



L'iter diagnostico-terapeutico delle neoplasie neuroendocrine gastriche (gNEN) di tipo 1

Margherita Medici¹ · Maria Chiara Zatelli¹ · Maria Rosaria Ambrosio¹

Accettato: 10 giugno 2023 / Pubblicato online: 7 novembre 2023
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2023

Introduzione

Le neoplasie neuroendocrine gastriche (*Gastric Neuroendocrine Neoplasms*, gNEN) sono distinte in tre sottotipi clinici caratterizzati da differente eziologia, fisiopatologia, prognosi e strategia terapeutica. I gNEN di tipo 1 e di tipo 2 sono associati, rispettivamente, a gastrite cronica atrofica (*Chronic Atrophic Gastritis*, CAG) e sindrome di Zollinger-Ellison; i gNEN di tipo 3 sono definiti come sporadici, non sono secondari a una sottostante anomalia della mucosa gastrica e presentano un elevato potenziale metastatico (Tabella 1) [1].

I gNEN di tipo 1 (gNEN1) rappresentano il 70–80% di tutti i tumori neuroendocrini (NET) gastrici. Insorgono esclusivamente nei pazienti con CAG, nell'ambito di un processo autoimmune e/o infettivo che porta ad infiammazione cronica e alterazione della normale mucosa gastrica. Si manifestano prevalentemente in donne di età compresa tra i 60 e i 70 anni [2].

Nella maggior parte dei casi, i gNEN1 presentano un decorso clinico indolente e un'eccellente prognosi, con una sopravvivenza a 5 anni del 98% e un rischio di sviluppo di metastasi a distanza inferiore al 5% [3].

Algoritmo diagnostico

La maggior parte dei gNEN1 viene identificata incidentalmente durante un'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) eseguita per indagare sintomi aspecifici non correlati al tumore (come dolore addominale, nausea, ecc.) o per anemia (Figg. 1, 2) [4].

Proposto da M. Mannelli, F. Ferraù, L. Malandrino.

✉ M.R. Ambrosio
mbrms@unife.it

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

Valutazione endoscopica

I gNEN1 si manifestano generalmente come lesioni multiple, polipoidi, di piccole dimensioni (<1 cm), localizzate principalmente a livello di corpo-fondo gastrico e solitamente limitate a mucosa e sottomucosa. Nel 22% dei casi i gNEN1 si presentano come microcarcinoidi, caratterizzati da dimensioni non visibili all'endoscopia e diagnosticati tramite biopsie gastriche alla cieca nel contesto di una mucosa gastrica normale [3].

È necessario ottenere campioni biotici da tutte le lesioni visibili e dalla mucosa di corpo e antro gastrico al fine di valutare la presenza di CAG e di iperplasia delle cellule ECL. La diagnosi definitiva è data dall'esame istopatologico dei campioni biotici. La presenza di atrofia della mucosa gastrica suggerisce la diagnosi di gNEN1 [2, 3].

Indagini di approfondimento diagnostico

Per le lesioni inferiori a 1 cm, non è necessaria alcuna ulteriore indagine di *imaging*. Tuttavia, per le lesioni maggiori di 1 cm è raccomandato l'approfondimento tramite ecoendoscopia al fine di valutare la profondità di invasione tumorale nella parete gastrica e il possibile coinvolgimento di linfonodi regionali [2].

L'approfondimento mediante tecniche di *imaging* morfologico e funzionale come la PET-TC con [⁶⁸Ga] Ga-DOTA-SST è riservato a casi selezionati con un potenziale rischio di malattia più aggressiva (dimensioni >1 cm, margini positivi dopo resezione endoscopica, Ki67 >3%) [3, 5].

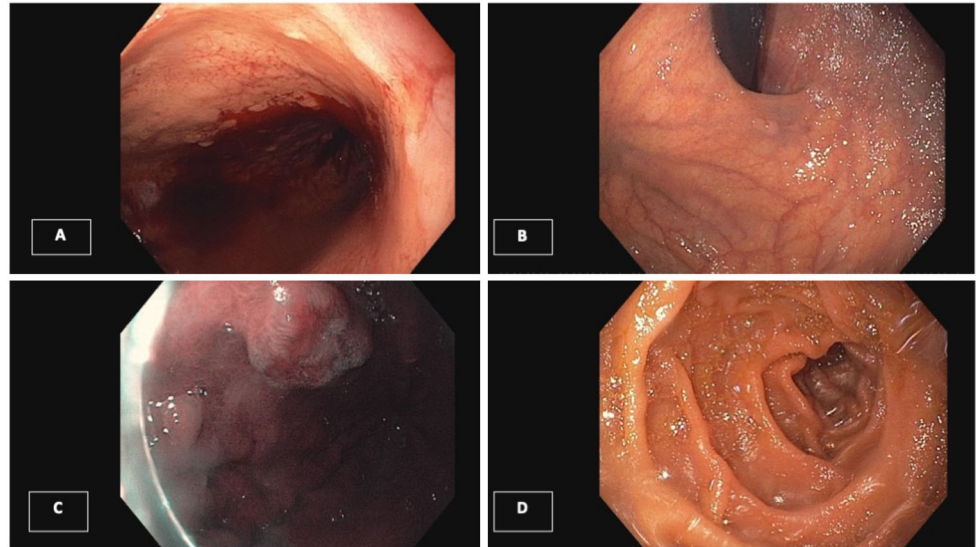
Valutazione laboratoristica

Al fine di identificare la causa della gastrite atrofica autoimmune (CAG), è indicato dosare gli anticorpi anti-cellule parietali gastriche e gli anticorpi anti-fattore intrinseco, nonché escludere un'infezione cronica da *Helicobacter pylori*. Nella CAG, la carenza di fattore intrinseco può portare a un deficit di vitamina B12, pertanto si consiglia di dosarla.

Tabella 1 Sottotipi clinici di NEN gastrici

	NEN gastrici tipo 1	NEN gastrici tipo 2	NEN gastrici tipo 3
Prevalenza (%)	70–80%	5–10%	15–20%
Localizzazione	Corpo, fondo gastrico	Corpo, fondo o antro gastrico	Antro o corpo gastrico
Presentazione endoscopica	Lesioni multiple, polipoidi, di piccole dimensioni (<1 cm)	Lesioni multiple, polipoidi o sessili e di piccole dimensioni (<1 cm fino a 2 cm)	Singola lesione, di aumentate dimensioni (>2 cm) e occasionalmente ulcerata
Condizioni correlate	Gastrite cronico atrofica	Sindrome di Zollinger-Ellison	Nessuna, sporadico
Istologia	G1-G2	G1-G2	G1, G2, G3 NET o NEC
Prognosi	Eccellente	Molto buona	Scarsa

Fig. 1 Aspetto endoscopico gNEN1. **a** Giunzione esofago-gastrica; **b** cardias; **c** polipo del corpo prossimale; **d** mucosa duodenale. All'esame istologico: tumore neuroendocrino (NET), G1 (Ki67 <2%) in gastrite cronica, atrofica, con metaplasia intestinale e pseudopilorica e iperplasia lineare e nodulare delle cellule enterocromaffini



I pazienti con CAG presentano una maggiore frequenza di altri disturbi endocrini autoimmuni, in particolare la tiroidite di Hashimoto (80% dei casi). Pertanto, è indicato valutare la funzione tiroidea e dosare gli anticorpi anti-tireoperossidasi.

I livelli sierici di gastrina e cromogranina A sono elevati nei pazienti affetti da gNEN1. Tuttavia, non esiste un valore di riferimento specifico che possa essere utilizzato per identificare la presenza di gNEN1 o per rilevare una ricaduta della malattia [3].

Algoritmo terapeutico

Il trattamento delle gNEN1 rappresenta un argomento di dibattito nella letteratura scientifica.

La dimensione tumorale è considerata il fattore prognostico più importante per la gestione del paziente e per determinare la strategia terapeutica più appropriata [6].

Le attuali linee guida della European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) suggeriscono un approccio conservativo con controlli endoscopici annuali per i gNEN1 con un

diametro inferiore ai 1 cm. La resezione endoscopica radicale è riservata alle lesioni di dimensioni superiori ai 1 cm [1].

Tuttavia, studi recenti hanno utilizzato criteri di selezione differenti. In particolare, Esposito e collaboratori suggeriscono una sorveglianza endoscopica per lesioni inferiori a 5 mm; una resezione endoscopica tramite polipectomia per le lesioni comprese tra 5 mm e 10 mm e, infine, una resezione tramite dissezione endoscopica sottomucosa (ESD) o mucosectomia endoscopica (EMR) per le lesioni maggiori a 10 mm, poiché tali tecniche sono associate a un minor tasso di recidiva [6].

La chirurgia tramite escissione locale o gastrectomia parziale rappresenta un'opzione terapeutica raramente utilizzata e riservata ai casi in cui il tumore invade la muscolaris propria o in presenza di metastasi linfonodali [3].

Terapia medica

Gli analoghi della somatostatina sopprimono la secrezione di gastrina e possono indurre la regressione tumorale, esercitando un effetto antiproliferativo sulle cellule ECL. Pertanto, possono essere impiegati come terapia di seconda linea

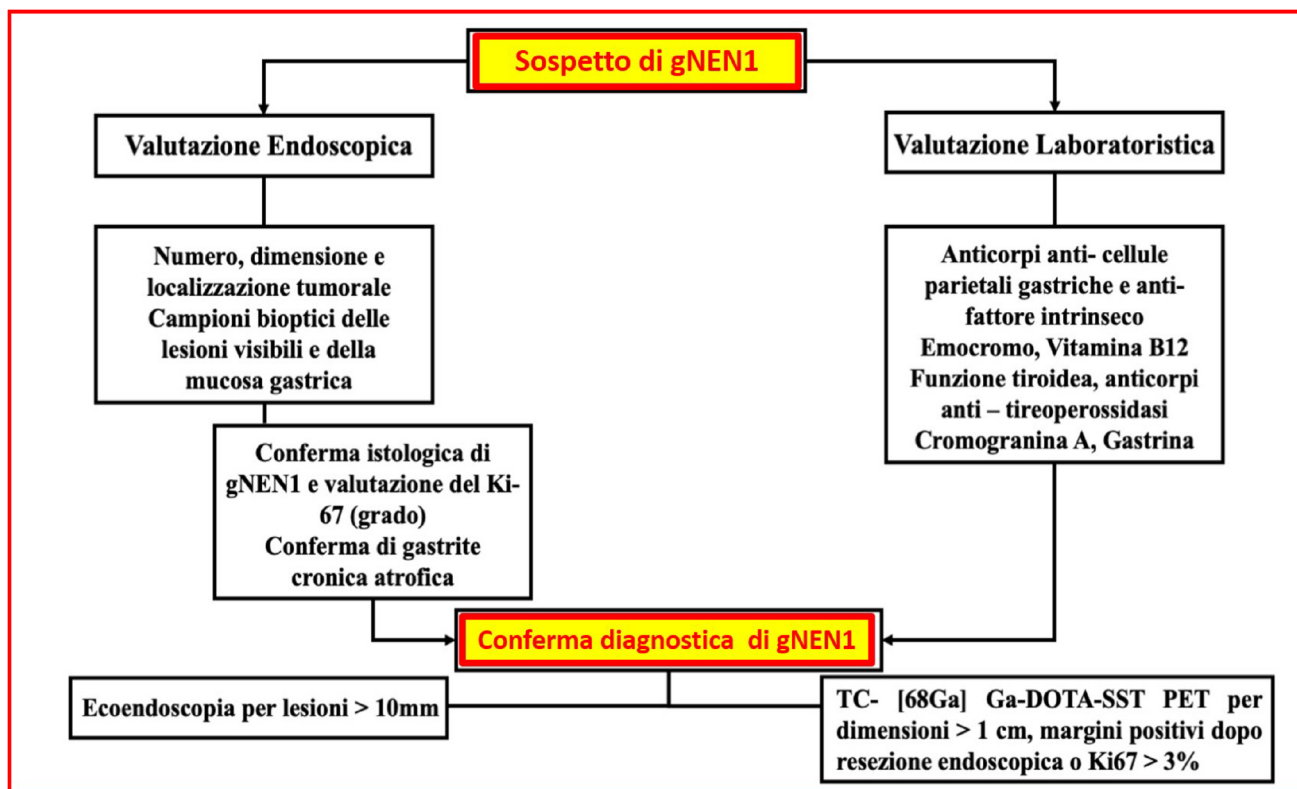


Fig. 2 Algoritmo diagnostico gNEN1

in caso di localizzazioni multiple o in caso di recidive ripetute dopo escissione endoscopica [2]. Tuttavia, le indicazioni e la durata del trattamento non sono ancora definite e sono ancora oggetto di dibattito nella letteratura scientifica [3].

Follow-up

Dato l'alto rischio di recidiva locale, le attuali linee guida europee ENETS raccomandano un follow-up endoscopico ogni 6–12 mesi dopo la diagnosi di gNEN1. Inoltre, è fondamentale effettuare un'attenta sorveglianza endoscopica con biopsie anche nei pazienti affetti da CAG al fine di rilevare precocemente la comparsa di metaplasia intestinale e displasia, precursori dello sviluppo di gNEN1 [1].

Dichiarazioni etiche

Conflitto di interessi Le autrici Margherita Medici, Maria Chiara Zattelli 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.

Bibliografia

1. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A et al (2016) ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 103(2):119–124
2. Köseoğlu H, Duzenli T, Sezikli M (2021) Gastric neuroendocrine neoplasms: a review. *World J Clin Cases* 9(27):7973–7985
3. Kaltsas G, Grozinsky-Glasberg S, Alexandraki KI (2014) Current concepts in the diagnosis and management of type I gastric neuroendocrine neoplasms. *Clin Endocrinol* 81(2):157–168
4. Exarchou K, Howes N, Pritchard DM (2020) Systematic review: management of localised low-grade upper gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 51(1):1247–1267
5. Rinzivillo M, Panzuto F, Esposito G et al (2022) Usefulness of 68-gallium PET in type I gastric neuroendocrine neoplasia: a case series. *J Clin Med* 11(6):1641
6. Esposito G, Cazzato M, Rinzivillo M et al (2022) Management of type-I gastric neuroendocrine neoplasms: a 10-years prospective single centre study. *Dig Liver Dis* 54(7):890–895

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