

ENGRANAJE DE LOS RADIONUCLIDOS EN EL ALGORITMO TERAPÉUTICO DE LOS TUMORES ENDOCRINOS



RADIACIONES IONIZANTES

α

Las radiaciones α (alfa) recorren una distancia muy pequeña y son detenidas por una hoja de papel o la piel del cuerpo humano.

β

Las radiaciones β (beta) recorren en el aire una distancia de un metro aproximadamente, y son detenidas por unos pocos centímetros de madera o una hoja delgada de metal.

γ

Las radiaciones γ (gamma) recorren cientos de metros en el aire y son detenidas por una pared gruesa de plomo o cemento.

CSN



RADIACIONES IONIZANTES

α

Las radiaciones α (alfa) recorren una distancia muy pequeña y son detenidas por una hoja de papel o la piel del cuerpo humano.

β

Las radiaciones β (beta) recorren en el aire una distancia de un metro aproximadamente, y son detenidas por unos pocos centímetros de madera o una hoja delgada de metal.

γ

Las radiaciones γ (gamma) recorren cientos de metros en el aire y son detenidas por una pared gruesa de plomo o cemento.

CSN

$^{223}\text{Radium}$

^{177}Lu
 ^{90}Y

^{131}I

$^{99\text{m}}\text{Tc}$

^{131}I

^{68}Ga

FDG



ESTRATEGIA TERAGNÓSTICA

- Uso de una imagen para identificar la diana molecular contra la cual va ir dirigida la terapia.
- Base del tratamiento radiometabólico.



ESTRATEGIA TERAGNÓSTICA

THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE • Vol. 57 • No. 11 • November 2016

EDITORIAL

Nuclear Medicine in Cancer Theranostics: Beyond the Target

David Taïeb¹, Rodney J. Hicks², and Karel Pacak³

¹Department of Nuclear Medicine, La Timone University Hospital, CERIMED, Aix-Marseille University, Marseille, France; ²Cancer Imaging and Neuroendocrine Tumour Service, Sir Peter MacCallum Department of Oncology, Peter MacCallum Cancer Centre, University of Melbourne, Melbourne, Australia; and ³Section on Medical Neuroendocrinology, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland



Theranostics

2012; 2(5):437-447. doi: 10.7150/thno.3645

Review

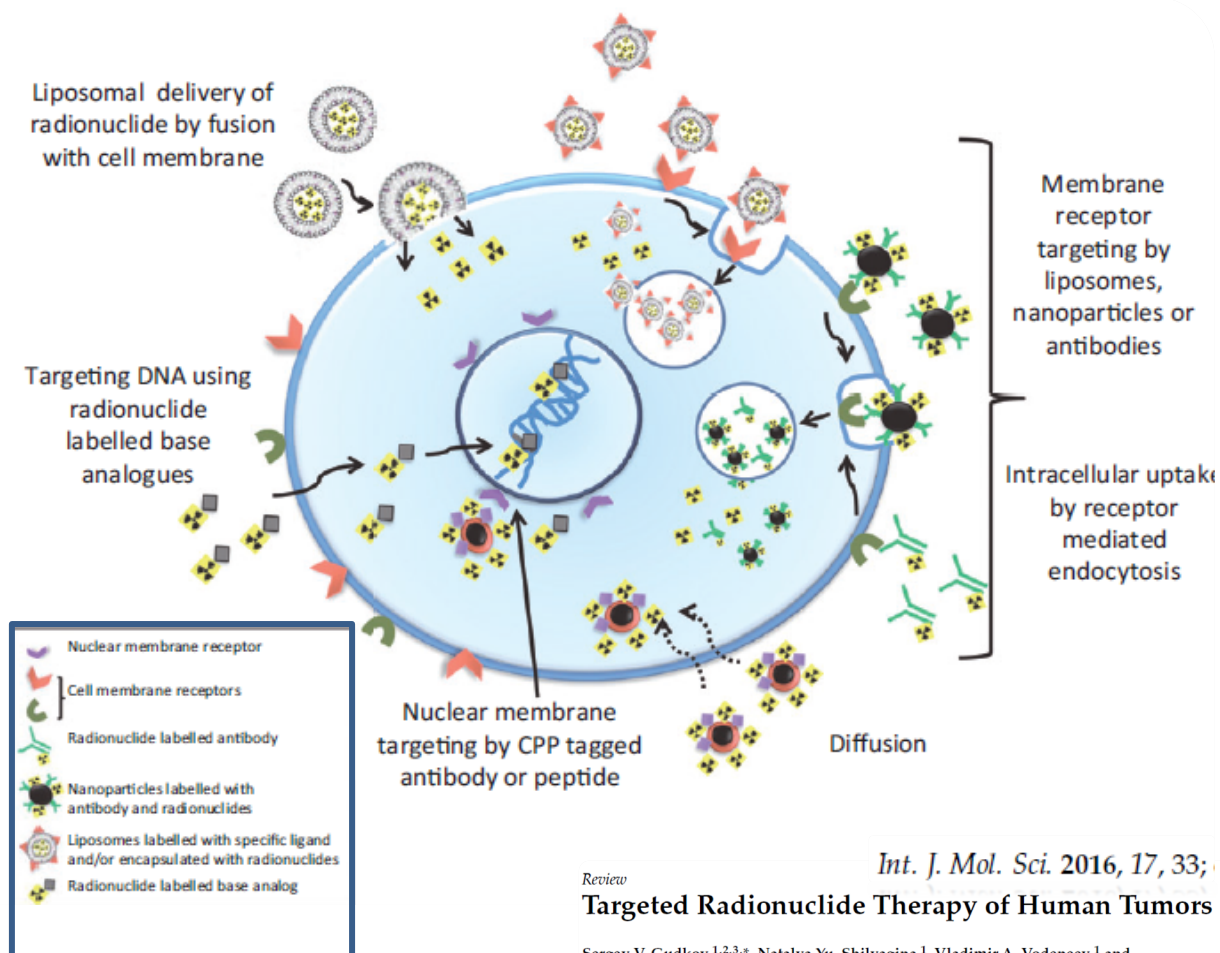
THERANOSTICS: From Molecular Imaging Using Ga-68 Labeled Tracers and PET/CT to Personalized Radionuclide Therapy – The Bad Berka Experience

Richard P. Baum[✉], Harshad R. Kulkarni

Department of Nuclear Medicine/ Center for PET/CT, Zentralklinik Bad Berka, ENETS Center of Excellence, Zentralklinik Bad Berka, 99437 Bad Berka, Germany.



¿CÓMO ACTÚAN LOS RADIONUCLIDOS A NIVEL MOLECULAR?



Review

Int. J. Mol. Sci. 2016, 17, 33;
Targeted Radionuclide Therapy of Human Tumors

Sergey V. Gudkov^{1,2,3,*}, Natalya Yu. Shilyagina¹, Vladimir A. Vodenev¹ and Andrei V. Zvyagin^{1,4}



¿CÚAL ES EL EFECTO DE LA RADIACIÓN SOBRE LA CÉLULA?

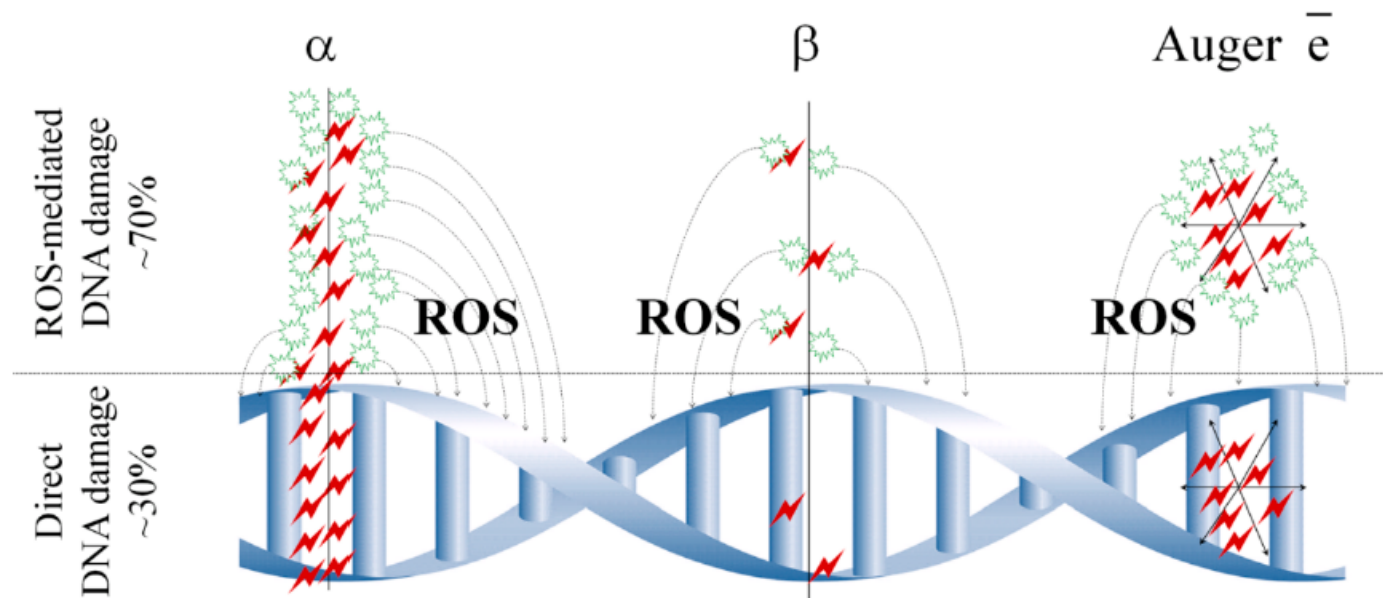
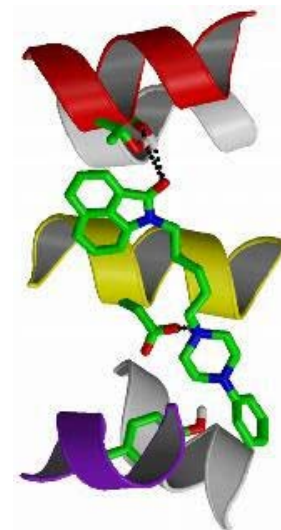


Figure 2. Schematic representation of ionization density along the path of α -, β -particles, and Auger electrons (α -particles are considered densely-ionizing radiation, β -particles are sparsely ionizing, and Auger electrons form clusters with a high density of ionization).



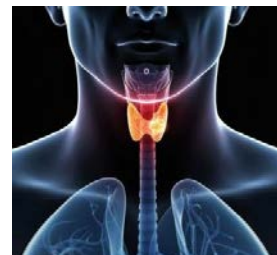
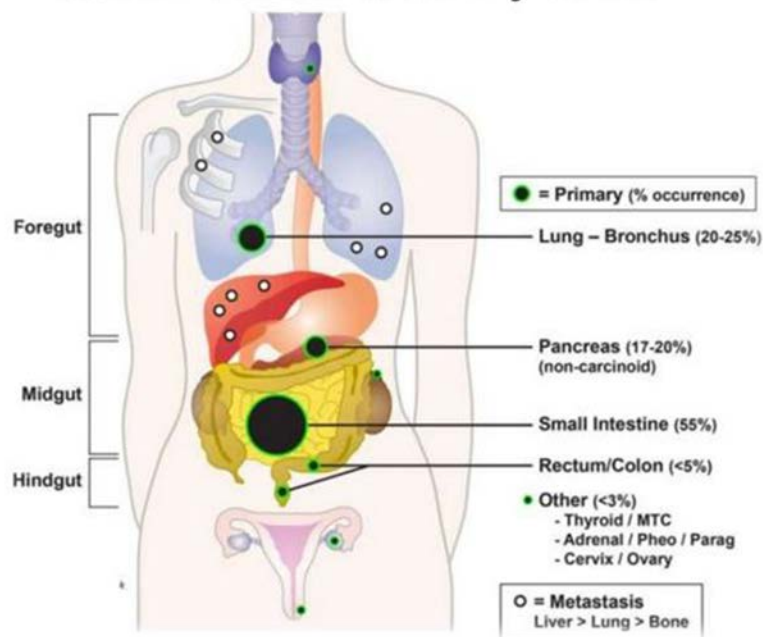
ESTRATEGIA TERAGNÓSTICA

- Al visualizar las dianas moleculares constituye la “inmunohistoquímica in vivo”
- Por medio de biomarcadores no invasivos podemos proporcionar tratamientos **selectivos** al mismo tiempo **monitorizar la respuesta** y evitar toxicidades
- Es por estos motivos también económicamente eficiente

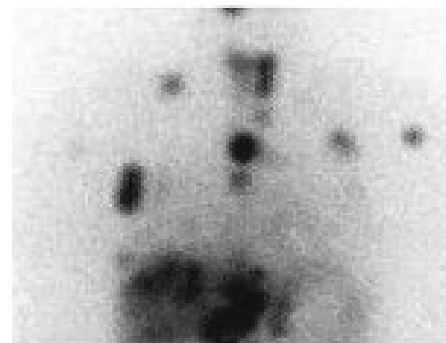


¿QUÉ TUMORES ENDOCRINOS PODEMOS TRATAR CON RADIONÚCLIDOS?

Neuroendocrine System



^{131}I



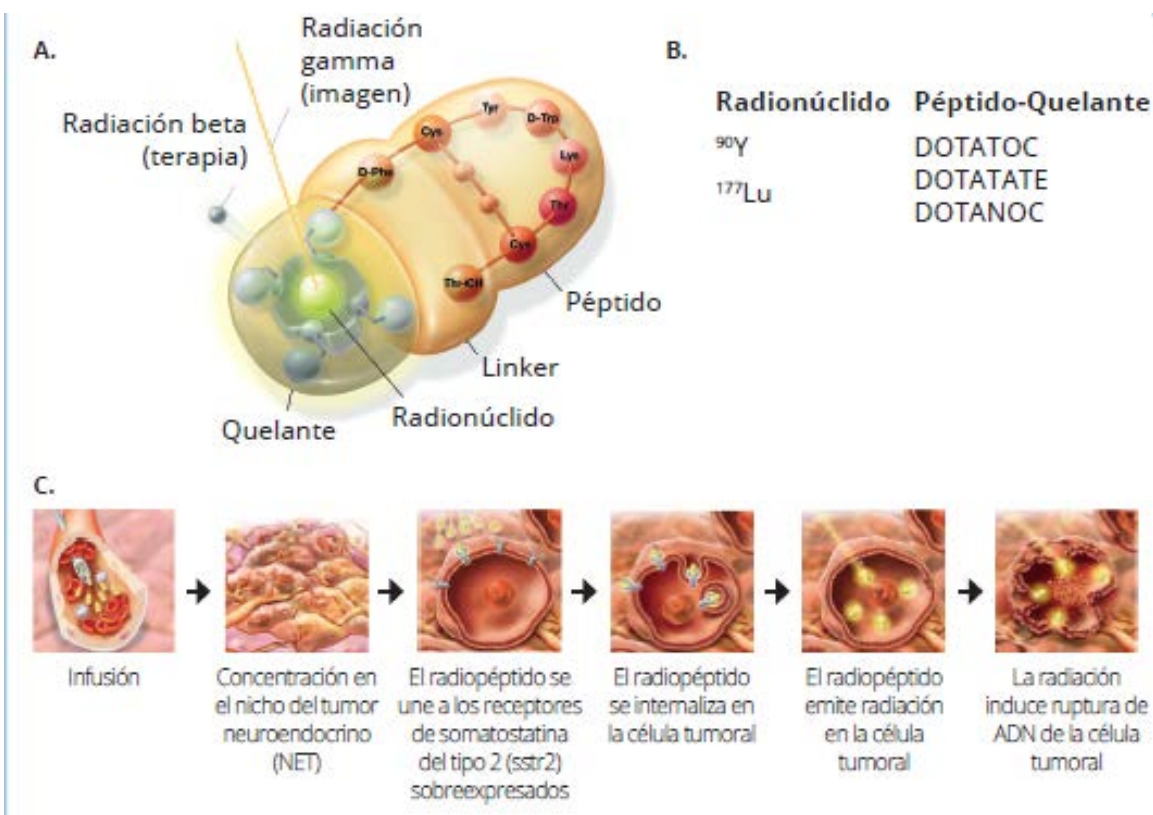
^{131}I -MIBG

^{90}Y



¿QUÉ TUMORES ENDOCRINOS PODEMOS TRATAR CON RADIONÚCLIDOS?

TE
PRRNT



CANDIDATOS, SECUENCIA, ADMINISTRACIÓN, EFECTOS....

**The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance
on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT)
in neuroendocrine tumours**

Eur J Nucl Med Mol Imaging

IAEA HUMAN HEALTH SERIES

No. 20

Practical Guidance
on Peptide Receptor
Radionuclide
Therapy (PRRNT) for
Neuroendocrine Tumours



IAEA
International Atomic Energy Agency

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

GETNÉ
Grupo Español de Tumores
Neuroendocrinos

SEMnim
Sociedad Española de Medicina
Nuclear e Imagen



CANDIDATOS, SECUENCIA, ADMINISTRACIÓN, EFECTOS....

Neuro
endocrinology

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

ENETS Consensus Guidelines

Neuroendocrinology 2016;103:172–185
DOI: 10.1159/000443167

- Todos los pacientes con enfermedad metastásica en el hígado no susceptible de cirugía o trasplante.
- Todos los pacientes con TNE intestinal metastásico, excepto: tumores resecables, con receptores de somatostatina negativos o carcinoma neuroendocrino.
- Todos los pacientes con TNE pancreático con metástasis distal, excepto: tumores resecables, con receptores de somatostatina negativos o carcinoma neuroendocrino.



CANDIDATOS, SECUENCIA, ADMINISTRACIÓN, EFECTOS....

The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours

PRRNT is indicated for the treatment of patients with positive expression of sstr2, or metastatic or inoperable NET [46–50]. Candidate patients for PRRNT using radiolabelled somatostatin analogues are mainly those with sstr2-expressing NET of the gastroenteropancreatic and bronchial tracts, but may also include patients with phaeochromocytoma, paraganglioma, neuroblastoma [51] or medullary thyroid carcinoma [52–56]. The ideal candidates for PRRNT are those with well-differentiated and moderately differentiated neuroendocrine carcinomas defined as NET grade 1 or 2 according to the recent WHO 2010 classification [4].



CANDIDATOS, SECUENCIA, ADMINISTRACIÓN, EFECTOS....

IAEA HUMAN HEALTH SERIES

No. 20

Practical Guidance
on Peptide Receptor
Radionuclide
Therapy (PRRNT) for
Neuroendocrine Tumours



IAEA

International Atomic Energy Agency

Candidates for PRRNT include all tumours that strongly express sstr2 receptors, such as gastroenteropancreatic and lung NETs. In addition, pheochromocytomas, paragangliomas, meningiomas [7.8], medullary thyroid carcinomas [7.9, 7.10], de-differentiated thyroid cancer [7.11–7.13] and, in theory, any other tumours documented to overexpress sstr2 may be candidates for PRRNT. Only radiopharmaceuticals that have been approved by the relevant national authorities for human use should be used for PRRNT.



CANDIDATOS, SECUENCIA, ADMINISTRACIÓN, EFECTOS....

A New Theranostic Paradigm for Advanced Thyroid Cancer

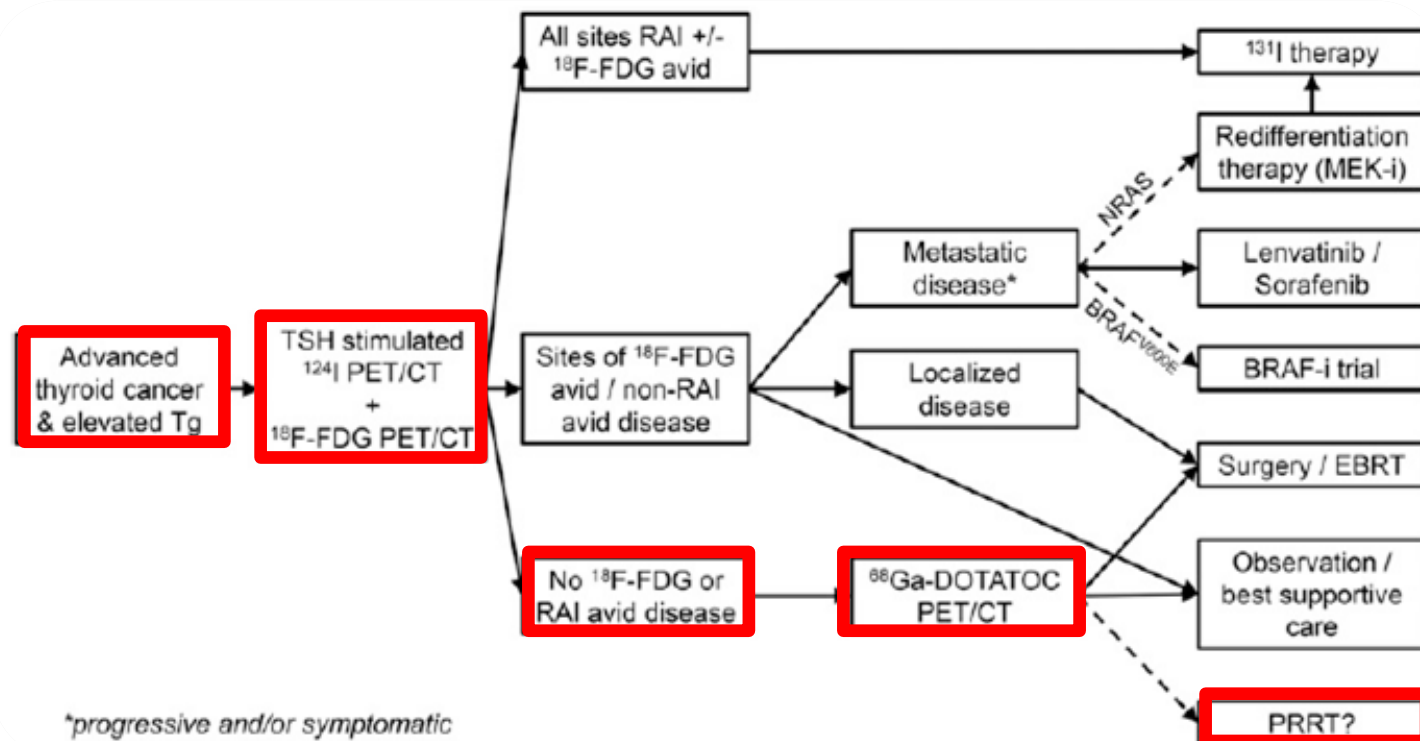
David A. Pattison^{1,2}, Benjamin Solomon^{3,4}, and Rodney J. Hicks^{1,4}

THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE • Vol. 57 • No. 10 • October 2016

**⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT in Patients with Iodine- and
¹⁸F-FDG–Negative Differentiated Thyroid Carcinoma and
Elevated Serum Thyroglobulin**



CANDIDATOS, SECUENCIA, ADMINISTRACIÓN, EFECTOS....



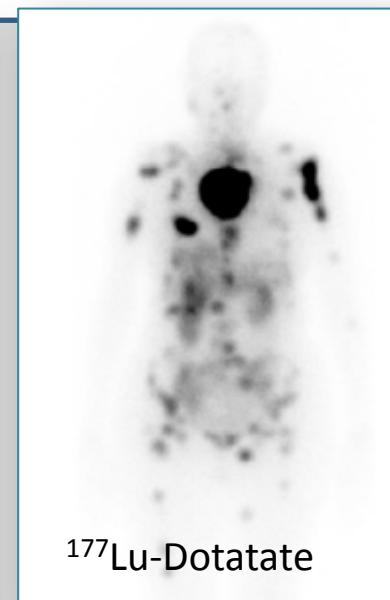
CANDIDATOS, SECUENCIA, ADMINISTRACIÓN, EFECTOS....

Nota clínica

P. Oliván-Sasot et al. / Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2016;xxx(xx):xxx-xxx

Uso del ^{177}Lu -DOTATATE como terapia en carcinomas de tiroides yodorrrefractarios

P. Oliván-Sasot^{a,*}, M. Falgás-Lacueva^a, J. García-Sánchez^b, V. Vera-Pinto^a,
C. Olivas-Arroyo^a y P. Bello-Arques^a



CANDIDATOS, SECUENCIA, ADMINISTRACIÓN, EFECTOS....

Esquema resumen de los ensayos con ^{177}Lu -Dotatate

Denominación del estudio	ERASMUS	NETTER-1
Tipo	Fase I/II	Fase III
Localización	Rotterdam (Holanda)	Multicéntrico (UE, EE. UU.)
Número de pacientes	615	230
Tipo de paciente	TNE gastroenteropancreático y bronquial	TNE de intestino medio inoperable, metastásico
Estudio con comparador	No	Sí, brazo control con tratamiento con análogos de somatostatina a altas dosis

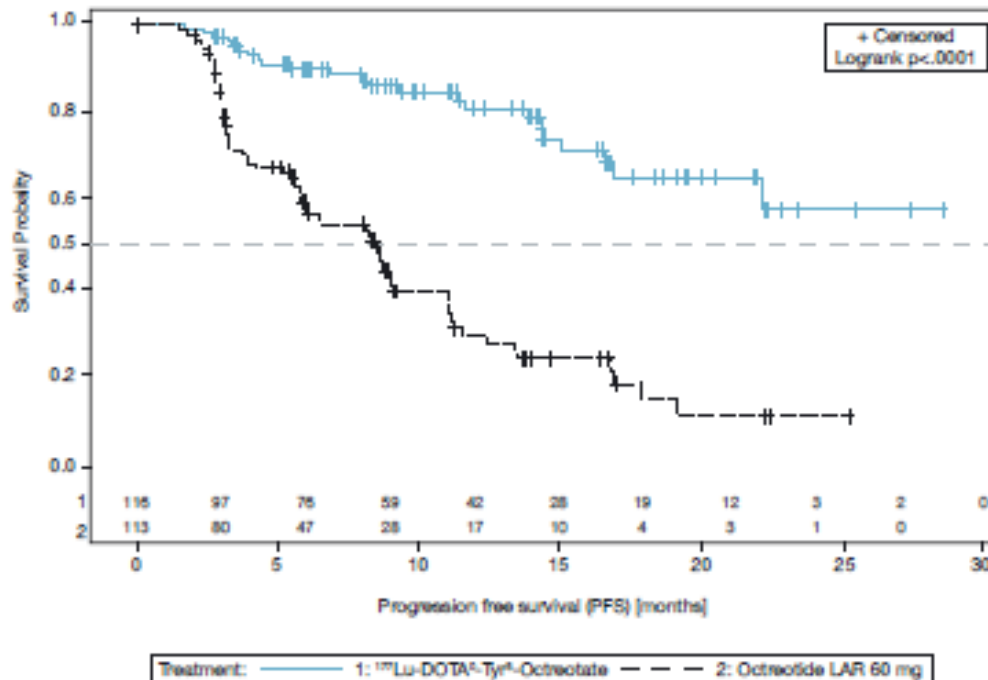
Supervivencia libre de progresión
Supervivencia global (datos inmaduros)
Respuesta objetiva del tumor
Calidad de vida



CANDIDATOS, SECUENCIA, ADMINISTRACIÓN, EFECTOS....



CANDIDATOS, SECUENCIA, ADMINISTRACIÓN, EFECTOS....



Hazard ratio: 0,21
(0,13 - 0,33)
 $p < 0,0001$

N = 229

Número de eventos: 91

^{177}Lu -Dotatate: 23

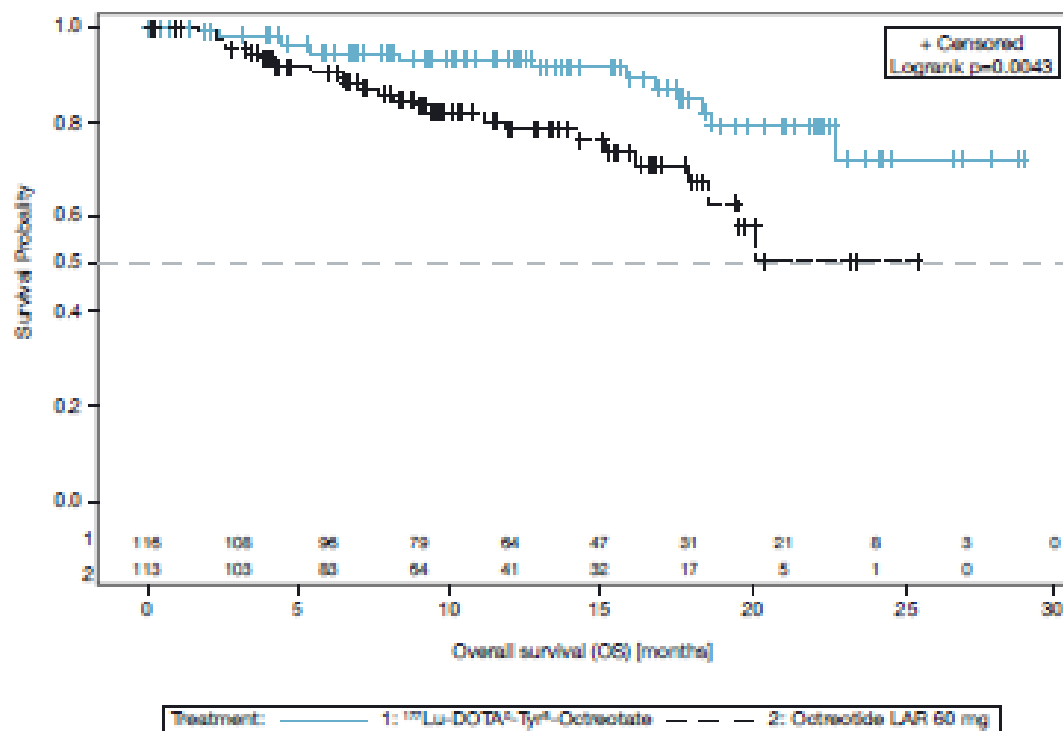
Oct 60mg LAR: 68

→ 79% reducción en el riesgo
a progresión / muerte

Mediana estimada de
la PFS en el brazo de
 ^{177}Lu -Dotatate = 40 meses



CANDIDATOS, SECUENCIA, ADMINISTRACIÓN, EFECTOS....



N = 229

Número de muertes: 40

¹⁷⁷Lu-Dotatate: 14

Oct 60mg LAR: 26

Hazard ratio: 0,398

(0,21 - 0,77)

p = 0,0043



CANDIDATOS, SECUENCIA, ADMINISTRACIÓN, EFECTOS....

- TNE, GEP, de origen desconocido o carcinoide bronquial, metastásico no susceptible de tratamiento quirúrgico.
- Que exprese receptores de somatostatina. Para considerar positivo el Octreoscan la captación de las lesiones en la imagen planar ha de ser mayor o igual que la captación hepática. (6 meses).
- Tumor neuroendocrino en progresión a Octreotide o Lantreotide
- Bien o moderadamente diferenciado ($Ki < 20\%$)
- Autosuficiente Karnofsky > 60 o ECOG < 2



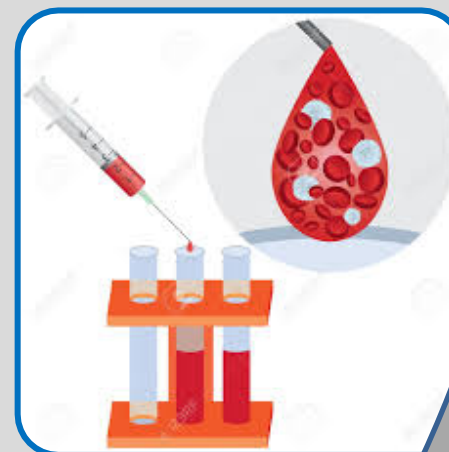
CANDIDATOS, SECUENCIA, ADMINISTRACIÓN, EFECTOS....

- Parámetros hematológicos:
 - WBC > 3000/ μ l
 - Neutrófilos > 1000/ μ l
 - Plaquetas > 75.000/ μ l
 - Hematíes > 3.000.000/ μ l
 - Hemoglobina > 8 g/dl
- Parámetros de función hepática:
 - Bilirrubina < 3 veces el límite normal
 - Albúmina sérica > 30 g/L
 - Si la albúmina < 30 g/L el tiempo de protrombina ha de ser normal.
- Parámetros de función renal:
 - Aclaramiento de creatinina > 50 ml/min



PREPARACIÓN DEL PACIENTE

- Prueba de imagen estructural
TAC o Resonancia basal.
(antigüedad menor de 3 meses)
- Evaluación clínica, hemograma,
bioquímica y coagulación.
(2 semanas antes de la
administración)



PREPARACIÓN DEL PACIENTE

- Suspender análogos de somatostatina durante 4-6 semanas en caso de terapias de acción prolongada, y al menos 24 horas los de acción corta
- Los pacientes han de ser evaluados en la consulta en el Servicio de Medicina Nuclear, donde se explicará al paciente el procedimiento y se obtendrá el consentimiento informado



ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO

- Autorización por el CSN para el ^{177}Lu , con una actividad adecuada a la futura demanda.



- Autorización de la agencia española del medicamento bajo el marco de medicamentos especiales de uso individualizado.



ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO

- El pedido del del radiofármaco con 15 días de antelación a la fecha de tratamiento.
(una semana para la anulación).



- Debemos comprobar la actividad recibida en el activímetro, previamente a su preparación para la administración, así como el resto después de la misma



ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO

- Ambulatoria: tasa de dosis a 1 m de distancia no supere los límites de dosis para el público (20-40 μ Sv/h).
- Ingreso hospitalario.
- Paciente y familiares: normas escritas de protección radiológica.



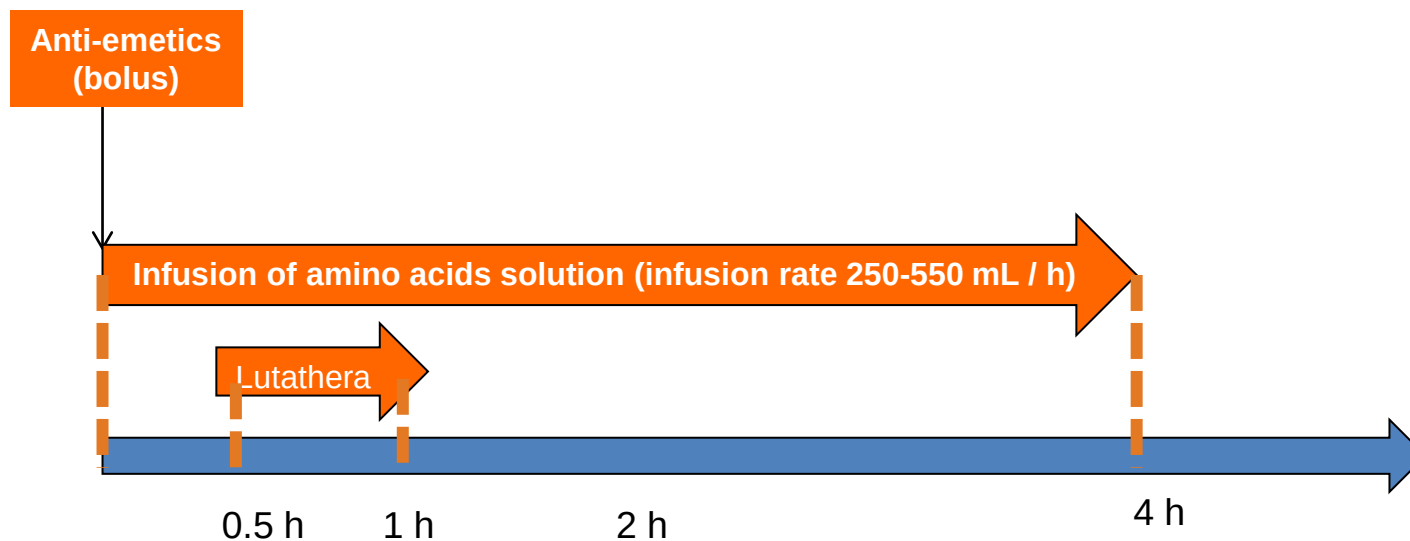
ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO

- En adultos **4 administraciones de Lutathera®** (7.4 GBq / 200 mCi +/- 10% en la fecha y hora de la administración).
- El **intervalo** entre cada infusión es de **8 semanas** ($\pm$ 1 semana), que puede ser mayor en caso de toxicidad.
- Sólo se puede administrar i.v. y no puede ser inyectado en bolo.

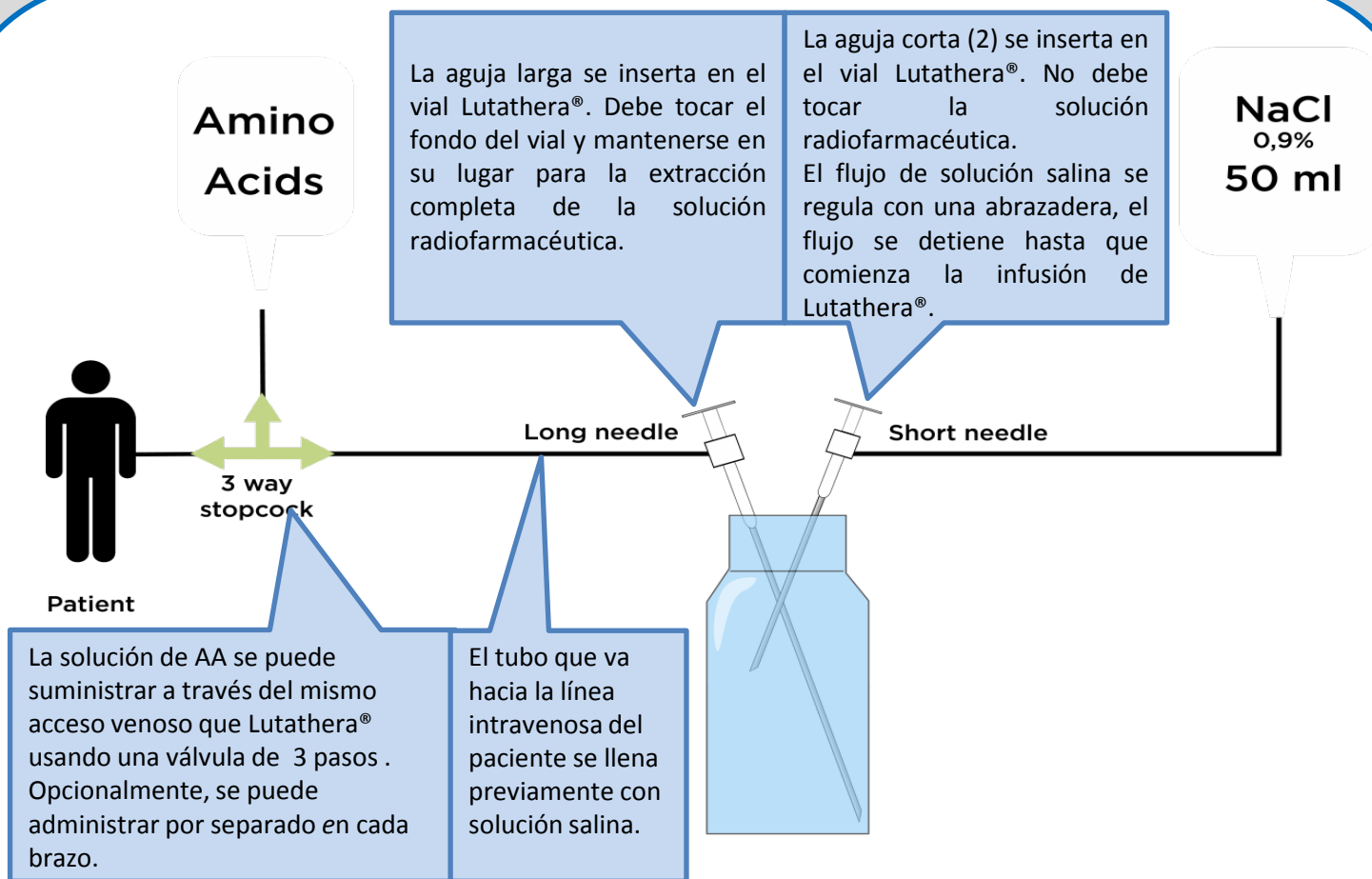


ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO

PROCEDIMIENTO DE ADMINISTRACIÓN



ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO



EFECTOS ADVERSOS

		¹⁷⁷ Lu-Dotatate (N=111)	
		Todos los grados	Grados 3-4
Tipo de efecto adverso		%	%
Desórdenes gastrointestinales	Náusea	59%	4%
	Vómito	47%	7%
	Diarrea	29%	3%
	Dolor abdominal	26%	3%
	Distensión abdominal	13%	0%
Desórdenes generales	Fatiga/Astenia	40%	2%
	Edema periférico	14%	0%
Desórdenes sistémicos hemato-lógicos y sistémicos	Trombocitopenia	25%	2%
	Linfopenia	18%	9%
	Anemia	14%	0%
	Leucopenia	10%	1%
	Neutropenia	5%	1%



EFECTOS ADVERSOS

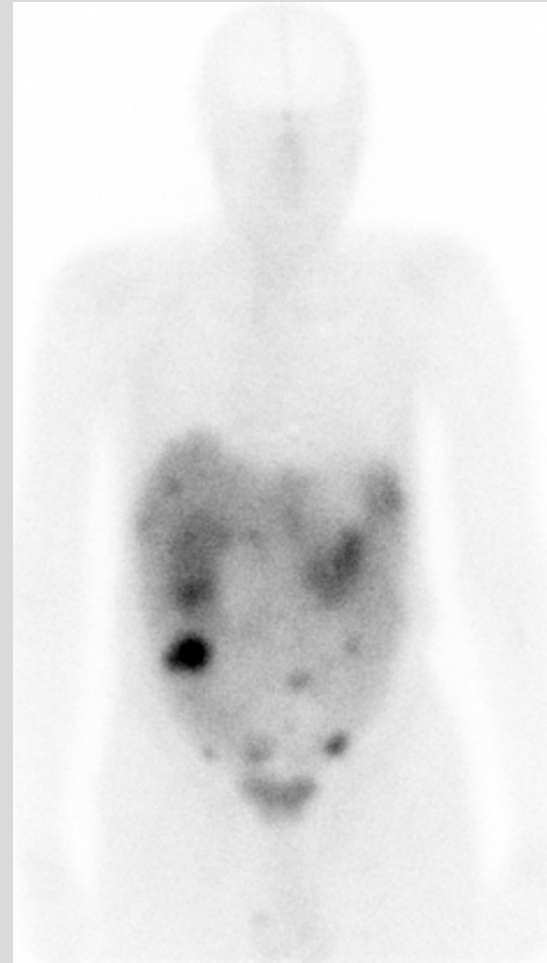
Criterio	Conducta a seguir
Trombocitopenia grado> 1 (< 75 G/L) ¹	1. Suspender el tratamiento 2. Controlar los parámetros biológicos cada 2 semanas: a. Si la toxicidad observada se resuelve, se puede retomar el tratamiento administrando los ciclos posteriores con una reducción de la actividad estándar (3,7 Gbq en vez de 7,4 Gbq) b. Si la toxicidad persiste, no se continúa el tratamiento y este queda en suspenso Si tras administrar un ciclo con reducción de la actividad se observa una nueva reacción tóxica, el tratamiento se detiene definitivamente
Leucopenia grado> 2 (< 2 G/L) ¹ excepto linfopenia que no se considera un criterio de necesidad de adaptación de tratamiento	
Anemia grado> 2 (hemoglobina< 4,9mmol/L) ¹	
Insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina< 40mL/min	
Toxicidad hepática con: ASAT> 500UI/l o un aumento de más de 20 veces el valor basal del paciente • ALAT> 300UI/L o un aumento de más de 20 veces el valor basal del paciente • bilirrubinemia> 3 veces el límite superior normal • albuminemia < 30g/l y disminución del tiempo de protrombina	
Cualquier toxicidad de grado 3 ó 4 ¹ posiblemente ligada al tratamiento con ¹⁷⁷ Lu-Dotatate	



¹⁷⁷ Lu Lutezio-DOTATATE



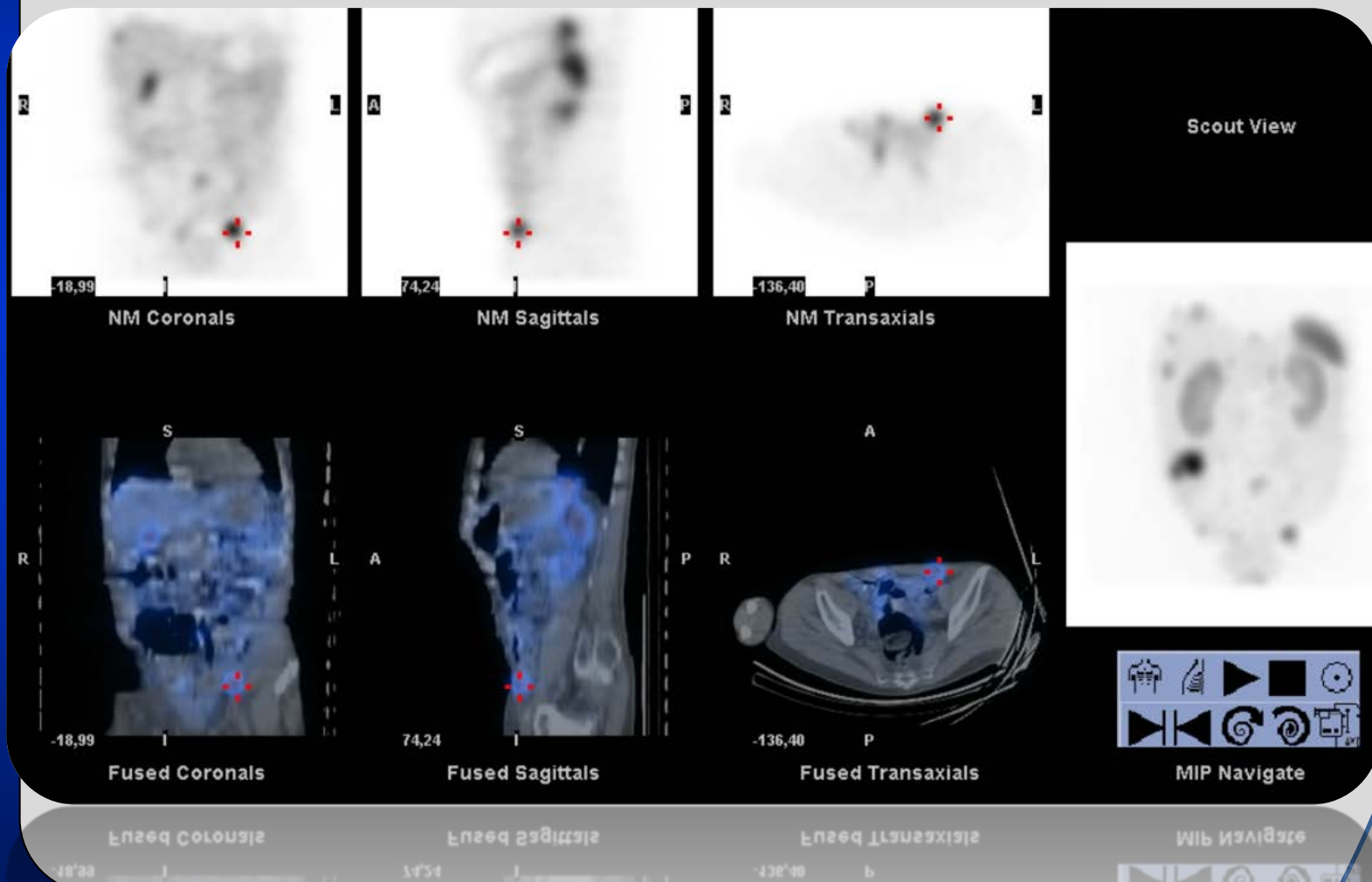
ANTERIOR



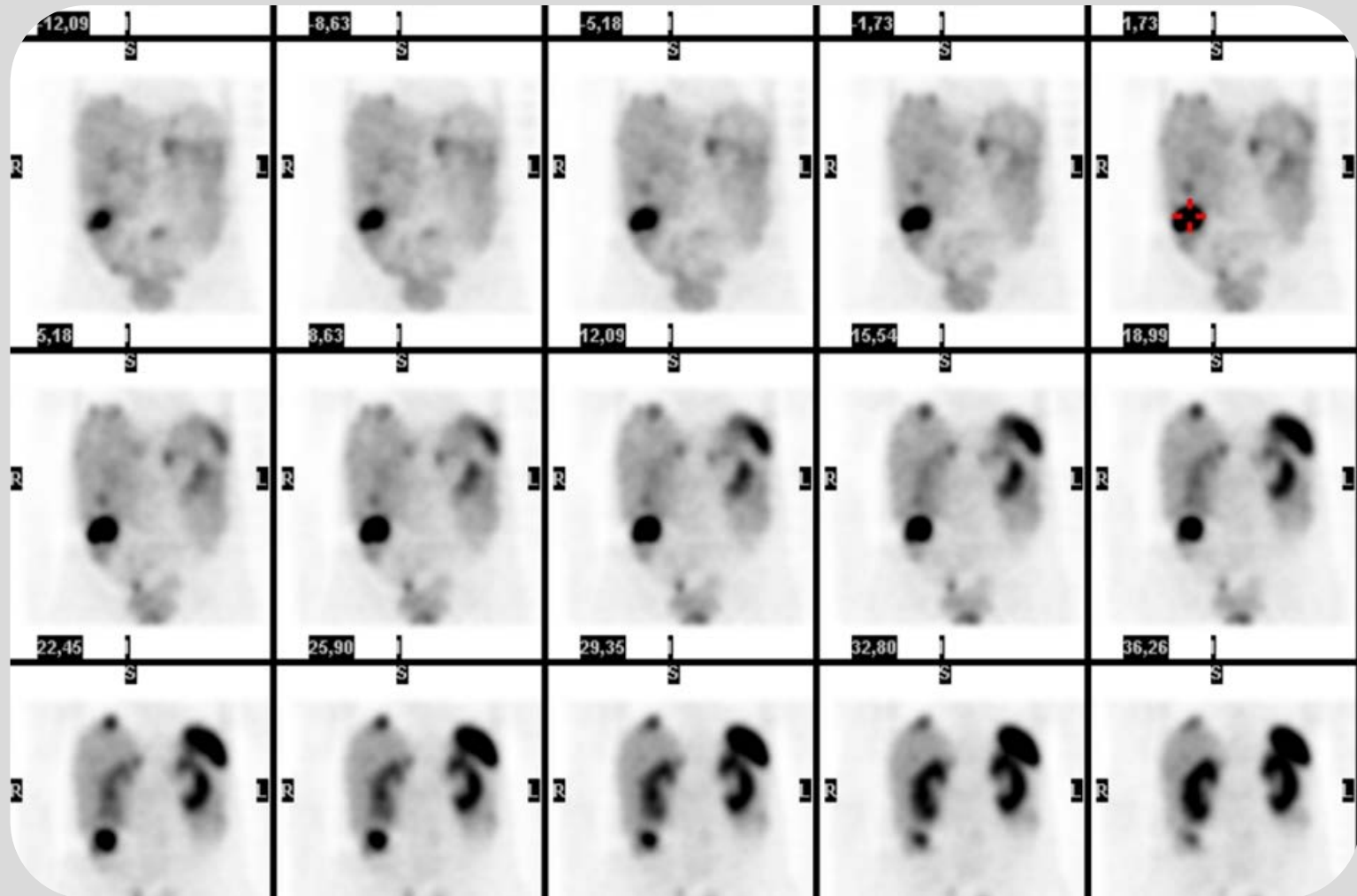
POST-DOSIS LUTECIO



¹⁷⁷ Lutecio-DOTATATE



¹⁷⁷ Lutecio-DOTATATE



SITUACIÓN DEL TRATAMIENTO EN GALICIA

- El producto está disponible e incluido en la BBDD de AEMPS.
- Se solicita al fabricante, Advanced Accelerator Applications (AAA).
- Se solicita bajo el concepto de “acceso individualizado a medicamentos en investigación o no autorizados”.
- Debe pasar la Subcomisión de Farmacia de la Conselleria de Sanidade y su administración debe pasar por un comité multidisciplinar.



CONCLUSIONES

- PRRT es un nuevo tratamiento para pacientes que expresen receptores de somatostatina.
- Es bien tolerado y los efectos secundarios suelen ser breves.
- Su combinación con agentes quimioterapicos sensibilizantes o con ^{90}Y podría mejorar la eficacia antitumoral.

Review

W A van der Zwan and
others

PRRT in neuroendocrine tumors

172:1

R1-R8

European Journal of Endocrinology
2015 172, R1-R8

GEP-NETs UPDATE

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

Department of Nuclear Medicine, Erasmus MC, University Medical Center, s-Gravendijkwal 230, 3015CE Rotterdam, The Netherlands, ¹Department of Nuclear Medicine, European Institute of Oncology, Milan, Italy, ²Department of Nuclear Medicine, University Hospital Basel, Basel, Switzerland and ³Department of GI Oncology, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, Florida, USA

Correspondence
should be addressed
to W A van der Zwan
Email
w.vanderzwan@erasmusmc.nl



CONCLUSIONES

- Es muy importante la selección del paciente, no solo que el tumor exprese receptores sino también la carga tumoral, localización, comportamiento biológico....
- Tendremos que optimizar el seguimiento, mediante marcadores como cromogranina etc, combinados con pruebas de imagen.
- Optimizar la dosis mediante dosimetría.

Curr Oncol Rep. (2017) 19:9
DOI 10.1007/s11912-017-0567-8

GASTROINTESTINAL CANCERS (J MEYER, SECTION EDITOR)

Radionuclide Therapy for Neuroendocrine Tumors

Mauro Clives¹ · Jonathan Struberg¹



CONCLUSIONES

Targeted Radionuclide Therapy: Practical Applications and Future Prospects



Supplementary Issue: Biomarkers and their Essential Role in the Development
of Personalised Therapies (A)

Katherine Zukotynski¹, Hossein Jadvar², Jacek Capala³ and Frederic Fahey^{4,5}

¹Departments of Radiology and Medicine, McMaster University, Hamilton, ON, Canada. ²Department of Radiology, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA. ³Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA. ⁴Department of Radiology, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA. ⁵Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

BIOMARKERS IN CANCER 2016:8(S2)

!!!!!!Hay tanto que hacer con la terapia con
radionúclidos !!!!!!

La pregunta que surge no es si podemos
hacerlo, sino mas bien

¿Dónde encaja este tratamiento y como lo
debemos situar?



CONCLUSIONES

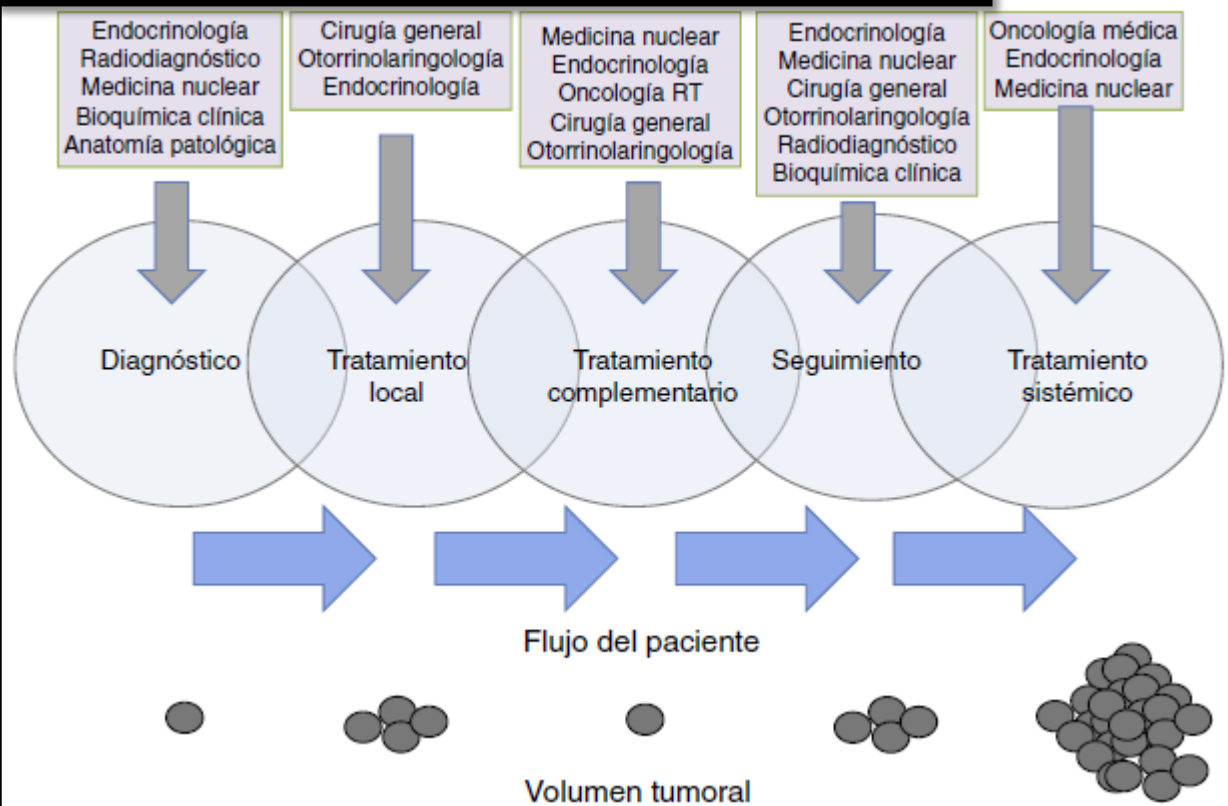
Endocrinol Nutr. 2016;63(3):e1–e15

DOCUMENTO DE CONSENSO

Declaración de consenso para la acreditación de unidades multidisciplinarias en cáncer de tiroides



Juan José Díez^{a,*}, Juan Carlos Galofré^b, Amelia Oleaga^c, Enrique Grande^d, Mercedes Mitjavila^e y Pablo Moreno^f, en representación del Grupo de Trabajo de Cáncer de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición





MUCHAS GRACIAS

