

FEOCROMOCITOMA/PARAGANGLIOMA E SECONDE NEOPLASIE MALIGNI NON CROMAFFINI ASSOCIATE

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Background

Feocromocitoma (FEO) e paraganglioma (PGL) sono tumori rari derivati dalla cresta neurale, la cui prevalenza nella popolazione generale è di 1:2500-6500, mentre l'incidenza, equiparabile tra i due sessi, è di 0.8 casi/100mila/anno, con un picco tra la 3° e la 5° decade.

I FEO originano dalle cellule cromaffini della midollare surrenalica e generalmente rilasciano catecolamine; i PGL invece possono svilupparsi dalle cellule cromaffini extra-surrenaliche dei gangli simpatergici toraco-addominali, capaci di rilasciare catecolamine, oppure dai gangli parasimpatergici del distretto testa-collo, generalmente silenti dal punto di vista biochimico, e vengono denominati *head and neck* PGL (HNPG) (1).

Una causa genetica germinale o somatica è sottesa fino al 70% dei FEO/PGL. In ragione del differente profilo trascrizionale, i FEO/PGL sono stati suddivisi in due principali *cluster*, denominati 1 e 2.

L'associazione tra FEO/PGL e altre neoplasie non cromaffini era stata descritta in passato solo nell'ambito della neurofibromatosi di tipo 1 (NF-1), della neoplasia endocrina multipla di tipo 2 (MEN-2) e della sindrome di von Hippel-Lindau (VHL). Più recentemente, anche i geni del complesso della succinato-deidrogenasi (*SDHx*) sono stati associati all'insorgenza di altri tumori: tumori stromali gastro-intestinali (2), tumori renali a cellule chiare (3), adenomi ipofisari (4).

Studio multicentrico

In considerazione del fatto che la classificazione del 2017 dei tumori endocrini dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha incluso i FEO/PGL nel gruppo dei tumori maligni, in funzione del loro potenziale metastatico (5), un recente studio **retrospettivo** multicentrico italiano (6) ha avuto l'obiettivo di valutare prevalenza e incidenza di secondi tumori maligni non cromaffini in **741 pazienti** affetti da FEO/PGL, afferiti in 12 centri italiani di riferimento tra il 1990 ed il 2019, confrontandole con quelle osservate nella popolazione generale italiana oncologica e ricavate dai dati relativi al 2019 dell'Associazione Italiana Registro Tumori (AIRTUM).

La diagnosi di patologia cromaffine è stata posta sulla base dell'esame istologico e/o degli esami biochimici e strumentali. Sono state escluse le forme sindromiche di FEO/PGL, associate a NF-1, MEN-2 e VHL.

Il 56% della popolazione era di sesso femminile, la mediana dell'età era di 49 (36-60) anni. Lo 0.4% presentava esclusivamente HNPG, il 36.2% un FEO o un PGL toraco-addominale e il 63.4% sia lesioni simpatergiche che parasimpatergiche. I tumori erano funzionanti nel 66.3% dei casi e metastatici nell'8.8%. Nel 36.3% dei pazienti era presente un'anamnesi familiare positiva per neoplasie. Il 23.7% dei soggetti inclusi riferiva abitudine tabagica, il 4.7% consumava alcol abitualmente e il 4.6% presentava esposizione a fattori di rischio ambientali oncogenici.

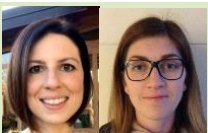
L'analisi genetica, condotta nel 69.5% dei casi, ha riscontrato mutazioni germinali a carico dei geni di suscettibilità nel 32.2% dei pazienti analizzati.

La mediana del **follow-up** è stata di **48 (12-108) mesi**.

La **prevalenza** di un **secondo tumore maligno non cromaffine** nella popolazione di FEO/PGL analizzata è risultata del **12.8%** (95 pazienti). Le neoplasie maligne più frequentemente riscontrate sono state:

- nel sesso femminile, il carcinoma della mammella (29%), il carcinoma differenziato tiroideo (18%) e il melanoma (12%);
- nel sesso maschile, il carcinoma prostatico (21%), il carcinoma del colon-retto (13%) e il carcinoma polmonare e bronchiale (10%).

Ventinueve/95 pazienti (30.5%) hanno presentato una seconda neoplasia maligna non cromaffine dopo la diagnosi di FEO/PGL (**casi incidenti**). La mediana degli anni intercorsi tra la diagnosi di FEO/PGL e quella del secondo tumore maligno è risultata di 6 (2-14) anni.



Giuseppina De Filipo¹ (giuseppina.defilipo@virgilio.it) & Letizia Canu² (letizia.canu@unifi.it)

¹SSD Coordinamento delle Funzioni di Medicina Interna a indirizzo Onco-Endocrinologico, AOU di Parma

²Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università degli Studi di Firenze

Comparando i dati di incidenza della popolazione analizzata di FEO/PGL con i dati AIRTUM relativi al 2019 nella popolazione generale di riferimento, **il rischio di sviluppare una seconda neoplasia maligna è risultato maggiore nella popolazione di FEO/PGL**: di 9.59 (IC 95% 5.46-15.71) volte nel sesso maschile e di 13.21 (IC 95% 7.51-21.63) volte nel sesso femminile.

I pazienti che hanno sviluppato un secondo tumore maligno nel corso del *follow-up* erano più vecchi ($p < 0.001$), più frequentemente *wild-type* ($p = 0.01$) e meno frequentemente con mutazioni dei geni del *cluster 1* ($p = 0.006$); non sono state riportate differenze significative in relazione alla presenza di tumori cromaffini funzionanti.

All'analisi multivariata, limitata ai casi incidenti e ai pazienti sottoposti ad analisi genetica, si sono confermati **fattori di rischio per lo sviluppo di un secondo tumore maligno** l'età (50–59 anni vs < 50 anni HR 2.5, IC 95% 1.15-5.44, $p = 0.021$; > 60 anni vs < 50 anni HR 3.46, IC 95% 1.67-7.15, $p < 0.001$) e l'assenza di mutazioni germinali (HR 0.25, IC 95% 0.10–0.63, $p = 0.003$).

Commento

Il rischio di sviluppare un secondo tumore maligno è maggiore nella popolazione di FEO/PGL analizzata rispetto alla popolazione generale di riferimento e, diversamente da quanto atteso, la presenza di mutazioni dei geni di suscettibilità per FEO/PGL, pur predisponendo allo sviluppo di tumori cromaffini, sembra protettiva nei confronti dello sviluppo di una seconda neoplasia maligna in altri tessuti.

Nessuno dei pazienti con HNPGL ha sviluppato una seconda neoplasia maligna, in linea con precedenti studi che avallano il ruolo delle catecolamine nella tumorigenesi (7). Non sono state evidenziate differenze significative nello sviluppo di seconde neoplasie maligne tra i pazienti che presentavano tumori cromaffini funzionanti e non, ma tale risultato potrebbe essere influenzato dal ridotto numero di eventi.

Vista la rarità delle associazioni descritte, non vi è per ora indicazione a effettuare uno *screening* routinario per la ricerca di altri tumori non cromaffini nei pazienti con FEO/PGL. Tuttavia, i dati di questo studio potrebbero portare a valutare eventuali modifiche nel *follow-up* dei pazienti affetti da patologia cromaffine, tenendo in considerazione le seconde neoplasie maligne riportate più frequentemente nella popolazione di FEO/PGL analizzata, per cui potrebbe essere utile eseguire:

- tumore mammario: esiste già uno *screening* mammografico biennale nelle donne tra i 50 e i 69 anni;
- melanoma: visita dermatologica con nevoscopia;
- carcinoma differenziato tiroideo: ecografia del collo;
- carcinoma della prostata: dosaggio annuale del PSA;
- carcinoma del colon-retto: valutazione del sangue occulto fecale ogni due anni negli uomini di 50-75 anni.

I principali **limiti** di questo studio sono il disegno retrospettivo, che non ha permesso di ottenere dati completi, ad esempio, sull'analisi genetica della popolazione esaminata, e la durata limitata del *follow-up*. Tuttavia, ad oggi, rappresenta lo studio epidemiologico più ampio finalizzato a valutare prevalenza e incidenza di seconde neoplasie maligne nei pazienti affetti da FEO/PGL.

Bibliografia

1. Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 1915–42](#).
2. McWhinney SR, Pasini B, Stratakis CA. Familial gastrointestinal stromal tumors and germ-line mutations. *N Engl J Med* [2007, 357: 1054–6](#).
3. Gill AJ, Hes O, Papatthomas T, et al. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient renal carcinoma: a morphologically distinct entity. A clinicopathologic series of 36 tumors from 27 patients. *Am J Surg Pathol* [2014, 38: 1588–602](#).
4. Gill AJ, Toon CW, Clarkson A, et al. Succinate dehydrogenase deficiency is rare in pituitary adenomas. *Amer J Surg Pathol* [2014, 38: 560–6](#).
5. Lam AK. Update on adrenal tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. *Endocr Pathol* [2017, 28: 213–27](#).
6. Canu L, Puglisi S, Berchiolla P, et al. Multicenter epidemiological study on second malignancy in non-syndromic pheochromocytoma/paraganglioma patients in Italy. *Cancers* [2021, 13: 5831](#).
7. Mravec B, Horvathova L, Hunakova L. Neurobiology of cancer: the role of β -adrenergic receptor signaling in various tumor environments. *Int J Mol Sci* [2020, 21: 7958](#).