

TUMORI NEUROENDOCRINI INTESTINALI

Trattamento soppressivo dei recettori della somatostatina in chirurgia

S. Pucciarelli

**Clinica Chirurgica II (dir. Prof. D. Nitti)
Univ. di Padova**

San Vito al Tagliamento - 30 gennaio 2009

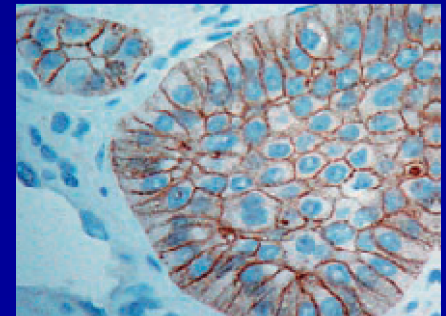
NET

Neuroendocrine Tumors

- Rari (0,46% di tutti i tumori maligni)
- Sede GI (80%) e bronchi (10%)
- Producono ormoni/sostanze bioattive
- Generalmente a lenta crescita
- Spesso diagnosi tardiva
- Imaging convenzionale insufficiente

Recettori della Somatostatina

- La somatostatina (SST): ormone secreto in molti siti, incluso il tratto GI
- Attività: mediata da 5 recettori specifici (SSTRs)
- SSTR 2 e 5 sono i più rappresentati, presenti nel 90 e 80% dei NET
- La presenza di SSTR nei NET si correla con la risposta agli analoghi della SST



Ruolo della chirurgia

- Stadi precoci:

Asportazione radicale del tumore

- Stadi tardivi:

Controllo dei sintomi dovuti
all'eccessiva crescita e/o
secrezione ormonale dei NET

Limiti della chirurgia

- 80% dei pazienti sono N+ e/o M1
- Inadeguatezza diagnostica pre e intraop. per NET <0,5 cm
- Scarsa efficacia della SRS intraop. (specie addome superiore)

Utilizzo degli analoghi della SST in chirurgia

- Preoperatoria
 - Imaging-stadiazione
- Intraoperatoria
 - Chirurgia radio-guidata
- Postoperatoria
 - Follow-up, Terapia delle recidive

NET: diagnosi di sede del primitivo

- **Mancata localizzazione : 20-50%**
- **Gastrinomi / carcinoidi del tenue: difficili da localizzare**
- **TC e MRI: 22-45%**
- **Angiografia: 40-75%**
- **SRS: 57-77% per non-insulinomi, 25% per insulinomi**
- **Ecografia endoscopica: 45-60% lesioni duodenali, 90-100% lesioni pancreatiche**

NET: diagnosi delle metastasi epatiche

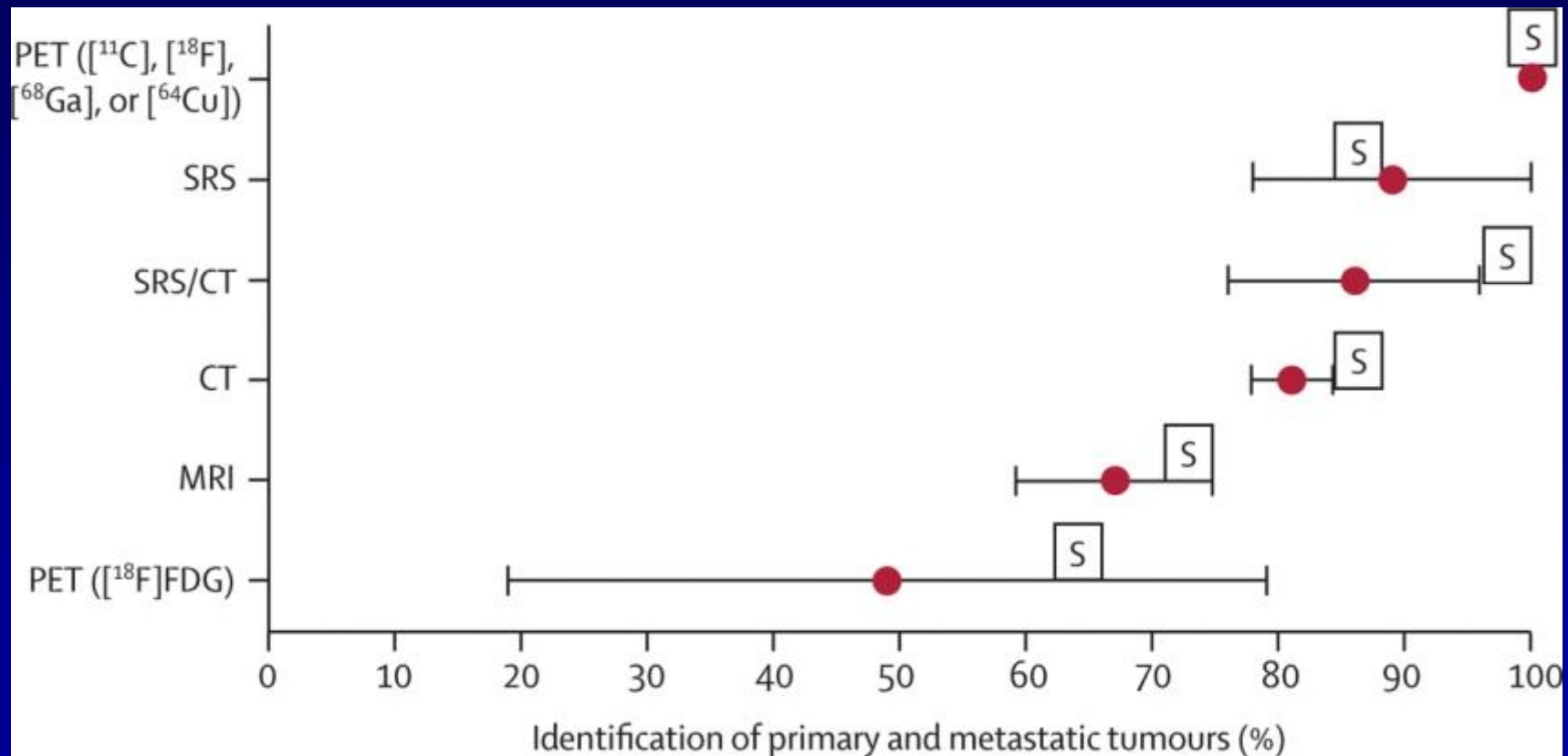
- **SRS: 81-96%**
- **Angiografia: 50-90%**
- **MRI: 55-70%**
- **Ecografia: 14-63%**

- **Nessuna delle metodiche fornisce informazioni prognostiche**

Nuove metodiche

- ($[^{18}\text{F}]$ FDG) PET-TC
- ($[^{18}\text{F}]$ levodopa) PET-TC
- ($[^{11}\text{C}]$ serotonin) PET-TC
- [^{68}Ga -DOTATOC] PET-TC

Modalità di identificazione di NET primitivi o metastatici



SRS: Somatostatin-receptor scintigraphy

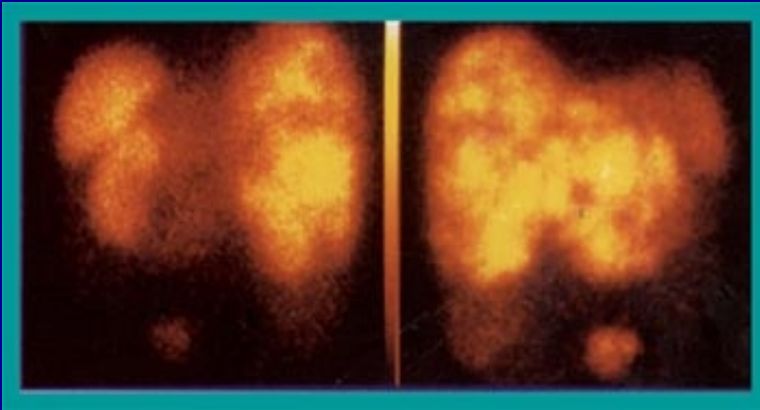
Imaging - stadiazione

- **SRS** (somatostatin receptor scintigraphy) con ^{111}In -DTPA-Octreotide è l'indagine standard per localizzare e stadare i NET

- associata alla **SPECT**: massima accuratezza

Alta sensibilità (80-100%):

-carcinoidi e gastrinomi



Bassa sensibilità (50-70%):

- insulinomi

Utilizzo intraoperatorio di sonda gamma/PET

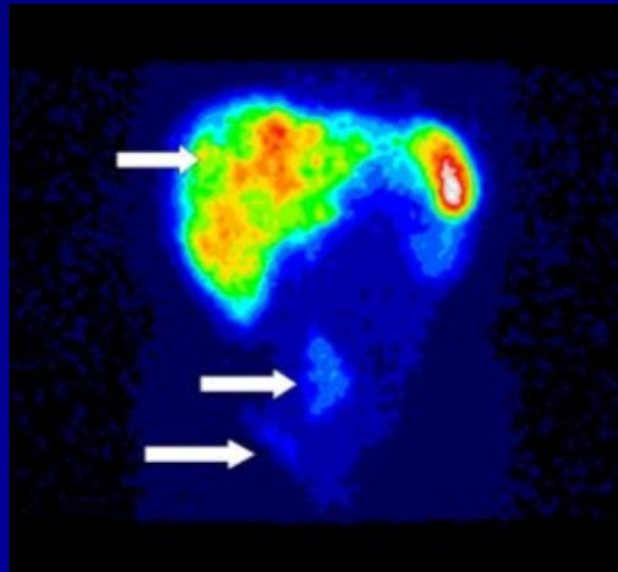
- **Sonda gamma**
 - comparazione SRS con esplorazione intraoperatoria
 - individua 57% casi in più rispetto a sola palpazione manuale
 - individuazione di lesioni < 1 cm
- **Sonda PET**
 - alternativa alla sonda gamma, più recente

Utilizzo intraoperatorio di sonda gamma/PET

- 1° Iniezione del radiofarmaco
 - 2° Scintigrafia a 4-24h (se PET-CT, a 60-180')
 - 3° Preparazione del paziente: PEG – idratazione
 - 4° Intervento a 48-72h (se PET a 1-3/h)
 - 5° Controllo sistema sonde
 - 6° Utilizzo intraoperatorio della sonda:
 - evitare siti fisiologici accumulo radiofarmaco
 - evitare l'uso contemporaneo di elettrobisturi
-

Follow-up

- **Come per l'imaging preoperatorio**
 - **valutazione eventuale residuo di malattia**
 - **controllo nel tempo per eventuali recidive**



Conclusioni

- **Sebbene noti da circa un secolo, i NET sono ancora tumori poco conosciuti**
- **La sopravvivenza non si è modificata negli ultimi 30 anni**
- **L'uso di nuovi analoghi della somatostatina e i nuovi radiotraccianti ha il potenziale di migliorare la stadiazione pre e intraoperatoria e la terapia radioterapia recettoriale**



Radioterapia recettoriale

- Radionuclidi legati ad analoghi della somatostatina
 - controllo dei sintomi
 - influenza sulla crescita tumorale (riduzione, stabilizzazione di malattia)
 - casi non candidabili alla chirurgia radicale, terapia neoadiuvante (?)

Radioterapia recettoriale

Alcuni risultati

Table 2. Peptide receptor radionuclide therapy with ⁹⁰Y- and ¹⁷⁷Lu-labelled somatostatin analogues in patients with neuroendocrine tumours.

Authors	n	PD at time of inclusion	Response ^a					
			CR	PR	MR ^b	SD	PD	CR + PR
[⁹⁰Y-DOTA⁰,Tyr³]octreotide (⁹⁰Y-DOTATOC)								
Otte et al ¹³	16	N/I	0	1 (6%)	N/I	14 (88%)	1 (6%)	1/16 (6%)
Waldherr et al ¹⁴	37	34/37 (84%)	1 (3%)	9 (24%)	N/I	23 (62%)	4 (11%)	10/37 (27%)
Waldherr et al ¹⁵	37	37/37 (100%)	1 (3%)	7 (19%)	N/I	6 (70%)	3 (8%)	8/37 (22%)
Bodei et al ¹⁷	21	N/I	0	6 (29%)	N/I	11 (52%)	4 (19%)	6/21 (29%)
Valkema et al ⁴¹	54	41/54 ^c (76%)	0	4 (7%)	7 (13%)	33 (61%)	10 (19%)	4/54 (7%)
[⁹⁰Y-DOTA]lanreotide								
Virgolini et al ¹⁸	39	39/39 (100%)	0	0	8 (20%)	17 (44%)	14 (36%)	0/39 (0%)
[⁹⁰Y-DOTA⁰,Tyr³]octreotate								
Baum ^d et al ^{19,44}	75	67/75 (89%)	0	28 ^d (37%)	N/I	39 ^d (52%)	8 ^d (11%)	28/75 ^d (37%)
[¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]octreotate (¹⁷⁷Lu-DOTATATE)								
Kwekkeboom et al ²²	129	55/129 (43%)	3 (2%)	32 (25%)	24 (19%)	44 (34%)	22 (17%)	35/131 (27%)

N/I, not indicated.

^a Criteria of tumour response (SWOG/WHO): CR (complete remission), no evidence of disease; PR (partial remission), >50% reduction in tumour size; SD (stable disease), ±25% reduction or increase in tumour size; PD (progressive disease), >25% increase in tumour size.

^b Modification of Southwest Oncology Group (SWOG) criteria including MR (minor remission), 25–50% reduction in tumour size.

^c R. Valkema, personal communication, 2004.

^d Criteria for tumour response are not published in this study.

Utilizzo intraoperatorio di sonda gamma/PET

TECNICA

TABLE I. In-111 DTPA Octreotide Gamma-Probe Surgical Protocol

SSR-positive tumor localization

Radiopharmaceutical	● ¹¹¹ In-DTPA-Octreotide, 6mCi IV injection
Standard imaging protocol	● 4 hr Whole Body, 24 hr Whole Body, and SPECT
Timing of surgical exploration	● 48–72 hr Post-injection
Patient preparation	● Bowel preparation 24 hr prior to exploration (standard preoperative preparation)
Gamma probe	● High-energy gamma probe (Photopeak detection capability over > 272 keV)
System set-up	<ul style="list-style-type: none"> ● Analyzer Settings: Photopeak: 272 keV, Window: 20%, Threshold: 245 keV (In most commercial systems this is obtained by switching the isotope selection to ¹¹¹In setting) ● Verify calibration and settings of the system ● Cover the probe with sterile plastic sleeve
Intra-operative Use	<ul style="list-style-type: none"> ● Point probe tip away from physiologic sites of uptake/accumulation (Wide malleable retractors may be used for shielding of hepatic/splenic/renal background. Foley catheter avoids possible bladder background) ● Probe survey at <i>counts-per-second</i> mode (Dynamic pitch range feed-back helpful) ● Hot-spot confirmation with TBR > 1.5 at <i>10-second count</i> mode (TBR ratio feed-back helpful) ● Avoid simultaneous electrocautery use

Controllo dei sintomi

- per i casi non candidati a chirurgia radicale
- buon controllo sintomi (es. S. da carcinoide)
75% dei pazienti, con scarsi effetti collaterali
- spesso associati a INF: controllo crescita tumorale
malattia stabile (>50%), con maggiore tossicità
- dopo 8-12 mesi di terapia: scarsa efficacia

Utilizzo intraoperatorio di sonda gamma/PET

TECNICA

TABLE II. Ga-68-DOTA TOC PET-Probe Surgical Protocol

SSR-positive tumor localization

Radiopharmaceutical	● Ga-68-DOTA TOC, 5–15 mCi IV injection
Standard imaging protocol	● PET/CT 60–180 min post-injection
Timing of surgical exploration	● Separate day 2 mCi injection and 1–3 hr post-injection
Patient preparation	● Hydration
Gamma probe	● PET-probe (High-energy gamma probe with photopeak detection capability at 511 keV)
System set-up	<ul style="list-style-type: none"> ● Analyzer Settings: Photopeak: 511 keV, Window: 20%, Threshold: 440 keV (In commercial systems this is obtained by switching the isotope selection to <i>PET</i> setting) ● Verify calibration and settings of the system ● Cover the probe with sterile plastic sleeve
Intra-operative use	<ul style="list-style-type: none"> ● Point probe tip away from physiologic sites of uptake/accumulation (Foley catheter avoids bladder background) ● Probe survey at <i>counts-per-second</i> mode (Dynamic pitch range feed-back helpful) ● Hot-spot confirmation with $TBR > 1.5$ at <i>10-second count</i> mode (TBR ratio feed-back helpful) ● Avoid simultaneous electrocautery use