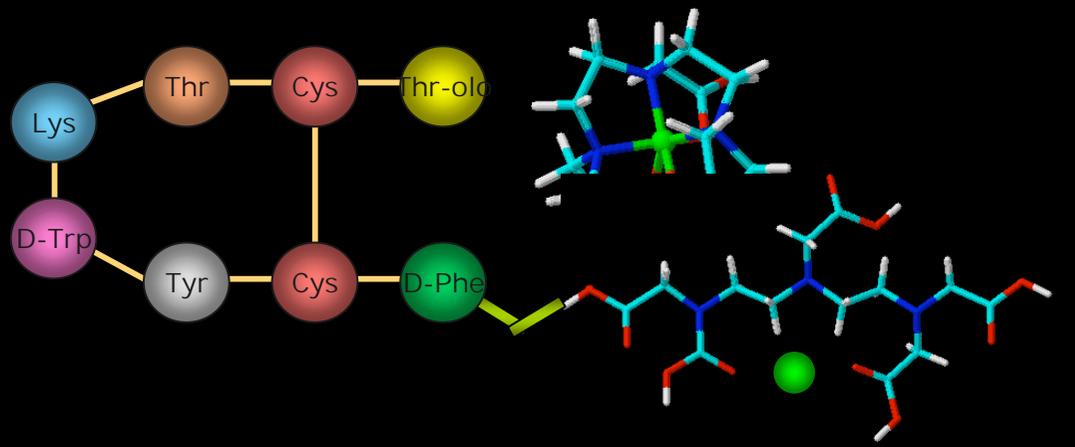
71 **Lu** 174.97
 [Xe] 4f¹⁴5d¹6s²
 2,3 1.75

⁹⁰Y Emettore β⁻
 E_{maxβ} = 2.27 MeV
 T_{1/2} = 2.7 d

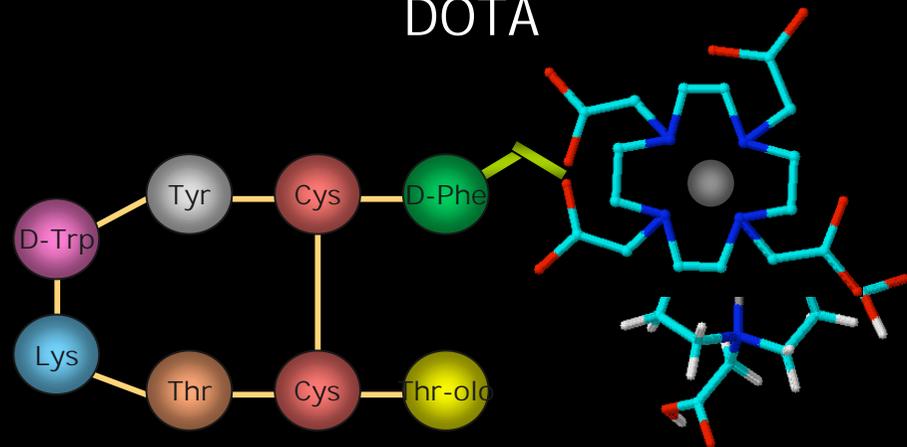
¹¹¹In Emettore γ
 E_γ = 245 keV-271 keV
 T_{1/2} = 2.8 d

¹⁷⁷Lu Emettore γ e β⁻
 E_{maxβ} = 0.49 MeV
 E_γ = 208 keV-113 keV
 T_{1/2} = 6.7 d

DTPA



DOTA



Radioterapia metabolica con ^{111}In -DTPA-octreotide

Esperienza Istituto Tumori Milano

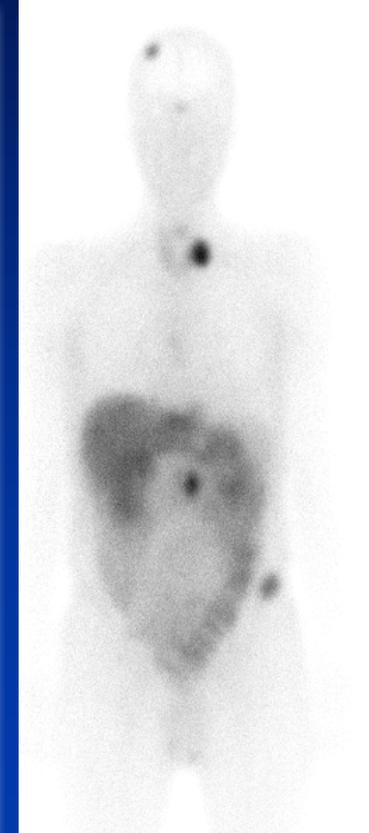
Paziente portatore di localizzazioni scheletriche ed epatiche da tumore neuro-endocrino del pancreas



basale



dopo 6 cicli

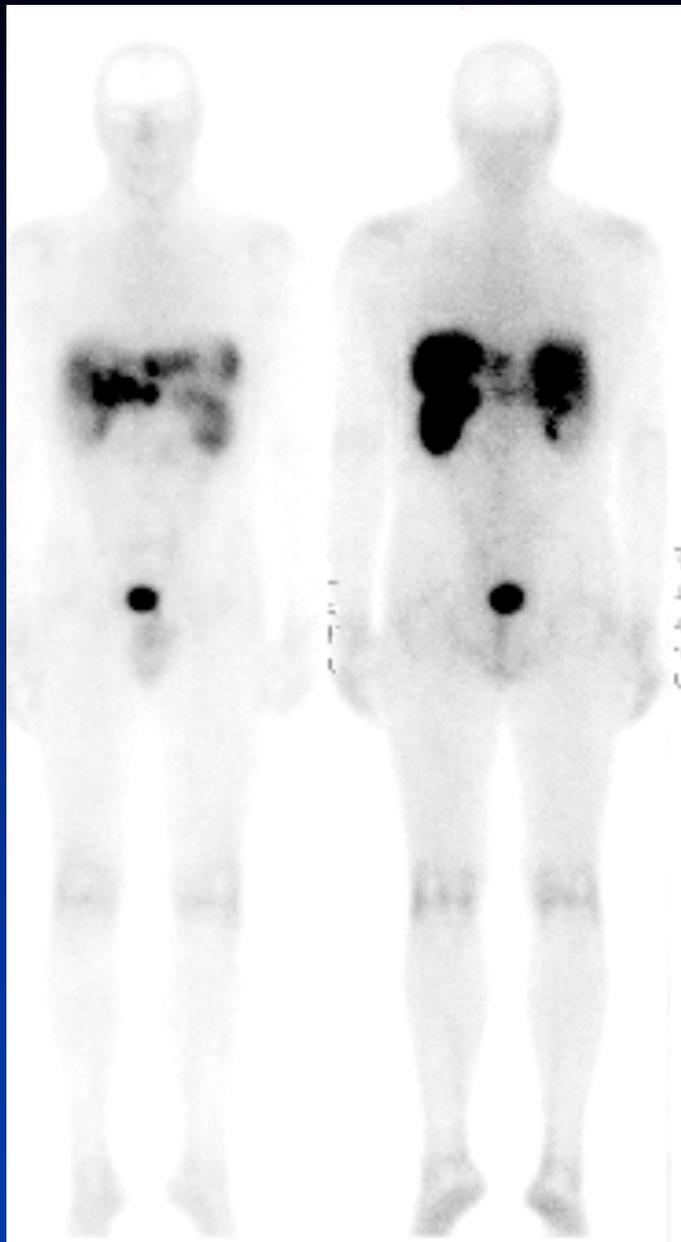


dopo 12 cicli

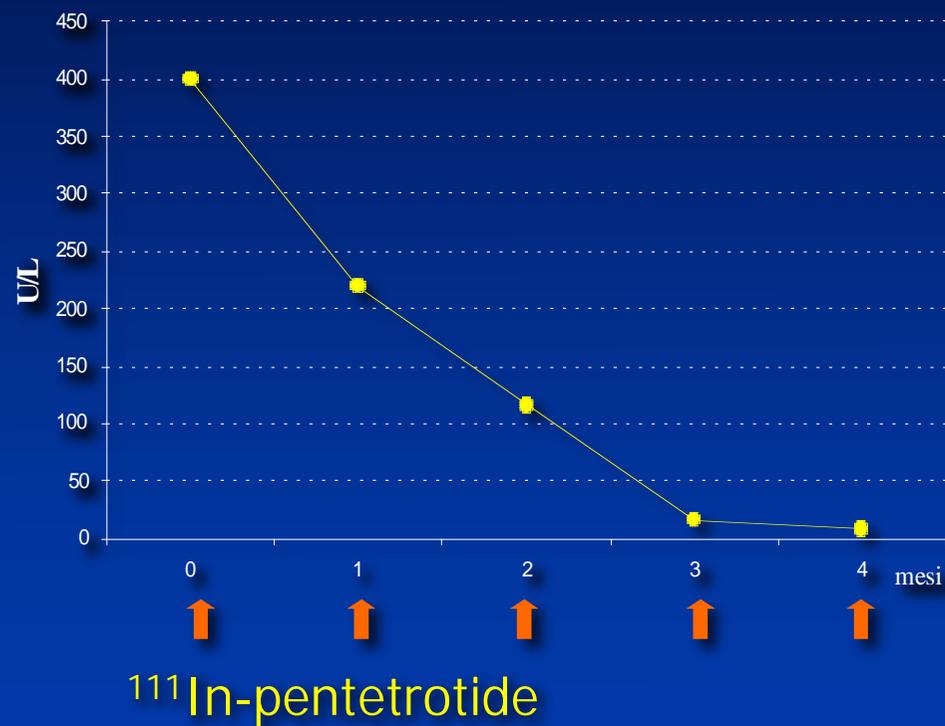


<i>ID</i>	<i>tumore primitivo</i>	<i>Estensione</i>	<i>Nr. Cicli</i>	<i>Risposta</i>	<i>Durata mesi</i>
<i>S1</i>	<i>Rene</i>	<i>Fegato, linfonodi</i>	<i>5</i>	<i>RP</i>	<i>14+</i>
<i>VC2</i>	<i>Pancreas</i>	<i>Scheletro, linfonodi, fegato</i>	<i>14</i>	<i>RP</i>	<i>12</i>
<i>GC3</i>	<i>Pancreas</i>	<i>Fegato, scheletro</i>	<i>14</i>	<i>SD</i>	<i>24</i>
<i>MT4</i>	<i>Pancreas</i>	<i>Fegato, scheletro, linfonodi</i>	<i>8</i>	<i>SD</i>	<i>12</i>
<i>BR5</i>	<i>Ignota</i>	<i>Linfonodi</i>	<i>3</i>	<i>SD</i>	<i>6+</i>
<i>AR6</i>	<i>Pancreas</i>	<i>Fegato, polmoni, scheletro</i>	<i>11</i>	<i>SD</i>	<i>13+</i>
<i>MR7</i>	<i>Pancreas</i>	<i>Fegato, polmoni</i>	<i>9</i>	<i>SD</i>	<i>12+</i>
<i>ZF8</i>	<i>Retto</i>	<i>Fegato, polmoni</i>	<i>18</i>	<i>SD</i>	<i>20</i>
<i>SA9</i>	<i>Pancreas</i>	<i>Fegato, scheletro</i>	<i>4</i>	<i>PD</i>	





Andamento della CgA circolante nel follow-up di un paziente con carcinoma neuroendocrino renale e trattato con 5 cicli di RT metabolica di ^{111}In -pentatreotide



- Effetti collaterali

Tossicità midollare (grado 3/4) transitoria in 1 paziente precedentemente sottoposto a 2 cicli di RT metabolica con ^{131}I -mIBG (attività cumulativa: 7.4 GBq)

- Necessità di cicli ripetuti
- Costi economici elevati



⁹⁰Y DOTA [Tyr³] octreotide *esperienze cliniche*

Centro	N° pazienti	CR	PR	MR	SD	PD	CR+PR %
Milano (Bodei et al, 2003)	40	1	7	N/I	18	13	20
Basilea (Ferrer et al, 2006)	116	4	27	N/I	72	13	27
Rotterdam (Valkema et al, 2006)	58	0	5	7	29	17	10



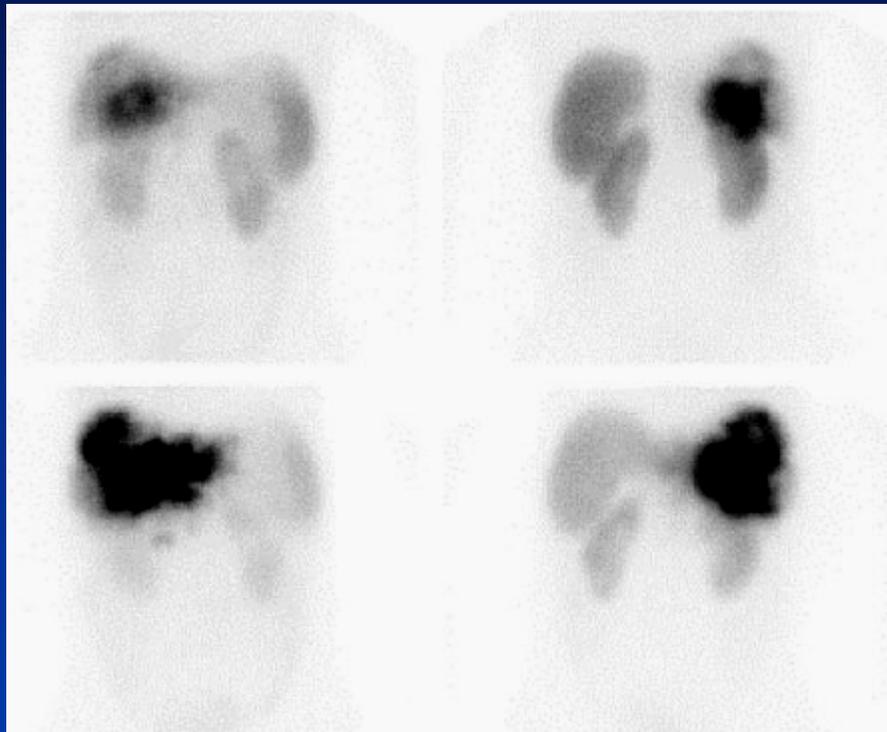
^{90}Y DOTA [Tyr³] octreotide *esperienze cliniche*

Autore	Anno	Attività	N° cicli
Waldherr	2002	162 mCi/m ²	4
Waldherr	2002	200 mCi/m ²	4
Bodei	2003	160-300 mCi	2
Valkema	2006	47-886 mCi/m ²	4
Forrer	2006	162-200 mCi/m ²	4
Bushnell	2003	360 mCi	3



^{177}Lu - DOTA [Tyr³] octreotato

Localizzazioni epatiche in paziente affetto da carcinoma neuroendocrino del pancreas



^{111}In - DTPA octreotide

^{177}Lu - DOTA [Tyr³] octreotato

Kwekkeboom DJ et al., 2005

Treatment With the Radiolabeled Somatostatin Analog [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]Octreotate: Toxicity, Efficacy, and Survival

*Dik J. Kwekkeboom, Wouter W. de Herder, Boen L. Kam, Casper H. van Eijck, Martijn van Essen,
Peter P. Kooij, Richard A. Feelders, Maarten O. van Aken, and Eric P. Krenning*

N° pazienti	CR	PR	MR	SD	PD	CR+PR %
310	5	86	51	107	61	30

Attività per ciclo: 100-200 mCi; cumulativa: 750-800 mCi; cicli: ogni 6-10 settimane



Treatment With the Radiolabeled Somatostatin Analog [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]Octreotate: Toxicity, Efficacy, and Survival

Dik J. Kwekkeboom, Wouter W. de Herder, Boen L. Kam, Casper H. van Eijck, Martijn van Essen,
Peter P. Kooij, Richard A. Feelders, Maarten O. van Aken, and Eric P. Krenning

Table 4. Results of Recent Chemotherapy Reports Compared With Treatment With ¹⁷⁷Lu-Octreotate

Regimen	Tumor Type	No. of Patients	PR/CR (%)	Median PFS (months)	Median OS (months)	Study (year)
STZ + doxorubicin	PNET	16	6	NA	NA	Cheng (1999) ²¹
Dacarbazine	Carc	56	16	NA	20	Bukowski (1994) ²²
Dacarbazine	Carc	7	14	NA	NA	Ritzel (1995) ²³
FU + IFN- α	Carc/PNET	24	21	8	23	Andreyev (1995) ²⁴
Mitoxantrone	Carc/PNET	30	7	NA	16	Neijt (1995) ²⁵
Paclitaxel	Carc/PNET	24	4	3	18	Ansell (2001) ²⁶
STZ + FU + doxorubicin	PNET	84	39	18	37	Kouvaraki (2004) ²⁷
Doxorubicin + FU	Carc	85	13	5	16	Sun (2005) ²⁸
STZ + FU	Carc	78	15	5	24	Sun (2005) ²⁸
Irinotecan + FU	Carc/PNET	20	5	5	15	Ducreux (2006) ²⁹
Oxaliplatin + capecitabine	Well-differentiated NET	27	30	NA	40	Bajetta et al (2007) ³⁰
¹⁷⁷ Lu-octreotate	Carc/PNET	310	30	32	46	Present results

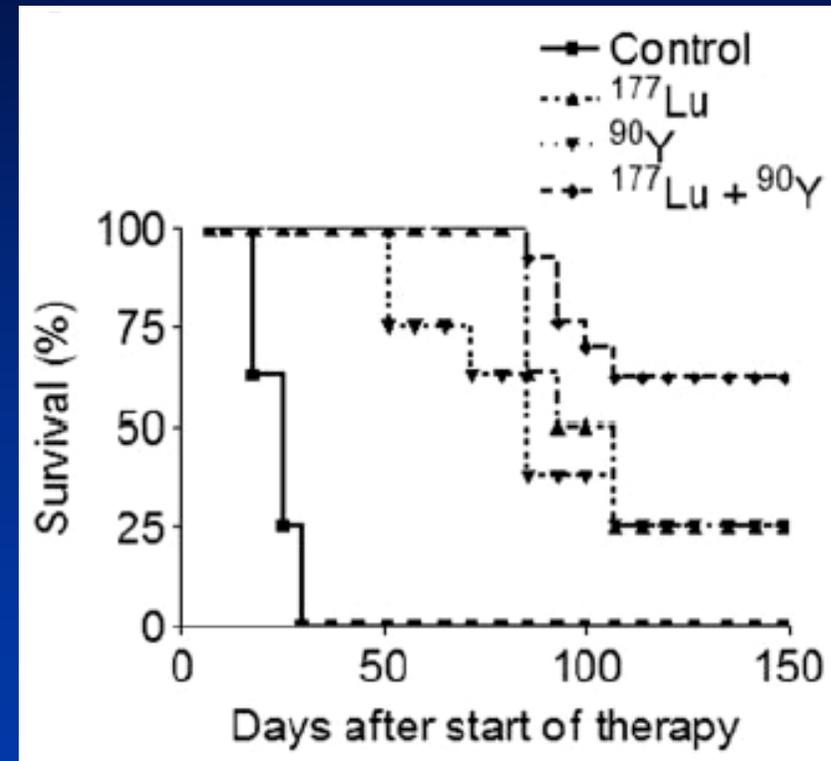
Abbreviations: STZ, streptozotocin; FU, fluorouracil; IFN- α , interferon- α ; PNET, pancreatic neuroendocrine tumor; Carc, carcinoid; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; NA, not available.



Terapia combinata con analoghi marcati con ^{90}Y e ^{177}Lu

Percentuale di energia assorbita emessa
dalla radiazione β di ^{90}Y e ^{177}Lu in sfere

Diametro della sfera (mm)	Energia assorbita (%)	
	^{90}Y	^{177}Lu
50	95	100
30	91	99.6
10	66	97
5	41	93
3	26	88
1	9	67
0.1	1	15



de Jong M et al., 2005



Protocollo Istituto Nazionale dei Tumori n° 73/07

STUDIO DI FASE II

“Valutazione dell'efficacia del trattamento associato [⁹⁰Y-DOTA, Tyr(3)]octreotate e [¹⁷⁷Lu-DOTA, Tyr(3)]octreotate, in pazienti con neoplasie neuroendocrine esprimenti recettori per la somatostatina, refrattarie ai trattamenti convenzionali, bio e/o chemioterapici”



Obiettivo dello studio

Valutare l'efficacia clinica del trattamento con ^{177}Lu -DOTA-TATE in associazione con ^{90}Y -DOTA-TATE di tumori neuroendocrini esprimenti i recettori sst2, in progressione dopo terapia convenzionale.

Criteri di inclusione

- Diagnosi istopatologica di tumore neuroendocrino (esclusi i microcitomi)
- Dosimetria con attività diagnostica di ^{111}In -pentetreotide (OctreoScan®) che dimostri una dose per unità di attività a livello della sede tumorale almeno uguale a quella del fegato
- ECOG performance status di grado 0 o 1
- Aspettativa di vita di almeno 3 mesi
- Adeguata riserva midollare e funzionalità renale

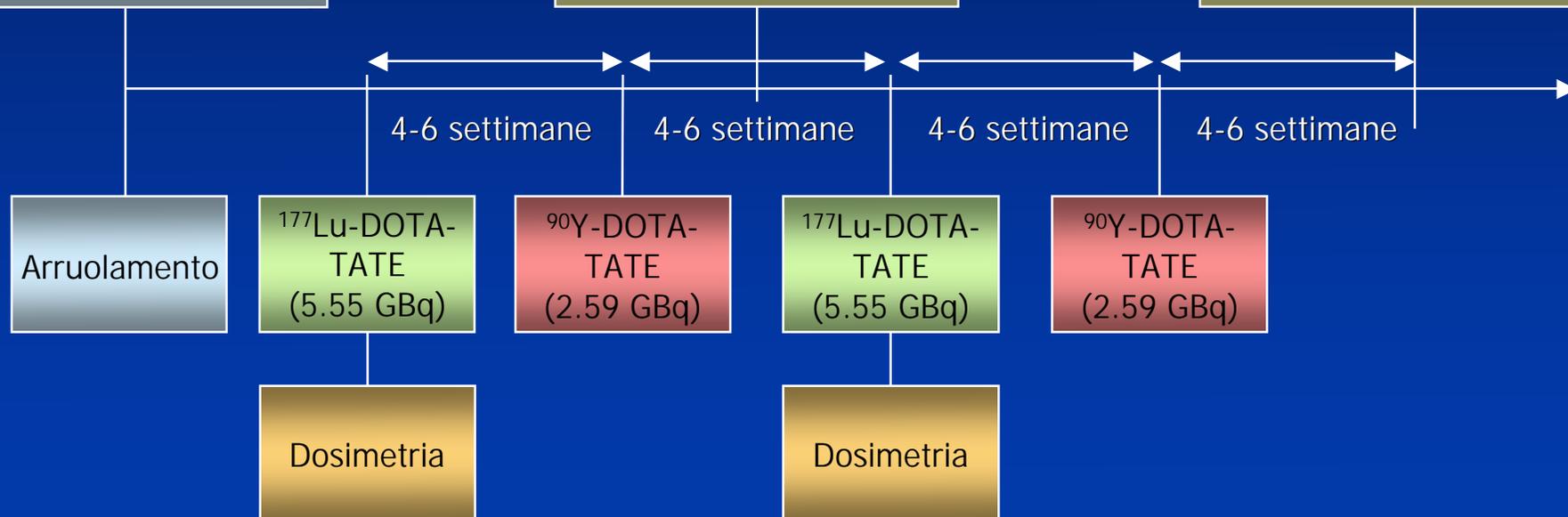


Disegno dello studio

-Consenso informato
-Esami di laboratorio:
•Funzionalità epatica
•Funzionalità renale
•Emocromo
•Cromogranina A
-Esami strumentali:
•TC
•Scintigrafia renale con ^{99m}Tc -DTPA + GFR

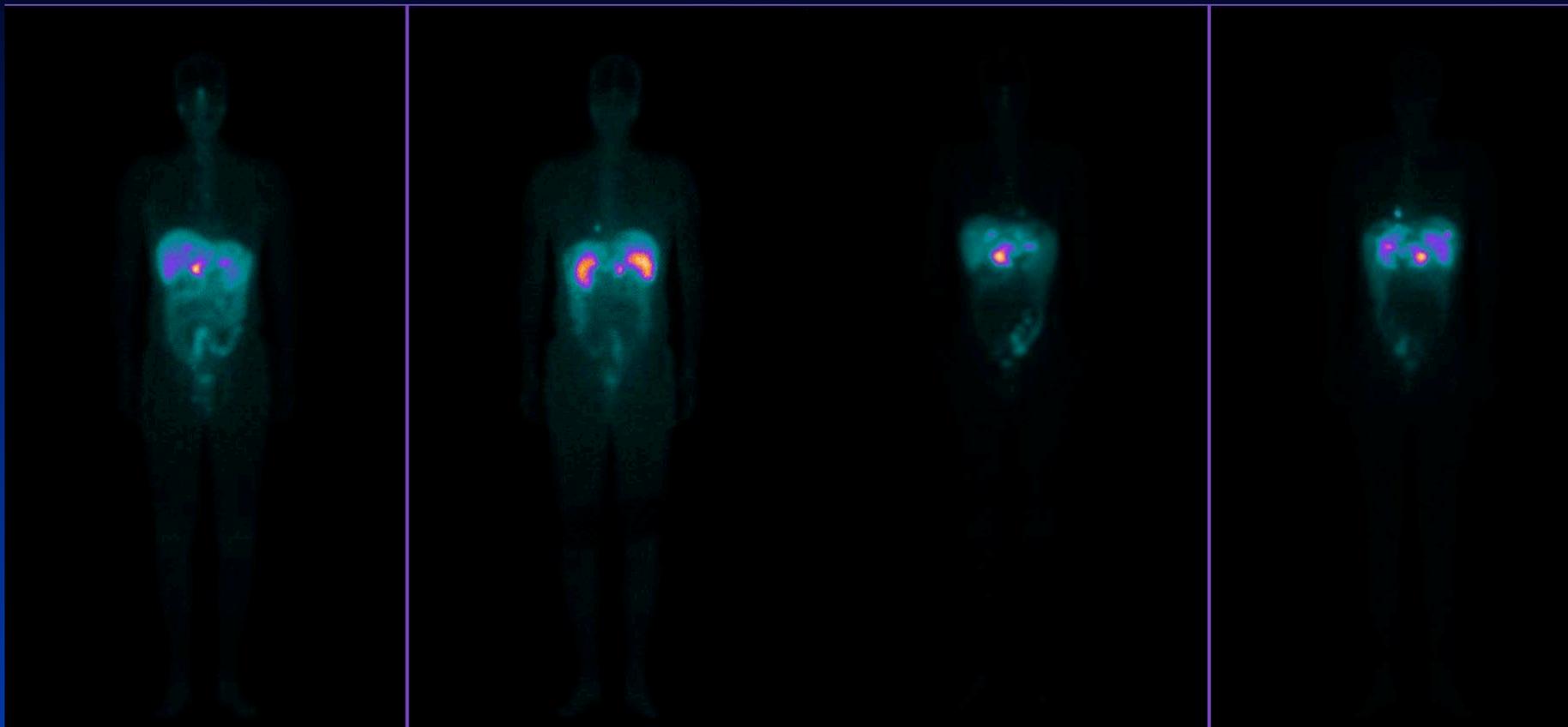
Valutazione stato di malattia:
- TC
- Cromogranina A
Valutazione tossicità:
- Scintigrafia renale con ^{99m}Tc -DTPA + GFR

Valutazione stato di malattia:
- TC
- Cromogranina A
Valutazione tossicità:
- Scintigrafia renale con ^{99m}Tc -DTPA + GFR



1° trattamento

3° trattamento



Anteriore

Posteriore

Anteriore

Posteriore

Paziente portatore di tumore neuroendocrino pancreatico con metastasi linfonodali ed epatiche



Dosimetria calcolata durante il 1° trattamento con ^{177}Lu -DOTA-TATE

Tempi prelievi ematici: 0, 1, 6, 24, 48, 72 h

Tempi acquisizioni scintigrafie: 3, 24, 48, 72 h

Organo	Gy/GBq		Gy		BED (Gy_{BED})	
	^{177}Lu	^{90}Y	^{177}Lu	^{90}Y	^{177}Lu	^{90}Y
Reni	0.88	4.3	2.74	7.1	4.6	8.4
Fegato	0.25	1.2	0.82	2.1	1.2	2.2
Midollo osseo	0.04	0.2	0.15	0.4		
Vescica	0.26	1.3	0.60	1.5		
Altri organi	0.05	0.3	0.2	0.5		
Dose Efficace	0.08 Sv/GBq	0.4 Sv	0.27 Sv/GBq	0.7 Sv		

Limiti BED

Reni 40.7 (Gy_{BED})

Fegato 50.0 (Gy_{BED})