

## FEOCROMOCITOMA E PARAGANGLIOMA: È CAMBIATO QUALCOSA?

Sono stati pubblicati recentemente due studi (una mini *review* e uno studio danese di popolazione) riguardanti feocromocitoma (FEO) e paraganglioma (PGL) (1,2).

L'esauriente raccolta dei dati presenti in letteratura effettuata nella revisione e l'analisi di quelli provenienti dallo studio danese (in cui sono stati analizzati dati estrapolati da registri centralizzati dal 1977 al 2015) aiutano a comprendere le modifiche negli ultimi anni di epidemiologia e presentazione clinica di FEO e PGL.

### Epidemiologia

**Prevalenza** 1:2500-6500 ogni milione di abitanti.

**Incidenza:** 2-8/milione di persone/anno. In Danimarca dal 1977 al 2015 l'incidenza è aumentata da: 1.4 a 6.6/milioni di abitanti/anno.

### Presentazione clinica

Le modalità più comuni sono attualmente (1):

- incidentaloma 61-64%;
- sintomi parossistici 27-32%;
- triade classica 17-24%.

Circa il 12% dei pazienti è asintomatico. Risultano inoltre sempre più frequenti le diagnosi in seguito a *screening* per forme familiari.

**Tabella 1**  
Caratteristiche e presentazione clinica (dati espressi in %)

		1977-1986	1987-1996	1997-2006	2007-2015
<b>Età (anni)</b>	< 25	6.9	1.9	1.4	4.8
	25-43	35.6	39.4	39.2	27.2
	50-74	44.8	49	48	55.7
	≥ 75	12.6	9.6	11.5	12.3
<b>Modalità diagnosi</b>	Sintomi parossistici	19.5	29.6	27.3	15.2
	Ipertensione	31.7	22.2	18.2	8.9
	Autopsia	24.4	25.9	15.9	-
	Genetica	7.3	3.7	4.5	12.7
	Incidentaloma	12.2	7.4	18.2	36.7
	<i>Imaging</i>	-	-	9.1	19
<b>Sintomi parossistici</b>	Altro	4.9	11.1	6.8	7.6
	Triade classica	24.4	38.5	18.6	15.2
	1-2 dei sintomi della triade	41.5	23.1	39.5	30.4
	Altri sintomi parossistici	4.9	19.2	14	13.9
<b>Durata sintomi prima della diagnosi (anni)</b>	No sintomi parossistici	29.3	19.2	27.9	40.5
	< 1	48.3	33.3	22.6	43.2
	1-4.9	34.5	33.3	38.7	36.4
<b>Dimensioni lesione (cm)</b>	> 5	17.2	33.3	38.7	20.5
	> 8	25	15.4	20.9	12.7
	4-7.9	50	42.3	48.8	38
<b>Test genetici (%)</b>	< 4	25	42.3	30.2	49.4
	Ereditario	16.7	11.1	15.9	22.1
	Negativo	7.1	18.5	50	48.1
<b>Diagnosi pre-intervento</b>	Non testato	76.2	70.4	34	29.9
		86.7	88.9	86.1	94.5



Nello studio danese (2) si conferma un aumento dei pazienti con diagnosi in seguito ad incidentaloma surrenalico o *imaging* e in pazienti sottoposti a *screening* genetico (tabella 1). Inoltre, estrapolando i dati più recenti analizzati nello studio (2007-2015):

- il 5.5% dei pazienti sono stati sottoposti a intervento o procedure invasive senza diagnosi e senza adeguata preparazione, anche se questa percentuale è minore rispetto al passato;
- è rimasta invariata la durata media dei sintomi prima della diagnosi, a confermare le difficoltà nel riconoscere segni e sintomi della patologia (> 5 anni nel 20.5% negli ultimi anni vs 17.2% negli anni 1977-1986);
- rispetto ai dati provenienti da centri di riferimento, risulta minore l'individuazione di forme ereditarie (22% vs ~40%) e maggiore l'incidenza di forme asintomatiche.

### Laboratorio

L'esame di scelta rimane il dosaggio di **metanefrina e normetanefrina** nel plasma (sensibilità 92-100%, specificità 80-100%) o nelle urine delle 24 h.

Elevati livelli di metossitiramina plasmatica, un metabolita della dopamina, sono stati associati a presenza di malattia metastatica.

### Diagnostica per immagini

**TC e RM** con mdc rimangono esami di scelta nella diagnosi e nella localizzazione radiologica e costituiscono spesso il primo esame che porta alla diagnosi.

L'**imaging funzionale** va selezionato in base alla tipologia di paziente (tabella 2).

Tabella 2 Scelta della tecnica di <i>imaging</i> funzionale		
FEO sporadico o ereditario, eccetto mutazioni <i>SDHx</i>	I scelta	<sup>18</sup> F-DOPA PET
	II scelta	<sup>68</sup> Ga-DOTATOC/DOTATATE PET
	III scelta	<sup>18</sup> F-FDG PET
Forme extra-surrenaliche/ metastatiche/ multi-focali e nelle mutazioni <i>SDH</i>	I scelta	<sup>68</sup> Ga-DOTATOC/DOTATATE PET
	II scelta in assenza di mutazione <i>SDHB</i>	<sup>18</sup> F-DOPA PET
	II scelta in presenza di mutazione <i>SDHB</i>	<sup>18</sup> F-FDG PET

La <sup>123</sup>I-MIBG può essere utilizzata in alternativa alla <sup>18</sup>F-DOPA PET nel FEO sporadico non metastatico, anche se la <sup>18</sup>F-DOPA PET ha maggiore sensibilità e minori interferenze farmacologiche. La sensibilità è invece ridotta nei PGL testa-collo, nei quadri metastatici e nelle mutazioni *SDHB*. La <sup>123</sup>I-MIBG rimane necessaria per l'individuazione di pazienti suscettibili al trattamento con <sup>131</sup>I-MIBG (3).

### Trattamento

**Chirurgia:** prima scelta nelle forme localizzate o con interessamento di linfonodi loco-regionali e nelle metastasi (MTS) a distanza reseccabili.

**Terapia radiometabolica (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE o <sup>131</sup>I-MIBG** in base a tipo ed entità di captazione all'*imaging* funzionale): prima scelta in caso di malattia metastatica. <sup>177</sup>Lu-DOTATATE è più efficace nella malattia addominale.

**Chemioterapia** (ciclofosfamida + vincristina + dacarbazina o temozolomide): prima scelta nelle forme non captanti e nelle forme rapidamente progressive. Indicata in caso di progressione entro un anno dal trattamento con radionuclidi.

**Target therapy:** TKI, everolimus, pembrolizumab hanno dato al momento risultati modesti.

**Terapie loco-regionali:** radio-frequenza, alcolizzazione percutanea, crio-ablazione possono consentire un miglioramento dei sintomi e un controllo locale di malattia.

### Metastasi

Il 10-15% dei FEO e fino al 50% dei PGL addominali presentano MTS a distanza alla diagnosi o durante il *follow-up*.

Le MTS sono più comuni nei FEO > 5 cm, nei PGL a partenza dai gangli simpatici e in presenza di secrezione prevalente di norepinefrina o dopamina.

Esistono **punteggi di rischio** anatomo-patologico sulla cui utilità al momento non vi è pieno consenso:

- l'algoritmo PASS (*Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score*) include 12 caratteristiche anatomo-patologiche per un punteggio totale di 20. Un punteggio  $\geq 4$  è correlato a comportamento aggressivo;
- l'algoritmo GAPP (*Grading System for Adrenal Pheochromocytoma and paraganglioma*) integra il PASS con dati biochimici e con l'indice di proliferazione ki67 ed identifica 3 diverse classi di rischio.

Lo **studio genetico** è fondamentale e raccomandato in tutti i pazienti con FEO e PGL per definire il rischio di aggressività oltre che per l'individuazione delle forme familiari. Fattori di rischio genetici includono mutazioni germinali di alcuni dei geni di suscettibilità (*SDHB*, con rischio di MTS 30-70%, *SDHA*, *SDHD*, *FH*, *MAX* e *SLC25A11*) e mutazioni somatiche di *MAML3* (4). Appaiono meno aggressive le forme associate a mutazioni di *RET*, *NF1*, *HRAS*.

### Conclusioni

L'incidenza di FEO e PGL è aumentata nel corso degli anni.

La presentazione clinica si è modificata per aumento della quota di pazienti asintomatici o pauci-sintomatici, con diagnosi in seguito a riscontro di incidentaloma surrenalico.

È necessaria l'integrazione di dati clinici, biochimici, genetici, radiologici e anatomo-patologici per definire il rischio di aggressività e consentire una gestione personalizzata.

### Bibliografia

1. Granberg D, Juhlin CC, Falhammar H. Metastatic pheochromocytomas and abdominal paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* [2021, 106: e1937-52](#).
2. Ebbehøj A, Stochholm K, Forslund Jacobsen S, et al. Incidence and clinical presentation of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* [2021, 106: e2251-61](#).
3. Taïeb D, Hicks RJ, Hindié E, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [2019, 46: 2112-37](#).
4. Dahia PLM, Clifton-Bligh R, Gimenez-Roqueplo AP, et al. Metastatic pheochromocytomas and paragangliomas: proceedings of the MEN 2019 workshop. *Endocr Relat Cancer* [2020, 27: T41-52](#).