

LA TERAPIA CON ^{131}I -MIBG DEI PARAGANGLIOMI/FEOCROMOCITOMI MALIGNI

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

INTRODUZIONE

I paragangliomi sono tumori neuroendocrini rari (incidenza 1-8 casi/1.000.000/anno), che originano dalla cresta neurale e interessano il tessuto cromaffine simpatico e parasimpatico. Il sottogruppo maggioritario (80% dei casi) deriva dalla midollare del surrene e viene denominato feocromocitoma.

Il rischio di **degenerazione maligna**, definito dalla presenza di metastasi, si attesta intorno al **10-20%** ed è associato a prognosi infausta, con sopravvivenza a 5 anni < 50%.

Il trattamento in questi casi è sostanzialmente palliativo e la terapia radio-metabolica con ^{131}I -MIBG è impiegata da diversi decenni come valida opzione terapeutica. La prima esperienza sull'utilizzo della ^{131}I -MIBG è stata riportata da Sisson et al (1) nel 1984 su 5 pazienti affetti da feocromocitoma maligno.

Esiste a tutt'oggi un significativo interesse per il perfezionamento degli approcci terapeutici con ^{131}I -MIBG, data l'assenza di linee guida da adottare. I **punti critici**, che hanno determinato mancanza di consenso, sono molteplici: variabilità nei criteri d'arruolamento, dei criteri di risposta e dello schema terapeutico da utilizzare (attività da somministrare, *timing*, dosimetria pre-trattamento).

Pre-requisito essenziale per il trattamento con ^{131}I -MIBG è la dimostrazione scintigrafica con $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -MIBG di avidità del tracciante.

Recentemente Van Hulsteinjn e colleghi (2) hanno pubblicato un'interessante meta-analisi.

LA METANALISI

Obiettivo: definire gli effetti terapeutici della terapia con ^{131}I -MIBG in pazienti con feocromocitoma o paraganglioma maligno (con esclusione della malattia localmente avanzata) su riduzione del volume tumorale, risposta biochimica, tossicità e sopravvivenza.

Studi considerati: 17 studi pubblicati dal 1984 al 2012 con numerosità del campione > 5 per un **totale di 243 pazienti trattati**.

Valutazione della risposta alla terapia

Sono stati utilizzati differenti metodi.

Con i **criteri RECIST** (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), non ancora ampiamente accettati nel campo dei paragangliomi/feocromocitomi (utilizzati in 4 studi), la risposta alla terapia è determinata dalla misurazione uni-dimensionale dei diametri delle lesioni *target*, distinguendo 4 categorie:

- risposta completa: scomparsa di tutte le lesioni *target*;
- risposta parziale: diminuzione di almeno il 30% della somma dei diametri maggiori delle lesioni *target*;
- progressione di malattia: aumento di almeno il 20% della somma dei diametri maggiori delle lesioni *target*;
- stabilizzazione di malattia: nessuna delle categorie precedenti.

I **criteri WHO** (*World Health Organization*, utilizzati in 8 studi) si basano sulla misurazione bidimensionale delle lesioni, distinguendo anche in questo caso 4 categorie:

- risposta completa: scomparsa di tutte le lesioni *target*;
- risposta parziale: riduzione > 50% della somma delle aree (calcolata dal prodotto del diametro massimo per il diametro perpendicolare maggiore) di tutte le lesioni misurabili, in assenza di lesioni di nuova insorgenza;
- progressione di malattia: aumento > 25% della somma delle aree (calcolata come sopra) di tutte le lesioni misurabili note o insorgenza di nuove lesioni;
- stabilità di malattia: nessuna delle categorie precedenti.



In due studi sono stati usati rispettivamente i **criteri ECOG** (*Eastern Cooperative Oncology Group*) e **INRC** (*International Neuroblastoma Response Criteria*) e nei restanti 3 studi non sono stati specificati i criteri di risposta radiologica utilizzati.

Tale **variabilità nella determinazione della risposta oggettiva alla terapia** rende la **valutazione dell'efficacia** della ^{131}I -MIBG sicuramente **non ottimale, giustificando in parte l'estrema variabilità** nel tasso delle **risposte** ottenuto nei vari lavori pubblicati.

Risultati

Risposta radiologica: completa in circa il 3% dei casi, parziale nel 27% dei casi e stabilità di malattia nel 52% dei pazienti.

Risposta biochimica (secrezione di catecolamine): è stata valutata in 16 studi mediante criteri differenti (5 studi con i criteri WHO, 1 studio con i criteri ECOG e uno studio con i criteri INRC, mentre nei restanti casi i criteri utilizzati non sono validati o non sono stati specificati). La risposta biochimica è stata completa nel 10% dei casi, parziale nel 40% dei pazienti e senza modifiche nel 20% dei casi. I risultati della meta-analisi sulla secrezione ormonale hanno mostrato **tassi di risposta migliori per i pazienti con paraganglioma rispetto a quelli con feocromocitoma**.

Parametri di sopravvivenza: due studi hanno riportato il tasso di sopravvivenza a 5 anni del 45% e del 64% rispettivamente e due altri studi una sopravvivenza libera da progressione di malattia di 23 e 28.5 mesi rispettivamente.

Effetti collaterali: il più frequente è stato la **tossicità ematologica**, con neutropenia di grado 3-4 (fino all'87% dei casi) e trombocitopenia di grado 3-4 (fino all'83% dei casi).

Conclusioni dello studio

La terapia radiometabolica con ^{131}I -MIBG determina **stabilità di malattia nel 52% dei casi**. La stabilità di malattia è un parametro di efficacia importante nei casi in cui il trattamento viene praticato in pazienti con progressione di malattia, ma talvolta la terapia con ^{131}I -MIBG è stata effettuata indipendentemente dall'evidenza di progressione di malattia. La stabilità di malattia, quindi, non necessariamente corrisponde a un'effettiva risposta alla terapia, ma potrebbe essere parzialmente determinata dal corso naturale della malattia stessa (lenta progressione).

La **riduzione della funzionalità del tumore**, caratterizzata da minor secrezione ormonale, e quindi dei sintomi associati, è un obiettivo molto importante e viene ottenuta **nel 40% dei pazienti**.

Un argomento molto dibattuto riguarda lo schema terapeutico ottimale, le attività di radiofarmaco da utilizzare e il numero di somministrazioni da effettuare. In questa meta-analisi le attività totali di ^{131}I -MIBG somministrate vanno da 186 a 1065 mCi, per un numero di somministrazioni da 1 a 7. Tale **ampia variabilità dello schema terapeutico** può contribuire a determinare la variabilità dei tassi di risposta osservati.

Futuri studi dovrebbero delucidare l'efficacia della terapia utilizzando basse vs alte attività di radiofarmaco e definire il ruolo della dosimetria pre-terapeutica, nell'ottica di una personalizzazione e ottimizzazione della terapia radiometabolica. Inoltre dovrebbe venir considerato anche il ruolo del *background* genetico sotteso allo sviluppo di queste neoplasie (es. la mutazione SDHB), che potrebbe influire sul tasso di risposte.

COMMENTO

Oltre alla terapia radiometabolica con ^{131}I -MIBG, altre **opzioni terapeutiche** per i paragangliomi/feocromocitomi maligni includono la chemioterapia, la terapia con peptidi radiomarcanti (PRRT) e le terapie *target* (es sunitinib).

La **chemioterapia** (con ciclofosfamide, vincristina e dacarbazina) **non ha mostrato effetti** sull'aumento della sopravvivenza, determinando tossicità ematologiche importanti e superiori a quelle determinate dalla ^{131}I -MIBG.

La PRRT con analoghi della somatostatina radiomarcata (con ^{177}Lu o ^{90}Y) può rappresentare una valida alternativa alla ^{131}I -MIBG in quei pazienti a bassa captazione del radiofarmaco ma che esprimono invece elevati livelli di recettori per la somatostatina. La valutazione dei livelli di espressione dei recettori per la somatostatina (con la scintigrafia con ^{111}In -pentetretotide o mediante PET/TC con ^{68}Ga -DOTA-TOC/NOC/TATE) dovrebbe far parte del *work-up* diagnostico di questi pazienti, per indirizzarli verso la terapia radiometabolica più idonea. Esperienze su un numero limitato di pazienti hanno dimostrato risposte parziali o stabili con la PRRT. In uno studio di fase II (3) 39 pazienti con paraganglioma/feocromocitoma maligni sono stati sottoposti a trattamento con ^{90}Y -DOTATOC con risposte parziali in 7. Anche la PRRT con ^{177}Lu -octreotate si è dimostrata efficace, con tasso di risposte inferiore rispetto a quello dei GEP-NET: Van Essen *et al* (4) in 9 pazienti hanno ottenuto due risposte parziali e quattro stabilizzazioni di malattia. Sono tuttavia necessari futuri studi su un numero maggiore di pazienti per valutare l'efficacia della PRRT in questi pazienti.

CONCLUSIONI

1. La terapia radiometabolica con ^{131}I -MIBG può essere una valida opzione terapeutica nei pazienti con paraganglioma/feocromocitoma maligno, perchè determina un discreto tasso di risposte parziali/stabili con tossicità ematologica moderata.
2. È necessario ottimizzare la strategia terapeutica con ^{131}I -MIBG, definendo lo schema terapeutico ottimale e la standardizzazione dei criteri di risposta oggettiva e biochimica con studi prospettici in un significativo numero di pazienti.
3. Bisogna ancora indagare le caratteristiche tumorali che potrebbero influenzare la risposta alla terapia, come il *background* genetico tipico di queste neoplasie.
4. Nei pazienti non candidabili a questo trattamento, la PRRT potrebbe rappresentare un'altra valida opzione terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Sisson JC, Shapiro B, Beierwaltes WH, et al. Radiopharmaceutical treatment of malignant pheochromocytoma. *J Nucl Med* [1984, 25: 197-206](#).
2. van Hulsteijn LT, Niemeijer ND, Dekkers OM, Corssmit EP. ^{131}I -MIBG therapy for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2014, 80: 487-501](#).
3. Imhof A, Brunner P, Marinček N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [^{90}Y -DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* [2011, 29: 2416-23](#).
4. van Essen EM, Krenning EP, Kooij PP, et al. Effects of therapy with [^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³]octreotate in patients with paraganglioma, meningioma, small cell lung carcinoma, and melanoma. *J Nucl Med* [2006, 47: 1599-606](#).
5. Cremonini N & Mannelli M. Terapia di feocromocitomi e paragangliomi. [Endowiki](#).
6. Seregni E & Lorenzoni A. La terapia radiorecettoriale dei tumori neuroendocrini. *AME-News* [39/2013](#).