

FEOCROMOCITOMA: MODELLO PREDITTIVO DEL RISCHIO DI RECIDIVA DOPO CHIRURGIA RADICALE

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Introduzione

I feocromocitomi (FEO) sono tumori rari, che originano dalle cellule cromaffini della midollare surrenalica, nella maggior parte dei casi secernenti catecolamine. L'asportazione chirurgica radicale della neoplasia primitiva è curativa per gran parte dei pazienti, con sopravvivenza globale a 5 anni > 90% (1); tuttavia, è stato stimato un **rischio di recidiva di circa 1%/anno** (2).

Sono stati proposti diversi **fattori prognostici di recidiva**:

- la presenza di mutazioni in geni di suscettibilità, in particolare le varianti del gene codificante per la subunità β della succinato-deidrogenasi (SDHB);
- le dimensioni del tumore;
- le caratteristiche isto-patologiche della neoplasia, analizzate all'interno di specifici punteggi di rischio, tra cui il PASS (*Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score*) (3).

Lo studio (4)

Un recente **studio retrospettivo** italiano si è posto l'**obiettivo** di proporre un sistema predittivo integrato per la valutazione del rischio di recidiva nei pazienti sottoposti a chirurgia radicale per FEO.

Gli autori hanno elaborato i dati di **177 pazienti** affetti da FEO (74 sinistro, 90 destro, 13 bilaterali), afferiti in nove centri di riferimento del Piemonte tra il 1990 e il 2016, con i seguenti **criteri d'inclusione**: trattamento chirurgico radicale (R0 all'esame istologico); normalizzazione dei dati ormonali a distanza di sei settimane dall'intervento; disponibilità del tessuto istologico per il calcolo del PASS; *follow-up* post-chirurgico su base annuale.

Sono stati raccolti i dati clinici (età alla diagnosi, sesso, familiarità per FEO, associazione con forme sindromiche), biochimici (catecolamine/metanefrine urinarie e/o plasmatiche, cromogranina A), di *imaging* (dimensione e sede del tumore, captazione alle indagini medico-nucleari), genetici e le caratteristiche isto-patologiche della neoplasia.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a *follow-up* post-chirurgico annuale con dosaggi ormonali, nei casi di FEO secernenti, e con *imaging* strumentale (TC, RM e/o indagini medico-nucleari) nei casi di neoplasie biochimicamente silenti. La presenza di **recidiva** è stata **definita** come ripresa loco-regionale di malattia, comparsa di metastasi a distanza o di un nuovo tumore primitivo.

La mediana del **follow-up** è risultata di **79 mesi** (50-119), la media della dimensione del tumore alla diagnosi di 52.0 ± 28.5 mm e la media del PASS di 4.0 ± 2.9 .

In 25 casi (14.1%) è stata riportata familiarità per FEO o sindromi associate. In 74 pazienti (41.8%) è stata eseguita l'analisi genetica, con il riscontro in 40 casi di una mutazione germinale in uno dei noti geni di suscettibilità (13 *NF1*, 13 *VHL*, 11 *RET*, 2 *SDHB*, 1 *MAX*).

28 pazienti hanno presentato una ripresa di malattia, in particolare: 7 recidive loco-regionali, 7 metastasi a distanza e 14 nuovi tumori primitivi.

Al termine del periodo di osservazione 3 pazienti sono deceduti a causa delle complicanze legate alla patologia cromaffine metastatica.

All'analisi univariata sono risultati fattori predittivi di recidiva la giovane età ($p < 0.001$), la familiarità per FEO ($p = 0.001$), la presenza di mutazioni ($p = 0.010$), livelli minori di metanefrine urinarie ($p = 0.032$), la biochimica silente ($p = 0.008$) e il PASS elevato ($p = 0.001$). Non sono state riscontrate differenze significative tra i pazienti con analisi genetica negativa e quelli che non erano stati sottoposti ad analisi genetica.

L'analisi multivariata ha indicato come **fattori indipendenti di rischio di recidiva** dopo chirurgia radicale, l'età ($p = 0.019$), la genetica positiva ($p < 0.001$), il PASS ($p = 0.001$) nonché le dimensioni della neoplasia ($p = 0.042$). Il modello statistico ottenuto, denominato **SGAP-model** (*Size, Genetic, Age and PASS*) è stato internamente validato e reso fruibile grazie alla creazione di un calcolatore **online** (https://github.com/fabiobioletto/SGAP_model_calculator).



Commento

L'innovatività di questo studio è rappresentata dalla creazione di un sistema integrato per la valutazione del rischio di recidiva nei pazienti affetti da FEO dopo chirurgia radicale. Lo *SGAP-model* permetterebbe di avere una capacità predittiva di recidiva superiore rispetto ai diversi fattori di rischio considerati singolarmente, e modulare il *follow-up* dei pazienti in relazione alla stima del rischio (basso o alto) di recidiva.

Tuttavia, il basso numero di eventi registrati, così come il fatto che non sia stato possibile recuperare per tutti i pazienti i dati relativi alle dimensioni del tumore e alla genetica rappresentano alcuni dei **limiti** di questo studio. Non è stato possibile discriminare il rischio di recidiva loco-regionale da quello di metastasi a distanza o di nuovo tumore primitivo. Queste tre differenti entità biologiche sono state incluse dagli autori in un unico gruppo, in quanto prevedono nella pratica clinica l'utilizzo di metodi di monitoraggio sovrapponibili.

Sarà necessaria, dunque, una validazione esterna dello *SGAP-model* su un'ampia coorte di pazienti, per poterne permettere il suo impiego nella stratificazione del rischio di recidiva e nella personalizzazione del *follow-up*.

Bibliografia

1. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 1915-42](#).
2. Amar L, Lussey-Lepoutre C, Lenders JW, et al. Recurrence or new tumors after complete resection of pheochromocytomas and paragangliomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* [2016, 175: R135-45](#).
3. De Filipo G, Maggi M, Mannelli M, Canu L Management and outcome of metastatic pheochromocytomas/paragangliomas: an overview. *J Endocrinol Invest* [2021, 44: 15-25](#).
4. Parasiliti-Caprino M, Bioletto F, Lopez C, et al. Development and internal validation of a predictive model for the estimation of pheochromocytoma recurrence risk after radical surgery. *Eur J Endocrinol* [2022, 186: 399-406](#).