

Reuniones locales GETNE

ANDALUCÍA

Córdoba

Hotel Córdoba Center
Av. de la Libertad, 4

26.09.2024



Seguimiento de Pacientes tratados con Lutecio

Raquel Serrano Blanch

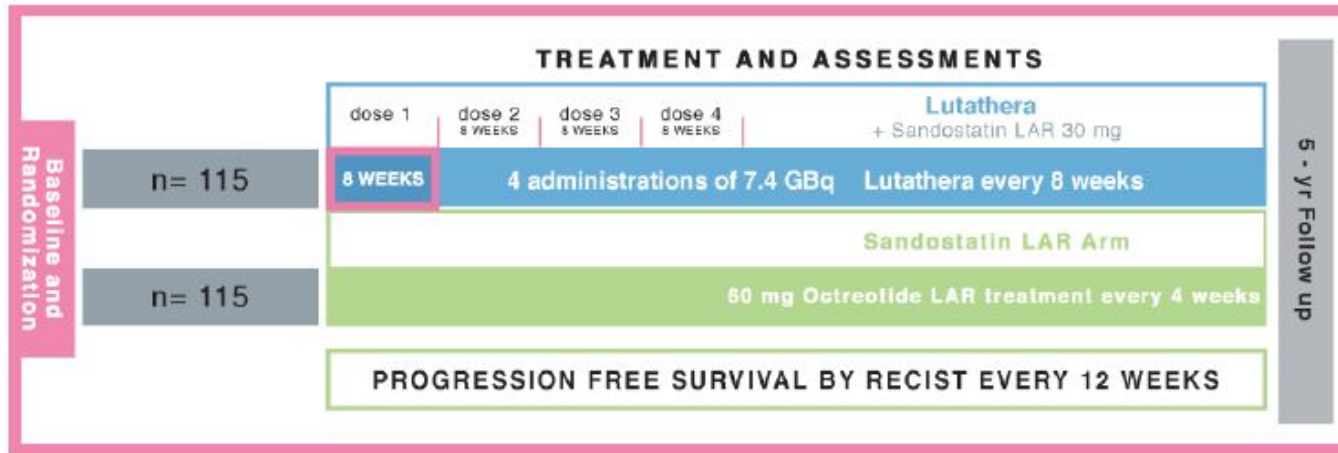
Oncología Médica

H U Reina Sofía, IMIBIC, UCO (Córdoba)

26 Septiembre 2024



Tratamiento con Lutecio



NETTER-1: TNE GEP, bien diferenciados (grado 1-2), irresecables o metastásicos, progresivos, STTR positivo (Krenning 2-4). Aprobado 2017 EMA.

NETTER-2: TNE GEP, bien diferenciados grado 2 y grado 3 (Ki67 $\geq 10\%$ y $\leq 55\%$), irresecables o metastásicos, STTR positivo (Krenning 3-4)



No hay
Consenso





Dificultad en el Seguimiento

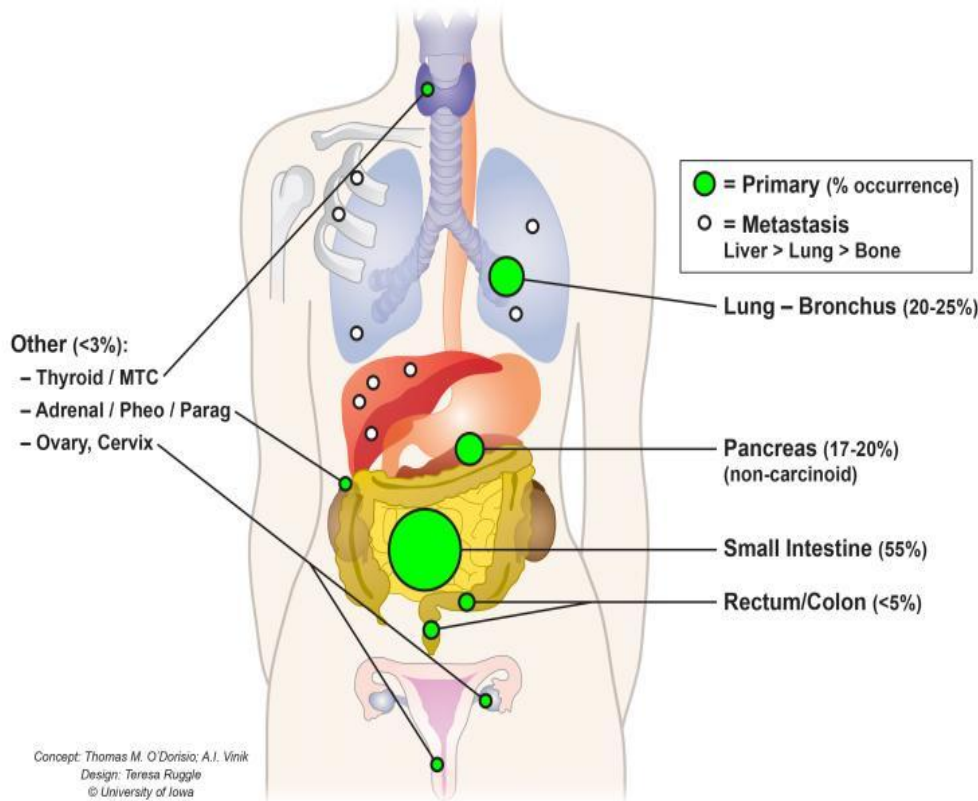


Debido a la Heterogeneidad de estas neoplasias...





Heterogeneidad Clínica



Localización
Funcionalidad

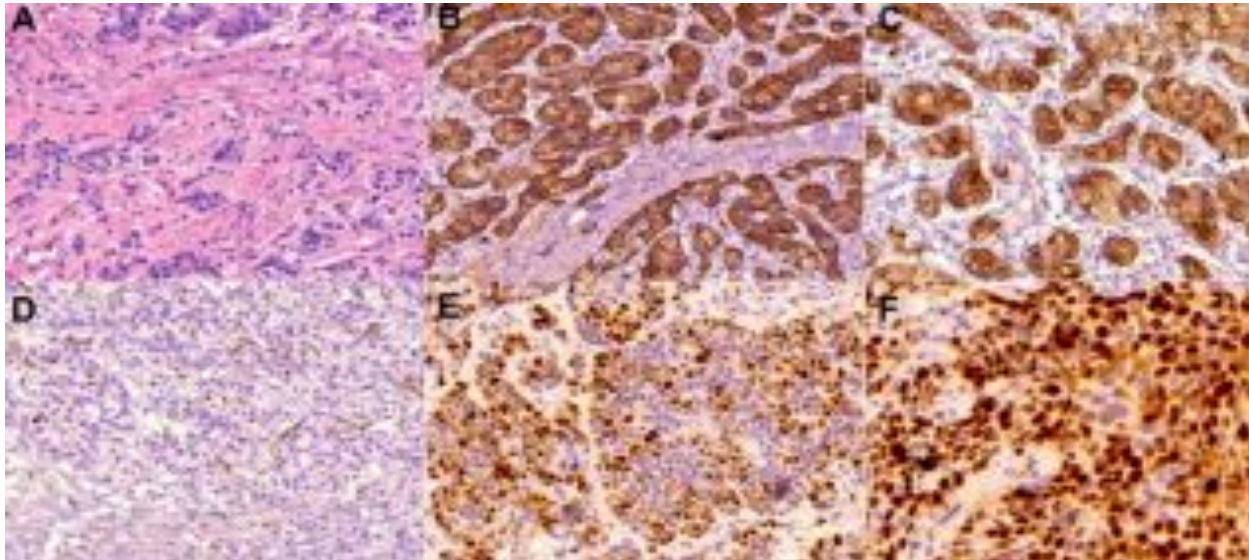
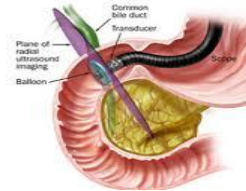
Oberg KE, et al. J Clin Oncol 2011

Rekhtman N. Arch Pathol Lab Med 2010; 134: 1628-38

Modlin IM et al. Cancer 2003; 97: 934-59.



Heterogeneidad Histológica

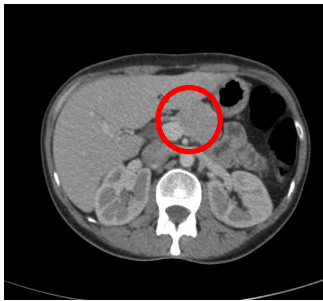


KI67 GD Mitosis

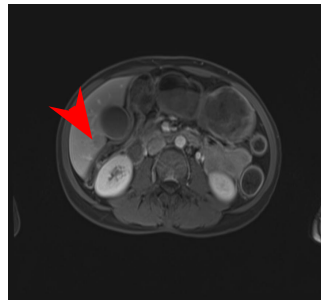


Heterogeneidad Radiológica

Pruebas Morfológicas

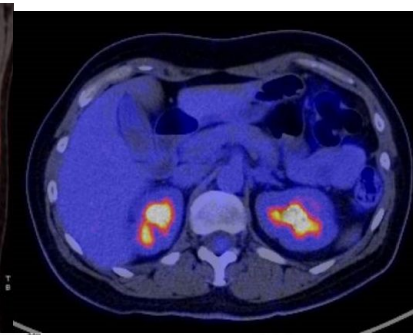
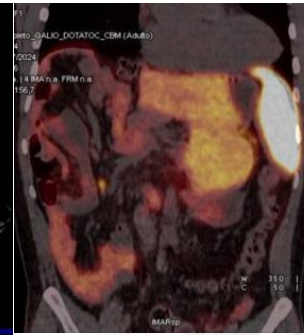
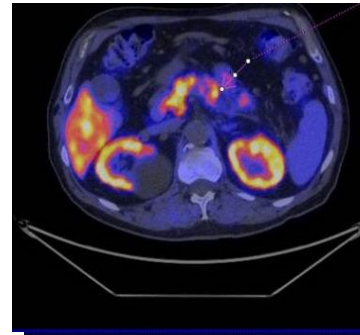


TC

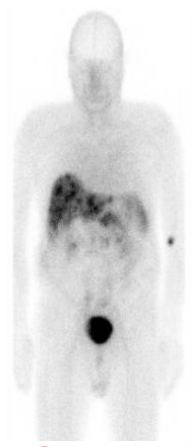


RM

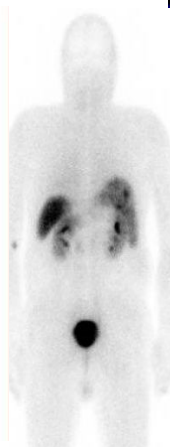
Pruebas Funcionales



PET FDG



Octreoscan



PET Colina



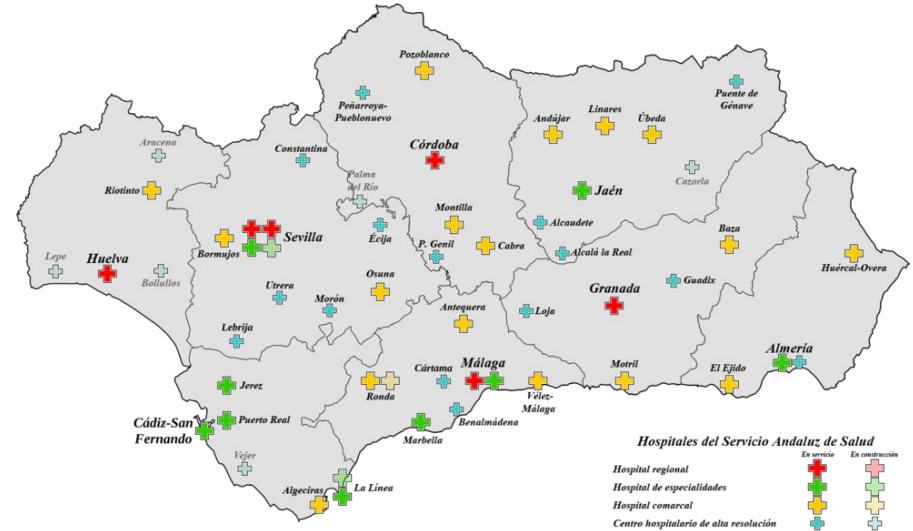
PET Galio



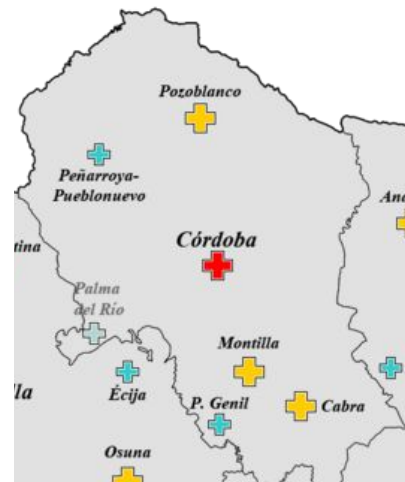
PET DOPA



Heterogeneidad Accesibilidad



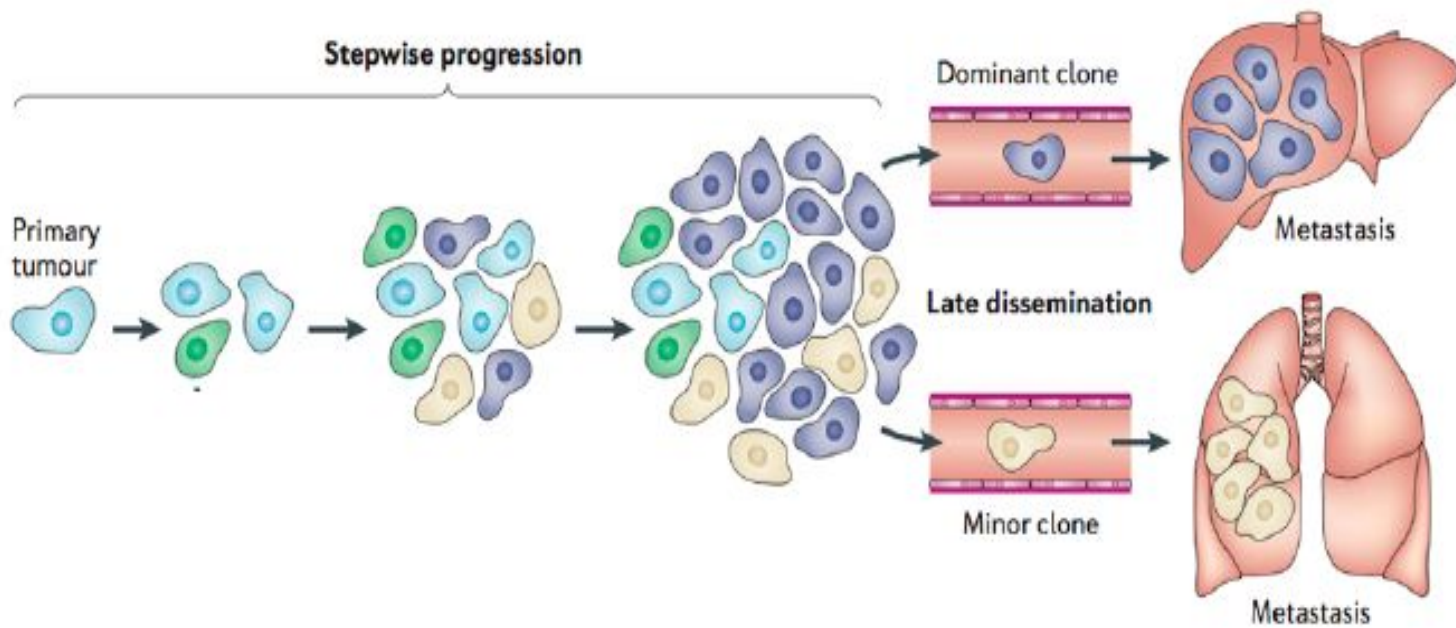
Intercomunidades
Intracomunitaria
Provincial





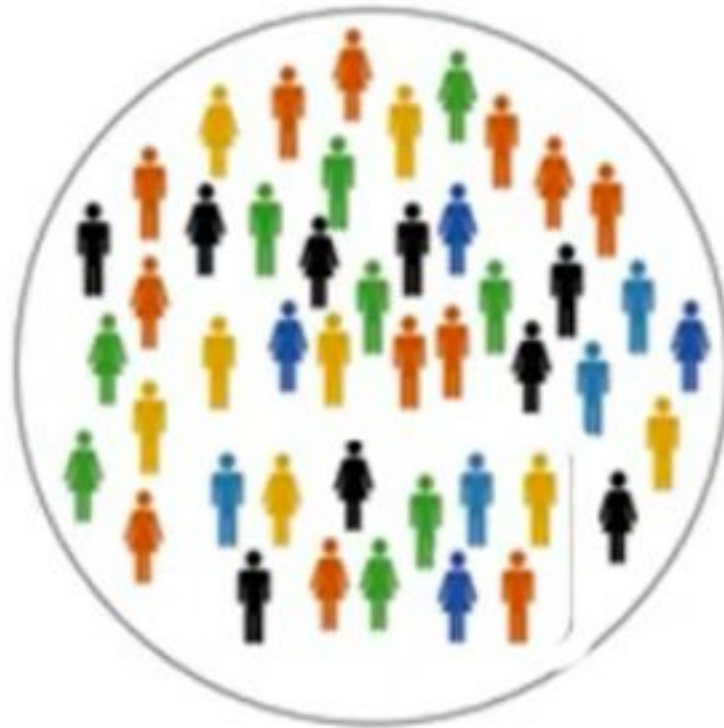
Heterogeneidad Dinámica

Inicio  **Evolución**





Heterogeneidad



**Cada paciente con TNE
va a ser diferente**



Arenas Movedizas





Para un Buen Seguimiento... Necesario Buen Diagnóstico



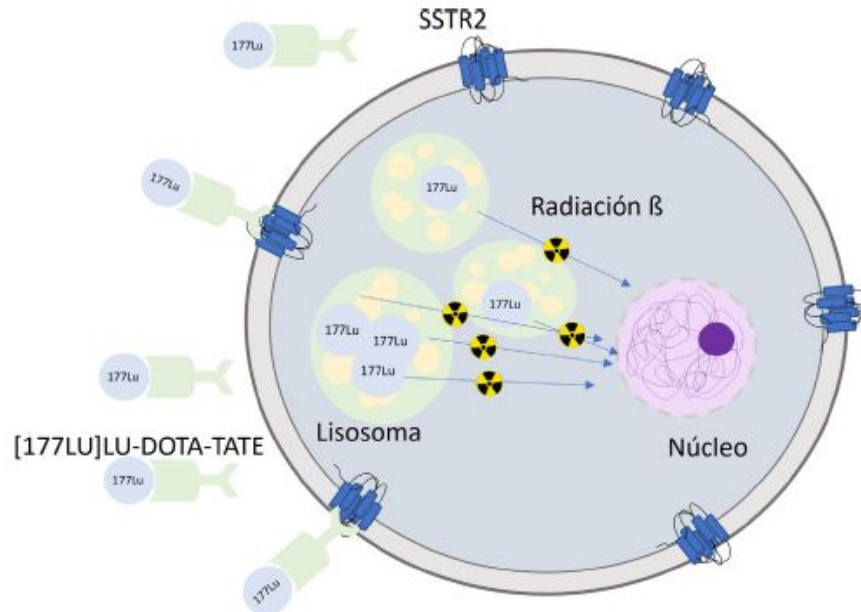


Figura 2. Mecanismo de acción del [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE.

Objetivos

Cuándo se inicia

Evidencia y Recomendaciones

Qué dicen las Guías

Dificultades

Objetivos

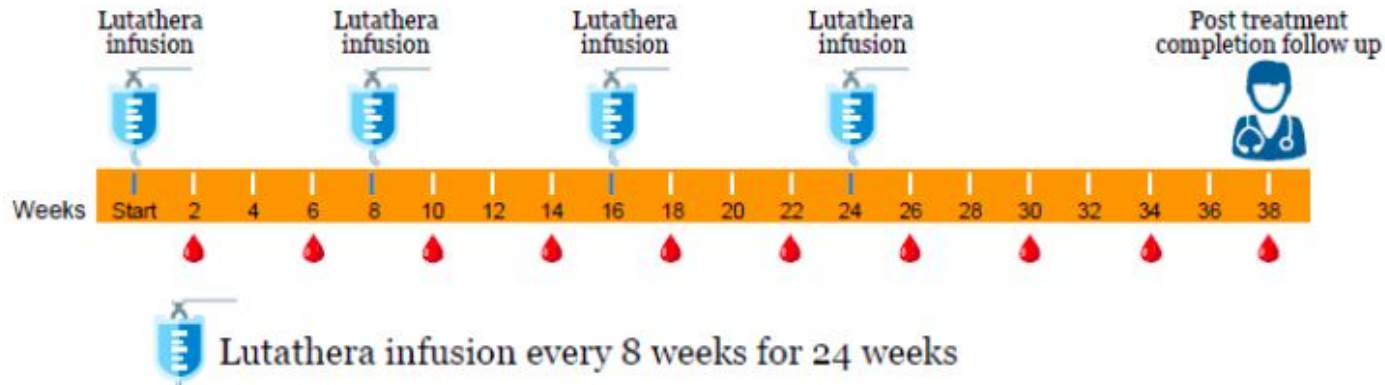
- Detectar la **progresión**
- Detectar **eventos adversos**
- Detectar **toxicidades**

Retrasar, Reducir, Interrumpir

temporal/definitivamente el tratamiento

¿Cuándo se inicia?

El día que tratamos al paciente con Lutecio



- . 4 ciclos separados 8-10 s
 - . Dosis recomendada 7,4 GBq (200 mCi).
 - . Toxicidad hematológica, 3,7 GBq.
- Si se resuelve en 16 s posteriores continuar con dosis estándar.

Received: 25 September 2021 | Revised: 9 December 2021 | Accepted: 31 December 2021
DOI: 10.1111/jne.13088

REVIEW ARTICLE

Journal of Neuroendocrinology WILEY

Treatment of neuroendocrine tumours with ¹⁷⁷Lu-peptide receptor radionuclide therapy: Challenging clinical scenarios and their management

Shaunak Navalkissoor¹ | Christos Toumpanakis² | Martyn Caplin² | Gopinath Gnanasegaran¹

The Oncologist, 2022, 27, e328–e339
https://doi.org/10.1093/oncolo/oyab041
Advance access publication 7 March 2022
Original Article

OXFORD

Position Statement on the Diagnosis, Treatment, and Response Evaluation to Systemic Therapies of Advanced Neuroendocrine Tumors, With a Special Focus on Radioligand Therapy

Jaume Capdevila^{1,4}, Enrique Grande², Rocío García-Carbonero³, Marc Simó⁴, M^a Isabel del Olmo-García⁵, Paula Jiménez-Fonseca⁶, Alberto Carmona-Bayonas⁷, and Virginia Pubul⁸

Clinical and Translational Oncology (2018) 20:1522–1528
https://doi.org/10.1007/s12094-018-1881-9

RESEARCH ARTICLE



Consensus document on the progression and treatment response criteria in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors

X. Merino-Casabiel¹ · J. Aller² · J. Arbizu³ · R. García-Figueiras⁴ · C. González⁵ · E. Grande⁶ · P. Jiménez-Fonseca⁷ · M. I. Sevilla⁸ · J. Capdevila⁹

Review

L. de Mestier et al.

Neuroendocrine tumor evaluation

21:3 R 105–R120

Evaluating digestive neuroendocrine tumor progression and therapeutic responses in the era of targeted therapies: state of the art

Louis de Mestier, Clarisse Dromain¹, Gaspard d'Assignies², Jean-Yves Scoazec³, Nathalie Lassau⁴, Rachida Lebtahi⁵, Hedra Brix, Emmanuel Mitry⁶, Rosine Guimbaud⁷, Frédéric Courbon⁸, Michèle d'Herbomez⁹ and Guillaume Cadiot

CONSENSO DE MANEJO DE LA TERAPIA CON PÉPTIDOS MARCADOS CON RADIONÚCLIDOS (PRRT) EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS (TNEs)

GETNE Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos Avalado por el Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos y por la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular SEMNUM

LUTATHERA®
Lutecio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotida
GUÍA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Información sobre prevención de riesgos asociada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Diciembre 2022

Disponible en la página web de la AEMPS www.aemps.gob.es

¿Qué seguimiento?

Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular 41 (2022) 55–65

Formación Continuada

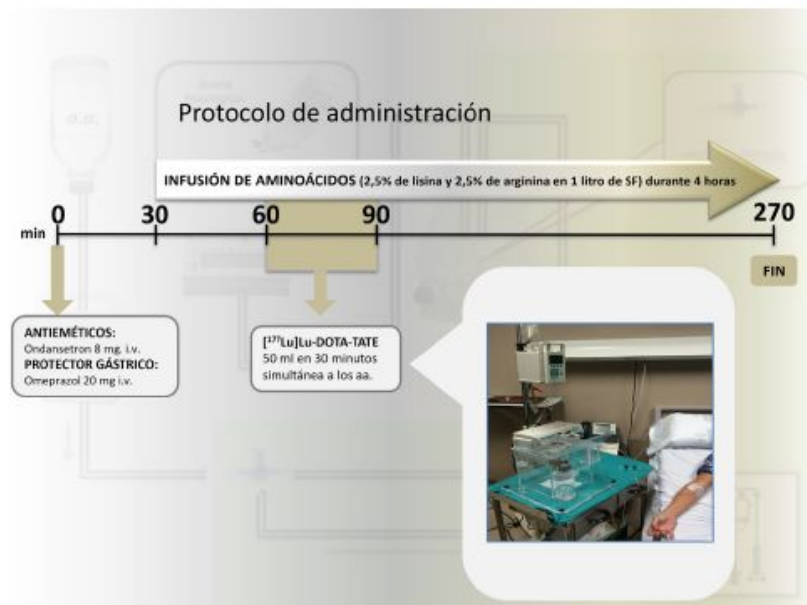
Terapia con péptidos radiomarcados con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE

S. Prado-Wohlwend*, J.C. Bernal-Vergara, A. Utrera-Costero, J.R. Cañón-Sánchez, M. Agudelo-Cifuentes y P. Bello-Arques, en nombre del Grupo de Trabajo de Endocrinología de la SEMNIM

Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España



Analítico-biomarcadores, clínico y técnicas imagen



Función Hepática, renal, HB, leucocitos y plaquetas

Al inicio, a las 2, 4 y 6s de cada tratamiento

Tras finalizar 4º ciclo cada 8-12s el 1º año y después 2 veces al año

Biomarcadores

CgA, 5HIA, Hormonas, Péptido natriuretico (S carcinoide)

Guia European Association of Nuclear Medicine (EANM)

Prado- Wohwend S et al. Terapia con péptidos radiomarcados con (¹⁷⁷ Lu) Lu-DOTA-TATE. Rev Española Med Nucl 2022; 41:55-65;

Eventos

leves, autolimitados y bien tolerados

AGUDOS

- **Crisis hormonales:** s carcinoide (desde el inicio de infusión hasta 12-48 h después, especialmente 1º ciclo).
- **Crisis Catecolaminérgicas** PG y FEO
- **Cardiopatía carcinoide** inestabilidad hemodinámica, flushing, broncoespasmo, arritmias diarrea, acidosis y alteración consciencia
- **Lisis Tumoral:** alta carga tumoral e insf renal, Al 3º día
- **Hipoglucemia Severa**

Eventos

SUBAGUDOS

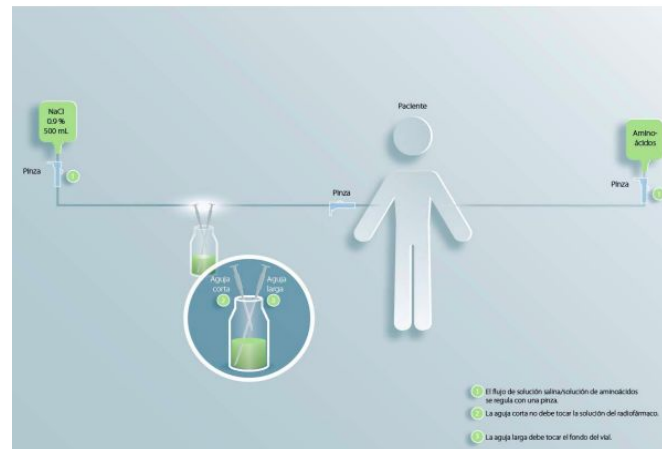
- TOX Hematológica:

4-8s. Trombopenia más fr generalmente leve y transitoria.
Severa 2-3%

- S. Mielodisplásico y leucemia aguda

a los 28m y 55m tras finalizar

<2% (>70, alquilantes o RT previa o múltiples líneas de tto)



Eventos

RETARDADOS

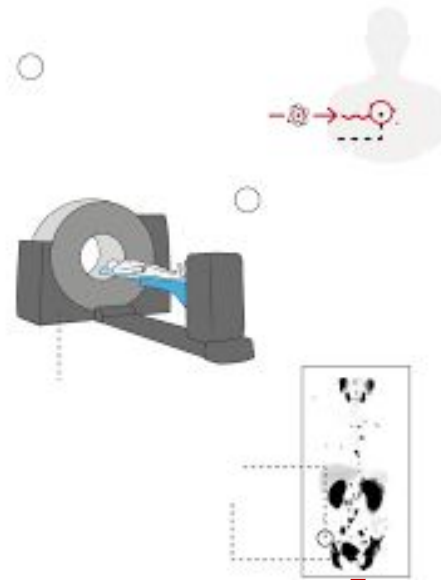
- Nefrotoxicidad:

evento raro debido a la utilización de aminoácidos,
En pacientes con obstrucción de la vía renal, diabetes,
HTA o daño renal previo.

- **Toxicidad hepática y/o ascitis:** metástasis hepáticas extensas.

- **Fertilidad:** afectación células Sertoli. Transitorio.

Teragnosis: Moléculas unidas a isótopos radiactivos,
para diagnosticar y tratar
Tratamiento personalizado y de precisión.



¿qué vemos y cómo lo vemos?

No establecido: qué pruebas, con qué frecuencia

En marcha...



Tener ideas claras para elegir bien

Importancia de los recursos y accesibilidad

Gran arsenal diagnóstico

- Pruebas imagen convencional (TC/RM) Y
- Pruebas imagen funcional
 1. **Gammagrafía** y SPECT/TC-SSTR como [^{111}In]octreotide (OctreoScan®) y [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-HYNIC-TOC (Tektrotyd®).
 2. **PET/TC-SSTR con [^{68}Ga]-DOTA-TOC/TATE/NOC**
 3. **Otras opciones de PET ^{18}F -FDG, PET colina, PET DOPA**

Dificultades

¿Qué elegir en cada momento y cada cuánto?

Valoración respuesta: criterios RECIST, PERCIST, CHOI

Pseudoprogresión

Pruebas recientes y simultáneas, siempre la misma prueba

Accesibilidad de las pruebas

Dificultades

¿Qué elegir en cada momento y cada cuánto?

- La prueba que mejor represente la enfermedad
y
con la cual podamos seguir adecuadamente
respuesta y progresión
- Elegida antes del inicio del tratamiento

¿Qué nos dice el NETTER 1 y 2 del seguimiento?

NETTER 1

TC o RM cada 12 s tras la randomización en ambos grupos
La progresión por RECIST y revisión central

NETTER 2:

“Evaluamos los tumores en ambos grupos al **inicio**, en la semana **16** y la semana **24** y **cada 12** semanas hasta que se confirmó centralmente la progresión de la enfermedad o la muerte. No fue necesario obtener imágenes del receptor de somatostatina en el seguimiento”.

“Nuestro estudio tiene una serie de limitaciones...
El sesgo se mitigó mediante la revisión central ciega de los datos de imágenes”.

. Strosberg J et al. Phase 3 trial of ^{177}Lu -DOTATATE for midgut neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2017; 12:125-35

. Singh S, et al. (^{177}Lu) Lu-DOTA-TATE plus long acting octreotide versus high dose long acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3. well differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open label, randomised, phase 3 study. Lancet 2024;.403: 2807-17.

¿Qué nos dicen otras publicaciones?

Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular 41 (2022) 55–65

Formación Continuada

Terapia con péptidos radiomarcados con [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE

S. Prado-Wohlwend*, J.C. Bernal-Vergara, A. Utrera-Costero, J.R. Cañón-Sánchez, M. Agudelo-Cifuentes y P. Bello-Arques, en nombre del Grupo de Trabajo de Endocrinología de la SEMNIM

Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España



Pruebas imagen

TC en 3 fases (pulmón peritoneo)

RM en M1 hepáticas, en jóvenes

Octreoscan/PETGa

¿Cada cuanto el seguimiento? no establecido

Clinical and Translational Oncology (2018) 20:1522–1528
<https://doi.org/10.1007/s12094-018-1881-9>

RESEARCH ARTICLE



Consensus document on the progression and treatment response criteria in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors

X. Merino-Casabiel¹ · J. Aller² · J. Arbizu³ · R. García-Figueiras⁴ · C. González⁵ · E. Grande⁶ · P. Jiménez-Fonseca⁷ · M. I. Sevilla⁸ · J. Capdevila⁹

Table 1 Recommendations on follow-up evaluation frequency

| Recommendations in the follow-up of metastatic GEP-NET | LA (%) | LE/RD |
|--|--------|-------|
| Follow-up of metastatic G1–2 GEP-NETs should initially be performed every 3 months for 2 years; in case of stable disease, assessment every 6 months is recommended. Once disease progression appears, going back to 3 months follow-up schedule is recommended | 100 | 5/D |
| Morphological imaging follow-up of G1–2 small intestine GEP-NETs should be carried out every 3–6 months; in case of stable disease, the follow-up schedule could be extended to 6–12 months. Once progressive disease appears going back to 3–6 months follow-up is recommended. In case of clinical or biochemical progression, molecular imaging should be also considered | 89 | 5/D |
| As GEP-NETs are very heterogeneous and tumors with the same characteristics (primary site and Ki-67 index) may show different clinical evolution, careful follow-up should be initially performed in certain patients. | 100 | 5/D |
| In the case of G1–2 GEP-NETs showing rapid growth, considering re-biopsy is recommended | 100 | 5/D |

LA level of agreement, LE/RD level of evidence/recommendation degree

Individualizar cada paciente (GD, ki67, carga tumoral)

¿Cuándo usar PETGalio?

Appropriate Use Criteria for Somatostatin Receptor PET Imaging in Neuroendocrine Tumors

Thomas A. Hope^{1,2}, Emily Bergsland^{3,4}, Murat Fani Bozkurt⁵, Michael Graham¹, Anthony P. Heaney⁶, Ken Herrmann⁵, James R. Howe^{4,7}, Matthew H. Kulke^{3,4,8}, Pamela L. Kunz^{3,4,8}, Josh Mailman, Lawrence May⁹, David C. Metz^{4,10}, Corina Millo¹, Sue O'Doriso^{1,3,4}, Diane L. Reidy-Lagunes^{3,4}, Michael C. Soulen^{4,11}, and Jonathan R. Strouberg^{3,4}

| Scenario no. | Description | Appropriateness | Score |
|--------------|---|--------------------|-------|
| 1 | Initial staging after the histologic diagnosis of NET | Appropriate | 9 |
| 2 | Localization of a primary tumor in patients with known metastatic disease but an unknown primary | Appropriate | 9 |
| 3 | Selection of patients for SSTR-targeted PRRT | Appropriate | 9 |
| 4 | Staging NETs prior to planned surgery | Appropriate | 8 |
| 5 | Evaluation of a mass suggestive of a NET not amenable to endoscopic or percutaneous biopsy (e.g., ileal lesion, hypervascular pancreatic mass, mesenteric mass) | Appropriate | 8 |
| 6 | Monitoring of NETs seen predominantly on SSTR-PET | Appropriate | 8 |
| 7 | Evaluation of patients with biochemical evidence and symptoms of a NET without evidence of it on CI and without prior histologic diagnosis of a NET | Appropriate | 7 |
| 8 | Restaging at time of clinical or laboratory progression without progression on CI | Appropriate | 7 |
| 9 | New indeterminate lesion on CI with unclear progression | Appropriate | 7 |
| 10 | Restaging of patients with NETs at initial follow-up after resection with curative intent | May be appropriate | 6 |
| 11 | Selection of patients with nonfunctional NETs for SSA treatment | May be appropriate | 6 |
| 12 | Monitoring in patients with NET seen on both CI and SSTR-PET with active disease and no clinical evidence of progression | May be appropriate | 5 |

1. Estudio extensión inicial (superior a octreoscan)
6. Seguimiento de TNE visto en prueba funcional
7. Sospecha de progresión por clínica/BQ pero sin pro en pruebas convencionales
8. Aparición de nuevas lesiones por pruebas convencionales sin evidencia clara de pro

No disponemos de criterios de uso apropiados

Dificultades

¿Cuándo usar PETGalio? Escenarios

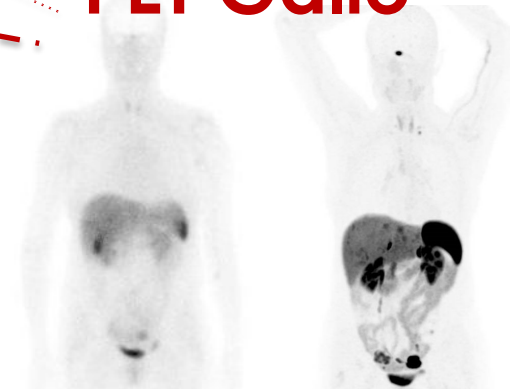
TAC/RM +
Gamma +

TC/RM -
Gamma +

TC/RM y Gamma -

PET Galio

¿Con qué frecuencia PETGalio?



Gamma -

PETGa 68 +

Dificultades

Valoración Respuesta RECIST, CHOI, PERCIST

Compleja por las características de los TNE (alta vascularización, y cambios producidos por las terapias dirigidas (PRRT)).

Criterios **RECIST** cuestionados

- siguen utilizándose para establecer progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento,

- no muestran cambios quísticos o necróticos dentro del tumor

- **discordancias entre valores de PFS largos y tasas de respuesta bajas (<10%)** y dificultad para metástasis hepáticas, dado que no son adecuados para la evolución lenta de NET.

Capdevila J. Position statement on the diagnosis, treatment, and response evaluation to systemic therapies of advanced neuroendocrine tumors, with a special focus on radioligand therapy. The Oncologist 2022; 27: 328-39

Prado- Wohwend S et al. Terapia con péptidos radiomarcados con (¹⁷⁷ Lu) Lu-DOTA-TATE. Rev Española Med Nucl 2022; 41:55-65;

Valoración Respuesta

Criterios **CHOI** además del tamaño, introducen atenuación en UH del tumor y han mostrado mayor ajuste a SG en pacientes con respuesta a PRRT

| Review | L. de Mestier et al. | Neuroendocrine tumor evaluation | 21:3 | R107 |
|--|---|---|------|------|
| Table 1 Radiological evaluation of target lesions | | | | |
| Criteria | Setting | Response criteria | | |
| RECIST | Solid tumors | CR: disappearance of all lesions and no new lesions PR: $\geq 30\%$ decrease in the sum of diameters SD: no criteria for CR, PR, or PD PD: $\geq 20\%$ (and ≥ 5 mm) increase in the sum of diameters, or new lesions | | |
| mRECIST | Hepatocarcinomas treated with an antiangiogenic (sorafenib) | CR: disappearance of all arterial contrast enhancement PR: $\geq 30\%$ decrease in the largest dimension of contrast-enhanced zone SD: no criteria for CR, PR, or PD PD: $\geq 20\%$ increase in the largest dimension of contrast-enhanced zone or new lesions | | |
| Choi | Gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib | CR: disappearance of all lesions and no new lesions PR: $\geq 10\%$ decrease in the sum of diameters, or $\geq 15\%$ decrease in tumor density during portal venous phase on CT SD: no criteria for CR, PR, or PD and no symptomatic deterioration attributed to tumor progression PD: $\geq 10\%$ increase in the sum of diameters, increase in size of existing intra-tumoral nodules, new lesion, or intra-tumor nodule | | |

Criterios **PERCIST** no han sido todavía estandarizados para valorar respuesta por PET/TC-SSTR.

Un aumento significativo en el SUV en PET no se considera suficiente para determinar la progresión de la enfermedad. Necesario desarrollo de nuevas lesiones.

Table 2 PERCIST criteria: positron-emission tomography evaluation of tumor response to anticancer therapy

| Tumor evaluation | PERCIST criteria |
|---|---|
| Complete metabolic response (CMR) | Complete resolution of uptake (less than mean liver activity and indistinguishable from surrounding background blood-pool levels) Disappearance of all other lesions to background blood-pool levels. No new avid lesions in pattern typical of cancer |
| Partial metabolic response (PMR) | $\geq 30\%$ decrease in SUV peak (and ≥ 0.8 SUV units) from baseline No SUV increase $> 30\%$ No increase in lesions size No new lesions |
| Stable metabolic disease Progressive metabolic disease (PMD) | No criteria for CMR, PMR, or PMD $\geq 30\%$ increase in SUV peak (and ≥ 0.8 SUV units) from baseline Or increase in extent of tumor uptake Or new avid lesions typical of cancer |

SUV, standardized uptake value.

Dificultades

Pruebas recientes y simultáneas, siempre la misma prueba

. Evita errores en la interpretación de progresión

Dificultades

Pseudoprogresión

“Progresión falsa, percibida como aumento en el número de lesiones metastásicas, especialmente lesiones hepáticas de ≤ 1 cm que se observan en TC/RM con contraste.

Lleva al cese precoz del tratamiento.

Si un patrón de respuesta es dudoso o atípico reevaluación por imágenes en 8-12 semanas

Merino Casabiel X et al. Consensus document on the progression and treatment response criteria in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Clin and Transl Incol 2018; 20: 1522-28.

Prado- Wohwend S et al. Terapia con péptidos radiomarcados con (177 Lu) Lu-DOTA-TATE. Rev Española Med Nucl 2022; 41:55-65;

Dificultades

Accesibilidad de las pruebas

Adecuar el seguimiento a nuestra práctica habitual

Más recursos: más generadores para hacer más PET Galio

· Así estadificamos y tratamos mejor a nuestros pacientes

No dejar de solicitar aunque no lo tengamos accesible si creemos que está indicado

MENSAJES

SEGUIMIENTO:

1. Utilizar la misma prueba de imagen desde el inicio del tratamiento con Lutecio
2. Disponemos de: TAC, RM, GAMMA- SSTR, PET Galio...
3. Pruebas funcionales el PET Ga “gold estándar”, claro las indicaciones pero frecuencia?

INICIO: clínico, imagen y biomarcadores **cada 3 m.**

A PARTIR DE 12-24 m: En enfermedad estable/crecimiento lento imagen **cada 6-12 m** y control clínico y biomarcadores cada 3-6 m.

Aumentar la frecuencia en:

lesiones agresivas/rápida progresión, tumores de alto grado, elevada carga tumoral, enfermedad extensa, síntomas endocrinos graves, pérdida de peso o empeoramiento clínico y niveles de CgA más de 10 veces el valor normal

No claro el seguimiento radiológico, depende de accesibilidad

VALORACION RESPUESTA:

RECIST: subóptimos pero utilizados **PERCIST:** no estandarizados **CHOI:** > ajuste SG



DUDAS, CUESTIONES...

Decisión del clínico ¿qué prueba? ¿cada cuánto?

Acabado el Lutecio que prueba?

Entre ciclos de Lutecio alguna prueba?



- TNE son tumores **heterogéneos** de **baja incidencia** con progresión generalmente **indolente**



- Evitar falsas progresiones y consensuar decisiones de tratamiento para no perder oportunidades

GRACIAS

