



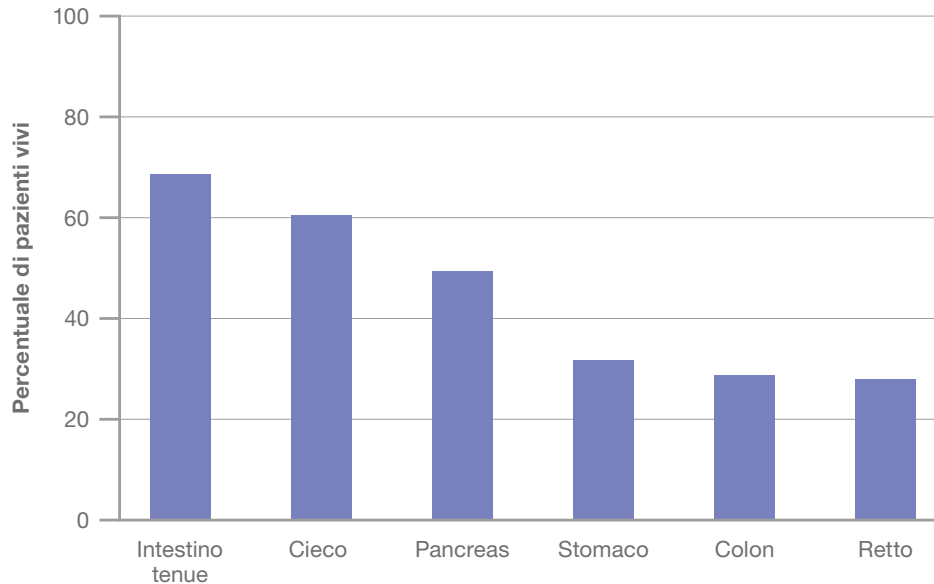
Identificare e valutare la progressione tumorale nei pazienti con GEP-NET

Raccomandazioni di monitoraggio per rilevare la progressione tumorale e determinare quando è necessario cambiare terapia^{1,2}

La progressione della malattia nei GEP-NET influenza la sopravvivenza globale e la QoL^{3,4}

- Sebbene i GEP-NET siano a volte considerati tumori a crescita lenta, nella maggior parte dei casi tendono a progredire nonostante il trattamento e possono portare alla morte⁵⁻⁹
- Nei pazienti con GEP-NET metastatico il rischio di progressione e morte aumenta con il passare del tempo⁹
- La sopravvivenza a 5 anni varia ampiamente a seconda del sito di origine, dello stadio e della biologia del tumore (GEP-NET ben differenziati vs poco differenziati)¹⁰

Sopravvivenza a 5 anni (%) in pazienti con G1/G2 GEP-NET con metastasi a distanza¹⁰

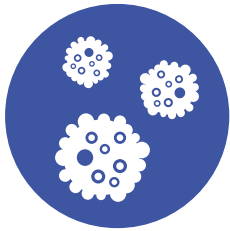


Dati del registro SEER; pazienti diagnosticati tra il 2000 e il 2012.¹⁰

Identificare la progressione è essenziale per migliorare la risposta dei pazienti, offrendo loro l'opportunità di cambiare terapia.²

La progressione della malattia nei GEP-NET influenza la sopravvivenza globale e la QoL^{3,4}

Nella pratica clinica quando si decide di modificare la terapia bisogna considerare diversi fattori tra cui:¹



Carico tumorale



Sintomi legati al cancro



Tossicità farmacologica



Giudizio del medico



La ricorrenza o il peggioramento dei sintomi possono indicare la progressione della malattia¹¹

La progressione clinica (sintomatica) può verificarsi da sola o in combinazione alla progressione radiologica¹²

- I pazienti con GEP-NET possono manifestare sintomi dovuti all'aumento del carico tumorale o della secrezione di sostanze bioattive da parte dei tumori funzionali¹¹⁻¹³
- La valutazione dei segni e sintomi può suggerire la progressione della malattia e richiedere quindi l'esecuzione di esami di imaging e altri test di laboratorio¹¹

Potenziali sintomi dovuti a tumori carcinoidi funzionali¹²

- I pazienti con NET funzionali possono riportare un aumento degli episodi di:



Rossore



Diarrea



Dolore addominale



Respiro affannoso



Palpitazioni

Potenziali sintomi dovuti all'aumento del carico tumorale¹¹



Perdita di peso



Ascite



Itterizia



Dispnea



Occlusione intestinale



Palpazione di nuovi tumori o ingrandimento di tumori o linfonodi



La valutazione radiologica fornisce una misurazione obiettiva delle dimensioni del tumore e rileva nuove lesioni¹¹

La valutazione del carico tumorale richiede spesso diverse tecniche di imaging, nonché una valutazione clinica¹⁴

Scansione TC

- È il metodo maggiormente utilizzato e più facilmente accessibile per valutare la progressione tumorale¹¹
- È un metodo sensibile per rilevare metastasi epatiche, polmonari e cerebrali, ma è meno sensibile della RMI per la rilevazione di metastasi epatiche^{2,11}

Scansione RMI

- Non è associata all'esposizione a radiazioni^{2,11}
- È superiore alla TC nella rilevazione di metastasi epatiche, dato che fornisce un'immagine ad alto contrasto tra metastasi e tessuto epatico normale che consente una misurazione precisa della dimensione della lesione epatica senza la necessità di agenti di contrasto^{2,11}

Imaging del recettore della somatostatina

- Determina se i tumori GEP-NET esprimono i recettori della somatostatina (SSTR)²
- È utile per identificare sia i siti tumorali primari che per determinare l'estensione di alcune metastasi¹⁴
- Può integrare le tecniche TC e RMI perché dà risultati eccellenti nell'identificazione di alcune lesioni metastatiche nelle ossa e nel mediastino¹¹



La valutazione radiologica fornisce una misurazione obiettiva delle dimensioni del tumore e rileva nuove lesioni¹¹

Studi clinici vs pratica clinica

- I criteri RECIST forniscono una valutazione standardizzata per gli studi clinici, ma possono non influenzare i processi decisionali in ambito clinico¹⁵
- I criteri di progressione RECIST sono definiti da:¹⁵
 - un aumento $\geq 20\%$ nella somma del diametro delle lesioni target rispetto al carico tumorale complessivo al basale, e/o
 - la comparsa di nuove lesioni
- Per determinare la progressione della malattia utilizzando i criteri RECIST è necessario confrontare le immagini correnti con quelle ottenute al basale e in stadi intermedi, per valutare se si è verificata una riduzione del tumore durante il trattamento¹¹
- I criteri RECIST presentano diverse limitazioni nell'identificazione della progressione tumorale nella pratica clinica:¹¹
 - non forniscono raccomandazioni specifiche sulla scelta delle lesioni target, sul loro numero, o sulle tecniche di imaging più appropriate, a parte l'uso della TC trifasica
 - sono soggettivi e complicati da usare per determinare la progressione di lesioni extraepatiche non target, in particolare la carcinomatosi peritoneale, una delle principali preoccupazioni per i NET del tratto digestivo
 - potrebbero non riflettere l'attività di terapie mirate, che spesso portano alla stabilizzazione della malattia piuttosto che alla riduzione del tumore
 - non sono adatti per valutare la continua e lenta evoluzione dei GEP-NET e possono portare all'errata classificazione di una malattia in progressione come malattia stabile

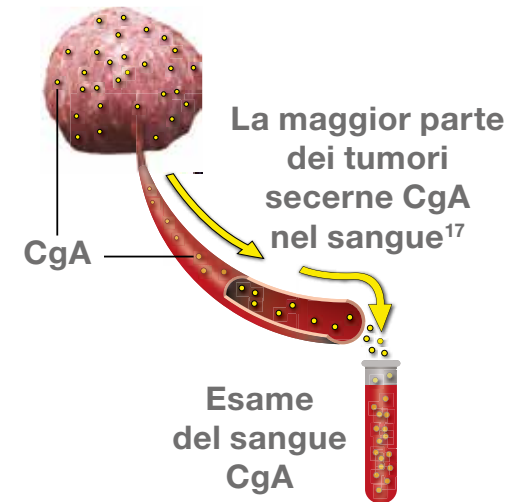


I biomarcatori forniscono un'indicazione della possibile progressione¹¹

La cromogranina A (CgA) è un marcatore per i GEP-NET indipendente dallo stato funzionale del tumore¹⁶

- La maggior parte delle cellule neuroendocrine secernono CgA anche dopo essere diventate cellule tumorali¹⁷
- I livelli sierici di CgA sono correlati al carico tumorale¹¹
- L'aumento dei livelli di CgA, dopo esclusione di falsi positivi, è stato associato con la progressione di malattia¹¹
- Le misurazioni seriali di CgA si sono dimostrate utili in alcuni studi, ma non in tutti, per identificare la recidiva tumorale precoce dopo resezione dei NET¹¹
- L'utilità del monitoraggio della CgA è limitato dalla bassa sensibilità, dall'alta variabilità inter e intra soggetto e da diversi fattori che portano a risultati falsi positivi, tra cui:^{11,18}
 - inibitori della pompa protonica e altri farmaci
 - alcune condizioni mediche
 - assunzione di cibo
- In alcune linee guida la misurazione della CgA non ha alcun ruolo nei follow-up di routine¹⁹

GEP-NET funzionali e non funzionali¹⁷



L'acido 5-idrossindoleacetico (5-HIAA) è un marcatore per i NET funzionali^{13,20}

- 5-HIAA, un metabolita urinario della serotonina, è elevato nei NET funzionali¹³
- Il ruolo del monitoraggio di 5-HIAA è controverso, essendo raccomandato in alcune linee guida²⁰ ma non in altre¹⁹

Raccomandazioni di monitoraggio dell'ENETS

Raccomandazioni dal consenso ENETS per il monitoraggio di pazienti con GEP-NET ben differenziati



NET gastroduodenali²¹

- Follow-up endoscopico almeno ogni 2 anni (non è definita una tempistica preferenziale)
- I pazienti con gastrite atrofica cronica richiedono anche un'attenta sorveglianza per individuare eventuali metaplasie o displasie intestinali tramite moderne apparecchiature endoscopiche



NET del digiuno e dell'ileo²²

- Follow-up minimo: CgA, 5-HIAA e TC trifasica
 - Dopo un intervento chirurgico con intento curativo: ogni 6-12 mesi
 - Dopo un trattamento senza intento curativo: inizialmente ogni 3-6 mesi; l'intervallo può essere esteso in tumori con progressione molto lenta
- Eseguire test di imaging del recettore della somatostatina in caso di sospette recidive prima di qualsiasi decisione terapeutica o dopo resezione curativa nel caso di neoplasie neuroendocrine non note prima dell'intervento chirurgico, per escludere la presenza di metastasi a distanza
- Follow-up per tutta la durata della vita del paziente



NET pancreatici (funzionali o non funzionali)²³

- Marcatori biochimici e TC e/o RMI ogni 3-9 mesi; l'intervallo può essere aumentato se la malattia è stabile (specialmente per i tumori G1 indolenti)
- Nel caso di risultati positivi ripetere l'imaging del recettore della somatostatina ogni 2 anni o prima se si sospetta una progressione

Raccomandazioni di monitoraggio dell'ENETS



NET coloretali²⁴

- Follow-up dopo rimozione chirurgica o endoscopica
 - <1 cm senza coinvolgimento linfonodale/invasione dei muscoli: non ci sono dati per raccomandare un follow-up regolare
 - 1-2 cm: follow-up annuale, quindi seguire i protocolli di follow-up dei polipi adenomatosi
 - 2 cm: 1 valutazione tramite endoscopia/test di imaging/marcatori sierici entro il primo anno
- Raccomandazioni di follow-up tramite imaging a seconda del sito
 - Rettale: ecografia endoscopica, colonscopia, RMI
 - Colon: TC, colonscopia
 - Fegato: RMI con mezzo di contrasto epatospecifico o TC multislice con scansione epatica multifasica
- CgA: normalmente follow-up fino a 10 anni, anche se occasionalmente possono verificarsi metastasi anche successivamente



NET appendicolari²⁵

- Tumori ben differenziati, diagnosticati incidentalmente, con diametro massimo <1 cm e resezione R0: nessun follow-up richiesto
- Tumori ben differenziati da 1 a 2 cm e resezione R0: dati insufficienti; la maggior parte dei partecipanti al meeting di consenso non ha raccomandato alcun follow-up
 - Il follow-up può essere considerato se sono presenti fattori di rischio; non è raccomandato nessun programma specifico
- Tutti gli altri pazienti: follow-up iniziale dopo 6 e 12 mesi dall'intervento e poi annualmente (approccio non validato)



NET avanzati²⁶

- TC e/o RM e valutazione dei biomarcatori circolanti (CgA e mediatori specifici) ogni 3-6 mesi a seconda della durata della malattia e della crescita tumorale
- Imaging del recettore della somatostatina dopo 18-24 mesi, a meno che i biomarcatori o le condizioni cliniche non suggeriscano progressione del tumore che richiede una scansione di tutto il corpo

Referenze

1. Oxnard GR, Morris MJ, Hodi FS, et al. When progressive disease does not mean treatment failure: reconsidering the criteria for progression. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(20):1534-1541.
2. Merino-Casabiel X, Aller J, Arbizu J, et al. Consensus document on the progression and treatment response criteria in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(12):1522-1528.
3. Ter-Minassian M, Zhang S, Brooks NV, et al. Association between tumor progression endpoints and overall survival in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Oncologist.* 2017;22(2):165-172.
4. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, et al. *J Clin Oncol.* 2018;36(25):2578-2584.
5. Arnold R, Rinke A, Klose KJ, et al. Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(8):761-771.
6. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4656-4663.
7. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors (PROMID): results of long-term survival. *Neuroendocrinology.* 2017;104(1):26-32.
8. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(3):191-199.
9. Capdevila J, Hernando J, Perez-Hoyos S, Roman-Gonzalez A, Grande E. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing active treatment with placebo in metastatic neuroendocrine tumors. *Oncologist.* 2019;24(12):e1315-e1320.
10. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1335-1342.
11. de Mestier L, Dromain C, d'Assignies G, et al. Evaluating digestive neuroendocrine tumor progression and therapeutic responses in the era of targeted therapies: state of the art. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(3):R105-R120.
12. Toumpanakis C, Garland J, Marelli L, et al. Long-term results of patients with malignant carcinoid syndrome receiving octreotide LAR. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(7):733-740.
13. Riechelmann RP, Pereira AA, Rego JF, Costa FP. Refractory carcinoid syndrome: a review of treatment options. *Ther Adv Med Oncol.* 2017;9(2):127-137.
14. Maxwell JE, Howe JR. Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinician. *Int J Endocr Oncol.* 2015;2(2):159-168.
15. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-247.
16. Oberg KE. The management of neuroendocrine tumours: current and future medical therapy options. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012;24(4):282-293.
17. Alexandraki KI, Kaltsas G. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: new insights in the diagnosis and therapy. *Endocrine.* 2012;41(1):41-52.
18. Sansone A, Lauretta R, Vottari S, et al. Specific and non-specific biomarkers in neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Cancers.* 2019;11(8):1113.
19. Singh S, Moody L, Chan DL, et al. Follow-up recommendations for completely resected Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours (GEP-NETS): Consensus guidelines from the Commonwealth Neuroendocrine Tumour Collaboration (CommNETS) in conjunction with the North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). Presented at the European School of Medical Oncology 2017 Congress, Madrid, Spain. September 11, 2017.
20. Kocha W, Maroun J, Kennecke H, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of well-differentiated gastroenterohepatic neuroendocrine tumours: a revised statement from a Canadian National Expert Group. *Curr Oncol.* 2010;17(3):49-64.
21. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, et al. ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):119-124.
22. Niederle B, Pape U-F, Costa F, et al. ENETS consensus guidelines update for neuroendocrine neoplasms of the jejunum and ileum. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):125-138.
23. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):153-171.
24. Caplin M, Sundin A, Nilsson O, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology.* 2012;95(2):88-97.
25. Pape U-F, Niederle B, Costa F, et al. ENETS consensus guidelines for neuroendocrine neoplasms of the appendix (excluding goblet cell carcinomas). *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):144-152.
26. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology.* 2012;95(2):157-176.