



Marcatori prognostici nelle neoplasie neuroendocrine (NEN)

Neuroendocrine Neoplasms prognostic markers

Maria Chiara Zatelli¹ · Irene Gagliardi¹ · Marta Bondanelli¹ · Maria Rosaria Ambrosio¹

Accettato: 17 novembre 2022 / Pubblicato online: 2 marzo 2023
© The Author(s) 2023

Sommario

L'incidenza delle neoplasie neuroendocrine (NEN) sta incrementando significativamente, mentre la sopravvivenza dei pazienti non migliora con la stessa velocità, a causa di diagnosi tardive e della mancanza di criteri prognostici consolidati in base ai quali pianificare la gestione del paziente. Se in molti casi i pazienti affetti da NEN hanno una prognosi molto buona e necessitano di un follow-up post-chirurgico di tipo conservativo, in alcuni casi è necessario mettere in campo terapie aggressive e strategie terapeutiche innovative per cercare di garantire al paziente la migliore sopravvivenza. Molte caratteristiche tumorali (sede, dimensioni, indici proliferativi, attività ormonale, captazione di radiotraccianti) sono attualmente utilizzate per valutare la sopravvivenza dei pazienti con NEN, ma la loro accuratezza è ancora limitata. In questa rassegna vengono illustrati nuovi possibili marcatori prognostici, sia di tipo clinico che di laboratorio, che potrebbero nel prossimo futuro migliorare la valutazione dei pazienti con NEN, risparmiando i pazienti affetti da forme indolenti da strategie terapeutiche molto aggressive che andranno, al contrario, offerte da subito a pazienti con forme più aggressive. Questo approccio può consentire di risparmiare risorse sanitarie e, soprattutto, dare migliori risposte ai bisogni del paziente.

Parole chiave Neoplasie neuroendocrine · Markers prognostici · Markers tissutali · Markers circolanti

Abstract

The incidence of Neuroendocrine Neoplasms (NEN) is significantly increasing, while survival is not improving at the same speed, due to diagnostic delay and lack of reliable solid prognostic markers useful to plan patient management. Several patients with NEN have a very good prognosis and need a conservative post-surgical follow-up. However, in some cases, aggressive treatments are needed and innovative therapeutic strategies in order to obtain the best patients survival. Several tumor characteristics (site, size, proliferative indexes, hormonal activity, radiotracers uptake) are currently employed to evaluate survival of patients with NEN, but their accuracy is still limited. This short review reports on new putative prognostic markers, both on clinical and laboratory grounds, which could be useful in the next future to improve NEN patients evaluation, sparing patients with indolent disease from aggressive therapeutic strategies that, in turn, may be offered to patients with aggressive tumors since the beginning. This approach may allow to spare health resources and, most of all, provide better answers to patient's needs.

Keywords Neuroendocrine Neoplasms · Prognostic markers · Tissue markers · Circulating markers

Proposto da F. Trimarchi.

✉ M.C. Zatelli
ztlmch@unife.it

¹ Sezione di Endocrinologia, Geriatria e Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara, Ferrara, Italia

Introduzione

Le neoplasie neuroendocrine (NEN) sono un gruppo eterogeneo di neoplasie derivanti dalle cellule neuroendocrine, la cui incidenza sta rapidamente aumentando nel tempo grazie ai progressi delle tecniche diagnostiche. Purtroppo, però, la mortalità non cala con la stessa velocità, poiché la malattia viene troppo spesso diagnosticata a uno stadio avanzato e

gli strumenti terapeutici a nostra disposizione sono ancora limitati.

Marcatori prognostici disponibili e validati

La disponibilità di marcatori prognostici diventa, quindi, fondamentale per valutare quanto deve essere aggressivo l'approccio terapeutico per garantire la migliore sopravvivenza al paziente, mantenendo una buona qualità della vita.

La chirurgia può cambiare in modo importante la sorte del paziente, che ha un'ottima sopravvivenza a 5 anni se la chirurgia risulta radicale, mentre cala in presenza di coinvolgimento linfonodale o di metastasi a distanza. L'estensione di malattia e il grado istologico sono elementi prognostici consolidati ma che variano a seconda della sede [1]. Una recente metanalisi ha infatti dimostrato che le dimensioni della malattia, l'ipointensità alla tomografia computerizzata (TC), la presenza di linfadenopatie, invasione neurale/vascolare e perighiandolare, margini irregolari e metastasi a distanza sono associati a una prognosi peggiore nei NEN pancreatici (pNEN) [2]. Le dimensioni sono un fattore prognostico negativo anche nelle pNEN associate alla sindrome MEN1, come anche l'assenza di una iperincrizione ormonale [3].

L'associazione di una sindrome endocrina porta solitamente a una diagnosi più precoce in relazione allo sviluppo di sintomi legati alla presenza di un'eccessiva secrezione di ormoni pancreatici, fra i quali il più frequentemente coinvolto è l'insulina. La comparsa di episodi subentranti di ipoglicemia costituisce, infatti, un potente campanello d'allarme che porta il paziente all'osservazione medica, con successivo riscontro di lesioni di dimensioni minori e, quindi, più facilmente gestibili chirurgicamente.

In modo analogo, uno studio su 91 pazienti con NEN retale ha dimostrato che all'aumentare delle dimensioni si riduce la sopravvivenza libera da malattia e che il Ki-67, la conta mitotica, il *grading* e l'invasione linfovaskolare sono predittivi di recidiva locale [4]. Il Ki-67 ricopre un ruolo prognostico di primaria importanza anche nelle NEN polmonari, dove si associa alla sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) e alla sopravvivenza libera da progressione di malattia (*progression free survival*, PFS) [5]. Anche la forma della lesione all'imaging in TC sembra poter avere un ruolo prognostico, essendo le forme irregolari e i margini sfumati associati a una peggiore prognosi in quanto indicatori di invasione peritumorale e di edema [6]. Oltre al Ki-67 e al *grading*, anche l'età è un fattore prognostico negativo nelle NEN, come per molte altre neoplasie [7]. In quanto al *grading*, occorre valutarlo sia nella sede primitiva che nelle metastasi, poiché esso può non essere sovrapponibile nelle due sedi, con conseguenze importanti sulle decisioni terapeutiche e sulla prognosi. Koch e colleghi [8] hanno infatti verificato che il Ki-67 influenza la sopravvivenza e la

progressione di malattia nelle NEN intestinali, in quanto ne condiziona anche l'approccio terapeutico. Infatti, in presenza di lesioni ben differenziate la resezione del tumore primitivo anche in presenza di lesioni metastatiche può determinare una migliore sopravvivenza e, quindi, una migliore prognosi.

Anche i risultati delle indagini di medicina nucleare possono essere molto utili: la positività alla tomografia a emissione di positroni (PET) con traccianti analoghi della somatostatina (come il ^{68}Ga DOTATOC) e la negatività alla PET con fluoro desossiglucosio (^{18}F FDG) caratterizzano lesioni che generalmente hanno una buona prognosi e rispondono meglio alla terapia medica con analoghi della somatostatina, sia "freddi" che "caldi" [9].

Nuovi marcatori prognostici

Tutti questi strumenti, disponibili da molto tempo nell'armamentario medico, non hanno però finora permesso di stimare con adeguata accuratezza la prognosi dei pazienti con NEN. Pertanto, sono stati ricercati nuovi marcatori prognostici anche grazie alla disponibilità di nuove tecnologie.

Nell'era del *next generation sequencing* (NGS) è stato possibile, infatti, caratterizzare le mutazioni somatiche tipiche di alcune NEN, fra le quali quelle pancreatiche, correlandole anche con la prognosi. Scarpa e collaboratori [10] hanno dimostrato che presenza di mutazioni somatiche dei geni DAXX/ATRX e l'accorciamento progressivo della lunghezza dei telomeri si associano a una peggiore prognosi delle pNEN. Quest'ultimo marcatore è stato poi confermato avere un valore prognostico negativo, associandosi a una maggiore frequenza di recidiva nelle pNEN [11]. Oltre alle mutazioni del DNA somatico, possono essere ricercate alterazioni anche nel DNA circolante, che rappresenta un potenziale marcatore che può essere ottenuto più facilmente rispetto a una biopsia "solida", poiché è sufficiente un prelievo di sangue [12]. L'affidabilità di questo tipo di marcatori è stata valutata in molte neoplasie solide con risultati promettenti [13, 14]. Il DNA circolante rappresenta, infatti, un'alternativa alla biopsia tissutale: può essere valutato nell'ambito di qualunque tipo di lesione neoplastica, ricercando più marcatori nello stesso momento, essendo potenzialmente utile per la personalizzazione della terapia. Purtroppo, le NEN non hanno una "firma" mutazionale solida, come altre neoplasie. Nonostante questo, è stato sviluppato un test che si basa sull'analisi di molteplici caratteristiche del DNA circolante, il NEtest, che si è dimostrato capace di differenziare le lesioni in progressione da quelle stabili [15]. Inoltre, il NEtest si associa alla risposta alla terapia medica, poiché il suo risultato è tanto maggiore quando è la progressione di malattia, come dimostrato in uno studio retrospettivo e confermato in uno studio prospettico [16]. Queste valutazioni hanno infatti dimostrato che le NEN che rispondono

alla terapia medica e che migliorano dopo intervento chirurgico mostrano uno score minore al NESTest dopo l'approccio terapeutico (medico o chirurgico).

Non da ultimo, il NESTest predice la risposta alla terapia radiometabolica [17], confermandone la validità per la gestione clinica del paziente con NEN.

Un altro possibile marcatore è rappresentato dalle cellule tumorali circolanti. Grazie alle tecnologie avanzate disponibili presso centri di ricerca specializzati è possibile, infatti, identificare cellule derivanti da specifiche neoplasie solide che vengono rilasciate in circolo. Nel caso delle NEN ileali è stato dimostrato che la loro assenza si associa a una stabilità di malattia e il loro numero correla con i livelli di 5-HIAA urinario e con la presenza di metastasi riflettendo, quindi, l'estensione della malattia. Al contrario, non è stata rilevata associazione con il Ki67 e con i livelli di cromogranina A (CgA), suggerendo che il numero di cellule tumorali circolanti non rifletta il grado di differenziazione della malattia. I primi lavori mostravano una correlazione fra il numero di cellule tumorali circolanti e progressione di malattia, incrementando il valore prognostico di questo marker [18]. Uno studio monocentrico successivo su un gruppo di 176 pazienti con NEN metastatica ha mostrato che la presenza di CTC si associa all'estensione di malattia, al grado tumorale e a livelli elevati di CgA. Inoltre, la presenza di più di una CTC sembra correlare con una peggiore PFS e OS rivestendo, quindi, un valore prognostico, almeno nelle pNEN e nelle NEN ileali [19], rappresentando un *marker* surrogato per orientare le decisioni cliniche. L'applicabilità clinica nella routine quotidiana appare però ancora molto lontana, dato che questo tipo di valutazione richiede strumentazione specifica e personale dedicato. Un marcatore prognostico ideale dovrebbe, al contrario, essere semplice e alla portata di tutti.

In questo ambito potrebbe essere utile il NEP-Score, uno score prognostico che si è rivelato utile nel predire la sopravvivenza nelle NEN in stadio IV. Lo score si basa su alcune caratteristiche del paziente (età) e del tumore (sede primitiva, tempo di comparsa delle metastasi, Ki-67, stato funzionale, terapia chirurgica) che permettono di calcolare un punteggio (score). Il lavoro multicentrico di Puxeddu e collaboratori ha identificato tre classi di NEP-Score che si correlano alla prognosi: più è alto il NEP-Score peggiore è la prognosi [20]. In una casistica di 27 NEN enteropancreatici in stadio IV, oltre al NEP-Score calcolato all'ultimo follow-up, presso il nostro centro abbiamo calcolato lo stesso score utilizzando solo i dati disponibili alla diagnosi, definendolo NEP-D, ossia NEP-Score alla diagnosi. La nostra valutazione ha confermato che il valore medio del NEP-Score all'ultimo follow-up (definito come NEP-T) ha valore prognostico. Abbiamo, inoltre, identificato un valore di NEP-T pari a 145 che discrimina con buona accuratezza i pazienti con buona prognosi da quelli a cattiva prognosi. Similmente, abbiamo

identificato un valore di NEP-D pari a 116 dotato di una buona accuratezza nel discriminare alla diagnosi i pazienti con buona prognosi da quelli a prognosi infausta [21]. Abbiamo poi valutato l'efficacia di questo marker in un gruppo di 64 carcinoidi bronchiali, ove abbiamo verificato che il NEP-T correla con la sopravvivenza, con una soglia discriminante per la prognosi pari a 138. Inoltre, abbiamo confermato che la prognosi è peggiore nel sesso maschile che in quello femminile.

Anche in questo caso il NEP-D, ossia l'insieme delle caratteristiche del paziente e della neoplasia alla diagnosi, correlano con la sopravvivenza: uno score pari a 130 ha una discreta accuratezza nel discriminare i pazienti con prognosi buona da quelli con prognosi infausta. Infatti, i pazienti con uno score inferiore a 130 sono risultati avere una sopravvivenza del 75% a 5 anni, mentre quelli con uno score superiore hanno una sopravvivenza a 5 anni inferiore al 50%. Sono però necessari studi di validazione per confermare la validità del NEP-D Score e, soprattutto, delle soglie individuate [22]. Il vantaggio di questo score è rappresentato dalla facilità di valutazione, essendo basato sui risultati di indagini che si fanno di routine per stadiare il paziente alla diagnosi. Il NEP score può predire l'aggressività delle NEN, identificando i pazienti che possono beneficiare di un trattamento precoce e aggressivo e distinguendoli dai pazienti con malattia indolente che possono evitare terapie che, nel loro caso, risulterebbero eccessivamente aggressive, realizzando un approccio ispirato alla medicina personalizzata.

Conclusioni

In conclusione, abbiamo attualmente a disposizione molti indicatori che posso aiutare a valutare la prognosi dei pazienti con NEN, ma occorrono ulteriori studi per identificare uno o più marcatori dotati dell'accuratezza necessaria e di adeguata fattibilità pratica per la gestione dei pazienti con NEN.

Informazioni Supplementari La versione online contiene materiale supplementare disponibile su <https://doi.org/10.1007/s40619-023-01234-5>.

Funding Note Open access funding provided by Università degli Studi di Ferrara within the CRUI-CARE Agreement.

Dichiarazioni etiche

Conflitto di interesse Le autrici Maria Chiara Zatelli, Irene Gagliardi, Marta Bondanelli e Maria Rosaria Ambrosio dichiarano di non avere conflitti di interesse.

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

Studi sugli animali Le autrici di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

1. Modlin IM, Lye KD, Kidd M (2003) A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 97(4):934–959
2. van der Velden DL, Staal FC, Aalbersberg EA et al (2022) Prognostic value of CT characteristics in GEP-NET: a systematic review. *Crit Rev Oncol/Hematol* 175:103713
3. van Beek DJ, Nell S, Verkooijen HM et al (2021) Prognosis after surgery for multiple endocrine neoplasia type 1-related pancreatic neuroendocrine tumors: functionality matters. *Surgery* 169(4):963–973
4. Tsang ES, McConnell YJ, Schaeffer DF et al (2018) Prognostic factors for locoregional recurrence in neuroendocrine tumors of the rectum. *Dis Colon Rectum* 61(2):187–192
5. Naheed S, Holden C, Tanno L et al (2022) Utility of KI-67 as a prognostic biomarker in pulmonary neuroendocrine neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 12(3):e041961
6. Oba A, Kudo A, Akahoshi K et al (2017) A simple morphological classification to estimate the malignant potential of pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastroenterol* 52(10):1140–1146
7. Keck KJ, Choi A, Maxwell JE et al (2017) Increased grade in neuroendocrine tumor metastases negatively impacts survival. *Ann Surg Oncol* 24(8):2206–2212
8. Koch C, Bambej C, Filmann N et al (2022) Survival according to therapy regimen for small intestinal neuroendocrine tumors. *J Clin Med* 11(9):2358
9. Chan DL, Clarke SJ, Diakos CI et al (2017) Prognostic and predictive biomarkers in neuroendocrine tumours. *Crit Rev Oncol/Hematol* 113:268–282
10. Scarpa A, Chang DK, Nones K et al (2017) Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. *Nature* 543(7643):65–71
11. Cejas P, Drier Y, Dreijerink KM et al (2019) Enhancer signatures stratify and predict outcomes of non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Nat Med* 25(8):1260–1265
12. Tsang JC, Lo YM (2007) Circulating nucleic acids in plasma/serum. *Pathology* 39(2):197–207
13. Valenti MT, Dalle Carbonare L, Donatelli L et al (2009) STEAP mRNA detection in serum of patients with solid tumours. *Cancer Lett* 273(1):122–126
14. Dalle Carbonare L, Gasparetto A, Donatelli L et al (2013) Telo-merase mRNA detection in serum of patients with prostate cancer. *Urol Oncol* 31(2):205–210
15. Malczewska A, Kos-Kudła B, Kidd M et al (2020) The clinical applications of a multigene liquid biopsy (NETest) in neuroendocrine tumors. *Adv Med Sci* 65(1):18–29
16. Ćwikła JB, Bodei L, Kolasinska-Ćwikła A et al (2015) Circulating transcript analysis (NETest) in GEP-NETs treated with somatostatin analogs defines therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 100(11):E1437–1445
17. Bodei L, Kidd M, Modlin IM et al (2016) Measurement of circulating transcripts and gene cluster analysis predicts and defines therapeutic efficacy of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43(5):839–851
18. Khan MS, Kirkwood A, Tsigani T et al (2013) Circulating tumor cells as prognostic markers in neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 31(3):365–372
19. Mandair D, Khan MS, Lopes A et al (2021) Prognostic threshold for circulating tumor cells in patients with pancreatic and midgut neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 106(3):872–882
20. Puxeddu S, Barretta F, Trama A et al (for the NEPscore Working Group) (2018) A classification prognostic score to predict OS in stage IV well-differentiated neuroendocrine tumors. *Endocr-Relat Cancer* 25(6):607–618
21. Tarquini M, Ambrosio MR, Albertelli M et al (2021) A tool to predict survival in stage IV entero-pancreatic NEN. *J Endocrinol Invest* 44(6):1185–1192
22. Gagliardi I, Tarquini M, Ambrosio MR et al (2021) NEP-score thresholds predict survival of patients with bronchial carcinoids. *Front Endocrinol (Lausanne)* 11:621557

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.