

**JOVENS
NA ONCOLOGIA**

SIMPÓSIO NACIONAL



**O FUTURO DA PRÁTICA DA ONCOLOGIA EM PORTUGAL:
BASEADA NO ÓRGÃO VERSUS ENTIDADE NOSOLÓGICA**

▪ **CASE STUDY: TUMORES NEUROENDÓCRINOS**

PAPEL DA MEDICINA NUCLEAR:

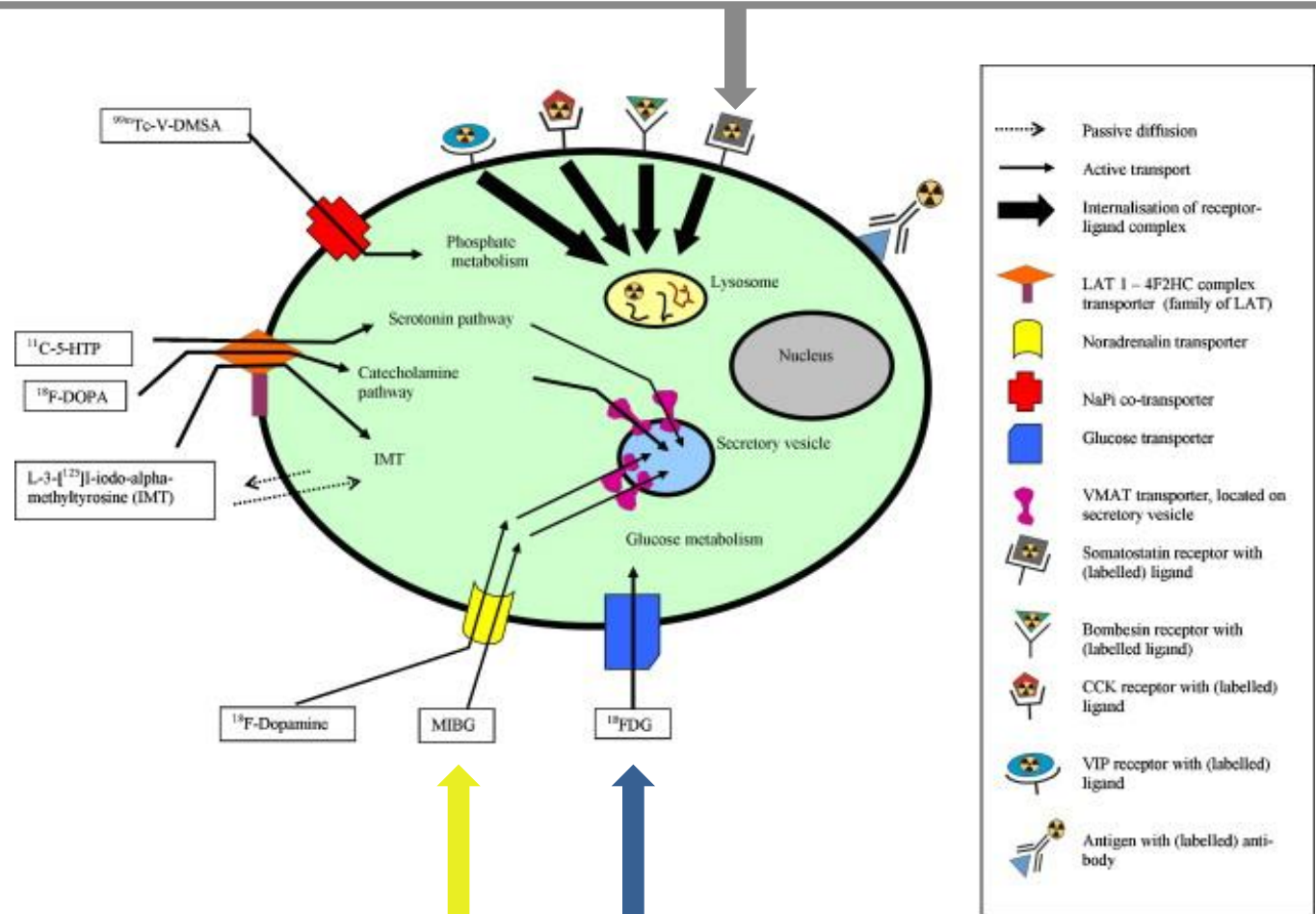
TERANÓSTICO

Inês Lucena Sampaio

Assistente Hospitalar do Serviço de Medicina Nuclear do IPO-Porto

Expressão de Recetores da Somatostatina

- Cintigrafia com análogos da somatostatina- ^{111}In -DTPA⁰-octreótido ou $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-[D-Phe1,Tyr3 octreótido]
- PET/CT com análogos da somatostatina- ^{68}Ga -octreótido ou ^{68}Ga -octreotato



Mecanismos de Captação de Neuroaminas

- Cintigrafia com ^{123}I -MIBG
- PET/CT com ^{18}F -FDOPA

Metabolismo da Glicose

- PET/CT com ^{18}F -FDG

TNE: DEFINIÇÃO

North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS)

(NANETS Guidelines, The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors, A Review of Nomenclature, Grading, and Staging Systems, 2010):

“Neuroendocrine neoplasms, defined as epithelial neoplasms, **arise in most organs of the body**”

Sistema Gastroenteropancreático (+++)

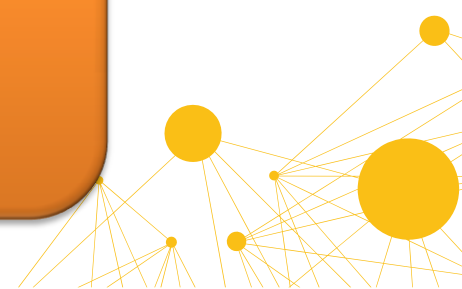
Pulmão (++)

Glândulas Supra-renais

Tiróide

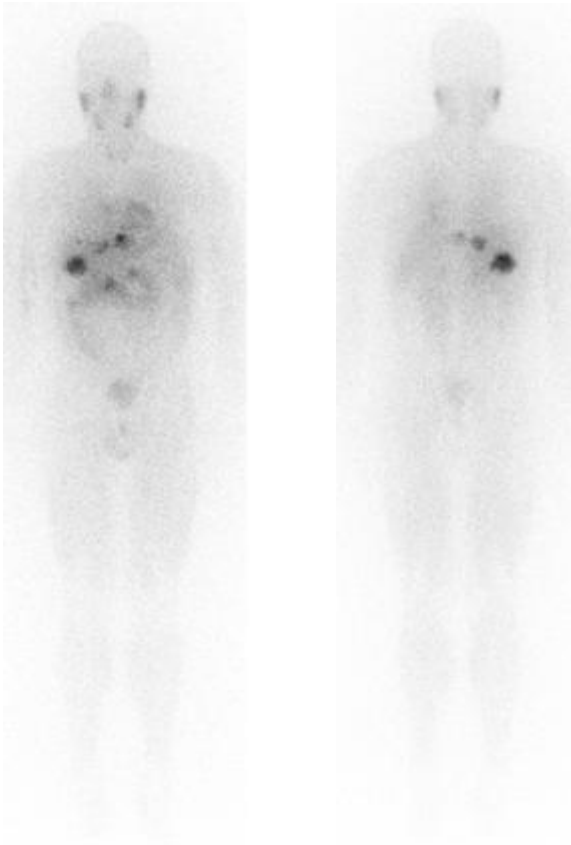
Pele

Sistema Genitourinário



INTRODUÇÃO- ESTUDOS DIAGNÓSTICOS

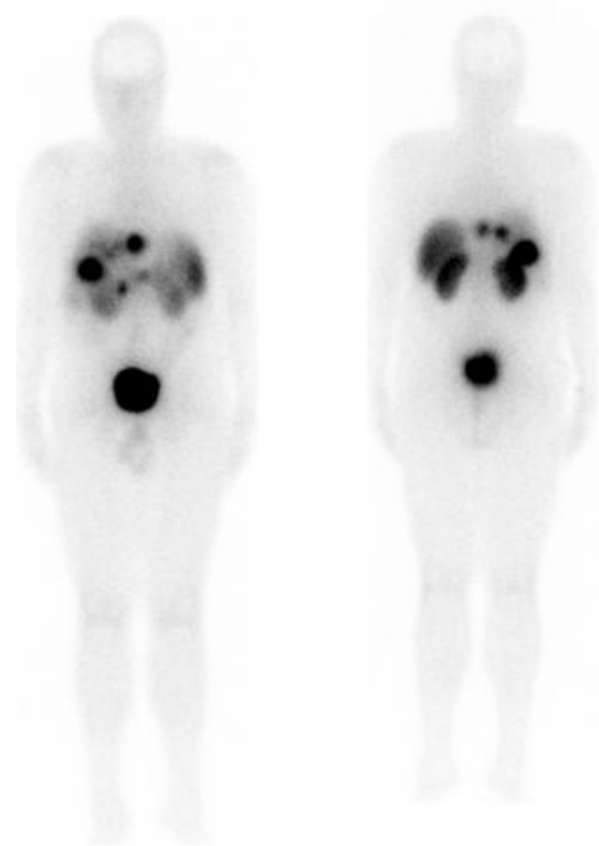
MIBG



Cintigrafia com ^{123}I -MIBG

- 70% dos TNEs gastro-entéricos são MIBG +, mas frequentemente a intensidade de captação é muito baixa

ANÁLOGOS DA SOMATOSTATINA



Cintigrafia com ^{111}In -Pentatreótido

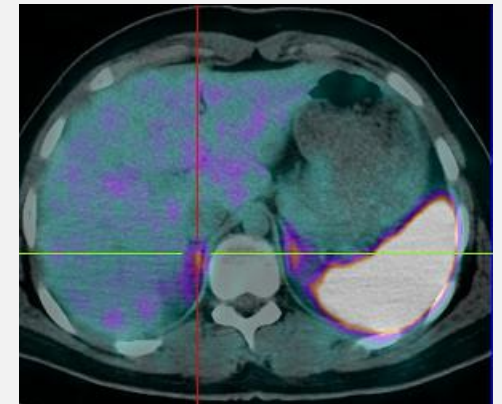
- A maioria dos TNEs bem diferenciados apresenta elevada expressão de recetores da somatostatina: +++ ssrt2

TNE: DIAGNÓSTICO

^{68}Ga -DOTA-NOC PET/CT

CAPTAÇÃO FISIOLÓGICA

- Hipófise
- Baço
- Fígado
- Glândulas suprarrenais
- Pâncreas
(+++ cabeça/apófise unciforme)
- Sistema urinário
(rins e bexiga)



S (sensibilidade) global > 92%

E (especificidade) global > 92%

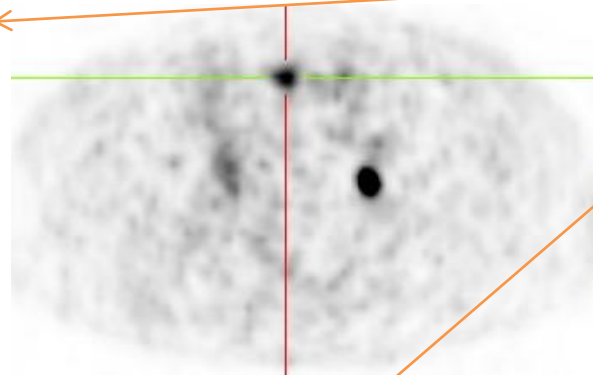
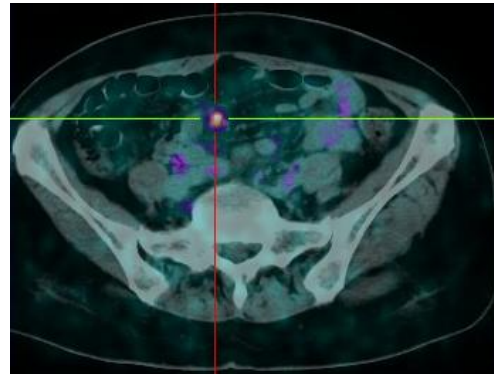
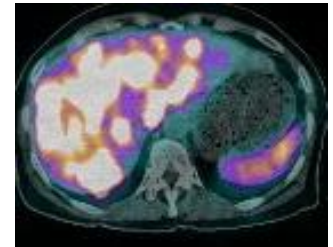
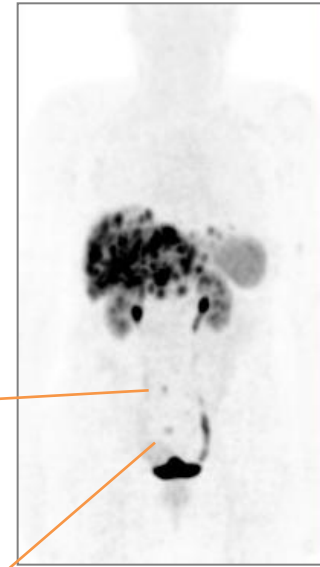
CASO CLÍNICO- Primário Desconhecido

Sexo fem. 48 anos, com metastização hepática de neoplasia neuroendócrina bem diferenciada diagnosticada em 1995.

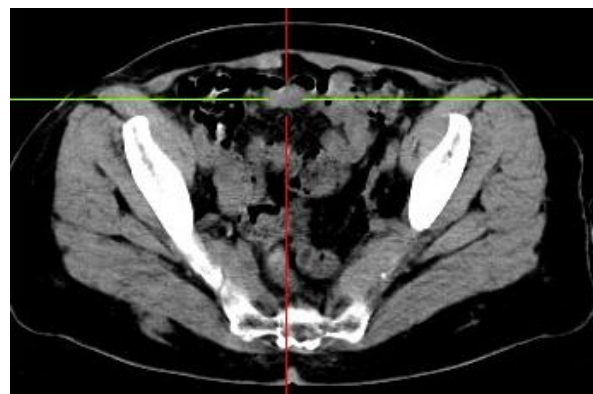
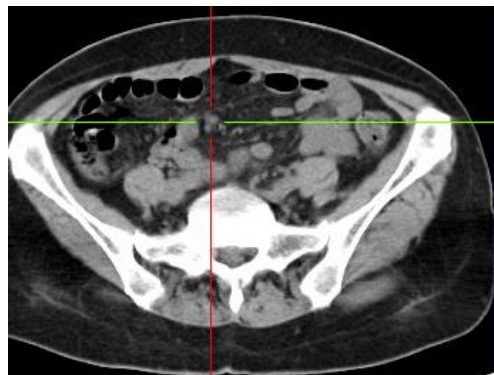
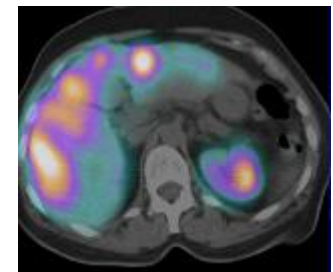
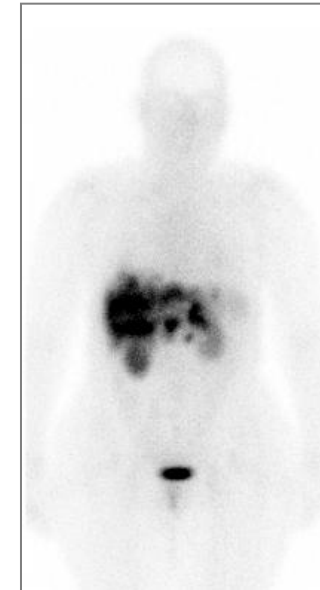
1996, 2005 e 2008- ^{111}In -Octreótido: metastização hepática com expressão de recetores da somatostatina. EDA, TC abdominal, Rx do trânsito delgado e rx esofagogastroduodenal negativos (1996).

2010- ^{68}Ga -DOTA-NOC: primário ID (biópsia-1cm)

PET/CT com ^{68}Ga -DOTA-NOC



Cintigrafia com ^{111}In -Pentatreótido



Informação adicional: metástase mesentérica

TNE: **DIAGNÓSTICO**

EUROPEAN ASSOCIATION NUCLEAR MEDICINE

GUIDELINES EANM 2010- **INDICAÇÕES:**

TUMORES COM EXPRESSÃO SSRT (+++ TNE bem diferenciados)

- **Estadiamento**
- **Restadiamento**
- **Determinação da expressão de SSRT**
- **Seleção para PRRNT**
(Peptide Receptor RadioNuclide Therapy)
- **análogos da somatostatina marcados com ^{177}Lu ou ^{90}Y**
- **Avaliação da resposta à terapêutica**- a esclarecer

TNE: DIAGNÓSTICO

PET/CT: ^{68}Ga -DOTA-NOC vs ^{18}F -FDG

PET/CT com ^{68}Ga -DOTA-NOC

TABLE 4. Grading Systems for Neuroendocrine Tumors

Grade	Lung and Thymus (WHO) ³⁴	GEP-NETs (ENETS, WHO) ^{3,28,29}	Lung and Thymus (Moran et al) ²³	Pancreas (Hochwald et al) ¹⁴
Low grade	<2 mitoses / 10 hpf AND no necrosis	<2 mitoses / 10 hpf AND <3% Ki67 index	≤3 mitoses / 10 hpf AND no necrosis	<2 mitoses / 50 hpf AND no necrosis
Intermediate grade	2–10 mitoses / 10 hpf OR foci of necrosis	2–20 mitoses / 10 hpf OR 3%–20% Ki67 index	4–10 mitoses / 10 hpf OR foci of necrosis	2–50 mitoses / 50 hpf OR foci of necrosis
High grade	>10 mitoses / 10 hpf	>20 mitoses / 10 hpf OR >20% Ki67 index	>10 mitoses / 10 hpf, Necrosis present	>50 mitoses / 50 hpf

PET/CT com ^{18}F -FDG

TNE: **DIAGNÓSTICO**

GRAUS VARIÁVEIS DE DIFERENCIAÇÃO

- Entre doentes
- Em diferentes lesões
- Em áreas diferentes da mesma lesão

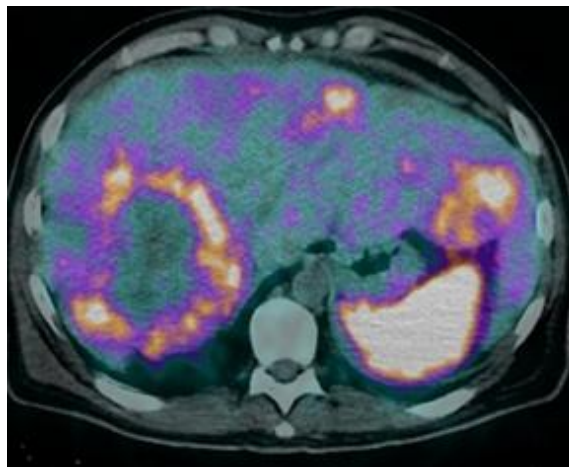
^{18}F -FDG PET: identifica lesões com menor grau de diferenciação



↔ Pior Prognóstico



Cirurgia + Tx adicionais
(ex: QT)



TNE: **DIAGNÓSTICO**

^{18}F -FDG PET/CT¹

- **Avaliação de TNE de alto grau/pouco diferenciados (G3)**
- **Papel complementar na avaliação de tumores bem diferenciados de grau intermédio (G2) – em casos selecionados**

1- Valentina Ambrosini et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging (2012) 39 (Suppl1): S52-S60

TNE E MEDICINA NUCLEAR: **TERANÓSTICO**

^{68}Ga -DOTA-NOC

Emissor β^+

Agente
Quelante

Análogo da
somatostatina

afinidade para
ssrt2, ssrt3 e ssrt5

Estudo
Imagem
PET



^{177}Lu -DOTA-TATE

Emissor β^- e γ

Análogo da
somatostatina

afinidade para
ssrt2

Estudo
Imagem
Cintigrafia

Terapêutica



TNE: TERAPÊUTICA RADIOMETABÓLICA

JOINT GUIDELINES IAEA, EANM E SNMMI 2013

PRINCIPAIS INDICAÇÕES

✓ TNE GEP e Pulmonares com expressão de sstr2

Candidatos ideais: doentes com TNE bem ou moderadamente diferenciados (G1 ou G2 - Classificação da OMS 2010)

Nota: em doentes com CNE (G3)- raramente uma opção terapêutica; considerar após insucesso de QT e se as lesões apresentarem expressão significativa sstr2

OUTRAS INDICAÇÕES

- ✓ Feocromocitoma
- ✓ Paraganglioma
- ✓ Neuroblastoma
- ✓ Carcinoma Medular da Tiróide

TNE: TERAPÊUTICA RADIOMETABÓLICA

Peptide Receptor Radionuclide Therapy

PRRNT: ^{177}Lu -DOTA-TATE ou ^{90}Y -DOTA-TOC

PROTOCOLO IPO-PORTO

RADIOFÁRMACO

^{177}Lu -DOTA-TATE

ADMINISTRAÇÃO

Via endovenosa lenta

(com infusão de aminoácidos para proteção renal)

ATIVIDADE MÉDIA

5,55 GBq (150mCi)

CINTIGRAFIA APÓS-TERAPÊUTICA

3 a 24 h após cada ciclo



TNE: TERAPÊUTICA RADIOMETABÓLICA

Peptide Receptor RadioNuclide Therapy- **SEGURANÇA**

EFEITOS COLATERAIS AGUDOS

AMINOÁCIDOS

- Náuseas (+++)
- Vômitos

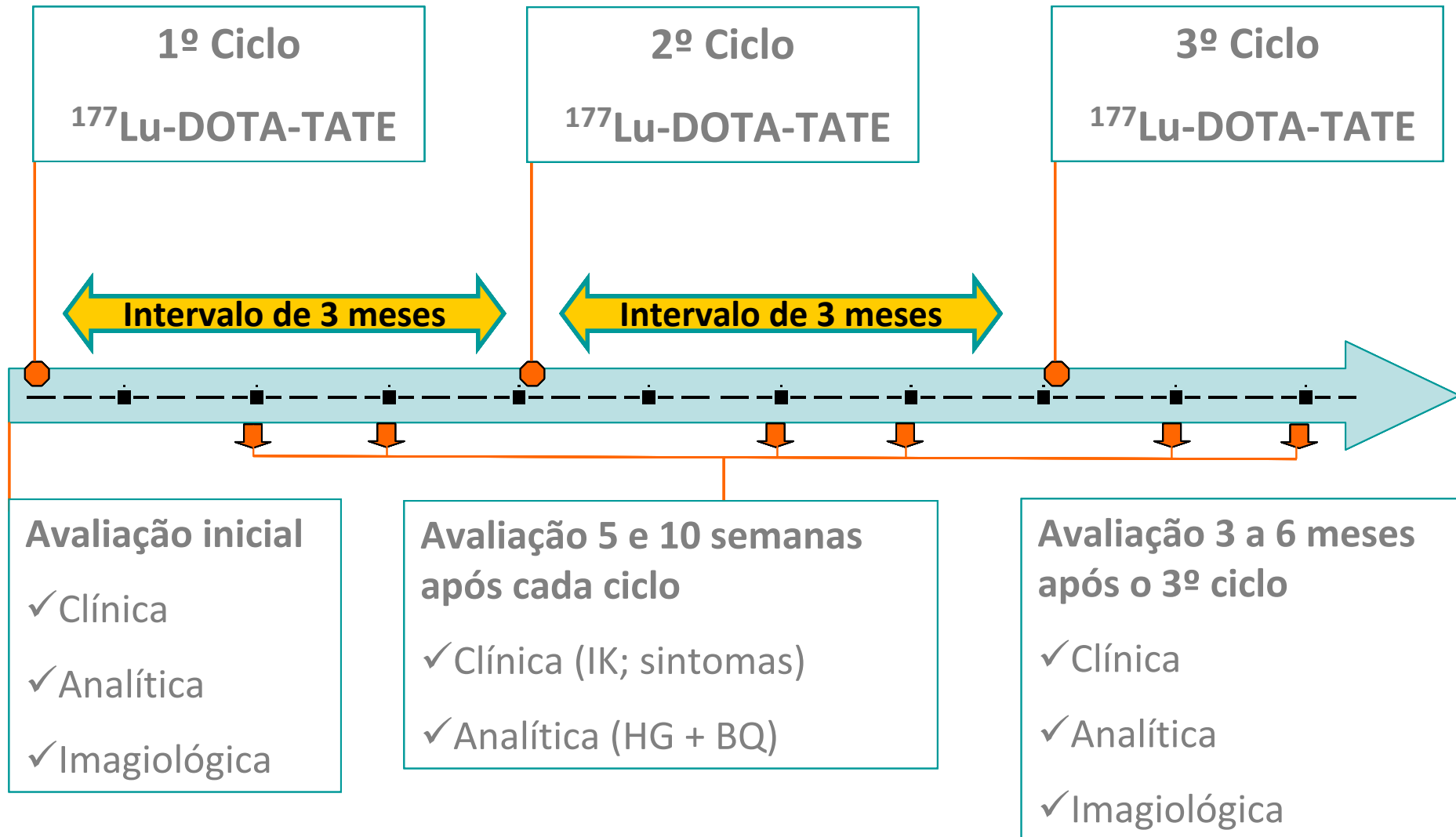
RADIOFÁRMACO

- Dor
- Síndrome carcinóide



TNE: TERAPÊUTICA RADIOMETABÓLICA

PROTOCOLO IPO-PORTO: ^{177}Lu -DOTA-TATE



Peptide Receptor Radionuclide Therapy- **SEGURANÇA**

Radionuclide therapy in neuroendocrine tumors

Wouter A van der Zwan, Lisa Bodei¹, Jan Mueller-Brand², Wouter W de Herder, Larry K Kvols³ and Dik J Kwekkeboom

Eur J Endocrinol January 1, 2015

**EFEITOS COLATERAIS SUBAGUDOS OU CRÔNICOS
MAIS FREQUENTE- TOXICIDADE HEMATOLÓGICA [<15% GRAU 3/4 WHO)**

Table 3 Long-term toxicity in patients with neuroendocrine tumors, treated with different radiolabeled somatostatin analogs.

Center (reference)	Ligand	n	FU	Toxicity		
				Creatinine	MDS	Leukemia
Milan (13)	[⁹⁰ Y-DOTA ⁰ , Tyr ³]octreotide	40	19	10% Grade 1	0	0
Basel (14)	[⁹⁰ Y-DOTA ⁰ , Tyr ³]octreotide	41	15	0	0	0
Basel (15, 41)	[⁹⁰ Y-DOTA ⁰ , Tyr ³]octreotide	39	6	3% Grade 2	0	0
Multicenter (1)	[⁹⁰ Y-DOTA ⁰ , Tyr ³]octreotide	58	18	3% Grade 4	1	0
Basel (16)	[⁹⁰ Y-DOTA ⁰ , Tyr ³]octreotide	31	12	12.9% Grade 3/4 ^a	0	0
Copenhagen (3)	[⁹⁰ Y-DOTA ⁰ , Tyr ³]octreotide	53	17	0	1	0
Basel (8)	[⁹⁰ Y-DOTA ⁰ , Tyr ³]octreotide	1109	23	9.2% Grade 3/4 ^a	1	1
Rotterdam (5)	[¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ , Tyr ³]octreotate	504	19	0.4% Grade 4	3	0
Milan (10)	[¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ , Tyr ³]octreotate	51	29	24% Grade 1	0	0

FU, follow-up; MDS, myelodysplastic syndrome. Grades pertain to World Health Organization (WHO) classification.

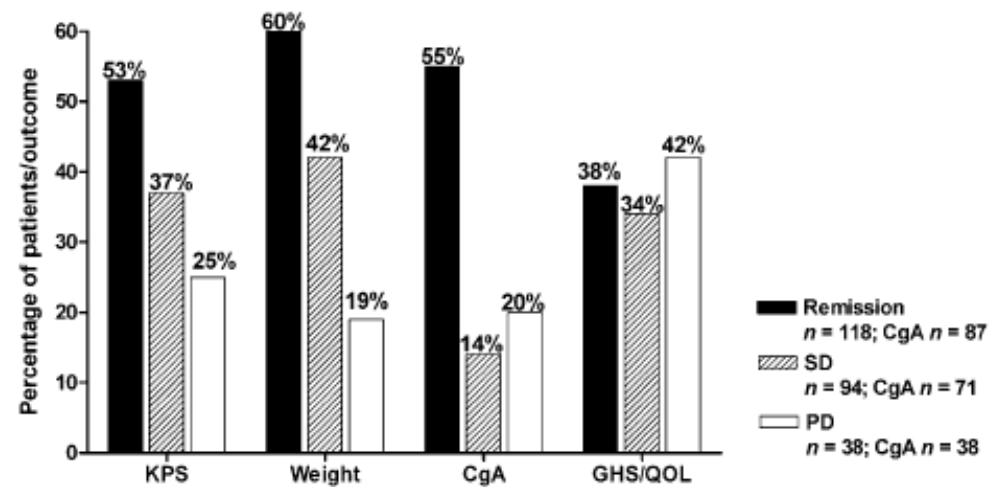
^aToxicity based on glomerular filtration rate.

Quality of Life in 265 Patients with Gastroenteropancreatic or Bronchial Neuroendocrine Tumors Treated with [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]Octreotate

Saima Khan, Eric P. Krenning, Martijn van Essen, Boen L. Kam, Jaap J. Teunissen, and Dik J. Kwekkeboom

J Nucl Med 2011; 52:1361–1368

- Quality of Life Questionnaire of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer- foram consideradas melhorias diferenças de pelo 10 pontos nos scores de estado global/qualidade de vida, sintomas e Índice de Karnofsky
- Independentemente do *outcome* do tratamento registou-se em 40-70% dos casos (dependendo da sintomatologia prévia) uma melhoria da qualidade de vida e dos sintomas: em 70% náuseas e vômitos; em 67% diarreia; em 63% anorexia; em 60% obstipação; em 59% insónia; em 53% dor; em 49% astenia; em 44% dispneia.



Peptide Receptor Radionuclide Therapy- **RESPOSTA OBIETIVA**

Radionuclide therapy in neuroendocrine tumors

Wouter A van der Zwan, Lisa Bodei¹, Jan Mueller-Brand², Wouter W de Herder, Larry K Kvols³ and Dik J Kwekkeboom

Eur J Endocrinol January 1, 2015

Table 1 Tumor responses in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, treated with different radiolabeled somatostatin analogs.

Center (reference)	Ligand	n	Tumor response					CR: PR (%)
			CR	PR	MR	SD	PD	
Rotterdam (6)	[¹¹¹ In-DTPA ⁰]octreotide	26	0	0	5 (19%)	11 (42%)	10 (38%)	0
New Orleans (7)	[¹¹¹ In-DTPA ⁰]octreotide	26	0	2 (8%)	NA	21 (81%)	3 (12%)	8
Milan (13)	[⁹⁰ Y-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotide	21	0	6 (29%)	NA	11 (52%)	4 (19%)	29
Basel (14, 15, 41)	[⁹⁰ Y-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotide	74	3 (4%)	15 (20%)	NA	48 (65%)	8 (11%)	24
Basel (15, 41)	[⁹⁰ Y-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotide	33	2 (6%)	9 (27%)	NA	19 (57%)	3 (9%)	33
Multicenter (1)	[⁹⁰ Y-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotide	58	0	5 (9%)	7 (12%)	33 (61%)	10 (19%)	9
Multicenter (2)	[⁹⁰ Y-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotide	90	0	4 (4%)	NA	63 (70%)	11 (12%)	4
Copenhagen (3)	[⁹⁰ Y-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotide	53	2 (4%)	10 (19%)	NA	34 (64%)	7 (13%)	23
Warsaw (4)	[⁹⁰ Y-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotate	58	0	13 (23%)	NA	44 (73%)	3 (5%)	23
Rotterdam (5)	[¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotate	310	5 (2%)	86 (28%)	51 (16%)	107 (35%)	61 (20%)	29
Gothenburg (42)	[¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotate	26	0	6 (38%)	NA	8 (50%)	2 (13%)	38
Lund (43)	[¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotate	12	0	2 (17%)	3 (25%)	5 (40%)	2 (17%)	17
Milan (10)	[¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotate	42	1 (2%)	12 (29%)	9 (21%)	11 (26%)	9 (21%)	31

CR, complete response; PR, partial response; MR, minor response; SD, stable disease; PD, progressive disease.

Peptide Receptor Radionuclide Therapy- SOBREVIVÊNCIA

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

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

VOLUME 26 · NUMBER 13 · MAY 1 2008

Estudo retrospectivo

- 310 doentes com TNE GEP
- Tempo de sobrevivência mediano 46 meses
- Fator preditivo de sobrevida mais importante- resposta à terapêutica:

Progressão vs Estabilização/Resposta

(CT/RM- Southwest Oncology Group Solid
Tumor Response Criteria)

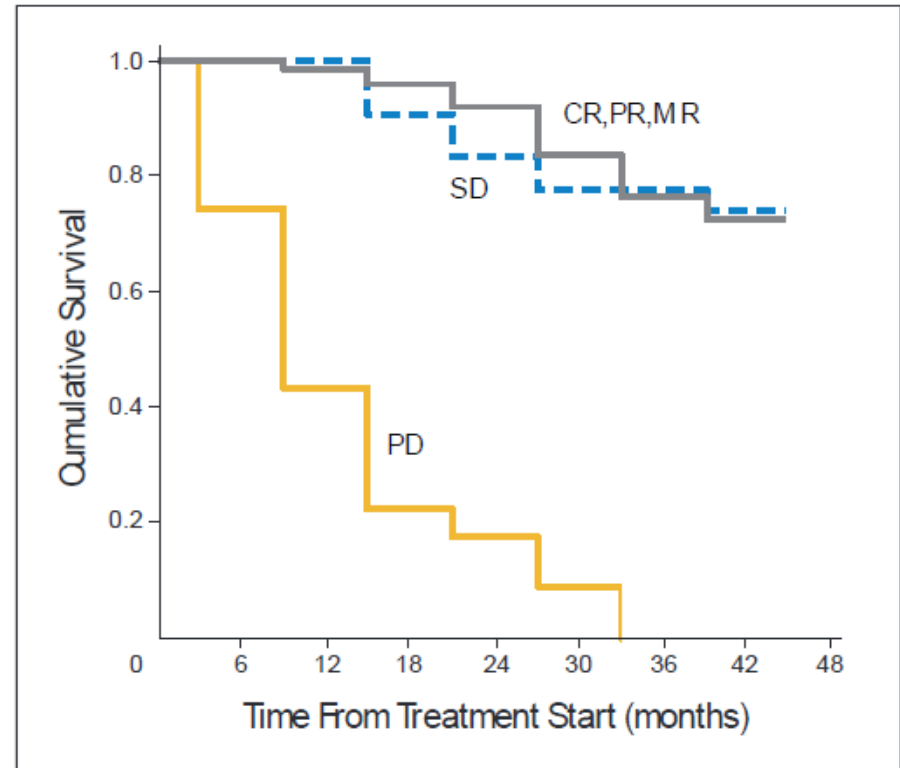


Fig 1. Disease-related survival in 310 patients according to treatment outcome. Patients with progressive disease (PD) have significantly shorter survival. Survival between other treatment outcomes did not differ significantly. CR, complete response; PR, partial response; MR, minimal response; SD, stable disease.

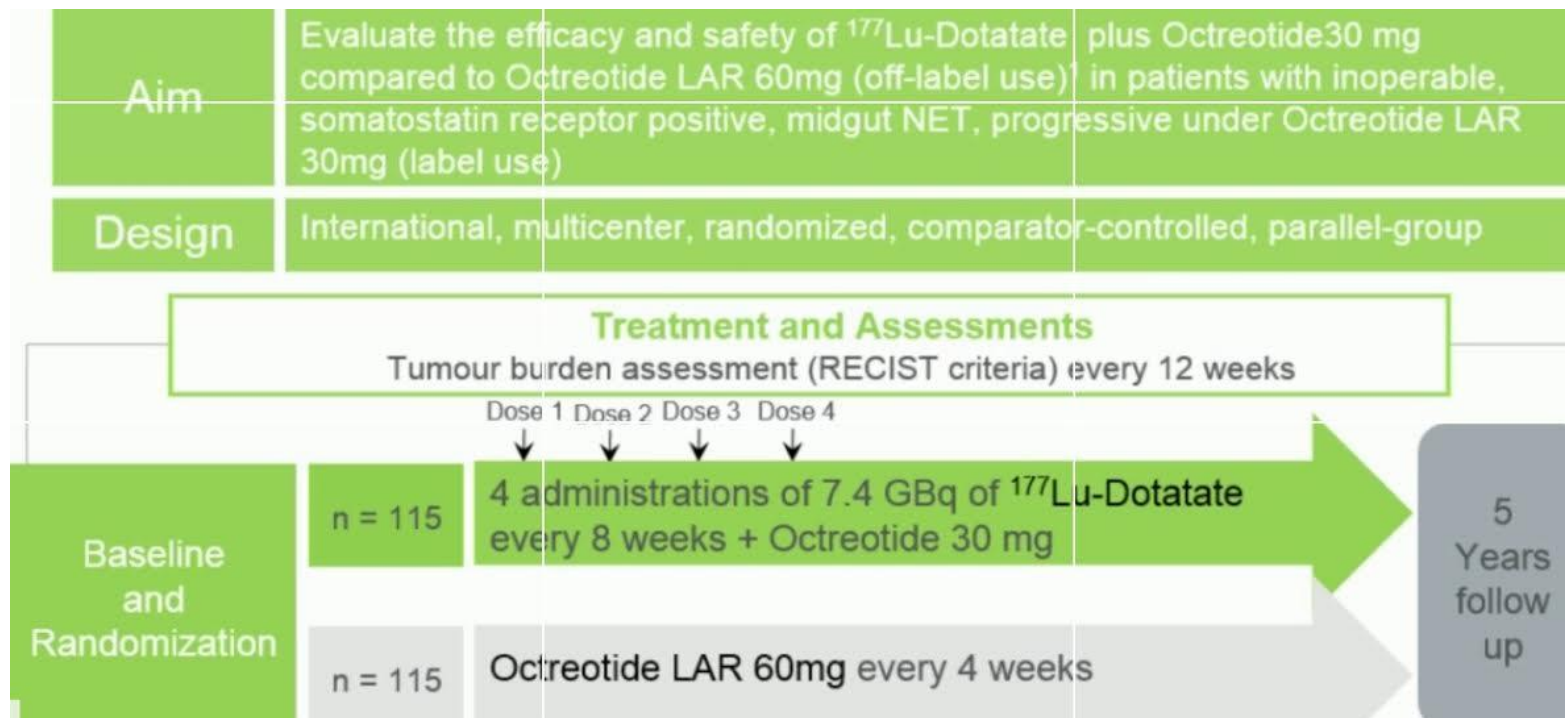
^{177}Lu -Dotatate Significantly Improves Progression-Free Survival in Patients with Midgut Neuroendocrine Tumours: Results of the Phase III NETTER-1 Trial

Jonathan Strosberg¹, Edward Wolin², Beth Chasen³, Matthew Kulke⁴, David Bushnell⁵, Martyn Caplin⁶, Richard P. Baum⁷, Erik Mittra⁸, Timothy Hobday⁹, Andrew Hendifar¹⁰, Kjell Oberg¹¹, Maribel Lopera Sierra¹², Philippe Ruszniewski¹³, Dik Kwekkeboom¹⁴
on behalf of the NETTER-1 study group



Estudo prospetivo randomizado

- 230 doentes com TNE ID e Cólon direito (“midgut tumours”)



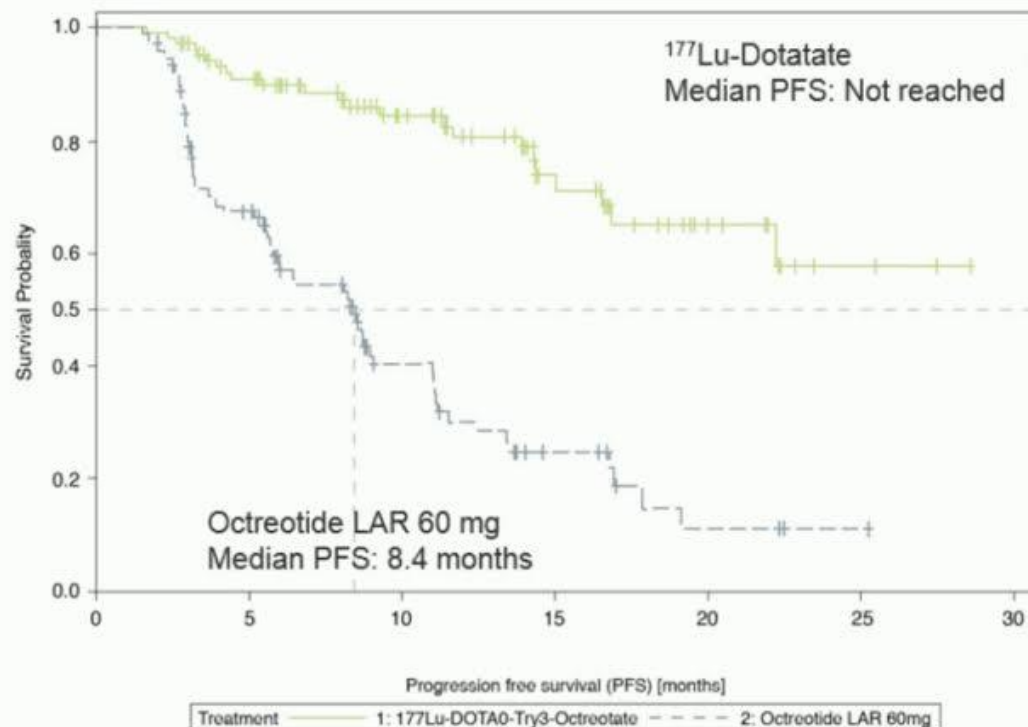
¹⁷⁷Lu-Dotatate Significantly Improves Progression-Free Survival in Patients with Midgut Neuroendocrine Tumours: Results of the Phase III NETTER-1 Trial

Jonathan Strosberg¹, Edward Wolin², Beth Chasen³, Matthew Kulke⁴, David Bushnell⁵, Martyn Caplin⁶, Richard P. Baum⁷, Erik Mittra⁸, Timothy Hobday⁹, Andrew Hendifar¹⁰, Kjell Oberg¹¹, Maribel Lopera Sierra¹², Philippe Ruszniewski¹³, Dik Kwekkeboom¹⁴
on behalf of the NETTER-1 study group

Progression-Free Survival

N = 229 (ITT)
Number of events: 90
• ¹⁷⁷Lu-Dotatate: 23
• Oct 60 mg LAR: 67

Hazard Ratio [95% CI]
0.209 [0.129 – 0.338]
p < 0.0001



CASO CLÍNICO- TNE PÂNCREAS

♂ 61 anos

Dx (Março/2011): TNE bem diferenciado do pâncreas G2, irressecável com mtx. hepática

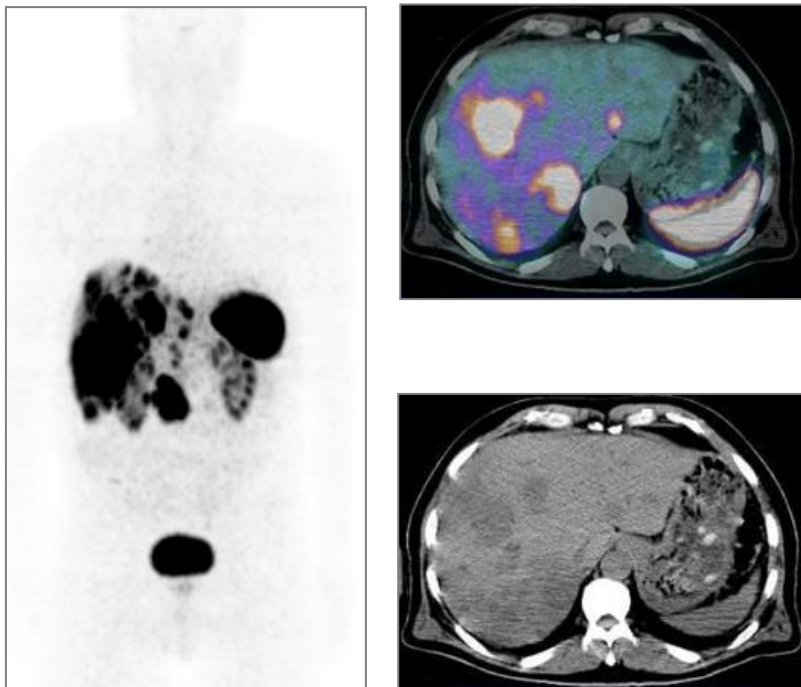
Tratamentos prévios: Análogos da somatostatina (desde Abril/2011)

^{177}Lu -DOTA-TATE (Junho/2011) atendendo ao estadiamento e por progressão clínica

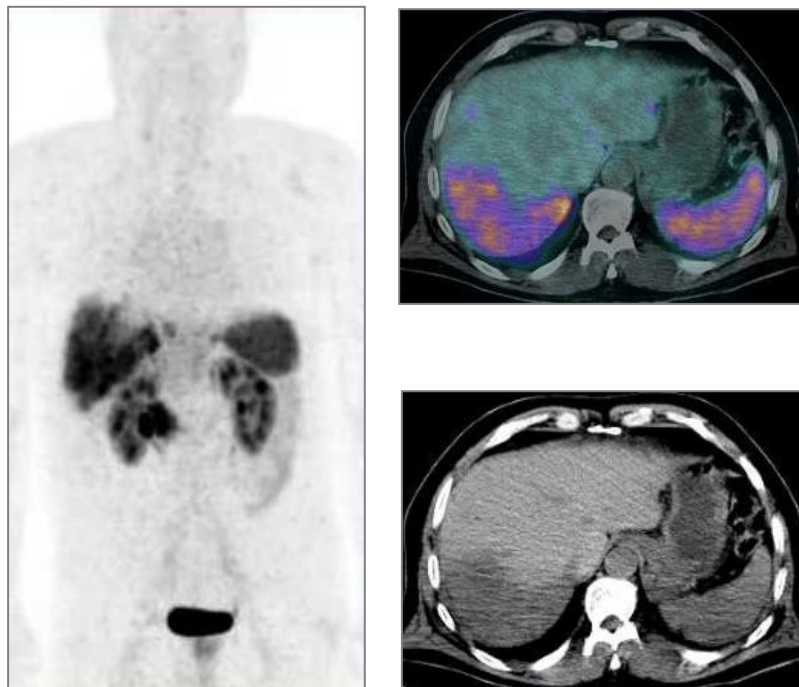
Sintomas: astenia marcada e mal estar geral

Evolução clínica após PRRNT: Franca melhoria (IK 50 \rightarrow 80). **36 meses sem evidência de progressão**; ^{68}Ga -DOTA-NOC PET Junho/2014– novas lesões hepáticas; assintomático.

^{68}Ga -DOTA-NOC PET/CT INICIAL



9,4 MESES APÓS 3º CICLO DE PRRNT

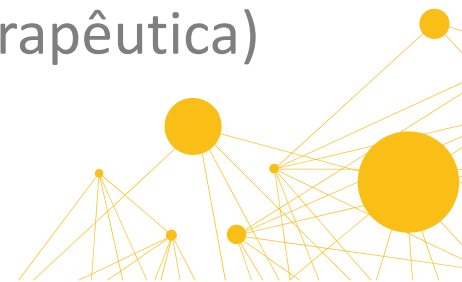


CONCLUSÃO



TNEs GEP Bem Diferenciados

- A Medicina Nuclear tem um papel importante na abordagem clínica, através do uso de moléculas marcadas com emissores radionuclídeos diagnósticos ou terapêuticos -> **TERANÓSTICO**
- ^{68}Ga -DOTA-NOC PET/CT -> **gold-standard** (> 92% de S e E)
- ^{18}F -FDG PET/CT- **casos selecionados** (valor prognóstico/orientação terapêutica)



CONCLUSÃO



TNEs GEP Bem Diferenciados

- Terapêutica radiometabólica/PRRNT (^{177}Lu -DOTA-TATE ou ^{90}Y -DOTA-TOC)- benefícios reais em termos de **eficácia e segurança**:
 - Melhoria qualidade de vida/sintomas na maioria dos doentes
 - Tempo Mediano Livre de Progressão de Doença 16 a 33 meses
 - Tempo Mediano de Sobrevida Global: 22 a 46 meses
 - Toxicidade hematológica relevante (grau 3/4 OMS) < 15% dos doentes
 - Toxicidade renal (grau 3/4 OMS) < 3% dos doentes



SIMPÓSIO NACIONAL



SOCIEDADE
PORTUGUESA DE
ONCOLOGIA

MUITO OBRIGADA