

**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**

# Nuove frontiere innovative terapeutiche in oncologia

PASQUALE DI FAZIO  
DIRETTORE UOC MEDICINA NUCLEARE  
PRESIDIO OSPEDALIERO MONS. DIMICCOLI  
BARLETTA - ASLBAT

**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**



[Marie Curie](#)

- [Premio Nobel Fisica](#)
- [Premio Nobel Chimica](#)

Radio

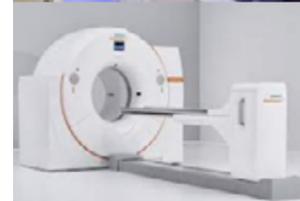
Polonio



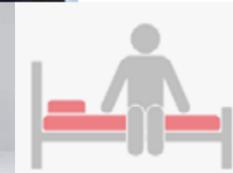
Diagnosi (radiologia)



Terapia (radioterapia)



Diagnosi

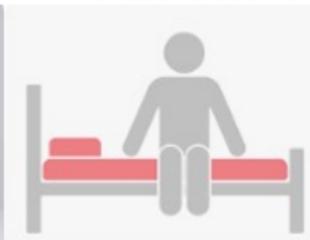


Terapia (medicina nucleare)

@ForumRisk [www.forummediterraneosanita.it](http://www.forummediterraneosanita.it)

**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**



**Diagnosi**

**Terapia (medicina nucleare)**

TERAGNOSTICA  
«se lo vedo, lo curo»

«Ho sempre spiegato ai miei studenti che la medicina nucleare è come un aeroplano, dove un'ala rappresenta la diagnosi e l'altra la terapia. Solo laddove siano presenti entrambe, si può volare»

Prof. Giovanni Paganelli



istituto  
oncologico  
romagnolo  
villaggio di Villa Romana  
100 metri a chi c'è

**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**

Decadimento ed  
emissione radiazioni:

- Radiazioni
- Gamma
  - Beta -
  - Beta +
  - Alfa



Diagnosi

Terapia (medicina nucleare)

**TERAGNOSTICA**

«se lo vedo, lo curo»

Radiazioni gamma  
(scintigrafia)

Radiazioni Beta +  
(positroni pet)

Radiazioni alfa  
Radiazioni Beta -  
(corpuscolate)

**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**

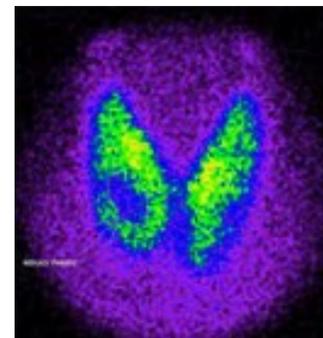
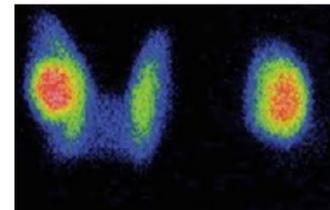


Diagnosi

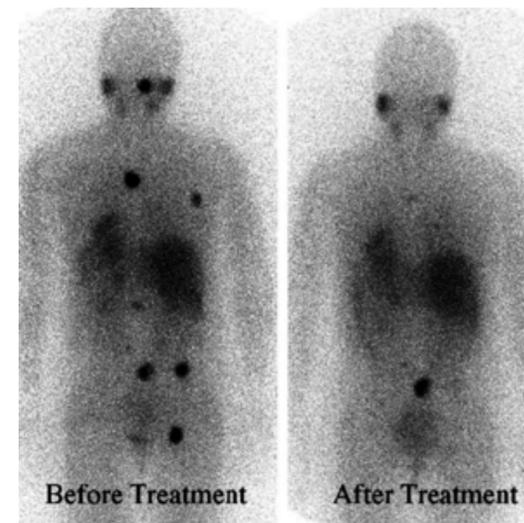
Terapia (medicina nucleare)

**TERAGNOSTICA**  
«se lo vedo, lo curo»

131 iodio (ADENOMA)



131 iodio MIBG  
(FEOCROMOCITOMA)



**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**

MECCANISMI UPTAKE:

- METABOLICI
- IMMUNITARI
- RECETTORIALI



Sostanza fredda: CARRIER

Sostanza RADIOATTIVA

**20-22 SETTEMBRE 2023**

**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum  
Mediterraneo  
2023 in Sanità®**

**20-22 SETTEMBRE 2023**  
BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI

**7° Forum  
Mediterraneo  
2023 in Sanità®**

# Un esempio di TERAGNOSTICA: I tumori neuroendocrini

@ForumRisk   [www.forummediterraneosanita.it](http://www.forummediterraneosanita.it)

**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**

NET : gruppo eterogeneo di neoplasie la cui incidenza complessiva è inferiore a sei nuovi casi per anno per 100.000 individui, perciò vengono considerate neoplasie rare

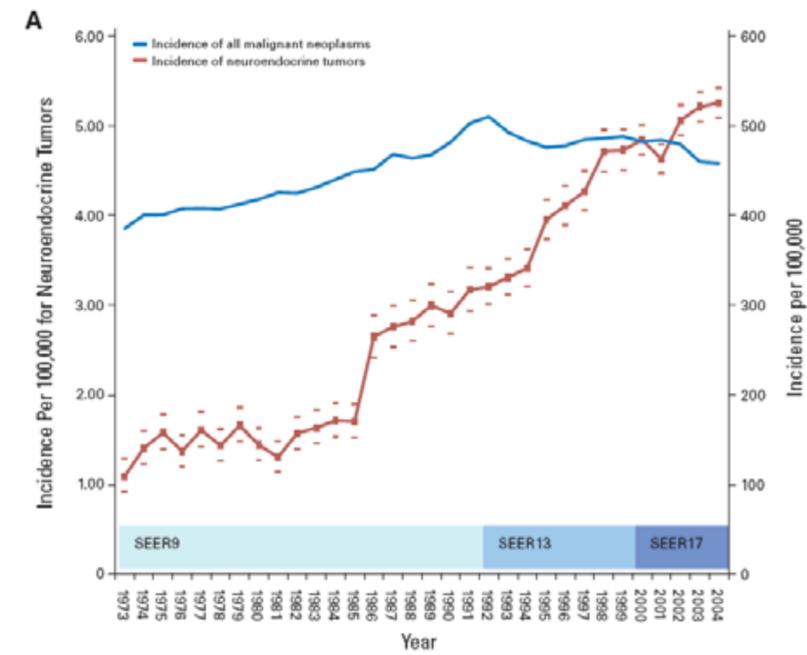
In Italia in un anno i tumori neuroendocrini interessano fino a circa 24 mila pazienti, secondo i dati AIRTUM del 2015, e la sopravvivenza a cinque anni si attesta al 63%.  
(AIOM 2023)

«Le neoplasie neuroendocrine, la cui incidenza è in crescita progressiva, sono delle forme di cancro che origina dalle cellule del sistema neuroendocrino . Quindi possono svilupparsi in diversi organi. Quelle gastroenteropancreatiche e polmonari, rappresentano oltre l'80% della totalità.

Sono malattie oncologiche più difficili da diagnosticare e da trattare.»  
(Prof. Nicola Fazio -Direttore del Programma Tumori dell'Apparato Digerente e Neuroendocrini IEO)

**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**



@ForumRisk   [www.forummediterraneosanita.it](http://www.forummediterraneosanita.it)

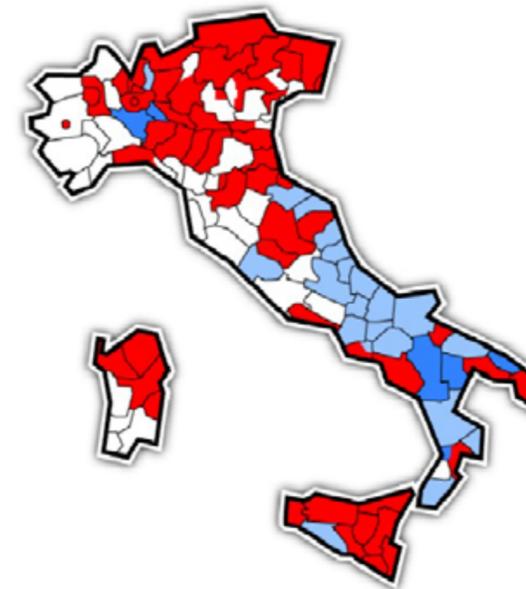
**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**

- 8 Centri di Eccellenza per i NET gastro-entero-pancreatici (GEP-NET):
  - 4 a Milano
  - 1 a Verona
  - 1 a Bologna
  - 1 a Roma
  - 1 a Napoli

(FONTE: AIOM)

Area geografica	Numero di casi	%
Nord-Ovest	3028	31,2%
Nord-Est	3928	40,5%
Centro	1034	10,6%
Sud e isole	1717	17,7%
<b>Totale</b>	<b>9707</b>	<b>100%</b>

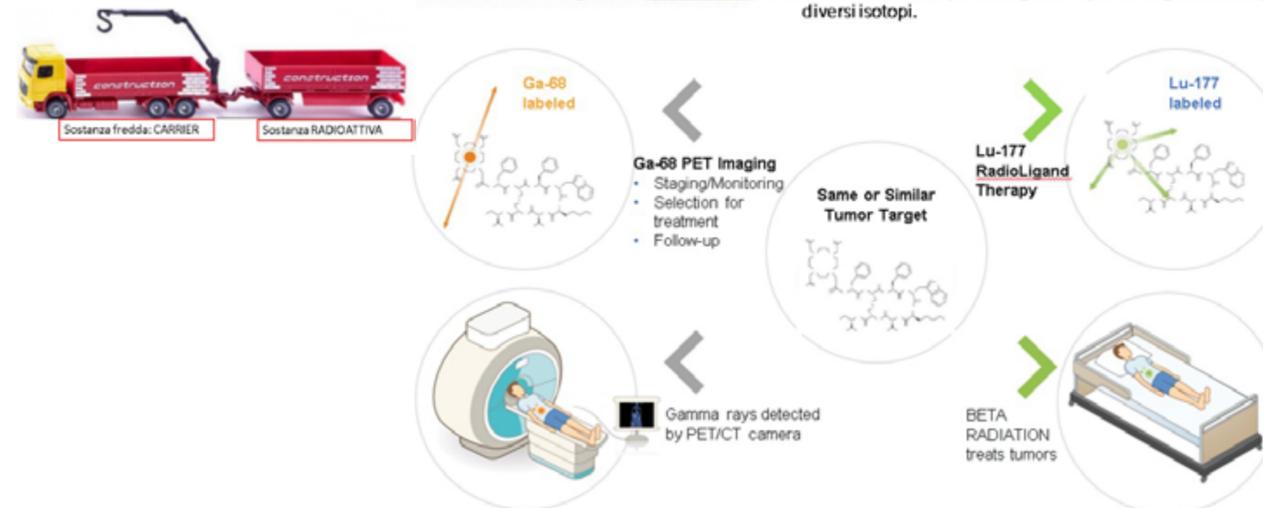


20-22 SETTEMBRE 2023  
BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI

7° Forum  
Mediterraneo  
2023 in Sanità®

### IL CONCETTO DELLA TERAGNOSTICA

Molecole con spiccata affinità verso gli stessi tumor target possono essere utilizzate per la diagnostica per immagini e la terapia «marcandoli» con diversi isotopi.



«se lo vedo, lo curo»

**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**



20-22 SETTEMBRE 2023  
BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI

7° Forum  
Mediterraneo  
2023 in Sanità®

RSNA

«se lo  
vedo»



$^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide SPECT/CT:

$^{111}\text{In}$  — DTPA — Octreotide

SSTR subtype 3-5

DOTATATE (GaTate) PET/CT:

$^{68}\text{Ga}$  — DOTA — Octreotate

SSTR subtype 2

Figure 1 Chart illustrates how a radionuclide is linked to a peptide by means of a chelator for imaging of specific target agents.

Hofman MS. Published Online: March 12, 2015  
<https://doi.org/10.1148/rg.352140164>

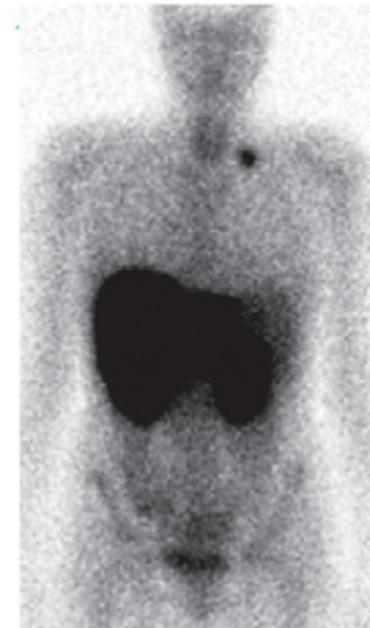
RadioGraphics

@ForumRisk   [www.forummediterraneosanita.it](http://www.forummediterraneosanita.it)

**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**

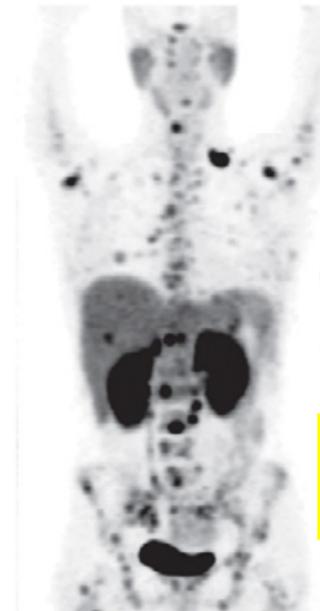
«se lo vedo»



NET PANCREAS  
F.U.

OCT  
(gamma  
camera)

Risoluzione:  
1 cm



GALLIO68-  
DOTA  
(pet/ct)

Risoluzione:  
5 mm  
2\3 mm

Hofman MS. Published Online: March 12, 2015  
<https://doi.org/10.1148/rg.352140164>

RadioGraphics

@ForumRisk   [www.forummediterraneosanita.it](http://www.forummediterraneosanita.it)

**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**

«se lo vedo»

## RadioGraphics

**Hofman MS. Published Online:** March 12, 2015

### DOTATATE (GaTate) PET/CT:



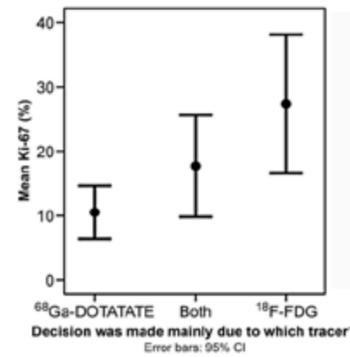
- Stadiazione pre-chirurgica
- Individuazione sede k neuroendocrino in pz. con sospetto biochimico di NET
- Individuazione sede k neuroendocrino in pz. con conosciute metastasi da NET
- TERAGNOSTICA (analoghi somatostatina – PRRT)

Peptide  
Receptor  
Radionuclide  
Therapy

**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**

«se lo vedo»



	ENETS Grade				
	G1	G2		G3	
		Low	High	Low	High
Ki-67 (%)	≤2	3-20		>20	
SSTR PET/CT	++	++	+	+	-
FDG PET/CT	-	-	+	+	++

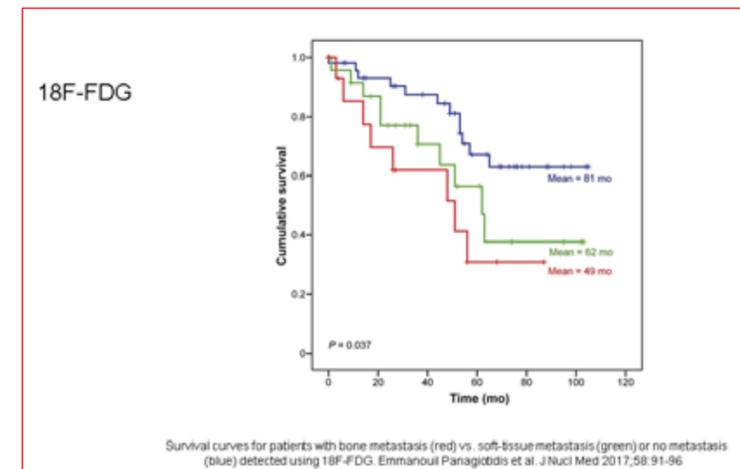
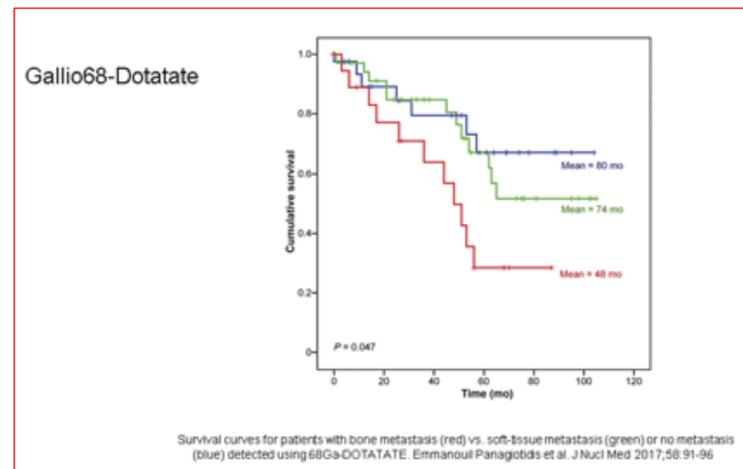
Correlation between mean Ki-67 of NETs and PET/CT tracer results on which clinical management decision was based. Emmanouil Panagiotidis et al. J Nucl Med 2017;58:91-96



Copyright © Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**



«se lo vedo»

**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**

«se lo  
vedo»

**JNM**  
The Journal of Nuclear Medicine

Comparison of the Impact of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT on Clinical Management in Patients with Neuroendocrine Tumors

Emmanuel Panayiotidis<sup>1</sup>, Abdou Aboumoussa<sup>2</sup>, Sofia Michopoulos Evangelia Staura<sup>3</sup>, Kevat Kaki<sup>4</sup>, Emmanouil Maragoukatis<sup>5</sup>, Mufan Mahmudovich<sup>6</sup>, Mohammed Al Harki<sup>7</sup>, Maria Dilda<sup>8</sup>, Marlyn E. Caplin<sup>9</sup>, Christos Tzoupanakis<sup>10</sup> and Janshed Bonassi<sup>11</sup>

#### PET / TC 18F-FDG

- nessun impatto clinico su G1 NET
- impatto moderato su G2 NET.
- Con un indice Ki-67 < =12% limitato e adattato al singolo paziente.
- Nel NET scarsamente differenziati, la PET / TC 18F-FDG svolge un ruolo clinico significativo in combinazione con 68Ga-DOTATATE.

#### 68Ga-DOTATATE:

\* SUVmax è correlato al Ki-67 e può essere utilizzato in modo prognostico.

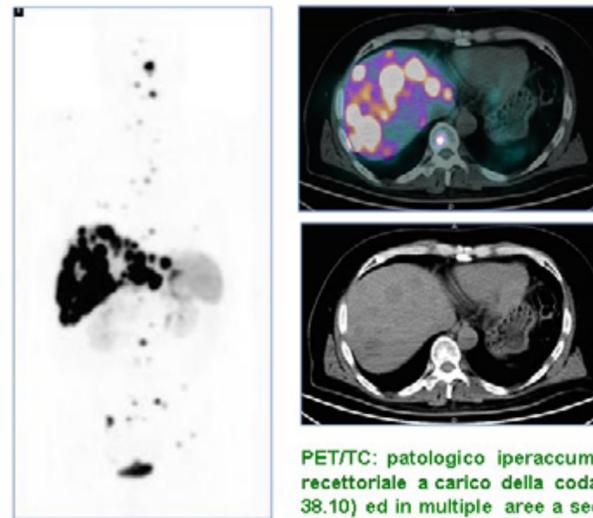
**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**

«se lo vedo»

### 68GaEdotreotide PET/TC

Paziente di 52 anni con riscontro biopsico di metastasi epatiche da NET G2



Nel 08.2020 comparsa di sudorazione e febricola, per cui eseguiva:

TC: fegato, multiple lesioni solide a carattere sostitutivo. Pancreas, nella coda lesione solida disomogenea.

Biopsia epatica: infiltrazione epatica di NET **G2** (Ki 67 = 8%)

In tp con sandostatina LAR 20 mg (somministrazione il 30/11/2020 – **pet/TC 31/12/2020**)

**PET/TC: patologico iperaccumulo dell'indicatore recettoriale a carico della coda del pancreas (SUV max 38.10) ed in multiple aree a sede epatica (SUV max 97 al VI s.e.) e scheletrica.**

Dr. P. Di Fazio - UOC Medicina Nucleare - ASL BT Barletta

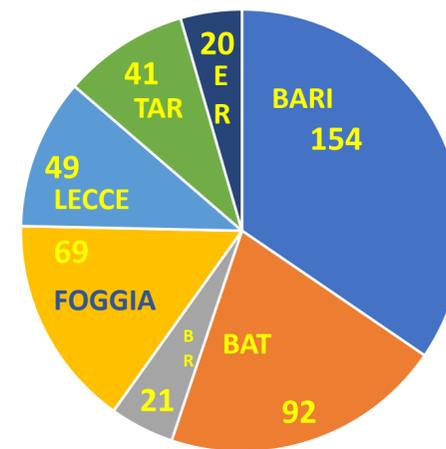
@ForumRisk   [www.forummediterraneosanita.it](http://www.forummediterraneosanita.it)

**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**

«se lo vedo»

PROVENIENZA AMBULATORIALI N.446  
(1° PAZIENTE 20\9\20)  
85% GEP-NET – 15% NET ALTRO

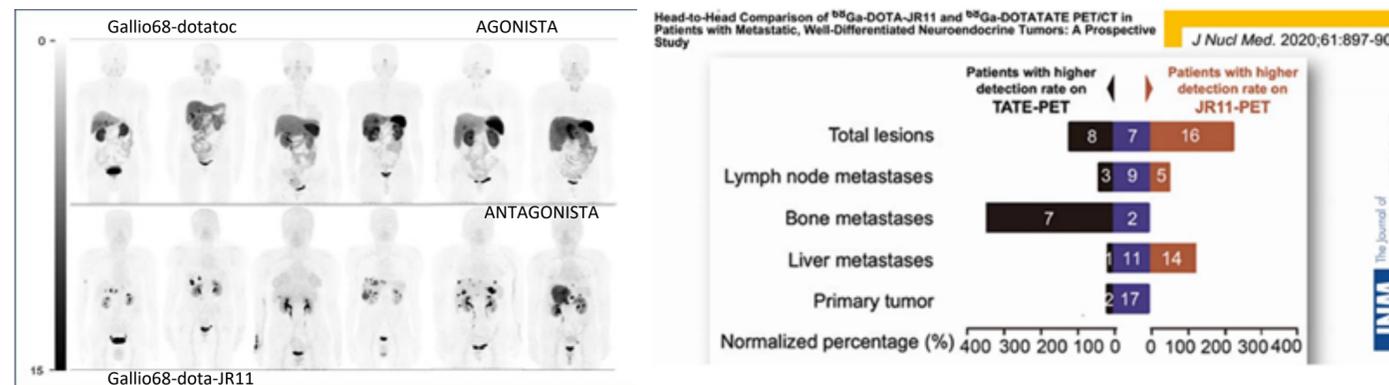


■ BARI ■ BAT ■ BRINDISI ■ FOGGIA ■ LECCE ■ TARANTO ■ FUORI REG

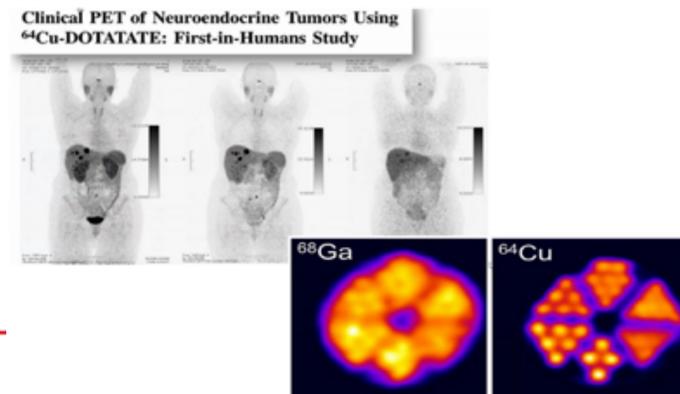
@ForumRisk   [www.forummediterraneosanita.it](http://www.forummediterraneosanita.it)

**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**



«se lo vedo»



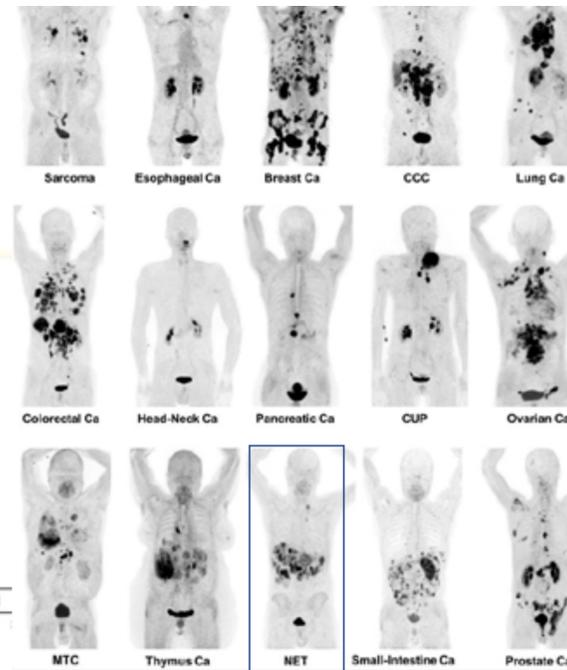
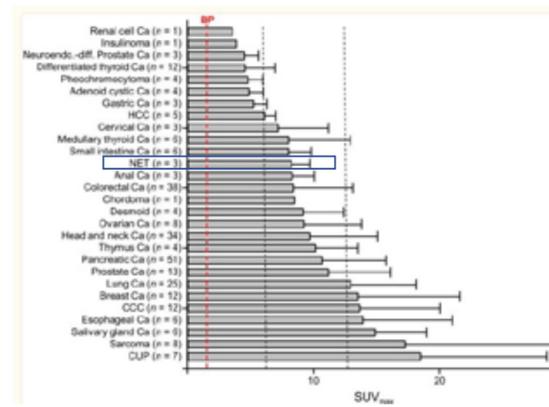
@ForumRisk [www.forummediterraneosanita.it](http://www.forummediterraneosanita.it)

**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**

<sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer [J Nucl Med.](#) 2019 Jun; 60(6): 801–805

«se lo vedo»



FAP (proteina di attivazione dei fibroblasti) sovraespressa nei fibroblasti associati alle cellule di diverse neoplasie

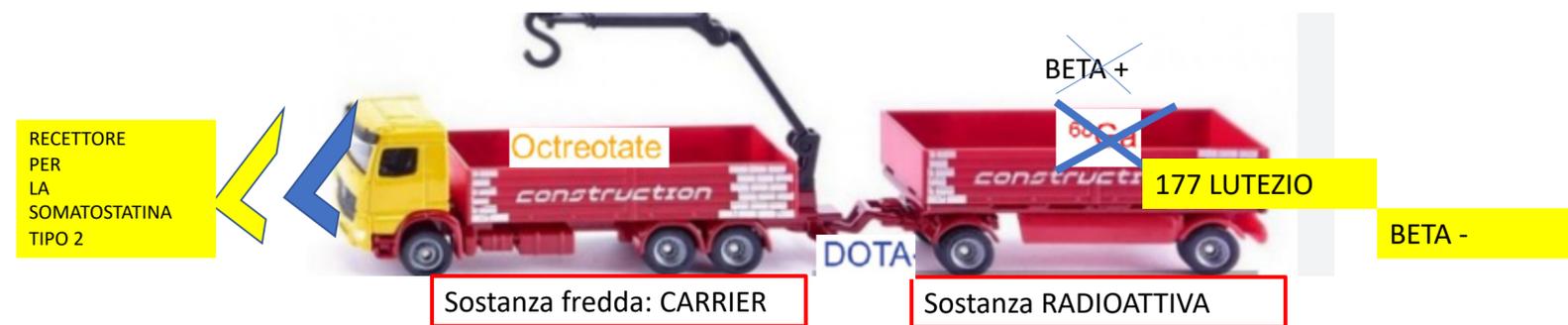
FAPI (CHINOLINA – inibitore della proteina di attivazione dei fibroblasti)

GALLIO68-FAPI nuovo tracciante per le studio di lesioni primarie e metastasi

**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

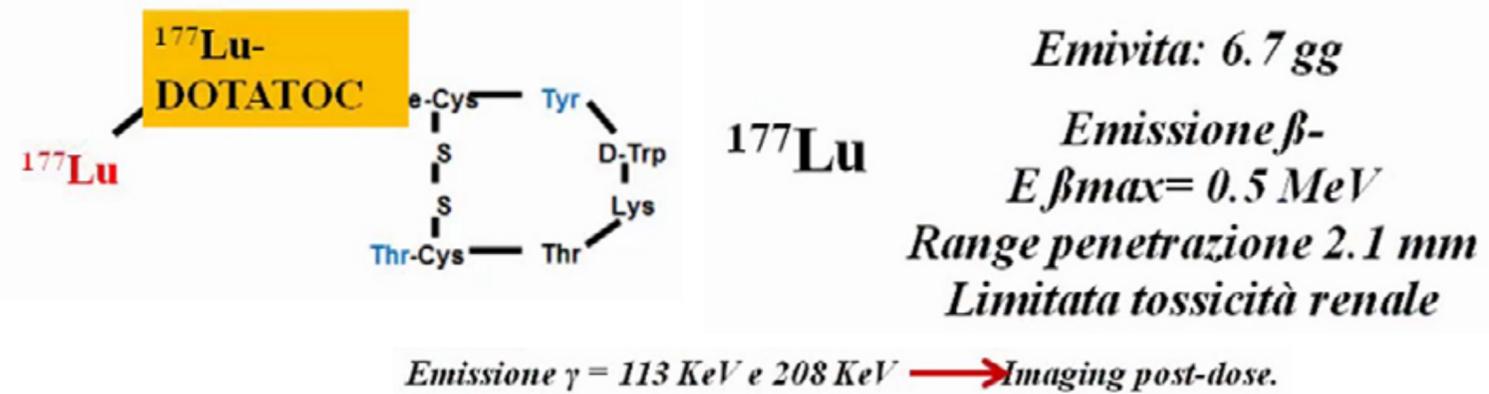
**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**

«Lo curo»

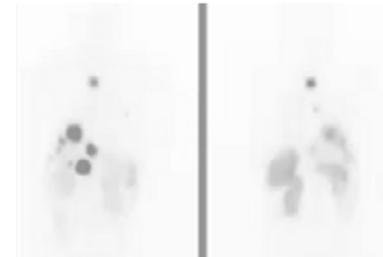


**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**



«Lo curo»



«Lo curo»

**Meccanismo d'azione**



(scintigrafia o tomografia ad emissione di positroni [PET]) deve confermare la sovraespressione di tali recettori nel tessuto tumorale con una captazione da parte del tumore pari almeno alla normale captazione epatica (punteggio di captazione tumorale ≥ 2)



	$\beta$ - (Mev)	$\gamma$ (Kev)	T1/2 (days)
<sup>177</sup> Lu	0.49	110-210	6.7
<sup>90</sup> Y	2.27		2.7

**LET**

0.5-2 mm

3-11 mm

**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**

STUDIO NETTER 1

«Lo curo»



### PAZIENTE ADULTO GEP – NET

G1 e G2

NON ASPORTABILE o METASTATICO

IN PROGRESSIONE

SSTR+

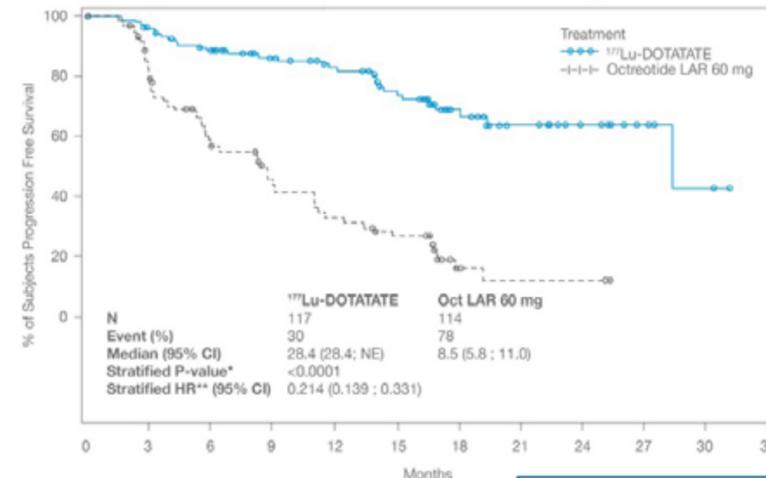
20-22 SETTEMBRE 2023  
BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI

7° Forum  
Mediterraneo  
2023 in Sanità®

«Lo curo»

**PFSm reached**

- Lutetium Lu 177 dotatate = 28.4 months
- Octreotide LAR 60 mg = 8.5 months
- PFS is greater than 20 months compared to the control arm



HR :0.212 (0.137, 0.327)  
P < 0.0001

**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**

«Lo curo»

## Fase III NETTER-2 :

somministrato come **trattamento di prima linea**, per i tumori neuroendocrini GEP avanzati di Grado 2 e Grado 3 (GEP-NET) in combinazione con octreotide a lunga durata d'azione.

**177Lu-dota-octreotate ( ogni 8 sett\4 dosi)+ OCTREOTIDE A LUNGA DURATA (30mg) 1 line**  
VS  
**OCTREOTIDE A LUNGA DURATA (60mg)**

3 anni di follow up

L'obiettivo principale di NETTER-2 è la valutazione della sopravvivenza libera da progressione (PFS) in pazienti con tumori ad alto tasso di proliferazione (G2 e G3). Si prevede che circa **222 pazienti** saranno arruolati nello studio NETTER-2 in circa 50 siti negli Stati Uniti, Canada, Europa, Brasile, Cina e Corea del Sud.

**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**

A. studio clinico **COMPETE di fase III** (NCT03049189). Questo studio sta attualmente reclutando e confronterà l'efficacia di <sup>177</sup>Lu-DOTATOC rispetto a **everolimus** in una popolazione stimata di 300 pazienti con GEP-NET inoperabile, ben differenziato, SSTR positivo e progressivo. Studiando il potenziale di PRRT contro un trattamento NET attivo, la sperimentazione clinica mira a fare un passo avanti rispetto a NETTER-1.

B. Negli ultimi anni, è stato mostrato grande interesse nel **PRRT con**

- **radionuclidi che emettono particelle alfa (Bismuth-213 o Actinium-225)**

(sfrutta l'emissione di particelle ad alta energia e di corto raggio che consentono una terapia mirata con precisione, evitando l'irradiazione dei tessuti normali)

- **agenti PRRT basati su antagonisti SSTR.**

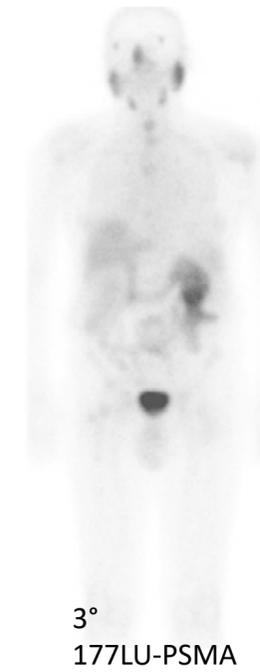
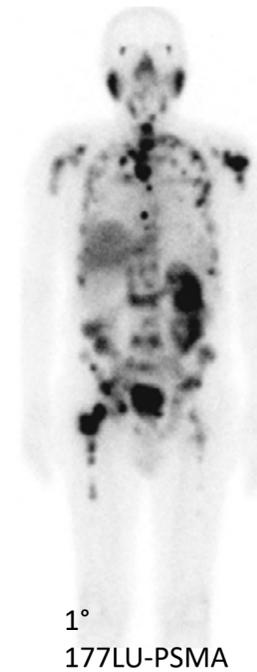
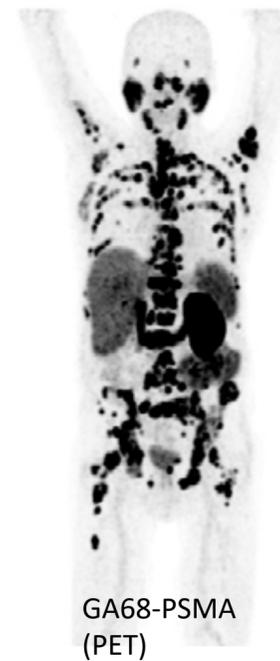
sfrutta la capacità degli **antagonisti SSTR di occupare siti più vincolanti con un tasso di dissociazione inferiore rispetto agli agonisti**

«Lo curo»

**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**

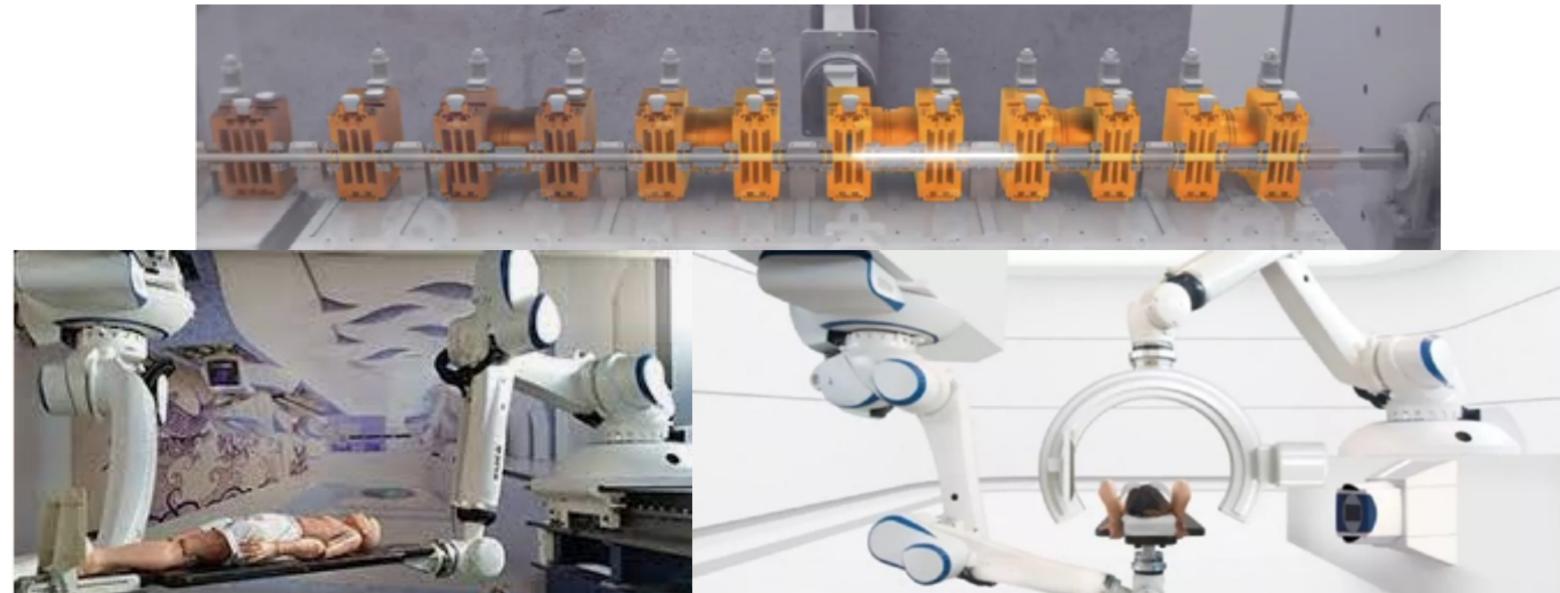
PSMA  
K PROSTATA



«Lo curo»

**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**



Proton terapia  
PROGETTO ERHA

**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**

## CONCLUSIONI



«Ho sempre spiegato ai miei studenti che la medicina nucleare è come un aeroplano, dove un'ala rappresenta la diagnosi e l'altra la terapia. Solo laddove siano presenti entrambe, si può volare»  
Prof. Giovanni Paganelli

Questo aeroplano è la TERAGNOSTICA.

**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**

## CONCLUSIONI



- Risorse umane specialistiche (radiofarmacologi-radiochimici) e risorse tecnologiche (radiofarmacia) in ossequio ad una legge dello stato (NBPR)
- Riconoscimento dei ricoveri di radioterapia metabolica (MEDICINA NUCLEARE) per evitare i ricoveri inappropriati (riferimento: Delibera Regione Lazio)
- Modello  UNIVERSITA'
- Sostenere l'innovazione tecnologica (specie se a Km 0)

**20-22 SETTEMBRE 2023**  
**BARI | VILLA ROMANAZZI CARDUCCI**

**7° Forum**  
**Mediterraneo**  
**2023 in Sanità®**



@ForumRisk   [www.forummediterraneosanita.it](http://www.forummediterraneosanita.it)

### **Delitti in materia di violazione del diritto d'autore (Art. 25-novies, D.Lgs. n. 231/2001) [articolo aggiunto dalla L. n. 99/2009]**

- Messa a disposizione del pubblico, in un sistema di reti telematiche, mediante connessioni di qualsiasi genere, di un'opera dell'ingegno protetta, o di parte di essa (art. 171, legge n.633/1941 comma 1 lett. a) bis)
- Reati di cui al punto precedente commessi su opere altrui non destinate alla pubblicazione qualora ne risulti offeso l'onore o la reputazione (art. 171, legge n.633/1941 comma 3)
- Abusiva duplicazione, per trarne profitto, di programmi per elaboratore; importazione, distribuzione, vendita o detenzione a scopo commerciale o imprenditoriale o concessione in locazione di programmi contenuti in supporti non contrassegnati dalla SIAE; predisposizione di mezzi per rimuovere o eludere i dispositivi di protezione di programmi per elaboratori (art. 171-bis legge n.633/1941 comma 1)
- Riproduzione, trasferimento su altro supporto, distribuzione, comunicazione, presentazione o dimostrazione in pubblico, del contenuto di una banca dati; estrazione o reimpiego della banca dati; distribuzione, vendita o concessione in locazione di banche di dati (art. 171-bis legge n.633/1941 comma 2)
- Abusiva duplicazione, riproduzione, trasmissione o diffusione in pubblico con qualsiasi procedimento, in tutto o in parte, di opere dell'ingegno destinate al circuito televisivo, cinematografico, della vendita o del noleggio di dischi, nastri o supporti analoghi o ogni altro supporto contenente fonogrammi o videogrammi di opere musicali, cinematografiche o audiovisive assimilate o sequenze di immagini in movimento; opere letterarie, drammatiche, scientifiche o didattiche, musicali o drammatico musicali, multimediali, anche se inserite in opere collettive o composite o banche dati; riproduzione, duplicazione, trasmissione o diffusione abusiva, vendita o commercio, cessione a qualsiasi titolo o importazione abusiva di oltre cinquanta copie o esemplari di opere tutelate dal diritto d'autore e da diritti connessi; immissione in un sistema di reti telematiche, mediante connessioni di qualsiasi genere, di un'opera dell'ingegno protetta dal diritto d'autore, o parte di essa (art. 171-ter legge n.633/1941)
- Mancata comunicazione alla SIAE dei dati di identificazione dei supporti non soggetti al contrassegno o falsa dichiarazione (art. 171-septies legge n.633/1941)
- Fraudolenta produzione, vendita, importazione, promozione, installazione, modifica, utilizzo per uso pubblico e privato di apparati o parti di apparati atti alla decodificazione di trasmissioni audiovisive ad accesso condizionato effettuate via etere, via satellite, via cavo, in forma sia analogica sia digitale (art. 171-octies legge n.633/1941).

**[Torna all'inizio](#)**