

LE CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI CON FEOCROMOCITOMA/PARAGANGLIOMA METASTATICO: UNA METANALISI

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Il feocromocitoma (FEO) e il paraganglioma (PGL) sono tumori neuroendocrini, a sede rispettivamente surrenalica ed extra-surrenalica. Mentre i PGL derivanti dai **gangli simpatici** del torace e dell'addome mantengono la capacità di secernere catecolamine e possono provocare **tipici sintomi adrenergici** (ipertensione, anche a crisi, cefalea, tachicardia, fino a simulare crisi anginose o attacchi di panico), quelli derivanti dai **gangli para-simpatici** della testa e del collo **non sono secernenti** e si riscontrano incidentalmente o per l'insorgenza di sintomi da compressione.

Sono neoplasie **rare**, per la maggior parte sporadiche ma **nel 30% circa dei casi familiari**, associate in particolare a neoplasie multi-endocrine di tipo 2 (MEN-2), sindrome di Von Hippel-Lindau (VHL), neurofibromatosi tipo 1 (NF1), mutazioni delle subunità dell'enzima mitocondriale succinato-deidrogenasi (SDHx), del gene *TMEM127* e del gene *MAX*.

Prevalentemente sono benigne, anche se la percentuale di **forme maligne** si aggira **attorno al 10% per i FEO** ed è **molto variabile per i PGL**, raggiungendo il 60% nelle forme associate a mutazione della SDHB. Gli studi sulle forme metastatiche di FEO e PGL sono molto eterogenei, per la rarità della malattia stessa e i diversi criteri adottati per la diagnosi di malignità, e risulta ancora meno chiara la prognosi dei pazienti affetti.

Hamidi et al hanno di recente eseguito una vasta revisione con **metanalisi degli studi osservazionali**, pubblicati dal 1992 al 2016, riguardanti le caratteristiche basali e prognostiche di pazienti con FEO e PGL metastatico. Sono stati selezionati **20 studi**, di cui 13 utili per la meta-analisi, comprendenti ognuno almeno 20 pazienti, tutti con forme maligne metastatiche e con un **follow-up di almeno 5 anni**.

- Dei circa **1300 pazienti** descritti, il 52.9% aveva FEO metastatici e il restante 47.1% PGL metastatici. Nell'83.9% dei casi erano tumori secernenti, con conseguente sintomatologia adrenergica in oltre la metà dei casi. Nell'84.8% dei casi il tumore primitivo era stato rimosso chirurgicamente.
- **Più di un terzo dei pazienti aveva una mutazione germinale di SDHB** e presentava una più giovane età alla diagnosi di malattia (media 34.9 ± 4.6 anni vs 40.5 ± 0.7 anni nei pazienti senza mutazione SDHB), senza particolari differenze delle dimensioni della massa (6.4 ± 0.4 cm vs 7.7 ± 0.4 cm dei pazienti SDHB negativi).
- Altre mutazioni riportate erano, in ordine di frequenza, VHL, MEN-2A, NF1, SDHD, SDHC, sindrome di Turner e MEN-1.
- Le **metastasi** si presentavano dopo 3.6 ± 1.9 anni dalla diagnosi ed erano sincrone in oltre il 40% dei casi. Le sedi più frequenti erano osso (53.5%), linfonodi (41.6%), polmoni e mediastino (38%), fegato (31.1%), addome e pelvi (17.4%) e cervello (3.8%).
- **Il tasso di mortalità** dei pazienti con FEO e PGL maligno **era del 37% a 5 anni e del 29% a 10 anni**, mentre la mortalità globale dei pazienti con mutazione di SDHB era attorno al 45%, seppur con moderata eterogeneità dei dati.
- **Sesso maschile e riscontro di metastasi sincrone si associavano a prognosi peggiore.**

Limiti dello studio

- Eterogeneità degli studi nella definizione di FEO e PGL metastatico: alcuni autori utilizzano i criteri della *World Health Organization*, condivisi recentemente anche dall'*European Society of Endocrinology*, che definisce maligne le forme con metastasi in tessuti non cromaffini; altri autori, invece, si basano solo sulla presenza di un'invasione locale nei tessuti adiacenti. Questo potrebbe portare a una sotto-stima del reale tasso di mortalità tra i pazienti con FEO e PGL metastatico, in quanto le forme con invasione locale non necessariamente sviluppano metastasi.
- Numero ridotto di studi con **follow-up** di almeno 5 anni e presenza spesso di casi particolarmente aggressivi afferenti a centri di terzo livello. Tali fattori potrebbero in parte sovrastimare il tasso di mortalità a 5 anni e spiegare il minor tasso di mortalità riscontrato a 10 anni.
- Infine, studio genetico incompleto dei casi riportati (eseguito solo in 8 dei 20 studi selezionati), dovuto in parte alla scoperta relativamente recente di nuove mutazioni geniche associate a FEO e PGL.



Conclusioni

Questo lavoro conferma l'alto tasso di malignità delle forme di PGL legate a mutazione di SDHB, con maggior prevalenza di metastasi e più precoce età di diagnosi, ma senza influenza significativa sul tasso di mortalità. Si conferma, pertanto, la **necessità** di eseguire un adeguato **screening genetico in tutti i pazienti con FEO e PGL**, per le possibili importanti implicazioni, sia sul paziente sia sui suoi familiari.

Il sesso maschile e la presenza di metastasi sincrone predispongono ad aumentata mortalità.

È fondamentale **proseguire il follow-up** del paziente con FEO e PGL **per almeno 10 anni**, dato l'alto rischio di metastasi anche dopo molti anni dalla diagnosi.

Considerata la rarità e l'eterogeneità di questa patologia, sono necessari studi più ampi, inizialmente retrospettivi multicentrici, per includere un maggior numero di pazienti con FEO e PGL metastatico, valutandone le caratteristiche cliniche, biochimiche, genetiche e radiologiche, al fine di migliorare l'inquadramento prognostico, anche in relazione al particolare sottogruppo di malattia, e impostare adeguati studi prospettici.

Bibliografia

1. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. Eur J Endocrinol [2016, 174: G1-10](#).
2. Hamidi O, Young WF Jr, Gruber L, et al. Outcomes of patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol [2017, 87: 440-50](#).
3. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (Eds). Pathology and genetics of tumours of endocrine organs, 3rd Edition. IARC Press, Lyon, France, 2004, [ISBN 978-92-832-2416-7](#), Volume 8.
4. Lack EE. Tumors of the adrenal gland and extraadrenal paraganglia. Washington, DC, American Registry of Pathology, [2007](#).
5. Cremonini N, Mannelli M. Feocromocitoma e paragangliomi. [Endowiki](#).