

2012 International Consensus Conference

NET-Liver Metastases



Domande scientifiche

A cura di:

Emilio Bajetta – Monica Valente

I giorni 12 e 13 Dicembre u.s. si è svolta a Londra una conferenza internazionale, organizzata dalle principali società che si occupano di neoplasie neuroendocrine (E-AHPBA, ENETS, ESSO, GBIHPBA, IHPBA, UKI-NET), sullo stato dell'arte nella gestione medico-chirurgica delle metastasi epatiche da tumori neuroendocrini.

Il congresso ha avuto luogo presso la prestigiosa sede del *Royal College of Physicians*.

Hanno partecipato alla conferenza oltre 300 esperti con l'obiettivo di fornire delle raccomandazioni, accettate a livello internazionale, sulla gestione delle metastasi epatiche da neoplasie neuroendocrine.

Le varie tematiche discusse nel corso della conferenza sono state ampiamente condivise e precedentemente recensite da parte di gruppi di lavoro, per singola tematica sviluppata nel corso delle due giornate congressuali. Questi *panels* di esperti hanno coinvolto chirurghi, oncologi, gastroenterologi, endocrinologi, radiologi, patologi, associazioni di pazienti, epidemiologi.

Tra i rappresentanti per l'Italia, i sottoscritti :

Emilio Bajetta (Direttore - Istituto di Oncologia- Policlinico di Monza)

Adelmo Antonucci (Direttore – Chirurgia Oncologica- Policlinico di Monza)

Monica Valente (Specialista – Oncologia Medica - Grosseto)

si sono occupati della stesura delle risposte alle domande prodotte nel corso della conferenza.

Le due giornate congressuali sono state suddivise in 5 parti, ognuna comprendente una o più sessioni inerenti la stessa tematica.

PARTE I: Storia naturale ed epidemiologia dei NETs

I sessione

Relatore della prima sessione è stato il gastroenterologo norvegese B. Gustafsson.

Qual è l'incidenza dei NETs?

L'incidenza dei NETs dal 2000 è di 1.9-5.76/100.000 (grade B2)

Tra tutti i NETs i GEP sono circa il 60% (grade C2)

1. Qual è l'incidenza dei NETs con metastasi epatiche alla diagnosi?

La percentuale di NETs con metastasi epatiche alla diagnosi è circa il 30-40% (grade C2)

2. Qual è la prevalenza dei NETs?

Secondo i dati del registro SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) del National Cancer Institute, la prevalenza di tutti i NETs è circa 35/100.000 (Yao et all, JCO 2008)

3. Qual è la prevalenza dei NETs con metastasi epatiche alla diagnosi?

Non vi sono dati sufficienti per dare una risposta a tale domanda

4. Qual è il tasso di incidenza dei NETs sulla base della sede primitiva?

I dati più consistenti si hanno per i GEP-NETs e sono i seguenti (grade C2):

- Piccolo intestino 27.6%
- Appendice 20.2%
- Pancreas 16.1%
- Retto 14.8%
- Colon 12.7%
- Stomaco 8.6%

5. Qual è il tasso di incidenza delle metastasi epatiche sulla base della sede primitiva?

Il 40-50% dei NETs a primitività dal pancreas, dal piccolo intestino, dal colon e il 2-15% a primitività dall'appendice, dallo stomaco e dal retto presentano metastasi a distanza (gradeC2).

Molti registri definiscono le metastasi "a distanza" senza specificare la sede, per cui non è possibile identificare la percentuale di metastasi confinate al fegato in maniera accurata (circa 2/3 delle metastasi a distanza.)

6. Quali sono le principali caratteristiche dei NETs che alla diagnosi si presentano con metastasi epatiche?

Le sedi primitive che più frequentemente si presentano alla diagnosi con metastasi epatiche sono i NETs a primitività pancreatica, dal piccolo intestino e dal colon e sono quelli che presentano la sopravvivenza a 5 anni più bassa.

7. Qual è la prognosi dei NETs primitivi e con metastasi epatiche?

La sopravvivenza a 5 anni per tutti i GEP-NETs è circa il 70% (grade B2)

- appendice e retto (75-95%)
- colon, stomaco e piccolo intestino (50-65%)
- pancreas (45%)

Non vi sono dati di sopravvivenza specificatamente sui NETs che esordiscono con metastasi epatiche alla diagnosi

PARTE II: Classificazione Istopatologica

II sessione:

Relatore della seconda sessione è stato l'anatomopatologo italiano G. Rindi.

1. Pazienti con basso indice proliferativo (Ki67) dovrebbero essere monitorizzati per la diagnosi precoce di metastasi epatiche?

La risposta è sì (grade 1A).

2. Nei casi di diagnosi di NETs, qual è il valore predittivo del Ki67, della conta mitotica e del grading del tumore primario sullo sviluppo di metastasi epatiche?

Il valore predittivo di Ki67 o il Grading, ottenuto dal tumore primario, circa lo sviluppo di metastasi epatiche è alto (grade 1A) (Guyatt GH et al. BMJ 2008)

Esistono ancora delle questioni aperte circa il cut-off del Ki67 e la classificazione del Grading, con particolare riguardo alla sede del tumore primitivo

3. Quali sono gli altri marcatori tissutali con valore predittivo per lo sviluppo di metastasi epatiche?

Non è stata data risposta

PARTE III: Ruolo della biologia molecolare

III sessione:

Relatore della terza sessione è stato il biologo statunitense M. Kidd.

1. La caratterizzazione genetica e la presenza di cellule tumorali circolanti dovrebbero essere utilizzati come indici predittivi di sviluppo di metastasi epatiche e di risposta ai trattamenti?
2. Nei pazienti con diagnosi di NETs la caratterizzazione genetica ottenuta dal tumore primario dovrebbe essere utilizzata come indici predittivo di sviluppo di metastasi epatiche?
3. Nei pazienti con diagnosi di NETs le cellule tumorali circolanti ottenute dal tumore primario dovrebbero essere utilizzate come indice predittivo di sviluppo di metastasi epatiche?
4. Nei pazienti con diagnosi di NETs la caratterizzazione genetica dovrebbe essere utilizzata come indice predittivo di risposta ai trattamenti (chirurgia, trattamenti locali, terapia metabolica, chemioterapia, target therapy, terapia biologica)?

5. Nei pazienti con diagnosi di NETs la presenza di cellule tumorali circolanti dovrebbe essere utilizzata come indice predittivo di risposta ai trattamenti (chirurgia, trattamenti locali, terapia metabolica, chemioterapia, target therapy, terapia biologica)?

Per questa III sessione è possibile dare una unica risposta.

Al momento non vi sono dati scientificamente validi che possano supportare il valore predittivo della caratterizzazione genetica o delle cellule tumorali circolanti per lo sviluppo di metastasi epatiche o di risposta ai trattamenti.

Quattro studi sui GEP-NETs hanno valutato i differenti profili di espressione genica (microarray) sul primitivo e sulle metastasi e sono stati identificati 3 geni, potenziali regolatori nei processi di proliferazione e metastatizzazione. I geni sono MAT1, NAP1L1, TGF β R2.

Mancano dati sui NETs del distretto toracico.

Blood-based tests come le cellule tumorali circolanti (CTC) sono promettenti come marcatori prognostici. Serviranno a conferma trials randomizzati e controllati.

PARTE IV: Diagnosi di metastasi epatiche

IV sessione:

Relatore della quarta sessione è stato il gastroenterologo svedese K. Oberg.

1. Quali marcatori biochimici dovrebbero essere utilizzati per il follow-up post-trattamento delle metastasi epatiche?
2. Nei pazienti con diagnosi di NETs qual è l'accuratezza diagnostica dei marcatori biochimici a disposizione (es. Cromogranina A e B, Serotonina, NSE, ormoni tumore-specifici) per il rilevamento delle metastasi epatiche?
3. Nei pazienti sottoposti a resezione epatica, qual è l'accuratezza diagnostica dei marcatori biochimici a disposizione (es. Cromogranina A e B, Serotonina, NSE, ormoni tumore-specifici) e da utilizzare durante il follow up per il rilevamento di recidive o progressione di malattia?

Per questa IV sessione è possibile formulare una risposta comunitaria alle tre domande esposte:

La Cromogranina A (CgA) è il più importante biomarcatore per la diagnosi, la prognosi e il follow up nei pazienti con diagnosi di NETs.

- Valori di CgA > 5000 ug/l hanno un significato predittivo indipendente sulla Overall Survival (OS) in pazienti con tumori carcinoidi (Jeanson et al. Ann Oncol 1997)
- Valori CgA > 60 U/l sono indicativi di prognosi peggiore (Turner et al. BJC 2010)
- I valori di CgA sono correlati all'OS nei GEP-NETs metastatici (Durante et al. ERC 2008)
- Valori basali di CgA hanno un significato prognostico sulla Progression Free Survival (PFS) nei pazienti con NETs pancreatici (Radiant 3, Pavel et al. WCGIC 2011).

Altri due marcatori, NSE e Progastrin-Releasing Peptide (Pro-GRP) possono avere un ruolo nei pazienti con diagnosi di NEC (neuroendocrine carcinoma).

Marcatori potenzialmente validi, ma che necessitano di ulteriori studi, sono i microRNAs (miRNAs) e le cellule tumorali circolanti (CTC).

V sessione:

Relatore della quinta sessione è stata la radiologa francese V. Vilgrain.

1. Quale tipologia di *imaging* morfologica dovrebbe essere usata per valutare la resecabilità delle metastasi epatiche con intento curativo?
2. Nei pazienti con diagnosi di metastasi epatiche da NETs, qual è l'accuratezza diagnostica delle differenti metodiche di *imaging* morfologiche (ecografia, TAC, RMN) nell'identificare lesioni epatiche o extraepatiche?
3. Nei pazienti con diagnosi di metastasi epatiche da NETs qual è l'accuratezza diagnostica delle differenti metodiche di *imaging* morfologiche (ecografia, TAC-3D, RMN) nell'identificare invasione vascolare e biliare, al fine di definirne la potenziale resecabilità (R0/R1)?

La RMN è la migliore tipologia di imaging nel definire le metastasi epatiche da NETs se comparata con altre metodiche come l'ecografia, l'ecografia epatica con mdc, la TAC, altre metodiche di tipo medico-nucleare. Sia La RMN che la TAC sono mandatorie per il giudizio di resecabilità, ma possono sottostimare la reale estensione della malattia. Sia la TC che la RMN permettono di definire l'eventuale presenza di invasione vascolare e biliare. Per l'identificazione di metastasi linfonodali sarebbe auspicabile uno studio combinato con una *imaging* di tipo sia funzionale che morfologica.

VI sessione

Relatore della sesta sessione è stato il medico nucleare tedesco RP Baum.

Quale tipologia di *imaging* funzionale dovrebbe essere usata per valutare la resecabilità delle metastasi epatiche con intento curativo?

1. Nei pazienti con diagnosi di metastasi epatiche da NETs qual è l'accuratezza diagnostica delle differenti metodiche di *imaging* funzionale (Octreoscan, DOTA-SSTR-PET/TAC, F-18 FDG PET/TAC, DOPA PET) nell'identificare lesioni epatiche?
2. Nei pazienti con diagnosi di metastasi epatiche da NETs qual è l'accuratezza diagnostica delle differenti metodiche di *imaging* funzionale (Octreoscan, DOTA-SSTR-PET/TAC, F-18 FDG PET/TAC, DOPA PET) nell'identificare lesioni extraepatiche?

Vi è una forte evidenza (grade 1A) che la PET/TAC con ⁶⁸Gallio è l'indagine funzionale migliore nel definire la potenziale resecabilità delle metastasi epatiche da NETs ben differenziati e nell'identificazione di lesioni extraepatiche.

Nelle forme scarsamente differenziate (NEC) l'*imaging* funzionale migliore è la PET/TAC con F-18FDG (grade 1A)

VII sessione

Relatore della settima sessione è stato il chirurgo anglosassone N. Heaton.

1. Abbiamo necessità di biopsiare sia il tumore primitivo che le metastasi epatiche per le decisioni terapeutiche sul trattamento delle metastasi epatiche?

Sì, per le forme ben differenziate (NET G1)

Forse, per le forme moderatamente differenziate (NET G2)

No, per le forme scarsamente differenziate (NEC)

2. Nei pazienti con diagnosi di NETs e metastasi epatiche sincrone qual è la concordanza della biopsia sul primitivo e sulle lesioni epatiche circa il grading?

Al riguardo sono stati citati quattro lavori: in tre (Dhall et al. Edfeldt et al. Capurso et al.) vi è concordanza nella assenza di differenze tra tumore primario e lesioni secondarie. Nel quarto lavoro (Drozdov et al.) è stata identificata una diversità nei profili di espressione genica tra tumore primario e secondarietà.

In realtà abbiamo pochi dati al riguardo; mancano indagini di comparazione sul grading e l'attività proliferativa tra tumore primario e lesioni secondarie.

3. Nei pazienti con diagnosi di NETs e metastasi epatiche metacrone qual è la concordanza della biopsia sul primitivo e sulle lesioni epatiche circa il grading?

Anche in questo ambito mancano studi specifici, nei lavori pubblicati non vengono specificate se le metastasi epatiche sono sincrone o metacrone. In un unico report di due casi di NETs a primitività pancreatica non si evince una differenza tra lesioni metacrone e sincrone (Couvelard 2009)

4. Nei pazienti con metastasi epatiche qual è la concordanza della singola biopsia epatica rispetto a biopsie multiple circa il grading?

Le biopsie epatiche eco-guidate forniscono materiale sufficiente in circa il 95% dei casi. Sono richieste almeno due biopsie in differenti aree tumorali.

Non vi sono dati a sufficienza per definire il numero migliore di biopsie da effettuare. Una singola biopsia può sottostimare il grading; sarebbero meglio 2-3 biopsie. Utilizzare il valore di Ki67 più alto rispetto alla sua media.

5. Nei pazienti con metastasi epatiche abbiamo necessità di biopsie aggiuntive sul parenchima sano per rilevare eventuali micrometastasi?

Non è stata data risposta a questo quesito

V PARTE: trattamento chirurgico delle metastasi

VIII sessione

Relatore della ottava sessione è stato il chirurgo anglosassone G. Poston.

1. Quando dovrebbe essere effettuata la resezione epatica?

Per rispondere a questa come alle successive domande è necessario precisare tre concetti:

- L'epatectomia è il solo trattamento potenzialmente curativo nei NETs con metastasi epatiche

- Pochi studi confrontano l'epatectomia con altri tipi di trattamento
 - La Review di Cochrane (Gurusamy KS et al. Cochrane Database Syst Rev 2009) conclude che non vi sono evidenze sufficientemente valide che confrontano l'epatectomia con altri tipi di trattamento; l'epatectomia resta lo *standard of care*
2. Nei pazienti con metastasi epatiche, la resezione epatica con intento curativo (R0/R1) migliora l'*outcome* dei pazienti (TFS, OS, qualità della vita) se paragonata con trattamenti non chirurgici (trattamenti locali, terapia metabolica, chemioterapia, target therapy, terapia biologica)?

Sebbene la resezione epatica sia al momento il trattamento potenzialmente curativo per le metastasi epatiche resecabili, non ci sono evidenze scientifiche a supporto della sua superiorità rispetto agli altri trattamenti (grade LOW)

3. Nei pazienti con metastasi epatiche, la resezione epatica R2 (debulking) migliora l'*outcome* dei pazienti (PFS, OS, qualità della vita) se paragonata con trattamenti non chirurgici (trattamenti locali, terapia metabolica, chemioterapia, target therapy, terapia biologica)?

Non ci sono evidenze che la resezione epatica R2 migliori la sopravvivenza e la qualità della vita rispetto ad altri trattamenti non chirurgici (grade LOW)

4. Nei pazienti con metastasi epatiche, i trattamenti ablativi locali in aggiunta a resezioni R2 migliorano l'*outcome* dei pazienti (PFS, OS, qualità della vita)?

Non ci sono evidenze che la resezione epatica R2 in associazione a trattamenti ablativi locali, migliori la sopravvivenza e la qualità della vita (grade LOW)

5. Nei pazienti con NETs con metastasi epatiche sincrone la chirurgia sul tumore primitivo e sulle metastasi epatiche dovrebbe essere effettuata separatamente o insieme per migliorare l'*outcome* dei pazienti (PFS, OS, qualità della vita)?

Ci sono poche evidenze a supporto della resezione sincrona del primitivo e delle metastasi epatiche sulla sopravvivenza (grade LOW)

6. Nei pazienti con NETs con metastasi epatiche sincrone quale chirurgia dovrebbe essere fatta per prima, sul tumore primitivo e sulle metastasi epatiche, per migliorare l'*outcome* dei pazienti (PFS, OS, qualità della vita)?

Ci sono pochi dati a supporto della tempistica della resezione del primitivo e delle metastasi epatiche (grade LOW)

Le raccomandazioni prodotte alla fine della sessione sono le seguenti (grade LOW):

La resezione epatica (+/- ablazione) dovrebbe essere proposta ai pazienti con metastasi confinate al fegato e con intento curativo se:

- Il tumore primario è resecato o potenzialmente resecabile
- I pazienti sono *fit*
- Le lesioni epatiche sono potenzialmente resecabili
- Tutte le lesioni sono potenzialmente resecabili

IX sessione: ***non è stata affrontata***

1. Il tumore primario deve essere resecato in presenza di metastasi epatiche non resecabili?
2. Nei pazienti con diagnosi di NETs a primitività pancreatica e metastasi epatiche non resecabili, la chirurgia sul primitivo migliora l'*outcome* dei pazienti (PFS, OS, qualità della vita) se paragonata ai trattamenti non chirurgici (trattamenti ablativi locali, terapia metabolica, chemioterapia, terapia biologica e target therapy)?
3. Nei pazienti con diagnosi di NETs a primitività intestinale e metastasi epatiche non resecabili, la chirurgia sul primitivo migliora l'*outcome* dei pazienti (PFS, OS, qualità della vita) se paragonata ai trattamenti non chirurgici (trattamenti ablativi locali, terapia metabolica, chemioterapia, terapia biologica e target therapy)?
4. Nei pazienti con diagnosi di NETs a primitività polmonare e metastasi epatiche non resecabili, la chirurgia sul primitivo migliora l'*outcome* dei pazienti (PFS, OS, qualità della vita) se paragonata ai trattamenti non chirurgici (trattamenti ablativi locali, terapia metabolica, chemioterapia, terapia biologica e target therapy)?

X sessione

Relatore della decima sessione è stato il chirurgo cinese S.T. Fan.

1. Quando dovrebbe essere effettuato il trapianto?

Il trapianto epatico dovrebbe essere effettuato se esistono tutte le condizioni per poter sottoporre un paziente a tale trattamento e nei casi di NET a bassa aggressività biologica.

Due sono le controversie ancora aperte: la selezione dei pazienti e il *timing* di esecuzione del trapianto.

2. Nei pazienti con metastasi epatiche non resecabili, il trapianto migliora l'*outcome* dei pazienti (PFS, OS, qualità della vita) se paragonata alla chirurgia R2 (debulking) o ai trattamenti non chirurgici (trattamenti ablativi locali, terapia metabolica, chemioterapia, terapia biologica e target therapy)?

Non ci sono studi prospettici randomizzati che abbiano dimostrato la superiorità del trapianto rispetto alla resezione epatica o ai trattamenti non chirurgici

3. Nei pazienti con metastasi epatiche, quali criteri dovrebbero essere adottati per il trapianto epatico così da migliorare l'*outcome* dei pazienti (DFS, OS, qualità della vita)

Pazienti giovani con un *low disease burden* confinato al fegato e con una istologia ben differenziata

4. Nei pazienti con metastasi epatiche e candidati a trapianto, effettuare il trapianto in ritardo (> 6 mesi) per valutare una eventuale progressione può migliorare la selezione dei pazienti (DFS, OS, qualità della vita) rispetto al trapianto precoce (< 6 mesi)?

Nei criteri di Milano tra i criteri di inclusione nel 4° punto è richiesta: una buona risposta o una stabilità di malattia nei sei mesi antecedenti il trapianto.

Tuttavia i dati a disposizione sono limitati e sono necessari ulteriori lavori per dimostrare che una malattia stabile per almeno 6 mesi sia un criterio di selezione per il trapianto.

5. Nei pazienti con metastasi epatiche e in lista per il trapianto, effettuare un downstaging (trattamenti ablativi locali, terapia metabolica, chemioterapia, terapia biologica e target therapy) potrebbe migliorare l'*outcome* dei pazienti (TFS, OS, qualità della vita)?

Anche in questo caso i dati a disposizione sono limitati e sono necessari ulteriori lavori per dimostrare se un trattamento "pre-operatorio" possa migliorare l'*outcome* dei pazienti.

6. Nei pazienti con metastasi epatiche non resecabili, effettuare il trapianto da donatore vivente migliora l'*outcome* dei pazienti (DFS, OS, qualità della vita) rispetto al trapianto da persona deceduta o rispetto a trattamenti non chirurgici (trattamenti ablativi locali, terapia metabolica, chemioterapia, terapia biologica e target therapy)?

Non ci sono dati che dimostrino che il trapianto da donatore vivente sia migliore. I criteri di selezione nei due casi sono simili.

7. Il beneficio nella persona ricevente giustifica il rischio del donatore nel trapianto epatico in caso di NETs metastatici al fegato? pazienti con metastasi epatiche non resecabili, effettuare il trapianto da donatore

Il beneficio, nel ricevente, non è esattamente noto, ma sembra giustificata la donazione da vivente (sopravvivenza a 5 anni del 60-80% e mortalità:0.1-0.5%)

XI sessione

Relatore della undicesima sessione è stato il chirurgo irlandese T van Gulck.

1. Che ruolo ha la terapia adjuvante e neoadjuvante?
2. Nei pazienti con metastasi epatiche, effettuare un trattamento neoadjuvante migliora l'*outcome* dei pazienti (TFS, OS, qualità della vita) dopo resezione epatica?
3. Nei pazienti con metastasi epatiche, effettuare un trattamento adjuvante migliora l'*outcome* dei pazienti (TFS, OS, qualità della vita) dopo resezione epatica?
4. Nei pazienti con metastasi epatiche, effettuare un trattamento neoadjuvante e adjuvante migliora l'*outcome* dei pazienti (TFS, OS, qualità della vita) dopo resezione epatica?

Non ci sono lavori in letteratura a supporto del beneficio di un trattamento neoadjuvante e adjuvante sull'overall survival o sulla relapse-free survival dopo resezione epatica (grade LOW)

I trattamenti candidabili sono:

- Terapia radiometabolica
- Inibitori di m-TOR (everolimus)
- Inibitori delle Tyrosine Kinase (sunitinib)

Sia un trattamento neoadiuvante che adiuvante non è raccomandato

VI PARTE: trattamenti non chirurgici

XII sessione

Relatore della dodicesima sessione è stato il chirurgo statunitense A. Sipperstein.

1. Quando utilizzare i trattamenti ablativi (RFA, crioterapia, termoablazione)?

I trattamenti ablativi sono relativamente “nuovi” nel trattamento dei NETs. L’obiettivo è realizzare una citoriduzione “cronica”. Per la selezione dei pazienti sono richiesti:

- Numero limitato di lesioni
- Dimensione massima: 10 cm
- Impegno epatico: < 20%
- Carico di malattia perlopiù al fegato
- Malattia extraepatica stabile o minima
- Fallimento dei trattamenti sistemici

2. Nei pazienti con metastasi epatiche resecate non R0/R1, i trattamenti ablativi (RFA, crioterapia, termoablazione) migliorano l’outcome (PFS, OS e qualità della vita) rispetto ai trattamenti non ablativi (resezione epatica R2, terapia metabolica, chemioterapia, terapia biologica, target therapy)?

Non ci sono dati di confronto. Tuttavia i trattamenti ablativi stanno acquisendo un loro ruolo sia in fase iniziale che avanzata

3. Nei pazienti con metastasi epatiche non resecabili, quale trattamento ablativo locale (RFA, crioterapia, termoablazione) migliora l’outcome (PFS, OS e qualità della vita)?

Anche in questo caso non si può dare una risposta a causa della mancanza di dati di confronto. Probabilmente il miglior trattamento dipende dalla *expertise* a disposizione nella propria istituzione(!)

4. Nei pazienti con metastasi epatiche non resecabili, quale trattamento ablativo locale (RFA, crioterapia, termoablazione) insieme ad un trattamento sistemico (terapia metabolica, chemioterapia, terapia biologica, target therapy) migliora l’outcome (PFS, OS e qualità della vita) rispetto al solo trattamento sistemico?

Anche in questo caso non si può dare una risposta a causa della mancanza di dati di confronto. Empiricamente è molto difficile non sottoporre ad un trattamento locale un paziente candidabile a favore di un trattamento sistemico.

5. Nei pazienti con metastasi epatiche qual è l’incidenza di disseminazione tumorale durante l’effettuazione di tecniche ablative locali, che si evincono con tecniche di imaging o biopsie durante il follow up?

Non ci sono dati nei NETs. Nei casi di HCC al massimo nel 2.7% dei casi.

XIII sessione

Relatore della tredicesima sessione è stato l'oncologo statunitense a Kennedy.

1. Quale metodica angiografica epatica dovrebbe essere utilizzata?

TAE, TACE, radioembolizzazione sembrerebbero essere equivalenti. La radioembolizzazione è meglio tollerata rispetto alla TAE/TACE. Nelle linee guida ENETS la radioembolizzazione è equivalente alla TAE/TACE nei pazienti con malattia solo epatica o con malattia extraepatica limitata.

2. Nei pazienti con metastasi epatiche non resecabili, le metodiche ablativo di tipo percutaneo (embolizzazione, chemioembolizzazione, radioterapia interna) migliorano l'*outcome* (PFS, OS e qualità della vita) rispetto alla chirurgia R2?

Non ci sono dati a supporto

3. Nei pazienti con metastasi epatiche non resecabili, quale metodica ablativa di tipo percutaneo (embolizzazione, chemioembolizzazione, radioterapia interna) migliora l'*outcome* (PFS, OS e qualità della vita)?

Non ci sono dati a supporto. Alcuni studi suggeriscono una migliore tollerabilità della radioembolizzazione.

4. Nei pazienti con metastasi epatiche non resecabili, le metodiche ablativo di tipo percutaneo (embolizzazione, chemioembolizzazione, radioterapia interna) migliorano l'*outcome* (PFS, OS e qualità della vita) in combinazione con il trattamento sistemico (terapia metabolica, chemioterapia, bioterapia, target therapy) rispetto ad impiegarle da sole?

Non ci sono dati a supporto

5. Nei pazienti con metastasi epatiche qual è l'incidenza di disseminazione tumorale durante l'effettuazione di tecniche ablativo locali per via percutanea, che si evincono con tecniche di imaging o biopsie durante il follow up?

La disseminazione tumorale è propria delle procedure che prevedono l'utilizzo di aghi (biopsie, terapie ablativo).

XIV sessione

Relatore della quattordicesima sessione è stato il medico nucleare irlandese D. Kwekkeboom.

1. Quando far uso della terapia metabolica?

In assenza di valide alternative terapeutiche con agenti di provata efficacia, la terapia metabolica dovrebbe essere utilizzata come terapia di II scelta nelle diagnosi di NET G1 e G2 (grade STRONG)

Vi sono crescenti evidenze che la terapia metabolica comporti un beneficio in termini di controllo dei sintomi e sulla OS mediana, anche nei casi avanzati (grade STRONG)

2. Nei pazienti con metastasi epatiche non resecabili, la terapia metabolica migliora l'*outcome* (PFS, OS e qualità della vita) rispetto alla chirurgia R2?

Non ci sono studi di confronto

3. Nei pazienti con metastasi epatiche non resecabili, il miglioramento dell'*outcome* (PFS, OS e qualità della vita) dipende dalla dimensione delle metastasi (>5 vs < 5 cm diametro maggiore) o dal loro uptake?

Un importante fattore predittivo di risposta nella terapia metabolica è l'uptake e non le dimensioni delle lesioni

4. Nei pazienti con metastasi epatiche non resecabili, il miglioramento dell'*outcome* (PFS, OS e qualità della vita) dipende dalla percentuale di volume epatico interessato (<75 vs > 75%)?

L'entità della estensione epatica della malattia è un indice predittivo negativo sulla PFS e sulla OS

5. Nei pazienti con metastasi epatiche non resecabili, il miglioramento dell'*outcome* (PFS, OS e qualità della vita) dipende dalla sede del tumore primitivo?

I NETs a primitività pancreatica rispondono meno alla terapia metabolica rispetto ai NETs del midgut

6. Nei pazienti con metastasi epatiche non resecabili, la terapia metabolica in combinazione con metodiche ablativo di tipo percutaneo (embolizzazione, chemioembolizzazione, radioterapia intraoperatoria) o locale, migliora l'*outcome* (PFS, OS e qualità della vita) rispetto alla sola terapia metabolica?

Non vi sono dati di confronto

XV sessione

Relatore della quindicesima e ultima sessione è stato il gastroenterologo anglosassone M.E. Caplin.

1. Quando utilizzare la chemioterapia, la target therapy o la bioterapia?

Vi sono più valide evidenze dell'effetto anti-tumorale degli analoghi della somatostatina nei NETs a primitività intestinale (grade A) rispetto agli altri NETs (grade C)

L'interferon ha dimostrato un effetto anti-tumorale sia NETs a primitività pancreatica e intestinale (grade C)

Per quanto concerne la chemioterapia:

- La combinazione Streptozotocina + 5-FU nei NETs pancreatici G1-G2 (grade STRONG)
- Combinazioni con la Temozolomide nei NETs pancreatici (grade *Interesting*)
- Regimi terapeutici con platino-derivati nei NEC (grade STRONG)
- La chemioterapia nei NET intestinali G1-G2 (<10?) non è raccomandata (grade STRONG)

Per quanto concerne la target therapy:

- Sunitinib nei NETs pancreatici (grade STRONG)
- Everolimus nei NETs pancreatici (grade STRONG)
- Minori evidenze per l'utilizzo di Sunitinib ed Everolimus negli altri GEP-NETs

2. Nei pazienti con metastasi epatiche non resecabili, la chemioterapia, la target therapy o la bioterapia, migliorano l'*outcome* (PFS, OS e qualità della vita) rispetto alla chirurgia R2?

Non vi sono dati di confronto, a causa della eterogeneità degli studi.

In un unico studio (Cusati J am Coll Surg 2012) pazienti con metastasi epatiche da pNETs sottoposti a debulking >90%, presentavano un PFS di 1.1 anno e una sopravvivenza a 10 anni del 32%

3. Nei pazienti con metastasi epatiche non resecabili, il miglioramento dell'*outcome* (PFS, OS e qualità della vita) dipende dalla dimensione delle metastasi (>5 vs < 5 cm diametro maggiore)?

Non ci sono evidenze che il beneficio derivante dalla chemioterapia, dalla target therapy o dalla bioterapia possa essere legato alle dimensioni delle lesioni

4. Nei pazienti con metastasi epatiche non resecabili, il miglioramento dell'*outcome* (PFS, OS e qualità della vita) dipende dalla percentuale di volume epatico interessato (<75 vs > 75%)?

Non ci sono evidenze che il beneficio derivante dalla chemioterapia, dalla target therapy o dalla bioterapia possa essere legato alla percentuale di volume epatico interessato, sebbene abbia un valore prognostico negativo quando > 75%.

5. Nei pazienti con metastasi epatiche non resecabili, il miglioramento dell'*outcome* (PFS, OS e qualità della vita) dipende dalla sede del tumore primitivo?

I dati degli studi sono diversi a seconda delle terapie indagate:

- Analoghi della somatostatina: miglior beneficio nei NET G1 (grade STRONG)
- Interferon: non vi sono valide evidenze
- Chemioterapia: miglior beneficio nei pNETs (grade STRONG)
- Sunitinib: miglior beneficio nei pNETs (grade STRONG)
- Everolimus: miglior beneficio nei pNETs (grade STRONG)

6. Nei pazienti con metastasi epatiche non resecabili, la chemioterapia, target therapy o bioterapia in combinazione con metodiche ablative di tipo percutaneo (embolizzazione, chemioembolizzazione, radioterapia intraoperatoria) o locale, migliorano l'*outcome* (PFS, OS e qualità della vita) rispetto alla sola chemioterapia, target therapy o bioterapia?

Non ci sono dati derivanti da trials di confronto