

UN CASO DI PARAGANGLIOMA DELLA VESCICA METASTATICO IN PAZIENTE AFFETTO DA SINDROME PGL4 E MUTAZIONE SDHB: TRATTAMENTO ANTI-ANGIOGENETICO E CHEMIOTERAPICO

Pina Lardo, Lidia Cerquetti, Valentina Caturano, Iolanda Matarazzo, Alfonsina Chiefari, Antonio Stigliano, Vincenzo Toscano

Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Ospedale Sant'Andrea, Roma

INTRODUZIONE

I paragangliomi sono tumori neuroendocrini rari, la cui malignità definita dalla presenza di metastasi varia tra 10 e 17%. E' indicata la ricerca di mutazioni genetiche potenzialmente correlate in tutti i pz affetti, in quanto il riconoscimento di una sindrome ereditaria permette di definire il trattamento, il follow-up e di eseguire uno screening precoce dei familiari. Il riscontro della mutazione SDHB si associa a metastasi nel 40% dei casi e pertanto richiede uno stretto follow-up mediante esami ematici e radiologici.

DESCRIZIONE DEL CASO

Il paziente si presentava presso l'ambulatorio di Endocrinologia a marzo 2013, in quanto dieci mesi prima era stato sottoposto ad asportazione di una formazione della parete vescicale, riscontrata in seguito ad un episodio di ematuria e dolore addominale, con evidenza all' istologico di un paraganglioma di 7 cm, Ki67 8-10%, cromogranina +, sinaptofisina +, NSE +, proteina S100+.

In anamnesi: BPCO, reflusso gastro-esofageo, poliposi e diverticolosi del colon, adenoma della mammella. Riferiva familiarità per tumore vescicale (padre), carcinoma ovarico (madre), tumore gastrico (nonna paterna), ipertensione arteriosa, tireopatia e dislipidemia.

L'esame obiettivo era nella norma e gli esami ematici volti ad escludere la presenza di ipersecrezione ormonale (metanefrine nelle urine delle 24 ore, cromogranina A, acido vanilmandelico) risultavano negativi.

Il controllo radiologico mediante RM addome mostrava una formazione ovalare, a livello dell'asse iliaco esterno di destra in regione otturatoria di 19x15 mm, verosimile linfonodo patologico, captante alla PET-FDG (SUV 8.13), che veniva asportata con conferma istologica di lesione ripetitiva da paraganglioma.

Dopo 3 mesi la FDG PET/TC confermava persistenza di uptake a livello della regione iliaca dx (30 mm) ed aorto-cavale (9 mm). Per valutare le caratteristiche tumorali e le possibilità terapeutiche, venivano eseguite una PET al Gallio, che non documentava la presenza di recettori per la somatostatina, ed una PET mIBG, che non evidenziava alterazioni incorporanti l'analogo radiomarcato della noradrenalina.

Si decideva di eseguire un secondo intervento di asportazione del linfonodo iliaco destro.

Dopo cinque mesi dall'intervento di linfoadenectomia, a due anni di distanza dall'asportazione del paraganglioma, il controllo radiologico mostrava progressione di malattia, con comparsa di alcuni linfonodi sub-centimetrici in sede ilo-mediastinica, multiple linfoadenopatie, parzialmente conglomerate, in sede inter-aorto-cavale (la maggiore di 22x19 mm), iliaca comune destra (28x24 mm), iliaca-otturatoria destra (23x21 mm), linfonodi millimetrici in sede para-aortica sinistra ed in sede inguinale. La PET-FDG confermava la presenza di malattia ad elevato metabolismo glicidico nella sede linfonodale addomino-pelvica.

Dato il carattere aggressivo della neoplasia, veniva eseguita l'analisi molecolare dei geni SDHx, con riscontro a livello dell'esone 7 del gene SDHB della mutazione eterozigote germinale c.689>A p.RG230His, associata alla sindrome PGL4.

In considerazione della mutazione genetica diagnosticata e della rapida progressione della patologia, si decideva di iniziare la terapia specifica anti-angiogenetica con sunitinib 50 mg/die, assunto per quattro mesi consecutivi, poi sospeso per i successivi due mesi per intolleranza (diarrea, vomito, disgeusia). Al controllo radiologico eseguito mediante PET-FDG a distanza di un mese, e successivamente dopo tre mesi dall'inizio della suddetta terapia, si evidenziava parziale regressione delle tumefazioni linfonodali precedentemente note (inter-aorto-cavale, iliaca comune dx ed otturatoria omolaterale), con comparsa di nuove localizzazioni linfonodali (sede para-aortica ed iliaca esterna di destra, iliaca esterna sinistra, sotto-carenale, regione para-tracheale inferiore dx) e singola localizzazione ossea (nel soma L5). Il paziente presentava inoltre un episodio di dolore addominale importante da idroureteronefrosi destra, determinato da compressione esercitata dalle linfoadenopatie dell'asse iliaco destro. Veniva valutata la possibilità di un trattamento radioterapico stereotassico in tale sede, non possibile, per cui si riproponeva terapia con sunitinib a dosaggio ridotto, assunto per altri tre mesi, per un totale di 7 mesi di terapia. Al termine del ciclo terapeutico con sunitinib si osservava progressione della malattia, con aumento volumetrico e numerico delle tumefazioni linfonodali sovra e sottodiaframmatiche, localizzazioni secondarie polmonari, epatiche, ed incremento delle localizzazioni ossee, con conferma alla scintigrafia ossea di lesioni scheletriche di natura secondaria in sede vertebrale e costale. Ad agosto '15, a 3 anni dalla diagnosi iniziale si decideva dunque di iniziare trattamento chemioterapico con ciclofosfamide 750 mg/mq, vincristina 1.4 mg/mq, dacarbazina 600 mg/mq e terapia con acido zoledronico, con buona tolleranza da parte del paziente. Dopo il terzo ciclo chemioterapico, il controllo radiologico mostrava riduzione delle formazioni linfonodali toraco-addominali e risoluzione dell'idroureteronefrosi con quadro osseo invariato e concomitante crollo vertebrale. Venivano eseguiti pertanto altri tre trattamenti chemioterapici con evidenza all'imaging di ulteriore riduzione delle lesioni

secondarie, ma, in considerazione del numero di cicli somministrati, si decideva di interrompere il trattamento chemioterapico. Dopo cinque mesi dal termine del trattamento chemioterapico il controllo radiologico non evidenziava più le tumefazioni linfadenopatiche in sede ilo-mediastinica, confermava a livello addominale la lesione in sede iliaca/otturatoria dx, alcuni linfonodi tutti sub-centimetrici in sede inter-aorto-cavale e lombo-aortica con riduzione delle lesioni ossee. L'ulteriore controllo eseguito dopo tre mesi mostrava invece nuova progressione di malattia, con evidenza di linfadenopatie metastatiche lombo-aortiche, per cui, dopo nove mesi dall'interruzione del precedente ciclo chemioterapico, si decideva di trattare il paziente con ulteriori tre cicli CHT con mancato controllo della patologia metastatica.

CONCLUSIONI

Questo caso dimostra l'aggressività dei tumori associati alla mutazione del gene SDHB e dunque la necessità di diagnosticarli precocemente per garantire uno stretto follow-up. Il trattamento di scelta è chirurgico quando possibile, mentre nelle forme metastatiche la scelta è guidata dal fenotipo clinico, dalla mutazione genetica riscontrata e dalla tolleranza del paziente al trattamento. Nel nostro caso, solo la terapia chemioterapica sistemica, ben tollerata, ha permesso di ottenere un beneficio clinico e un rallentamento della progressione della malattia neoplastica.