

Gestione del paziente con NET e primitivo ignoto

Roberta Modica¹, Elio Benevento¹, Annamaria Colao^{1,2}

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, UOC Endocrinologia Diabetologia e Andrologia - Università degli Studi di Napoli Federico II

² Cattedra UNESCO per l'Educazione alla Salute e lo Sviluppo Sostenibile, Università Federico II, Napoli, Italia
Corresponding Author

Roberta Modica,

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Unità di Endocrinologia, Diabetologia, Andrologia – Università degli Studi di Napoli Federico II

338-5264109

robertamodica@libero.it

Introduzione

I tumori neuroendocrini (NET) sono tumori rari ad incidenza in aumento (6,98/100.000) con possibile insorgenza in ogni distretto dell'organismo, prevalentemente nel tratto gastro-entero-pancreatico e bronchiale (1). La maggior parte dei NET sono ben differenziati e a lenta crescita, tuttavia in circa il 40-50% dei pazienti la malattia è già metastatica alla diagnosi e tra il 10 e il 20% dei casi non è possibile individuare la lesione primitiva (*unknown primary origin*, UPO) con la diagnostica iniziale di primo livello (2). La presenza di un primitivo ignoto (NET UPO) esclude a priori la reseccabilità del tumore e può impedire l'avvio di trattamenti specifici. Anche per questi motivi la prognosi del paziente NET UPO è peggiore rispetto a pazienti metastatici ma con primitivo noto (11 vs 19 mesi) (3).

Esami diagnostici

La maggior parte dei NET sono non funzionanti, ma la presenza di segni clinici da ipersecrezione ormonale può rappresentare una possibilità per la ricerca della sede del primitivo, adattando gli esami biochimici da richiedere in base alla sindrome sospettata (Tabella 1) (4). Laddove la diagnostica morfologica iniziale di primo livello non consenta l'individuazione del primitivo, la diagnostica funzionale con 68-GaDOTATOC PET/TC può identificare anche lesioni di piccole dimensioni, altrimenti misconosciute, in presenza di un forte sospetto clinico. È stata riportata una riduzione dal 26% al 11% di NET UPO dopo 68-GaDOTATOC PET/TC e la maggior parte dei primitivi era identificata nel piccolo intestino o duodeno (47,5%), seguiti da retto (20%) e pancreas (17,5%) (3,5). Per il piccolo intestino la video-capsula ha mostrato, su una piccola serie di pazienti di diagnosi già nota, una sensibilità del 60% e una specificità del 100% (3). L'identificazione del primitivo può avvenire anche tramite esplorazione chirurgica, con identificazione più spesso al piccolo intestino (70%) e pancreas (3%), raramente (2% e l'1%) di pertinenza rettale ed ovarica (3).

Il ruolo della biopsia

La diagnosi di NET UPO si ottiene principalmente su campione bioptico da metastasi periferica, principalmente localizzate a fegato, peritoneo, linfonodi e meno frequentemente all'osso e al polmone (3). La possibilità di effettuare indagini immunoistochimiche estese su prelievi bioptici può orientare la ricerca del primitivo, sebbene l'espressione dei marcatori possa variare, specie in tumori poco differenziati (Tabella 2, Figura 1) (6). Più recentemente è stato ipotizzato che 3 geni compresi in un pannello di 1760 possano predire la primitività. Infatti, se il CD302 era up-regolato per più di 13 volte rispetto al valore limite, il primitivo era considerato ileale; se PPWD1 era down-regolato con valori sotto 3 volte il limite, era considerato pancreatico; se ABHD14B era up-regolato per più di 4 volte rispetto al limite, il primitivo era gastrico (7). Ad uno studio retrospettivo di campioni già analizzati e con diagnosi già nota, CD302 come marker ha mostrato una sensibilità del 94% e

specificità del 90% per gli ileali, mentre PPWD1 ha sensibilità dell'83% e specificità del 100% per i pancreatici; inoltre per questi due markers è stato anche validato l'esame immunohistochimico che, sebbene di più semplice esecuzione, ha sensibilità inferiore (80%) (7).

Trattamento

Oltre al trattamento delle sindromi funzionali, la possibilità di impostare una terapia specifica in pazienti con NET UPO può migliorare la sopravvivenza (9). In un sottogruppo dello studio RADIANT-4, pazienti con NET UPO non funzionanti trattati con everolimus avevano una PFS media di 13,6 mesi vs 7,5 trattati con placebo (10). In pazienti NET UPO con 68-GaDOTATOC PET/TC positiva, la terapia con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE è considerabile, anche se è stata mostrata una risposta secondo criteri RECIST peggiore in pazienti UPO vs pazienti a primitivo noto (71,4% vs 83,7%) (11). Altre possibilità sono schemi chemioterapici a base di temozolomide, dimostrati efficaci in NET di diverse origini, specie se con Ki-67<55%. In caso di forme scarsamente differenziate con Ki-67>55% sono invece consigliabili schemi a base di platino (cisplatino o carboplatino) ed etoposide (3).

Conclusioni

La ricerca del primitivo in presenza di un NET metastatico deve sempre essere perseguita al fine di avviare un trattamento individualizzato. Le indagini morfologiche devono essere ripetute nel tempo e affiancate da quelle funzionali, in particolare la 68-GaDOTATOC PET/TC. Gli esami biochimici devono essere orientati dalla presentazione clinica e la biopsia su metastasi fornisce la possibilità di indirizzare la ricerca della sede del primitivo attraverso il profilo immunohistochimico. La terapia, analogamente ai casi di primitivo noto, dipende principalmente dalle caratteristiche biologiche, dal Ki67 e dall'impegno metastatico. Il miglioramento delle tecniche diagnostiche e di profilazione molecolare potrà ridurre la prevalenza di NET UPO e aumentare la sopravvivenza dei pazienti.

Tabella 1 *Sindromi funzionanti, sintomi, markers biochimici e sede del tumore primitivo*

Sindrome funzionante	Sintomi/Segni	Marker ematico	Sede tumore primitivo
Sindrome da carcinoide	Flushing Diarrea Sudorazione Perdita di peso Tachicardia Valvulopatie cuore destro	Acido 5-idrossindolacetico dosato su urine 24h	Intestino tenue o polmone
Insulinoma	Sudorazione Vertigini Sonnolenza Sintomi risolvibili con l'assunzione di carboidrati (Triade di Whipple per ipoglicemia)	Glicemia C-peptide Proinsulina Insulina	Pancreas; raramente duodeno
Gastrinoma	Sindrome di Zollinger-Ellison: Dolore addominale Diarrea Sintomi da reflusso gastroesofageo Possibile emottisi	Gastrina sierica	"Triangolo del gastrinoma": comprende testa pancreatica, seconda e terza porzione duodenale, ultima porzione della via biliare principale
VIPoma	Sindrome di Verner-Morrison: Diarrea acquosa Disidratazione Iperkalemia	VIP plasmatico	Pancreas
Glucagonoma	Perdita di peso Eritema necrolitico migrante Steatorrea	Glucagone plasmatico	Pancreas
Somatostatinoma	Perdita di peso Diarrea Calcoli biliari	Somatostatina plasmatica	Pancreas (50%) e duodeno (49%); raramente altre sedi dell'intestino tenue

Tabella 2. Markers immunoistochimici

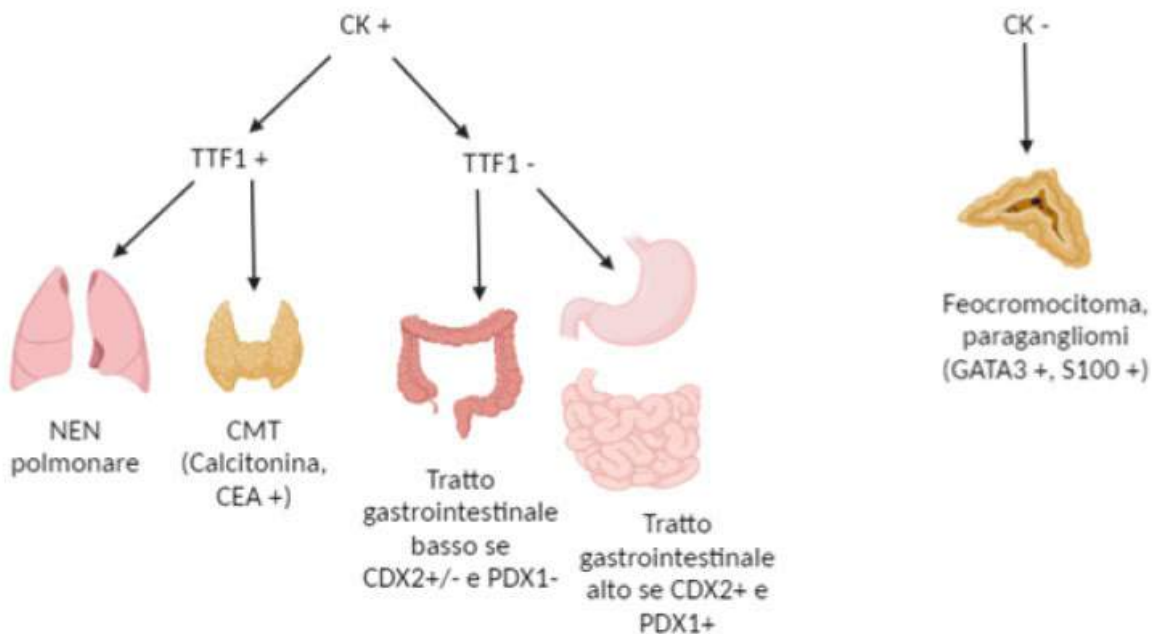
CgA: Cromogranina A; **Syn:** Sinaptofisina; **ISL1:** Insulin Gene Enhancer Binding Protein Isl-1; **INSM1:** INSM transcriptional repressor 1; **TTF1:** Thyroid transcription factor-1; **PDX1:** pancreatic and duodenal homeobox 1; **CDX2:** Caudal Type Homeobox 2; **NESP55:** Neuroendocrine secretory protein 55; **ATRX/DAXX:** alfa talassemia, ritardo mentale X-linked/proteina associata a death-domain; **PAX6:** Paired box gene 6; **PAX8:** Paired box gene 8; **SATB2:** Proteina binding ricca in sequenze AT tipo 2; **CK20:** Citocheratina 20; **GATA3:** GATA Binding Protein 3; si consideri che * possono essere persi nei de-differenziati.

Primitivo	CgA*	Syn*	ISL1	INSM1	TTF1	Altri
Polmone	+	+	+	+	+	Bombesina
Midollare tiroideo	+	+	+	+	+	Calcitonina, PAX8, CEA
Timo	+	+	-	-	+/-	
Stomaco	+	+	-	-	-	PDX1
Piccolo intestino	+	+	-	-	-	CDX2, PDX1, serotonina
Pancreas	+	+	+	+	+/-	CDX2, PAX6, PAX8, NESP55, negatività di ATRX/DAXX
Colon	+	+	-	-	-	SATB2
Retto	+	+	-	-	-	SATB2
Carcinoma Merkel	+	+	-	-	-	CK20, MCV-polioma
Paraganglioma	+	+	-	-	-	GATA3, S100

Figura 1. NET-UP: Algoritmo diagnostico basato su immunoistochimica.

CK: pancitocheratine. **TTF1:** Thyroid transcription factor 1; **PDX1:** pancreatic and duodenal homeobox 1; **CDX2:** Caudal Type Homeobox 2; **GATA3:** GATA Binding Protein 3.

SOSPETTO DI PRIMITIVO ALL'IMMUNOISTOCHIMICA



Conflitto di interesse Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali

Competing Interests The authors declares no competing interests.

Bibliografia

1. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3(10).
2. Hendifar AE, Ramirez RA, Anthony LB, Liu E. Current Practices and Novel Techniques in the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors of Unknown Primary. Vol. 48, *Pancreas.* 2019.
3. Alexandraki K, Angelousi A, Boutzios G, Kyriakopoulos G, Rontogianni D, Kaltsas G. Management of neuroendocrine tumors of unknown primary. Vol. 18, *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2017.
4. Berner AM, Pipinikas C, Ryan A, Dibra H, Moghul I, Webster A, et al. Diagnostic Approaches to Neuroendocrine Neoplasms of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Mar 28];110(7–8):563–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31658461/>
5. Pruthi A, Pankaj P, Verma R, Jain A, Belho ES, Mahajan H. Ga-68 DOTANOC PET/CT imaging in detection of primary site in patients with metastatic neuroendocrine tumours of unknown origin and its impact on clinical decision making: Experience from a tertiary care centre in India. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(3).
6. Juhlin CC, Zedenius J, Höög A. Metastatic Neuroendocrine Neoplasms of Unknown Primary: Clues from Pathology Workup. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2023 Mar 28];14(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35565339/>
7. Kaemmerer D, Posorski N, von Eggeling F, Ernst G, Hörsch D, Baum RP, et al. The search for the primary tumor in metastasized gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm. *Clin Exp Metastasis.* 2014;31(7).
8. Modica R, Liccardi A, Minotta R, Cannavale G, Benevento E, Colao A. Therapeutic strategies for patients with neuroendocrine neoplasms: current perspectives. *Expert Rev Endocrinol Metab* [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 28];17(5):389–403. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35822906/>
9. Singh S, Carnaghi C, Buzzoni R, Pommier RF, Raderer M, Tomasek J, et al. Everolimus in Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract and Unknown Primary. *Neuroendocrinology.* 2018;106(3).
10. Thapa P, Ranade R, Ostwal V, Shrikhande S V., Goel M, Basu S. Performance of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE-based peptide receptor radionuclide therapy in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor: A multiparametric response evaluation correlating with primary tumor site, tumor proliferation index, and dual tracer imaging characteristics. *Nucl Med Commun.* 2016;37(10).