

LOL protocol: Indicatie en selectie voor NET

Datum 17-10-2021

Auteurs

Caroline den Hoed, Hans Hofland, Frederike van Vilsteren, Annemiek Walenkamp, Hans Blokzijl, Bart van Hoek

Aanleiding

Momenteel is er in Nederland geen eenduidig beleid ten aanzien van de indicatie en selectie voor levertransplantatie met als indicatie levermetastasen bij neuroendocriene tumoren (NETs) en daarnaast zijn er geen afspraken omtrent (N)SE status toekenning. Er is een toename in het aantal kandidaten met indicatie NET, meer dan voor levermetastasen bij colorectaal carcinoom waarvoor wel een duidelijk beleid en protocol bestaat. Derhalve aanleiding gezien om de status van NET als indicatie voor LTX meer te formaliseren ondanks lage aantallen. In dit document een korte samenvatting van de richtlijnen en literatuur met een voorstel voor de Nederlandse praktijk.

Historie

Aantallen getransplanteerd vanwege NET in NL: Sinds 2000: 11 patiënten, waarvan 6 in de laatste 5 jaar. 2021 inmiddels 2 patiënten getransplanteerd. (+ 2 in screening)

Voorstel LOL

Indicatie:

1. Hormonale symptomen refractair op chirurgie en andere therapieën
2. Uitgebreide leverziekte niet anders curatief behandelbaar/irresectabel

Levertransplantatie als behandeling voor NET dient een curatieve intent te hebben

Criteria

- Histologisch bewezen goed gedifferentieerde neuro-endocriene tumor, G1 of G2, ki67 van < 10%
- Primaire tumor drainerend op portaal systeem
- Status na resectie van primaire tumor en eventuele extrahepatische ziekte
- Lever metastasen niet middels resectie behandelbaar
- Stabiele/gecontroleerde ziekte conform RECIST gedurende minstens 6 maanden
- Leverbetrokkenheid <50%

Specifieke contra-indicaties

Absoluut:

- Noodzaak tot exenteratie of multiviscerale transplantatie

Relatief:

- Onbekende primaire tumor
- Leeftijd > 60 jaar
- Leverbetrokkenheid > 50% < 75%
- Ki67 10-20%
- Carcinoïd hartziekte

Screening

1. Patiënt dient fysiek gezien en beoordeeld te zijn in een ENETS Center of Excellence en besproken te zijn in een NET-specifiek MDO
2. Histopathologische beoordeling van primaire tumor en/of levermetastasen: mitose bepaling en Ki67 index
3. Exclusie van extra-hepatische ziekte middels Ga-Dota-SSA PET-CT/MRI of DOPA PET-CT en diagnostische CT of MRI
4. Patiënten met verhoogde 5HIAA uitscheiding dienen een echo cor binnen 6 maanden te hebben gehad ter evaluatie carcinoïd hartziekte
5. Standaard LT screening inclusief MDO Levertransplantatie.

Gedurende wachttijd 3 maandelijks follow up ter beoordeling van eventuele (extrahepatische) uitbereiding middels PET-CT/MRI

Voorstel voor NSE:

Conform HCC dus 10% MELD equivalent (dan upgrade met 10% iedere 3 maanden)

Follow up

Post-transplantatie dient langdurige follow up plaats te vinden conform de richtlijnen voor neuro-endocriene tumoren bij de behandelend endocrinoloog/ NET oncoloog, in het algemeen iedere 6-12 maanden. (ENETS Guidelines)

Immuunsuppressie

Er zijn geen studies die de uitkomsten van verschillende immunosuppressieve schema's vergelijken. Everolimus wordt (in significant hogere doseringen) gebruikt in de behandeling van NETs en het kan daarom worden overwogen een immunosuppressief schema met Everolimus te starten

Achtergrond

Huidig ET beleid Duitsland

Neuroendocrine tumors (NET) Germany

Exceptional MELD criteria

All listing criteria have to be met

- 1 Non-resectable highly differentiated gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumor (GEP-NET) liver metastases with porto-venous drainage confined to the liver exclusively
- 2 Stable disease since >6 months after resection of the primary tumor and of possible extra-hepatic metastases before requesting SE.
- 3 Obligatory audit and decision in the center's tumor board.

Recertification every 3 months. Appearance of extrahepatic progression i.e. lymph node metastases leads to delisting, re-listing possible after 6 months interval after treatment extrahepatic diseases without evidence of no recurrent extrahepatic disease

➔ MELD 15% en upgrade met 10% per 90 dagen

Huidig beleid UNOS/OPTN

1. Resection of primary malignancy and extra-hepatic disease without any evidence of recurrence at least 6 months prior to MELD exception request
2. NET metastasis limited to the liver, bi-lobar, not amendable to resection
3. GEP origin tumors with portal system drainage
4. WHO lower/intermediate grade (G1, G2), mitotic rate < 20 per 10 HPF with < 20@ ki67 positivity
5. Tumor mass not exceeding 50% of total liver volume
6. Workup should include: PET, Somatostatin receptor scintigraphy, G-Dotate scan
7. No evidence for extrahepatic tumor recurrence within 3 months of MELD exception request
8. Metastatic workup every 3 months, when there is extrahepatic progression delist, if recurrence is treated and does not recur in 6 months patients can be relisted
9. Extra-hepatic solid organ metastases should be a permanent exclusion criteria

Richtlijnen

ENETS 2017 consensus guidelines(1):

Which Is the Role of Liver Transplantation in the Presence of siNETs or PanNETs with Unresectable Liver Metastases? Liver transplantation is an alternative option for the management of patients with unresectable neuroendocrine liver metastases. A strict patient selection is mandatory before

considering liver transplantation. Selection criteria include the absence of extra-hepatic disease, histological confirmation of a well-differentiated (G1–G2, Ki67 <10%) neuroendocrine tumour, metastatic diffusion < 50% of the total liver volume, stable disease to therapies for at least 6 months prior to transplant consideration, age < 60. Exploratory laparotomy or laparoscopy may be considered. Failure to detect primary tumor before transplantation should not be considered as an absolute contraindication.

ILTS(2):

Liver transplantation should be considered as a potentially curative treatment option for selected patients with unresectable metastatic NET of midgut/hindgut origin confined to the liver. Selection criteria should consider Ga-Dotatate, Ki67, histology, site of origin and a certain time interval of stable disease of good response to therapies. LT for selected patients with metastatic NET confined to the liver as part of a multimodality therapy should achieve comparable outcomes as LT for other diagnoses. Everolimus has achieved improvement in progression-free survival in NET and should be considered as part of immunosuppression after LT for NETLM. Late recurrences 5 years after LT are not uncommon, necessitating long term FU with annual imaging.

Literatuur

In patiënten met NETs zijn levermetastasen de leidende doodsoorzaak en derhalve is de optie van levertransplantatie als curatieve behandeling al meermalen ge-exploreerd. De literatuur is echter niet eenduidig met een verscheidenheid aan uitkomsten, interpretatie van de uitkomsten is lastig vanwege selection bias en verscheidenheid aan inclusie criteria. Waarbij de meeste data afkomstig zijn uit retrospectieve analyses. Daarnaast dateren veel data van de periode voor 2000 waarin de behandelopties voor NETs nog niet zo uitgebreid en succesvol waren.

Overleving

Qua survival zijn er zeer variabele uitkomsten in de literatuur. Waarbij de verwachte 1 jaars overleving varieert tussen 72-100% en de 5 jaars overleving tussen de 70-97%, waarbij de recurrence free survival ligt tussen 53-87%.⁽³⁾ In de paper van de Mazzaferro group uit 2016 met streng geselecteerde patiënten waarbij een prospectieve vergelijking van 2 vergelijkbare groepen LT(n=42) vs geen LT (n=46) voor NET wordt beschreven toont een 5 jaars overleving van 97 vs 50% en een 10 jaars overleving van 89 vs 22% met een recidieve percentage na LT van 12%.⁽⁴⁾

Selectie criteria

Er zijn een aantal systematische reviews geschreven die de uitgevoerde studies en relevante selectie criteria op een rij hebben gezet (zie ook tabel 1.) (5-8)

Een aantal factoren komen in allen naar boven; metastasen zich beperkend tot de lever; primaire tumor en extrahepatische ziekte dienen verwijderd te zijn, tumor moet goed gedifferentieerd zijn (G1-G2) Ki67 <20% (waarbij er ook studies zijn die een Ki67 index van 5 of 10% als maximaal beschouwen; wachttijd van 6 maanden waarbij beeld stabiel onder behandeling. Levertransplantatie

alleen te overwegen indien irresectabel gezien uitkomsten van resectie (5 jaars overleving 81-83% en 10 jaarsoverleving 65-71%). (4, 5, 9-12)

Milaan criteria (tabel 2.) zijn succesvol, echter wel zeer strikt en excluseren een groot deel van de patiënten die bv in de ELTR studie wel geïncludeerd zijn (van de 106 pt in ELTR zouden 68 geexclueerd zijn door toepassen Milaan criteria) waarbij de ELTR recommendaties leiden tot een 5 jaars OS van 79% en een DFS van 57%.

	Rosenau et al. (2002) ¹²	van Vilsteren et al. (2006) ¹⁴	Olausson et al. (2007) ¹³	Le Treut et al. (2008) ⁷	Frilling et al. (2009) ⁵	Mazzaferro et al. (2010) ¹⁶	Gedaly et al. (2011) ¹	Nguyen et al. (2011) ⁴	Le Treut et al. (2013) ⁸
Age over 50 years	No	No	No	No	No	Yes	No	No	Yes
Symptomatic tumour	No	No	No	No	No	Yes	NR	NR	NR
Primary tumour in the pancreas	No	No	No	Yes	NR	Yes	NR	NR	Yes
Non-carcinoid tumour	No	No	NR	No	NR	Yes	No	NR	NR
Primary tumour at non-portal drainage site	No	NR	No	NR	NR	Yes	NR	NR	NR
Ki-67 index (%) or aberrant E-cadherin	Yes	No	Yes >10	NR	Yes >10	Yes >5	NR	NR	NR
Liver involvement >50% of standard liver volume or hepatomegaly	NR	NR	No	Yes	No	Yes	NR	NR	Yes
Extrahepatic spread	Yes	NR	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
Primary tumour not resected	Yes	NR	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
Stable period (months)	NR	Yes <6	NR	NR	Yes <6	Yes <6	Yes <2	Yes	NR
Multivisceral transplant or additional major resection	Yes	NR	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
Histology (poor differentiation)	NR	No	NR	Yes	Yes	NR	NR	NR	Yes

Tabel 1.(5)

Low grade NET (G1-G2) confirmed on histology; Ki67 < 10%
Primary tumor drained by portal system
Primary tumor and all deposits radically removed in a separate operation before consideration for transplant
Metastatic involvement < 50% of liver volume
Stable disease of response to treatment for at least 6 months prior to listing
Age <60 years (relative)

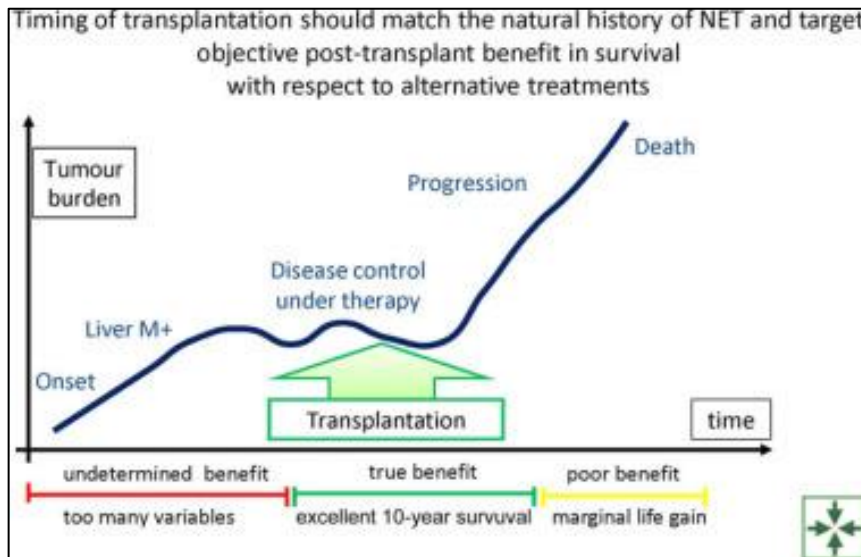
Tabel 2. Milaan criteria(13)

Disease confined to the liver
Well differentiated (NET G1/G2); Ki67 < 20%
Primary tumor should be removed before LT
Max 1 of the following
- Hepatomegaly
- Major extrahepatic resection necessary
- Age > 45 years

Tabel 3. ELTR (9)

Timing

Timing van transplantatie is lastig vast te stellen. Er zijn aanwijzingen dat langere wachttijd tot betere uitkomsten leidt en dat de LT dus dient te worden voorbehouden aan patiënten met stabiele ziekte, daarbij is echter van noodzaak om dan die patiënten te selecteren die zonder LT wel een slechtere verwachte uitkomst hebben. Hierbij lijkt de beste strategie te zijn om wanneer patiënten in hun tweede of derde lijn behandeling terecht komen en hierop wel reageren een LT te overwegen. (zie figuur)



Figuur 1. (5)

Referenties

1. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, Chen J, Knigge U, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Surgery for Small Intestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):255-65.
2. Hibi T, Rela M, Eason JD, Line PD, Fung J, Sakamoto S, et al. Liver Transplantation for Colorectal and Neuroendocrine Liver Metastases and Hepatoblastoma. Working Group Report From the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation*. 2020;104(6):1131-5.
3. Moeckli B, Ivanics T, Claasen M, Toso C, Sapisochin G. Recent developments and ongoing trials in transplant oncology. *Liver Int*. 2020;40(10):2326-44.
4. Mazzaferro V, Sposito C, Coppa J, Miceli R, Bhoori S, Bongini M, et al. The Long-Term Benefit of Liver Transplantation for Hepatic Metastases From Neuroendocrine Tumors. *Am J Transplant*. 2016;16(10):2892-902.
5. Fan ST, Le Treut YP, Mazzaferro V, Burroughs AK, Olausson M, Breitenstein S, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumour liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2015;17(1):23-8.
6. Kacmaz E, Heidsma CM, Besselink MGH, Dreijerink KMA, Klumpen HJ, Nieveen van Dijkum EJM, et al. Treatment of Liver Metastases from Midgut Neuroendocrine Tumours: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(3).
7. Line PD, Dueland S. Liver transplantation for secondary liver tumours: The difficult balance between survival and recurrence. *J Hepatol*. 2020;73(6):1557-62.

8. Moris D, Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, Beal EW, Felekouras E, Vernadakis S, et al. Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: A systematic review. *Surgery*. 2017;162(3):525-36.
9. Le Treut YP, Gregoire E, Klempnauer J, Belghiti J, Jouve E, Lerut J, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumors in Europe-results and trends in patient selection: a 213-case European liver transplant registry study. *Ann Surg*. 2013;257(5):807-15.
10. Nguyen NT, Harring TR, Goss JA, O'Mahony CA. Neuroendocrine Liver Metastases and Orthotopic Liver Transplantation: The US Experience. *Int J Hepatol*. 2011;2011:742890.
11. Olausson M, Friman S, Herlenius G, Cahlin C, Nilsson O, Jansson S, et al. Orthotopic liver or multivisceral transplantation as treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Liver Transpl*. 2007;13(3):327-33.
12. van Vilsteren FG, Baskin-Bey ES, Nagorney DM, Sanderson SO, Kremers WK, Rosen CB, et al. Liver transplantation for gastroenteropancreatic neuroendocrine cancers: Defining selection criteria to improve survival. *Liver Transpl*. 2006;12(3):448-56.
13. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *J Hepatol*. 2007;47(4):460-6.