

Feocromocitoma e paraganglioma

Moderatori: M. Mannelli, A. Pia

1. Real clinical practice
A. Pia
2. Studio genetico:
a chi e come?
L. Canu
3. Terapia peri-operatoria
B. Zampetti
4. Chirurgia:
come e quando?
M. Boniardi
5. Terapia delle forme maligne
M. Mannelli
6. Take home messages
A. Pia

Real Practice

ANNA PIA

SS Endocrinologia
SCDU Medicina Interna
AOU San Luigi, Orbassano (TO)

Angela, 67 anni

No fumo. Familiarità per neoplasie

- ❖ Piccolo struma plurinodare eutiroideo noto dal 2010.
 - FNAB nel 2015 su nodo prevalente: TIR2
- ❖ Gennaio 2016 quadrantectomia dx per Ca mammario (pT1 N0 M0, ER+) → radioterapia + terapia ormonale.
 - Follow-up oncologico



Angela



ITALIAN CHAPTER

Gennaio 2017: colica addominale sin, ecografia negativa. Successiva TAC addome, quindi RMN (c/o Ospedale di Montecarlo)

1.2017 TC addome con mdc: lesione surrenalica destra di circa 2 cm, disomogenea, margini netti (non segnalata densità).

4.2017 RM addome con mdc: lesione surrenalica dx di dimensioni invariate, iperintensa in T2 → non tipizzabile.



Visita 10/2017



ITALIAN CHAPTER



➤ **Esame obiettivo: di norma**

PA= 135/80 mmHg, FC = 76 min R, BMI = 22

Non segni clinici di ipercortisolismo né di iperandrogenismo. Non segni di ipertono adrenergico (solo iperidrosi post-menopausale)

➤ **Esami ormonali:**

- Test di Nugent = negativo (cortisolo 1.5 mcg/dl)
- **Normetanefrine plasmatiche** (pNMN) = 1290 pmol/L (vn < 600)
- **Metanefrine** plasmatiche (pNM) = 381 pmol/L (vn < 300)

Angela, 67 anni



ITALIAN CHAPTER

Ca mammario operato, lesione surrenalica di 2 cm, non tipizzabile alla TC. Clinica = nn

pNMN = 1290 pmol/L (vn < 600), pMN = 391 pmol/l (vn < 300)

Esami ormonali diagnostici per feo ?



SI



NO



Non so



LABORATORIO



ITALIAN CHAPTER



~~Catecolamine, VMA~~

MN/ NMN plasma o urine

(no raccomandazioni sulla superiorità di un test rispetto all'altro)

Considerare:

- **Metodo di dosaggio**
 - **Plasmatiche:** *condizioni di dosaggio (valore NMT cambia in posizione seduta o supina)*
 - **Urinarie:** *verificare raccolta diuresi e clearance creatinina*
- **Condizioni cliniche interferenti**
- **Farmaci interferenti**

LINEE GUIDA

Lenders et al JCEM 2014

e 2018

Clinical
Chemistry



AACC

Biochemical Diagnosis of Chromaffin Cell Tumors in Patients at High and Low Risk of Disease: Plasma versus Urinary Free or Deconjugated O-Methylated Catecholamine Metabolites

Eisenhofer G et al. [Clin Chem.](#) 64; 11 – 000-000 2018 (in press)

Diagnosi di FEO/PGLs: il dosaggio delle **MN frazionate urinarie libere** ha specificità maggiore di quello delle metanefrine deconiugate (usato di routine), riducendo i falsi positivi

Il dosaggio plasmatico di MN/NMN + metossitiramina (3 MT) plasmatica, metabolita della dopamina, offre una **performance diagnostica superiore al test urinario nei pazienti ad alto rischio** (se prelievo eseguito con metodo pre-analitico adeguato)

Il dosaggio urinario 3MT ha utilità limitata rispetto al dosaggio plasmatico





3

MN PLASMA o URINE ?



ITALIAN CHAPTER

	Sensibilità	specificità
MN/NMN libere plasmatiche	97.9%	94.2%
MN/NMN libere urinarie	93.4%	94.2%
MN/NMN urinarie deconiugate	92.2%	92.1%

MN/NMN plasmatiche (+ 3 MT) sono di scelta:

- Nei pazienti ad alto rischio (pazienti a rischio di recidiva o metastasi, sindromici...) + 3MT
- **Nei centri che garantiscono:**
 - Adeguato metodo analitico
 - Adeguati intervalli di riferimento
 - Aderenza alle condizioni preanalitiche (a riposo, posizione supina, overnight fast prima del prelievo)

MN/NMN urinarie:

- Test sufficiente nei pazienti a basso rischio
- Da preferire al dosaggio plasmatico nei centri che non garantiscono adeguato metodo analitico e preanalitico



018

Review Article
PHEOCHROMOCYTOMA: A GENETIC AND DIAGNOSTIC UPDATE

Endocr Pract 2018

Cut-off

Sospetto FEO/PGL:
MN/NMN > 2 - 3 volte
 il limite superiore di norma

Metabolita della dopamina

Metossitiramina (3-MT)

Rare eccezioni:

- tumori piccoli, silenti (vedi incidentalomi)
- HNPG
- PPGL associati a mutazioni genetiche (SDHB)

↑ **3-MT si può riscontrare in caso di:**

- Rari PPGL secernenti solo dopamina
- Metastasi, o tumori silenti, specie HNPG
- Tumori associati a mutazioni, specie SDHB o D

Dosaggio NMN



**Valori di NMN cambiano
in base all'età**

**Dopo surrenectomia:
valori di NMN aumentati
valori di MN ridotti**

Table 2. Age-Related Upper Cut-off Values for Plasma Metanephrines and 3-Methoxytyramine

Age, yr	Normetanephrine, nmol/L	Metanephrine, nmol/L	3-Methoxytyramine, nmol/L
5–17	0.47	0.45	0.10
18–29	0.58	0.45	0.10
30–39	0.70	0.45	0.10
40–49	0.79	0.45	0.10
50–59	0.87	0.45	0.10
>60	1.05	0.45	0.10

**Posizione
seduta
o supina ?**

Table 7. Major Medications That May Cause Falsely Elevated Test Results for Plasma and Urinary Metanephrines

	Plasma		Urine	
	NMN	MN	NMN	MN
Acetaminophen ^a	++	-	++	-
Labetalol ^a	-	-	++	++
Sotalol ^a	-	-	++	++
α -Methyldopa ^a	++	-	++	-
Tricyclic antidepressants ^b	++	-	++	-
Bupirone ^a	-	++	-	++
Phenoxymethamine ^b	++	-	++	-
MAO-inhibitors ^b	++	++	++	++
Sympathomimetics ^b	+	+	+	+
Cocaine ^b	++	+	++	+
Sulphasalazine ^a	++	-	++	-
Levodopa ^c	+	+	++	+

Abbreviations: MAO, monoamine oxidase; MN, metanephrine; NMN, normetanephrine; ++, clear increase; +, mild increase; -, no increase.

Farmaci interferenti



Anti-ipertensivi:

B-bloccanti: NMN/NM **urinarie**

α -metildopa (Aldomet) e α -bloccanti (fenossibenzamina): **NMN plasma e urinarie**

Anti-depressivi: triciclici e anti-MAO

Anti-parkinson: levodopa

Simpatico-mimetici (vedi spray nasali)

NB: No interferenze da parte della dieta su dosaggio p-MN, fatto al mattino a digiuno



Diagnosi biochimica



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

↑↑ **entrambe NMT e MN**

↑↑↑ **isolato di NMN o MN** oltre 3 volte il limite superiore di riferimento (UNL)

Rari i falsi +



Diagnosi biochimica «dubbia»

In caso di risultati dubbi (sempre dopo aver escluso farmaci o fattori interferenti):

- **Ripetere esame plasmatico** in condizioni ottimali, posizione supina per 20 minuti
- **Misurare MN/NMN urinarie + CrA** (vedi falsi +: IRC, PPI, gastrite atrofica, ...) + 3MT
- Test alla clonidina (considerare rischio ipotensione e bradicardia)



Imaging

Angela, 67 anni



ITALIAN CHAPTER

Ca mammario operato, lesione surrenalica di 2 cm, non tipizzabile alla TC. \uparrow pNMN x 2 vn, \uparrow MN x 1.3 vn

Feo ? Mts ? adenoma surrenalico «atipico» ?

IMAGING: quale ?



Scintigrafia MIBG



FDG - PET



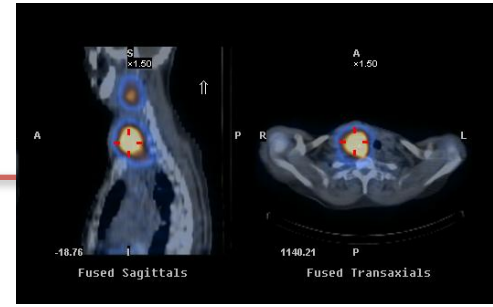
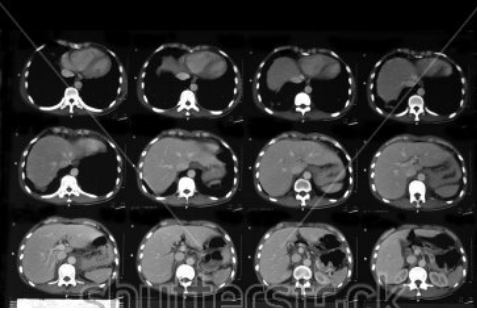
TAC con studio in fase contrastografica



Sorveglianza nel tempo



Imaging



- ❖ TAC
- ❖ RMN

DIAGNOSI BIOCHIMICA DI FEO

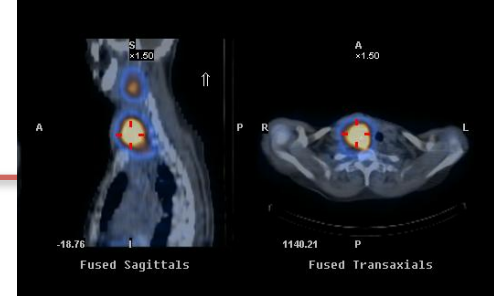
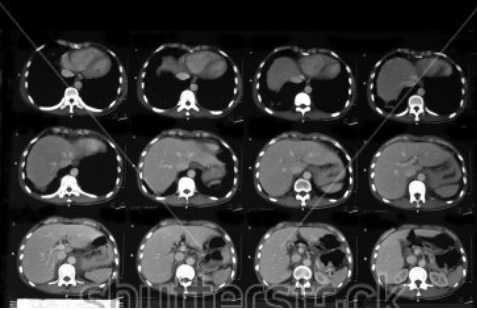
- ❑ ^{123}I - MIBG:
Metaiodobenzilguanidina
- ❑ ^{18}F -FDA:
Fluorodopamina
- ❑ ^{18}F -FDOPA:
Fluorodiidrossifenilalanina

METODICHE DI
IMMAGINE
ANATOMICA

METODICHE DI
IMMAGINE
FUNZIONALE
(traccianti specifici)

IMAGING

IMAGING ANATOMICO



TAC addome e pelvi: generalmente 1° esame

Sensibilità elevata (88-100%), minor specificità. Lesioni con HU > 10 (87-100% casi)

RMN con mdc: superiore alla TC per PPGL extrasurrenali, specie HNPG, metastatici

Indicata: pazienti con allergia mdc, in gravidanza, per limitare esposizione a radiazioni ionizzanti

**IMAGING
FUNZIONALE**
Quando ?

- ❖ TAC e RM surrene negative (per dimensioni, sede, clips chirurgiche ...)
- ❖ Feo surrenalico con aumentato rischio di malignità
- ❖ Sospetto PGL con localizzazioni multiple
- ❖ Sospetto forme familiari (sindrome Feo/PGL)

18 F-FDG-PET



Localizzazione Feo



Imaging morfologico (TC/RMN)

Imaging funzionale

SPECIFICO: marcatori del metabolismo delle catecolamine

NON SPECIFICO: marcatori recettori NET; studio metabolismo del glucosio

Scintigrafia / SPECT / SPECT-TC

Scintigrafia / SPECT / SPECT-TC

→ **¹³¹I / ¹²³I- MIBG**

→ ~~**¹¹¹In-Pentetreotide (Octreoscan)**
¹¹¹In-DOTA-TOC
¹¹¹In-DOTA-NOC, DOTA-TATE
¹⁷⁷Lu o ⁹⁰Y DOTA-TOC...~~

PET / PET-TC

PET / PET-TC

→ **¹⁸F-DA (dopamina)**
¹⁸F-DOPA (diidrossifenilalanina)
¹¹C-HED (idrossiefedrina)
¹¹C-E (epinefrina)

→ **⁶⁸Ga - DOTA-TOC**
⁶⁸Ga - DOTA-NOC...

→ **¹⁸F-FDG**



123/131I-MIBG: SOURCES OF ERROR



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Piccole lesioni, al di sotto del potere risolutivo della scintigrafia
- Lesioni tumorali che non captano MIBG (necrosi..., interferenze farmacologiche)
- Non corretta preparazione dei pazienti (es: vescica non svuotata nella valutazione pelvica)
- **Iperattività del SN simpatico (soprattutto nei giovani)**
- **Aumento della fisiologica captazione** (iperplasia surrenalica dopo surrenectomia controlaterale)
- Aumentata fisiologica captazione in alcuni distretti (principalmente del tratto intestinale ed urinario)

E.Bombardieri et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003

Scintigrafia MIBG (123 no 131 I) + sensibile se SPECT: No per confermare diagnosi, né per dare indicazione all'intervento !!!

Ruolo nell'individuare MTS che possono essere trattate con ¹³¹I-MIBG

Performance of ^{68}Ga -DOTA-Conjugated Somatostatin Receptor Targeting Peptide PET in Detection of Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Conclusioni: ^{68}Ga -DOTA-SST PET presenta performance superiore (rispetto F-DOPA e FDG PET, ^{123}I MIBG ^{123}I) per l'individuazione di lesioni in pazienti con PPGLS, ad eccezione di casi con sindrome Policitemia/PGL. Questo supporta la ^{68}Ga -DOTA-PET come esame di prima scelta **nella prima stadiazione o nella ristadiatione di pazienti con PPGL e genetica non nota.**

Hans et al. J Nucl Med 2018

- Ruolo emergente della ^{68}Ga -DOTA-PET
- Meno sensibile in pazienti con policitemia o con sindrome PGL/FEO nota (MEN2- NF, MAX) dove è meglio F-DOPA

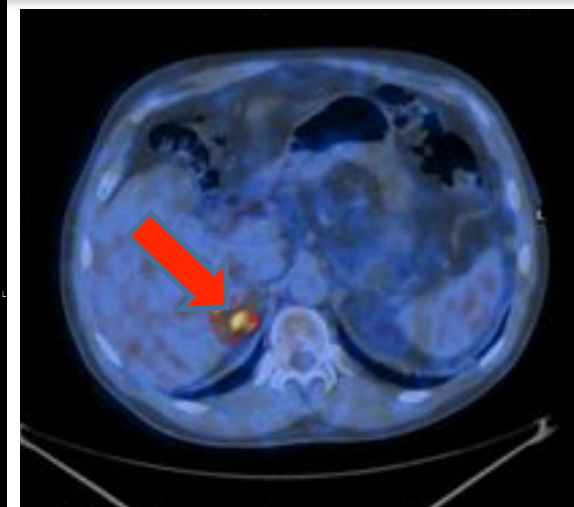
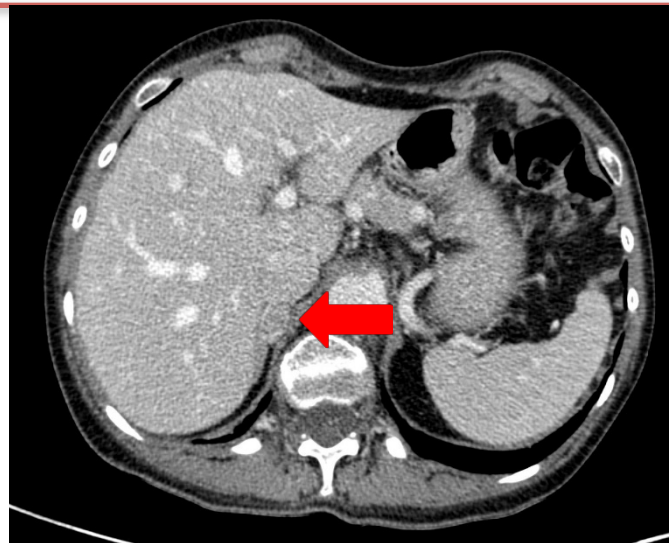
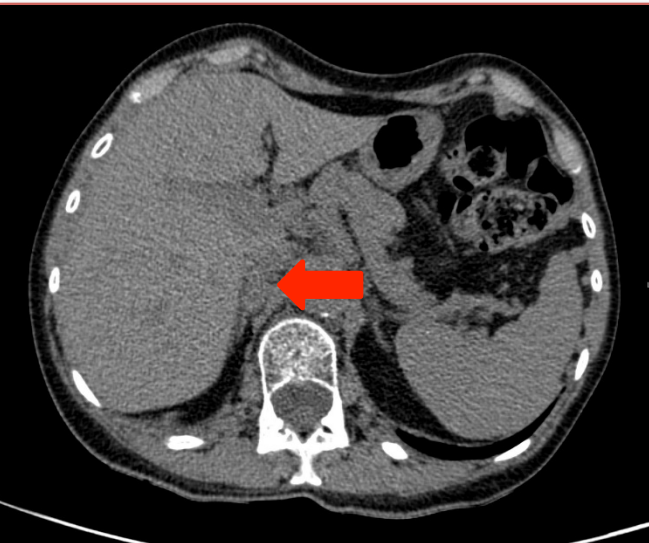


Angela, 10/2017



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



TAC mirata ai surreni, basale e con mdc
Stabile la lesione surrenalica destra rispetto ad esame di 1/2017
In condizioni basali valori di densità prossimi a 40 HU. Dopo MdC
valori di densità significativamente inferiori a 120 HU.
Poco probabile l'ipotesi di lesione a rapida evolutività

FDG-PET



Captazione esclusiva
a livello del surrene dx

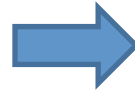
Angela



ITALIAN CHAPTER



Lesione surrene dx non tipizzabile alla TC
Captazione alla FDG-PET
Sospetto FEO paucisintomatico, non escludibile Mts



Indicato INTERVENTO



Roma, 8-11 novembre 2018

TERAPIA PERI-OPERATORIA



ITALIAN CHAPTER



Quale terapia in preparazione all'intervento?
e nel peri-operatorio?

Angela

Normotensione, sospetto FEO



SI terapia (doxazosina a basso dosaggio)



NO terapia, perchè paziente asintomatica





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



FEO/PGL

Management perioperatorio

Benedetta Zampetti
ASST Ospedale Niguarda Ca' Granda-Milano



Roma, 8-11 novembre 2018

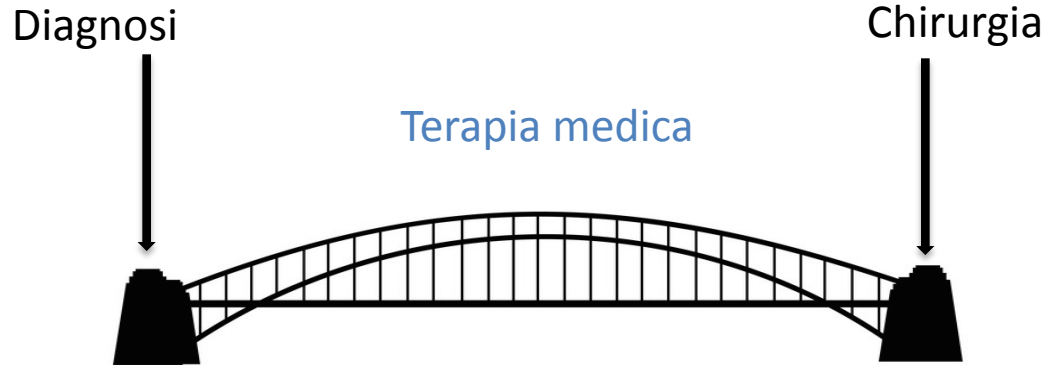
La terapia peri-operatoria: cosa



ITALIAN CHAPTER



La terapia chirurgica è il GOLD STANDARD





Roma, 8-11 novembre 2018

La terapia peri-operatoria



ITALIAN CHAPTER



La terapia medica:

- 1) in preparazione alla chirurgia
- 2) per il controllo delle crisi ipertensive
- 3) in caso di complicanze intra e post-operatorie
- 4) nei casi inoperabili



Roma, 8-11 novembre 2018

La terapia peri-operatoria: perchè



ITALIAN CHAPTER



- Riduce la pressione arteriosa e previene l'instabilità pressoria pre e peri-operatoria

- Riespande il volume plasmatico



La terapia peri-operatoria: in chi



4.1 We recommend that all patients with a hormonally functional PPGL should undergo preoperative blockade to prevent perioperative cardiovascular complications. (1/⊕⊕○○)

- PZ IPERTESI, SINTOMATICI →
 - ridurre la p.a. ed i sintomi
 - preparare il pz alla chirurgia
- PZ NORMOTESI, ASINTOMATICI →
 - previene l'instabilità pressoria peri-operatoria
 - previene le complicanze post-operatorie

Lenders et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline J Clin Endocrinol Metab, June 2014, 99(6):1915–1942

Wolf K.lk., Why take the risk? we only live once – the dangers associated with neglecting a preoperative alpha adrenoceptor blockade in pheochromocytoma patients ,End.Pract. DOI:10.4158/EP-2018-0455



Roma, 8-11 novembre 2018

Randomized trial comparing phenoxybenzamine and doxazosine for preoperative treatment of patients with a pheochromocytoma (PRESCRIPT)



ITALIAN CHAPTER



- Trial randomizzato controllato per comparare l'efficacia della tp preoperatoria con fenossibenzamina vs doxazosina nel controllare l'instabilità peri-operatoria nei pz candidati alla chirurgia
- Endpoint primario: % del tempo fuori dal target PA (PAD < 60 mmHg, PAD > 160 mmHg)



Roma, 8-11 novembre 2018

Randomized trial comparing phenoxybenzamine and doxazosine for preoperative treatment of patients with a pheochromocytoma (PRESCRIPT)



ITALIAN CHAPTER



- 134 pz > 18 anni, 52%F, 54 ± 15 yrs
- DOX in 68 pz, PXB in 66 pz
- Beta blocco in pre-op se tachicardia in 66% gruppo DOX vs 89% gruppo PXB (tachicardia riflessa)
- Gruppo DOX > necessità di agenti vasodilatanti nel peri-op vs PXB
- PA intra-op fuori dal target: 12% in DOX, 11% in PXB → Efficacia comparabile fra DOX e PXB nel controllare la stabilità emodinamica intra-op



Roma, 8-11 novembre 2018

La terapia peri-operatoria: cosa



ITALIAN CHAPTER



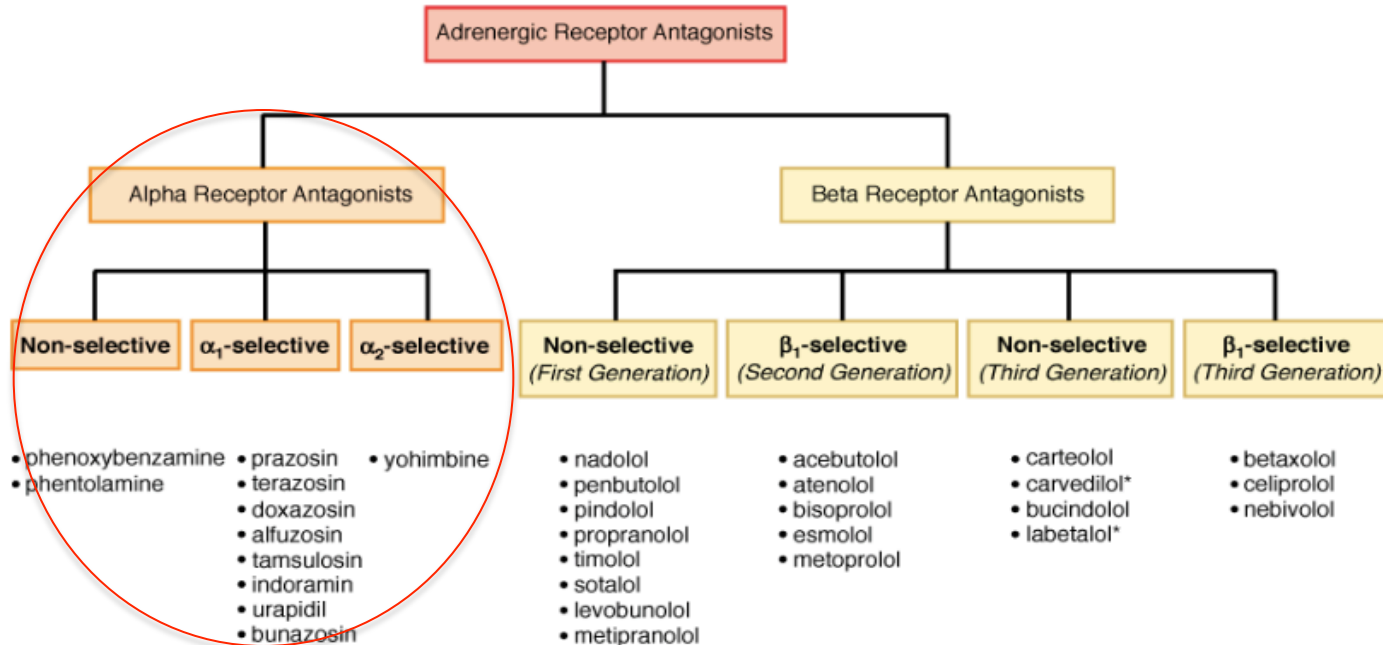
4.1 We recommend that all patients with a hormonally functional PPGL should undergo preoperative blockade to prevent perioperative cardiovascular complications. (1/⊕⊕○○) We suggest α-adrenergic receptor blockers as the first choice. (2|⊕⊕○○)



La terapia peri-operatoria: cosa



• PRIMA SCELTA: ALFA LITICI



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



Roma, 8-11 novembre 2018

La terapia peri-operatoria: cosa



ITALIAN CHAPTER



- Gli α -antagonisti inibiscono l'azione vasocostrittrice delle CA per mezzo degli α recettori \rightarrow vasodilatazione
- In preparazione all'intervento: per os
- Per il trattamento delle crisi ipertensive: ev



Roma, 8-11 novembre 2018

La terapia peri-operatoria: cosa



ITALIAN CHAPTER



BLOCCANTI SELETTIVI (es doxazosina) RECETTORI ALFA 1 VS
NON SELETTIVI (fenossibenzamina)→

- PAD pre-operatoria più bassa
- FC intraoperatoria più bassa
- Miglior outcome emodinamico nel post operatorio
- Minori effetti avversi: minor incidenza di tachicardia reattiva ed ipotensione post operatoria

Prys-Roberts C, Farndon JR. Efficacy and safety of doxazosin for perioperative management of patients with pheochromocytoma. *World J Surg.* 2002;26:1037–1042.

Hoffman BB. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and ad- renergic receptor antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. *Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Philadelphia; McGraw-Hill; 2001:215–268.



Roma, 8-11 novembre 2018

La terapia peri-operatoria: cosa



ITALIAN CHAPTER

Doxazosina

- Inibitore selettivo alfa1, competitivo
- Cp da 2 o 4 mg; in commercio in Italia
- Emivita: 22 h
- Dose: 8-32 mg/die in 3-6 somministrazioni
- Effetti collaterali: ipotensione ortostatica



Roma, 8-11 novembre 2018

La terapia peri-operatoria: cosa



ITALIAN CHAPTER



Fenossibenzamina

- Inibitore non competitivo, irreversibile, aspecifico alfa1/alfa2
- Cp 10 mg; non in commercio in Italia
- Emivita 24 h
- Dose: 40–120 mg/die in 2-3 somministrazioni
- Effetti collaterali: ipotensione ortostatica, tachicardia, congestione nasale, aneiaculazione



Interferenza alfa-litici con MIBG



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Table 1. Drugs known to interfere or suspected of interfering with MIBG (modified from EANM procedure guidelines 2010)⁴

Mechanism of interactions	Drug category	Active substance	Time of withdrawal	
Uptake-one inhibition	Alkaloid	cocaine	24 hrs	
	Tricyclic antidepressants	amitriptyline, amoxapine, clomipramine, desulepin, doxepin, imipramine, lofepramine, nortriptyline, trimipramine	24-48 hrs	
		Tricyclic-related antidepressants	maprotiline, mianserin, trazodone, venlafaxine, mirtazepine, reboxetine	
	Antipsychotics	chlorpromazine, heniperidol, flupentixol, fluphenazine, haloperidol, levomepromazine, pericyazine, perphenazine, pimozide, pipotiazine, prochlorperazine, promazine, sulphiride, thioridazine, trifluoperazine, zuclopenthixol, amisulpride, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, sertindole, zotepine, promethazine	48 hrs or 1 month for depot	
		CNS stimulants	atomoxetine	5 days
	Vasoconstrictor sympathomimetics	ephedrine	24 hrs	
		Opioid analgesic	tramadol	24 hrs
	Depletion of content from neurosecretory vesicles	Inotropic sympathomimetics	dobutamine, dopamine, dopexamine	24 hrs
		Vasoconstrictor sympathomimetics	metaraminol, norepinephrine, phenylephrine	24 hrs
		b2 stimulants (sympathomimetics)	salbutamol, terbutaline, eformoterol, bambuterol, fenoterol, salmeterol	24 hrs
Other adrenoceptor stimulants			orciprenaline	24 hrs
Systemic and local nasal decongestants, compound cough and cold preparation		pseudoephedrine, phenylephrine, xylometazoline, oxymetazoline	24-48 hrs	
CNS stimulants		amphetamines, e.g. dexamfetamine	48 hrs	
Sympathomimetics for glaucoma		brimonidine, dipivefrin	48 hrs	
Mixed (uptake-one inhibition; depletion of content from neurosecretory vesicles)	α-β blockers	labetalol	10 days	
	antiarrhythmics for ventricular arrhythmias	amiodarone	not practical to withdraw	
Mixed (inhibition of active vesicular transport; depletion of content from neurosecretory vesicles)	Adrenergic neuron blockers	bretylum, guanethidine, reserpine	48 hrs	
Mixed (calcium-mediated; other, possible, unknown mechanisms)	Calcium channel blockers	amlodipine, diltiazem, felodipine, isradipine, lacidipine, lercanidipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine, verapamil	24-48 hrs	
Other, possible, unknown mechanisms	α-blocker	phenoxybenzamine (I.V. doses only)	15 days	
	CNS stimulants	methylphenidate, modafinil, caffeine	24-72 hrs	

Rischio di falsi negativi (ridotto uptake)



Roma, 8-11 novembre 2018

Interferenza alfa-litici con MIBG



ITALIAN CHAPTER



Care must be taken to ensure that such drugs are discontinued (if possible) for an adequate time prior to imaging. Patients with metabolically active catecholamine-secreting tumours (i.e. pheochromocytoma, paraganglioma) often receive alpha- or beta-blocking treatment. Therefore, drug interruption should be decided in consultation with the referring physician, who is able to evaluate the patient's condition and may postpone the study, or request that it be performed without changing the medication, although this could impair diagnostic accuracy [14, 17, 18].



Roma, 8-11 novembre 2018

La terapia peri-operatoria: cosa



ITALIAN CHAPTER



Calcio-antagonisti

- Terapia add-on per ottimizzare il controllo PA dopo alfa litici
- In caso di intolleranza ad alfa litici
- In caso di moderata ipertensione

Brunaud L, Boutami M, Nguyen-Thi PL, et al. Both preoperative alpha and calcium channel blockade impact intraoperative hemodynamic stability similarly in the management of pheochromocytoma. Surgery. 2014; 156:1410–1417. [PubMed: 25456922];

Lebuffe G, Dosseh ED, Tek G, et al. The effect of calcium channel blockers on outcome following the surgical treatment of phaeochromocytomas and paragangliomas. Anaesthesia. 2005; 60:439– 444.



Roma, 8-11 novembre 2018

La terapia peri-operatoria: cosa



ITALIAN CHAPTER



Beta-bloccanti

- in caso di tachicardia
- solo DOPO aver iniziato alfa bloccanti dato il rischio in monoterapia di crisi ipertensive → mancato blocco dei recettori alfa, le catecolamine non possono agire sui recettori beta dilatanti e agiscono sugli alfa
- Non selettivi (es. propranololo) o β_1 -selettivi (es. atenololo e metoprololo)
- Evitare labetalolo come prima tp: più potente beta che alfa antagonista (1:5) → ipertensione paradossa, crisi ipertensiva

Briggs RS, Birtwell AJ, Pohl JE. Hypertensive response to labetalol in pheochromocytoma. Lancet. 1978;1:1045–1046..

Libal L, Jovanovic A, Agarwal SC, et al. Pheochromocytomas presenting as acute crises after beta blockade therapy. Clinical Endocrinology. 2006; 65:186–190. [PubMed: 16886958]



Roma, 8-11 novembre 2018

La terapia peri-operatoria: cosa



ITALIAN CHAPTER

α -metil-paratirosina

- inibisce la sintesi di catecolamine impedendo la conversione di tirosina in DOPA (inibisce tirosina-idrossilasi)
- Effetti collaterali frequenti
- In combinazione con alfa litici per un breve periodo:
 - nel periodo pre-operatorio per stabilizzare la PA
 - nel periodo intra-operatorio per ridurre la deplezione di volume
 - nelle forme inoperabili con ipertensione di difficile controllo

Perry RR, Keiser HR, Norton JA, et al. Surgical management of pheochromocytoma with the use of metyrosine. Ann Surg. 1990; 212:621–628

Steinsapir J, Carr AA, Prisant LM, et al. Metyrosine and pheochromocytoma. Archives of Internal Medicine. 1997; 157:901–906. [PubMed: 9129550]



Roma, 8-11 novembre 2018

La terapia peri-operatoria: quando



ITALIAN CHAPTER

Recommendation

4.2 We recommend preoperative medical treatment for 7 to 14 days to allow adequate time to normalize blood pressure and heart rate.

- La terapia medica deve essere iniziata subito alla diagnosi di FEO
- Iniziare la terapia almeno 7-14 giorni prima dell'intervento → normalizzazione PA e FC



Roma, 8-11 novembre 2018

La terapia peri-operatoria: quanto



ITALIAN CHAPTER



- Iniziare con dose minima efficace, poi aumentare gradualmente la dose fino al controllo PA
- TARGET PA: 130/80 mmHg
FC: 60 –70 bpm clino → 70-80 bpm orto



Non solo terapia medica..



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Recommendation

4.2 We recommend preoperative medical treatment for 7 to 14 days to allow adequate time to normalize blood pressure and heart rate. Treatment should also include a high-sodium diet and fluid intake to reverse catecholamine-induced blood volume contraction preoperatively to prevent severe hypotension after tumor removal.

(1|⊕⊕○○)

Idratazione per os e dieta ricca in sodio, da iniziare qualche giorno dopo l'inizio della terapia farmacologica→

- riespande il volume circolante (contrazione volemia da catecolamine);
- previene l'ipotensione ortostatica nel pre-operatorio;
- previene l'ipotensione dopo la rimozione del tumore.



Roma, 8-11 novembre 2018

Management peri-operatorio: la realtà



ITALIAN CHAPTER



Il management pre-operatorio è adeguato?

- 70% dei pz adeguatamente trattati → 93.1% alfa litici
- 30% dei pz non adeguatamente trattati → 50% senza terapia, 50% con tp inadeguata

Fattori predittivi della prescrizione di una adeguata terapia farmacologica:

- inquadrati da endocrinologi
- con ipertensione sintomatica
- metastasi



Roma, 8-11 novembre 2018

Management post-operatorio



ITALIAN CHAPTER

4.3 We recommend monitoring blood pressure, heart rate, and blood glucose levels with adjustment of associated therapies in the immediate postoperative period.

(1|⊕⊕○○)

Monitoraggio per almeno 24-48 h di PA, FC, glicemia



Roma, 8-11 novembre 2018

Management post-operatorio



ITALIAN CHAPTER



- Ipertensione → anti ipertensivi ev
- Ipotensione → fluidi ev, vasopressori (AVP, steroidi, ...)
- Ipoglicemia → glucosio ev
- Aritmie → beta-bloccanti, magnesio solfato e lidocaina

Insufficienza surrenalica → surrenectomia bilaterale,
surrenectomia bilaterale cortical-sparing, surrenectomia
unilaterale in caso di un solo surrene



Roma, 8-11 novembre 2018

Crisi ipertensive e complicanze



ITALIAN CHAPTER



Crisi ipertensiva → scompenso cardiaco, shock, MOF

- Cardiovascolare: ipertensione severa, scompenso cardiaco, IMA, aritmia, miocardite e shock cardiogeno
- Polmonare: edema polmonare acuto, ARDS
- Neurologico: ictus, emorragia cerebrale, encefalopatia, crisi epilettiche
- Gastrointestinale: ileo, infarto intestinale, insuff epatica
- Nefrologico: IRA
- Metabolico: chetoacidosi diabetica



Roma, 8-11 novembre 2018

Crisi ipertensive e gestione intra-operatoria



ITALIAN CHAPTER



- Fentolamina, fenossibenzamina (alfa-bloccante)
- Nifedipina (gtt), nicardipina (Ca-antagonista)
- **Urapidil** (alfa1-antagonista)
- Nitrati (es **nitroprussiato**)
- Idralazina



Crisi ipertensive e gestione intraoperatoria



Tabella 2 Farmaci ad uso endovenoso comunemente usati nella terapia delle crisi ipertensive e aritmiche del paziente con feocromocitoma/paraganglioma

FARMACO	AZIONE	DOSE (ev)
Fentolamina	Alfa-bloccante non selettivo	Boli 2.5- 5 mg ev(1mg/min); infusione: 10-40 mg/h
Urapidil	Alfa-bloccante selettivo (alfa-1)	Boli 25 mg ev infusione: 50-100 mcg/kg/min
Nitroprussiato di sodio	Vasodilatatore	Infusione: 0.5- 5 mcg/kg/min
Magnesio solfato	Elettrolita; azione antiaritmica e vasodilatante	Bolo 2-4 g ev; infusione 1-2 g/h
Esmololo (in caso di aritmia)	Betabloccante Cardio-selettivo	Dose d'attacco: 500 mcg/kg ev in 1 minuto, poi 50 mcg/kg min per 4 minuti. Infusione: 50-200 mcg/kg/min
Labetalolo :	Alfa e betabloccante	
Nitroglicerina:	Vasodilatatore	



Roma, 8-11 novembre 2018

Crisi ipertensive: i farmaci scatenanti



ITALIAN CHAPTER



- **Antidopaminergici** → anti-emetici, anti-psicotici (metoclopramide, sulpiride, amisulpiride, ...)
- **Beta-bloccanti**: propranololo, sotalolo, timololo, labetalolo
- **Simpatico-mimetici**: efedrina, pseudoefedrina, fentermina
- **Oppiacei**: tramadolo, morfina
- **Anti-depressivi triciclici**: amitriptilina, imipramina
- **SSRI**: fluoxetina, paroxetina
- **Inibitori monoamino-ossidasi**: fenelzina, moclobemide
- **Corticosteroidi**: desametasone, prednisone, idrocortisone, betametasone
- **Peptidi**: ACTH, glucagone
- **Bloccanti neuromuscolari**: succinilcolina, tubocurarina



Roma, 8-11 novembre 2018

CHIRURGIA: come e quando?



ITALIAN CHAPTER

Angela



Lesione surrenalica dx di 2 cm.
Sospetto Feo, non escludibile mts da ca mammario

Quale approccio chirurgico ?





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



FEOCRMOCITOMA e PARAGANGLIOMA chirurgia: come e quando?

Marco Boniardi

SS Chirurgia Endocrina

SC Chirurgia Oncologica e Mininvasiva

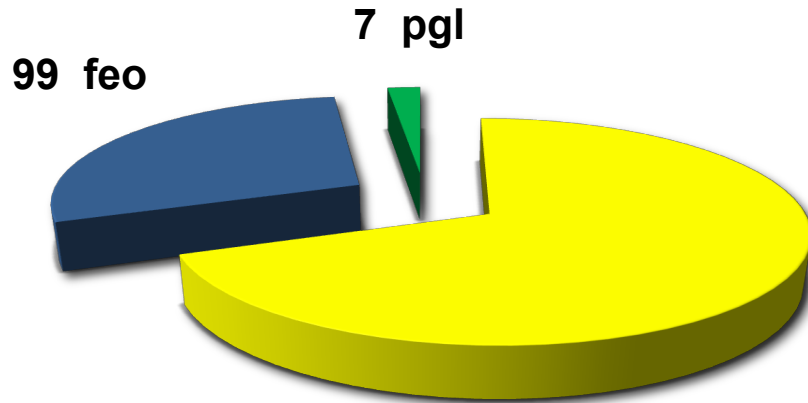
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda - Milano



CHIRURGIA: quando?



CHIRURGIA cardine del trattamento dei feocromocitomi e dei paragangliomi simpatici per il completo e definitivo controllo della sintomatologia correlata all' eccesso di catecolamine liberate dal tumore





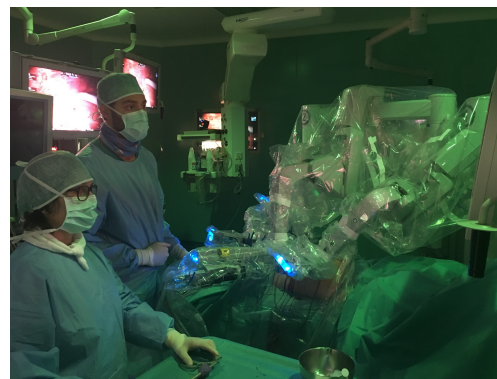
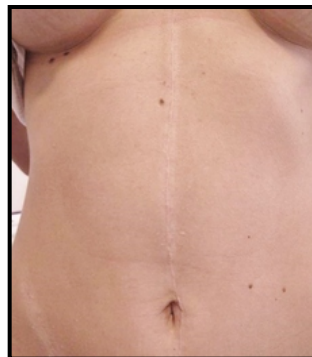
CHIRURGIA TRADIZIONALE "OPEN"

o

CHIRURGIA MININVASIVA

scelta condizionata

- dalla sede
- dalle dimensioni del tumore
- dalla presenza di lesioni multifocali
- o di metastasi linfonodali





CHIRURGIA del FEOCROMOCITOMA: come?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



**a 25 anni dalla sua prima
descrizione ad opera
di Michel Gagner
la surrenalectomia
endoscopica
è oggi riconosciuta come il
gold standard
del trattamento chirurgico
del feocromocitoma**

SPECIAL FEATURE

Clinical Practice Guideline

Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Jacques W. M. Lenders, Quan-Yang Duh, Graeme Eisenhofer,
Anne-Paule Gimenez-Roqueplo, Stefan K. G. Grebe, Mohammad Hassan Murad,
Mitsuhide Naruse, Karel Pacak, and William F. Young, Jr

Radboud University Medical Center (J.W.M.L.), 6500 HB Nijmegen, The Netherlands; VA Medical Center and University of California, San Francisco (Q.-Y.D.), San Francisco, California 94121; University Hospital Dresden (G.E.), 01307 Dresden, Germany; Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Service de Génétique, (A.-P.G.-R.), F-75015 Paris, France; Université Paris Descartes (A.-P.G.-R.), F-75006 Paris, France; Mayo Clinic (S.K.G.G., M.H.M.), Rochester, Minnesota 55905; National Hospital Organisation Kyoto Medical Center (M.N.), Kyoto 612-8555; Japan; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health & Human Development (K.P.), Bethesda, Maryland 20892; and Mayo Clinic (W.F.Y.), Rochester, Minnesota 55905



Roma, 8-11 novembre 2018

CHIRURGIA del FEOCROMOCITOMA: come?



ITALIAN CHAPTER



I risultati dell'approccio endoscopico hanno dimostrato rispetto alla chirurgia tradizionale

- riduzione del dolore post-operatorio,
- riduzione delle perdite ematiche
- riduzione delle complicanze di ferita (infezioni, laparoceli)
- riduzione della degenza ospedaliera
- miglior risultato estetico
- più rapido ritorno all'attività lavorativa





CHIRURGIA del FEOCROMOCITOMA: come?

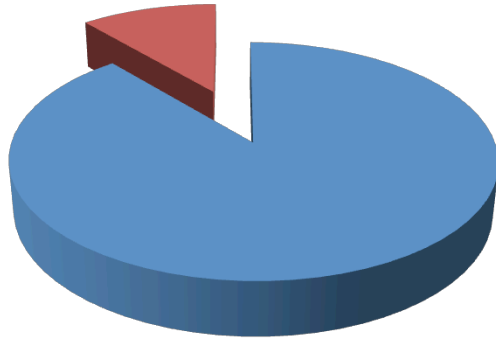


ITALIAN CHAPTER

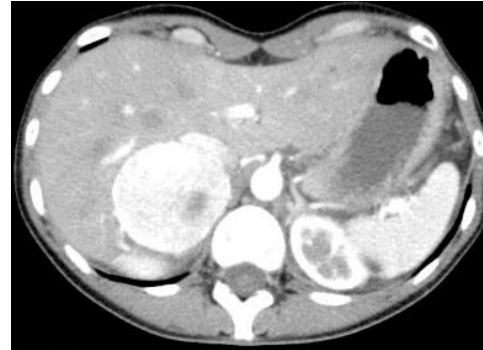
Roma, 8-11 novembre 2018

CHIRURGIA TRADIZIONALE LAPAROTOMICA

11
laparotomici



88
mininvasivi



feocromocitoma
destro 10 cm



feocromocitoma
sinistro 6 cm



CHIRURGIA del FEOCROMOCITOMA: come?



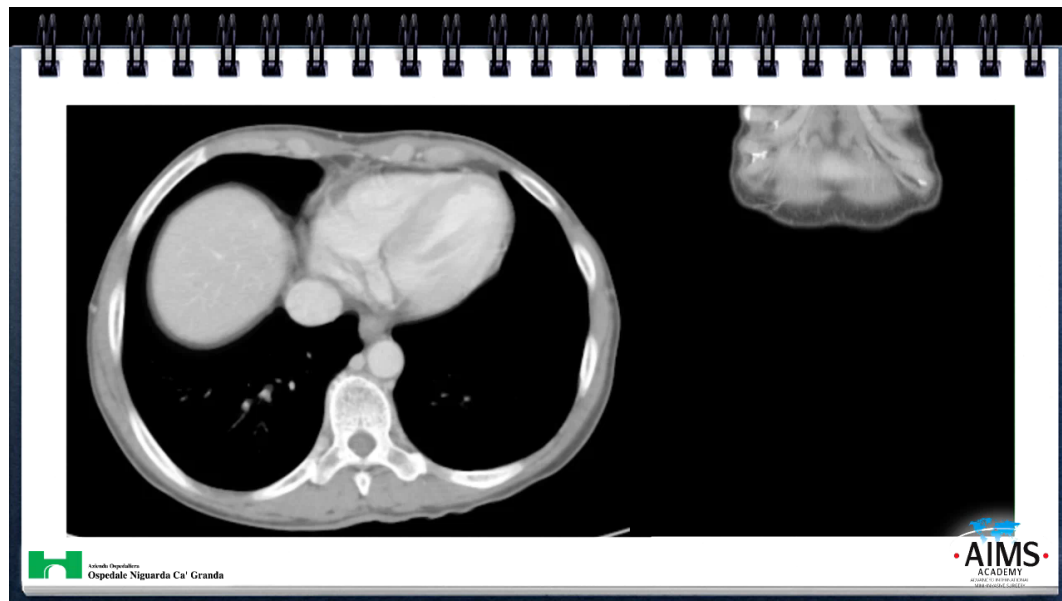
ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

CHIRURGIA TRADIZIONALE LAPAROTOMICA

INDICAZIONI

- dimensioni > 7 cm
- sospetto di malignità
- esiti aderenziali di chirurgia maggiore e dimensioni non favorevoli per la via posteriore





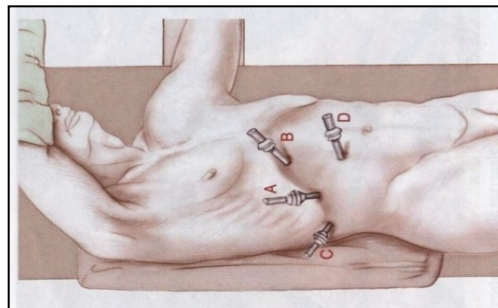
Roma, 8-11 novembre 2018

CHIRURGIA del FEOCROMOCITOMA: come?

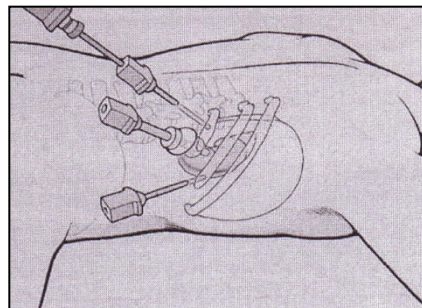


ITALIAN CHAPTER

**surrenalectomia
mininvasiva
endoscopica**



approccio TRANSPERITONEALE



(da Walz)

approccio RETROPERITONEALE



Roma, 8-11 novembre 2018

CHIRURGIA del FEOCROMOCITOMA: come?

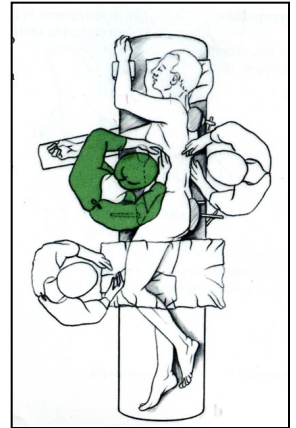
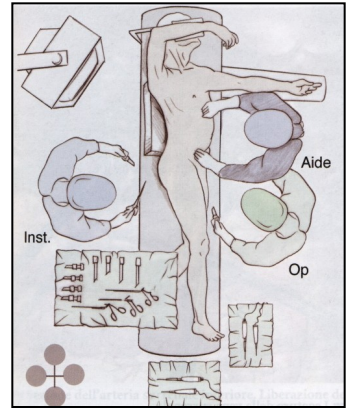


ITALIAN CHAPTER

APPROCCIO TRANSPERITONEALE

È l'approccio più popolare tra i chirurghi generali

- per una maggiore familiarità con la chirurgia laparoscopica intra-addominale
- per la presenza di maggiori punti di repere anatomici
- camera di lavoro più ampia





CHIRURGIA del FEOCROMOCITOMA: come?

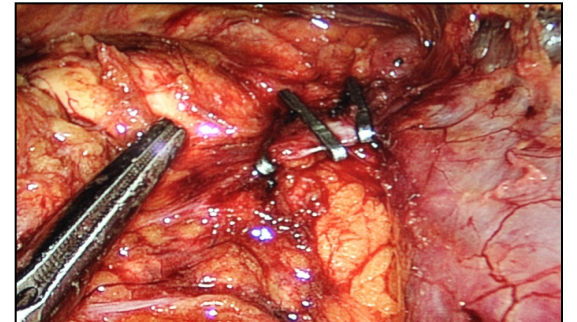
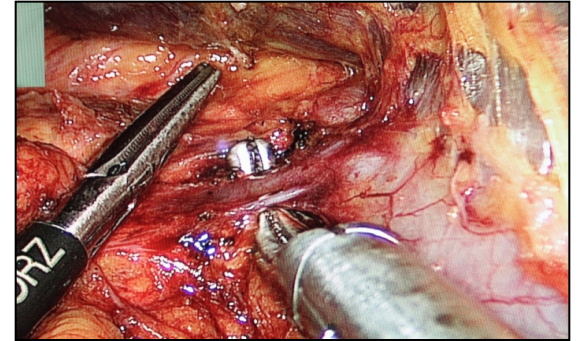


ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

APPROCCIO TRANSPERITONEALE vantaggi

- consente l'esplorazione di tutta la cavità addominale
- ottima visione dei surreni e delle strutture circostanti
- accesso diretto e immediato alle strutture vascolari (vena surrenalica media)
- consente di associare altre procedure addominali (colecistectomia)





Roma, 8-11 novembre 2018

CHIRURGIA del FEOCROMOCITOMA: come?



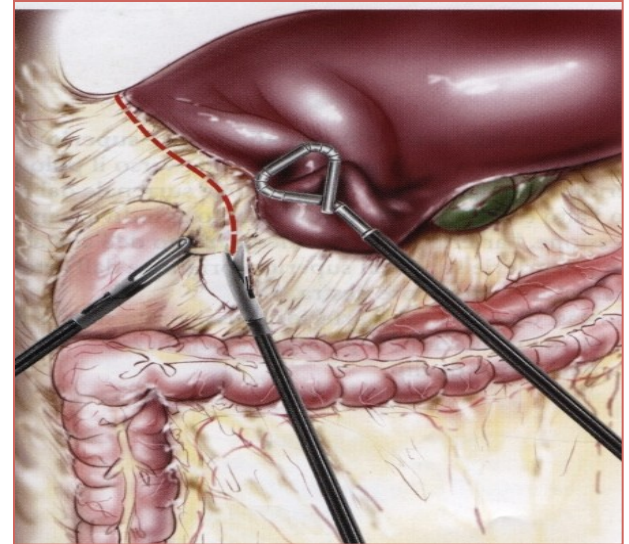
ITALIAN CHAPTER

APPROCCIO TRANSPERITONEALE svantaggi

L'accesso al surrene **NON** è diretto
richiede



a **DESTRA** la mobilizzazione del lobo
destro del fegato con sezione del
legamento triangolare





Roma, 8-11 novembre 2018

CHIRURGIA del FEOCROMOCITOMA: come?



ITALIAN CHAPTER

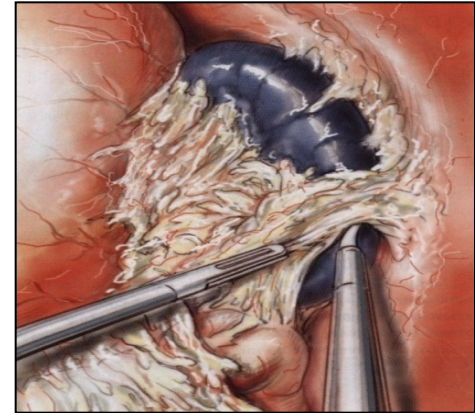


APPROCCIO TRANSPERITONEALE svantaggi

L'accesso al surrene **NON** è diretto
richiede



a **SINISTRA** la mobilizzazione
del complesso spleno-pancreatico
e della flessura sinistra del colon





Roma, 8-11 novembre 2018

CHIRURGIA del FEOCROMOCITOMA: come?



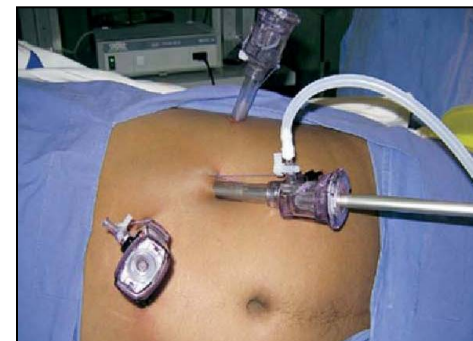
ITALIAN CHAPTER



APPROCCIO TRANSPERITONEALE svantaggi

**Nella surrenalectomia BILATERALE
è necessario riposizionare il paziente**

**In pazienti con precedenti di chirurgia
maggiore nei quadranti superiori
dell'addome la presenza di ADERENZE
può rendere difficoltoso l'accesso
alla loggia surrenalica**



**sinistra
3 trocar**



**destra
4 trocar**



Roma, 8-11 novembre 2018

CHIRURGIA del FEOCROMOCITOMA: come?



ITALIAN CHAPTER

APPROCCIO RETROPERITONEALE

Tecnica proposta da MARCAN (1995), che ha utilizzato un pallone gonfiabile per creare la camera di lavoro

Perfezionata da M.K. WALZ che ha utilizzato pressioni di insufflazione di CO2 più elevate (20 mmHg) per mantenere un adeguato spazio operatorio senza interferire sulla stabilità emodinamica

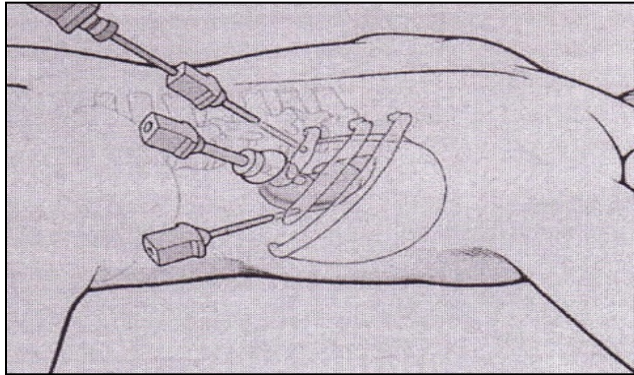


M.K. WALZ



APPROCCIO RETROPERITONEALE vantaggi

Accesso DIRETTO alla loggia surrenalica



(da Walz)





APPROCCIO RETROPERITONEALE vantaggi

- approccio ideale
in soggetti con sindrome aderenziale
da precedenti laparotomie per chirurgia maggiore
- nelle surrenalectomie **BILATERALI**
non richiede il riposizionamento del malato
sul lettino operatorio





CHIRURGIA del FEOCROMOCITOMA: come?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

APPROCCIO RETROPERITONEALE vantaggi

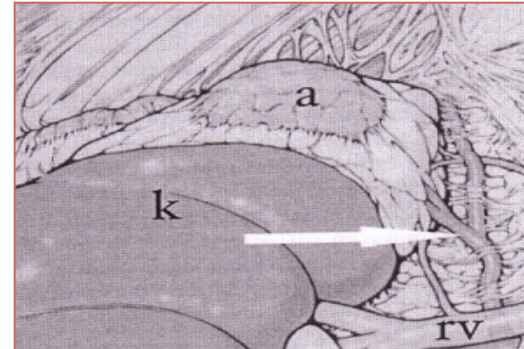
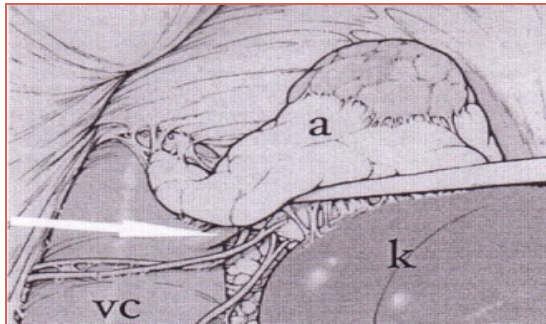
nella surrenalectomie **BILATERALI**
l'intervento può essere eseguito
SIMULTANEAMENTE da due diverse equipe





APPROCCIO RETROPERITONEALE svantaggi

- camera di lavoro molto ridotta
- numero limitato di reperi anatomici



(da WALZ)



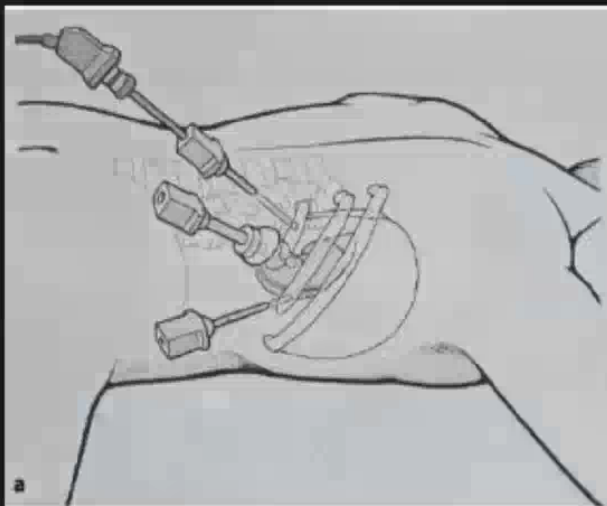
Roma, 8-11 novembre 2018

CHIRURGIA del FEOCROMOCITOMA: come?



ITALIAN CHAPTER

POSIZIONE PAZIENTE E PUNTI DI REPERE



- PROCESSI SPINOSI VERTEBRE

- APICI DI X, XI E XII COSTA



Roma, 8-11 novembre 2018

CHIRURGIA del FEOCROMOCITOMA: come?



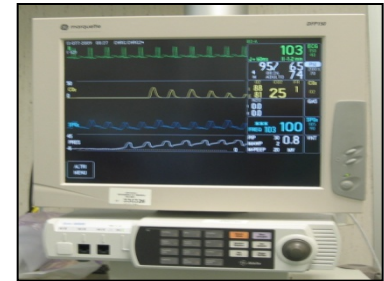
ITALIAN CHAPTER



APPROCCIO RETROPERITONEALE svantaggi

Le alte pressioni di insufflazione della CO₂ necessarie per mantenere un'adeguata camera di lavoro possono determinare **IPERCAPNIA con ACIDOSI RESPIRATORIA**

Regredisce riducendo per qualche minuto l'introduzione dei gas nello spazio retroperitoneale





APPROCCIO RETROPERITONEALE

NON INDICATO

- nelle lesioni di diametro $> 5-6$ cm
- se BMI $> 40 - 45$
- se spessore dei tessuti molli posteriori (distanza tra cute e fascia di Gerota) > 4 cm
- se distanza tra 12° costa e cresta iliaca $< 3-4$ cm (con paziente in posizione prona)





Roma, 8-11 novembre 2018

CHIRURGIA del FEOCROMOCITOMA: come?



ITALIAN CHAPTER

World J Surg (2016) 40:1625–1631
DOI 10.1007/s00268-016-3471-8

World Journal
of Surgery



ORIGINAL SCIENTIFIC REPORT

Improving Minimally Invasive Adrenalectomy: Selection of Optimal Approach and Comparison of Outcomes

Terry C. Lairesore¹ · Jessica Folek¹ · Cara M. Govednik² · Samuel K. Snyder¹

i due approcci a confronto

L'approccio retroperitoneale presenta risultati migliori in termini di riduzione:

- dei tempi operatori
- del dolore post-operatorio
- della degenza ospedaliera





APPROCCIO TRANS o RETROPERITONEALE: quale scegliere?

per lesioni < 5 cm possono essere utilizzate
con ottimi risultati entrambe le tecniche

PROCEDURE di SCELTA

la via transperitoneale } per lesioni di diametro > 5 cm
in soggetti con BMI > 45

la via retroperitoneale } per soggetti con precedenti chirurgici
maggiori nei quadranti superiori
nella surrenalectomia bilaterale



CHIRURGIA ROBOTICA

**Nel 2006 la prima surrenalectomia robotica:
risultati sovrapponibili a quelli della chirurgia laparoscopica**



vantaggi { - visione tridimensionale – stabilità dell' immagine
- maggiore libertà di movimento
degli strumenti
- assenza del tremore

svantaggi { - aumento dei tempi operatori
(set-up del campo operatorio)

- **costi**





**Feocromocitomi e paragangliomi sono ereditari nel 30-40%
(80% in età pediatrica)**

Sindrome	Gene	Cromosoma	Trasmissione	Pheo	sPGL	pPGL
PGL1	SDHD	11q23	A.D.*	+	+	+
PGL2	SDHAF2	11q13.1	A.D.*	-	-	+
PGL3	SDHC	1q21-23	A.D.	Raro	Raro	+
PGL4	SDHB	1p36	A.D.	+	+	+
VHL	VHL	3p25-26	A.D.	+	+	Raro
MEN2	RET	10q11.2	A.D.	+	Raro	Raro
NF1	NF1	17q11	A.D.	+	-	-
TMEM127	TMEM127	2q11	A.D.	+	Raro	Raro

PGL1-4: sindromi ereditarie del paraganglioma 1-4; MEN2: neoplasia endocrina multipla di tipo 2; VHL: von Hippel Lindau; NF1: neurofibromatosi di tipo 1; Pheo: feocromocitoma; sPGL: paragangliomi simpatici; pPGL: paragangliomi parasimpatici; A.D: autosomica dominante. **parent-of-origin-effect*.



**Nei feocromocitomi ereditari alta incidenza di lesioni bilaterali
sincrone o metacrone**



**feocromocitoma
bilaterale
in pz con NF1**



Surrenalectomia “adrenal sparing”: obiettivi



- **1953:** Classical bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome. Open transperitoneal approach as the gold standard
- **1992:** Laparoscopic adrenalectomy
- **1993:** Initial bilateral adrenalectomy should not be systematic in metachronous hereditary PHEO
First RET and VHL mutations identified
- **1996:** Open cortical sparing adrenalectomy
Retroperitoneal approach for total adrenalectomy
- **1998:** Laparoscopic cortical sparing adrenalectomy
- **2014:** Only 300 patients with hereditary pheochromocytoma reported in the literature as treated by cortical sparing adrenalectomy

per evitare il trattamento sostitutivo corticosteroideo *ad vitam*, che espone il pz al rischio di crisi addisoniane o all'insorgenza di patologie croniche invalidanti (osteoporosi precoce, ipertensione arteriosa, diabete mellito)



preservare, almeno da un lato, una porzione di ghiandola surrenale (1/3) per conservare un'adeguata funzione corticosurrenalica



surrenalectomia “adrenal sparing”

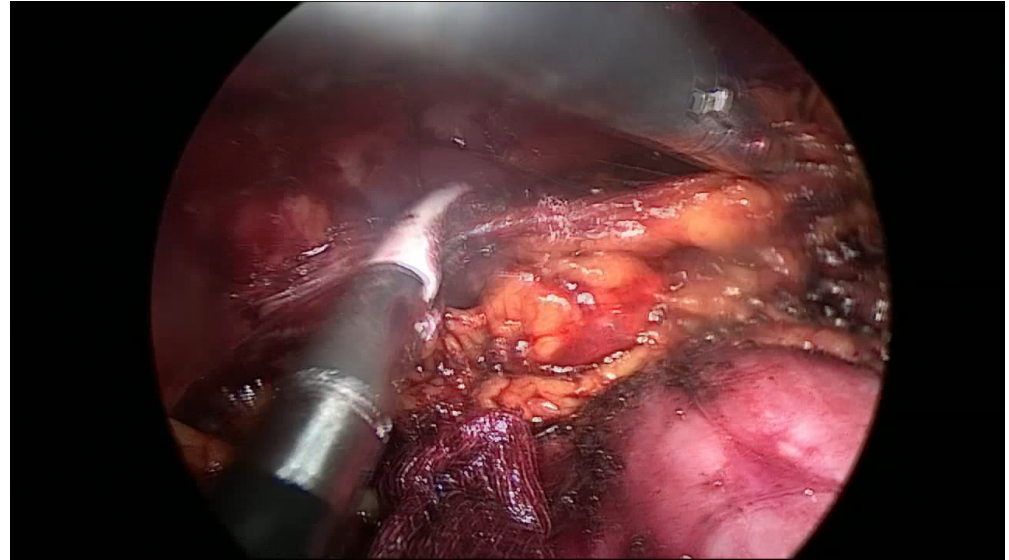
QUANDO E' POSSIBILE?

situazione più favorevole:

- lesione singola
- sede periferica

valutazione preliminare
sulla base dell' imaging

verifica intraoperatoria





Roma, 8-11 novembre 2018

CHIRURGIA del FEOCROMOCITOMA: come?



ITALIAN CHAPTER



surrenalectomia “adrenal sparing”: risultati

review di 60 articoli

**autonomia funzionale
85%**

recidiva 10%

International Journal of Surgery 16 (2015) 7–13



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

International Journal of Surgery

journal homepage: www.journal-surgery.net

Original research

Recurrence and functional outcomes of partial adrenalectomy: A systematic review and meta-analysis

Vinayak Nagaraja, Guy D. Eslick*, Senarath Edirimanne

The Whiteley-Martin Research Centre, Discipline of Surgery, The Sydney Medical School Nepean, Penrith, New South Wales, Australia



surrenalectomia “adrenal sparing”: risultati

**6 studi, ciascuno con
almeno 10 pazienti**

**autonomia funzionale
50%**

ricidiva 5%

Review

F Castinetti and others

Adrenal sparing surgery in pheochromocytoma

174:1

R9-R18

MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE

Outcome of adrenal sparing surgery in heritable pheochromocytoma

F Castinetti¹, D Taieb², J F Henry³, M Walz⁴, C Guerin³, T Brue¹, B Conte-Devolx¹, H P H Neumann⁵ and F Sebag³

¹Department of Endocrinology, La Conception Hospital, ²Department of Nuclear Medicine, La Timone Hospital and ³Department of Endocrine Surgery, La Conception Hospital, Assistance Publique Hopitaux de Marseille, Aix-Marseille University, Marseille, France, ⁴Department of Surgery, Center of Minimally Invasive Surgery, Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany and ⁵Section for Preventive Medicine, Department of Nephrology and General Medicine, University Medical Centre, Albert Ludwigs University of Freiburg, Freiburg, Germany

Correspondence should be addressed to F Castinetti
Email
Frederic.castinetti@ap-hm.fr



surrenalectomia “adrenal sparing”

INDICAZIONI

sempre indicata nel feocromocitoma ereditario

- nelle forme bilaterali (almeno da un lato)

- nelle forme unilaterali

**per l'alta probabilità che il feocromocitoma si manifesti,
anche a distanza di anni, nel surrene controlaterale**

- NON indicata nelle mutazioni ad alto rischio di malignità (SDHB)



Angela, dopo l'intervento...



ITALIAN CHAPTER

2.2017: **INTERVENTO di surrenectomia dx per via laparoscopica**, accesso posteriore. Decorso post.op regolare. Dimissioni in 3° giornata.

ISTOLOGICO: feocromocitoma surrenalico, margini di resezione indenni, KI-67 = 5%

VISITA A FEBBRAIO 2018: Buone condizioni generali. PA in range normal-basso (PA = 100/70 mmHg).

Esami ormonali: metanefrine e normetanefrine urinarie di norma.

Programma: controllo annuale clinico e di MN/NMN plasmatiche o urinarie. Follow-up a lungo termine.

VALUTAZIONE GENETICA ?



Roma, 8-11 novembre 2018

GENETICA: a chi? Come?



ITALIAN CHAPTER

Angela, anni 67

Feocromocitoma surrenalico dx di 2 cm.



VALUTAZIONE GENETICA ?



SI



NO



Fino al 2000

VHL Gene chromosome 3p25-p26

von Hippel-Lindau Disease
Prevalence of lesions

- CNS Hemangioblastoma 60-80%
- Retinal Hemangioblastoma 50-60%
- Pancreatic Cysts 30-65%
- Kidney cysts and cancer 30-60%
- Pheochromocytoma 11-19%
- Endolymphatic sac tumor 2-10%

S.Richard et al 1998

RET Gene chromosome 10q11.2

MEN2

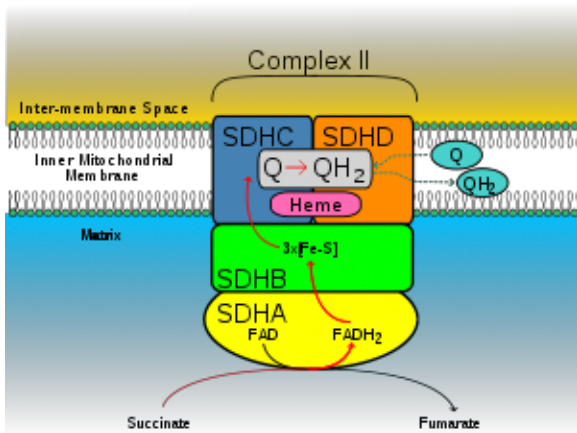
MEN2a:
Medullary thyroid carcinoma
Pheochromocytoma 50%
Hyperparathyroidism
Lichen cutaneous

FMTC:
Familial medullary thyroid c. only

MEN2b:
Medullary thyroid carcinoma
Pheochromocytoma 50%
Marfanoid habitus
Multiple neuromas

NF1 Gene chromosome 17q11.2

Pheochromocytoma 0.5-5%



TMEM127

Qin Y et al., Nat Genet. 2010 Mar;42(3):229-33.

MAX

Comino-Mendez I et al., Nat Genet. 2011 Jun 19;43(7):663-7

FH

Castro Vega LJ et al., Hum Mol Genet. 2014 May 1;23(9):2440-6

Baysal BE et al., Science. 2000 Feb 4;287(5454):848-51

Niemann S & Muller U. Nat Genet. 2000 Nov;26(3):268-70

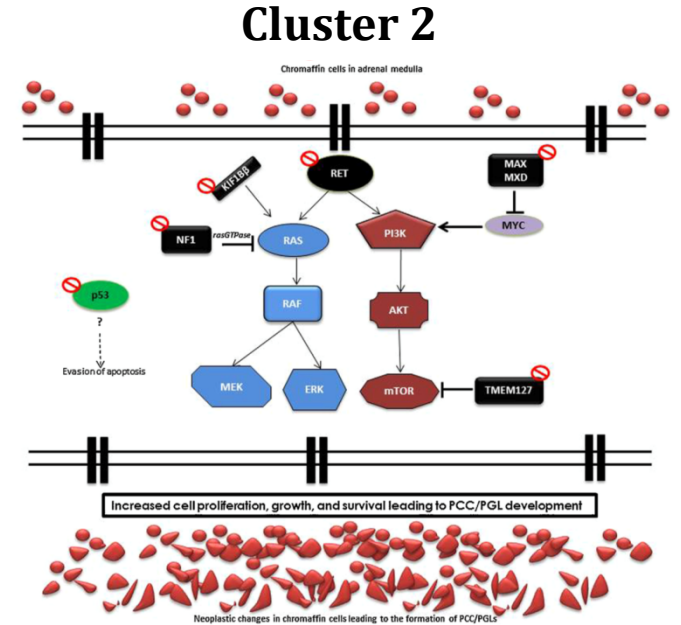
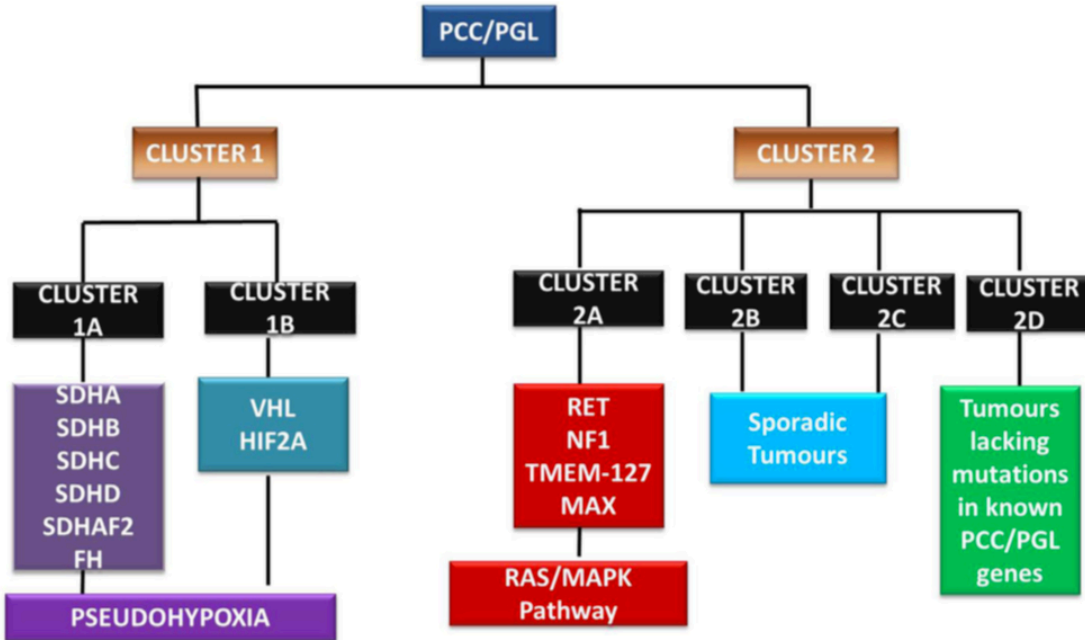
Astuti D et al., Am J Hum Genet. 2001 Jul;69(1):49-54

Hao HX et al., Science. 2009 Aug 28;325(5944):1139-42

Burnichon N et al., Hum Mol Genet. 2010 Aug 1;19(15):3011-20



Cluster1/Cluster2





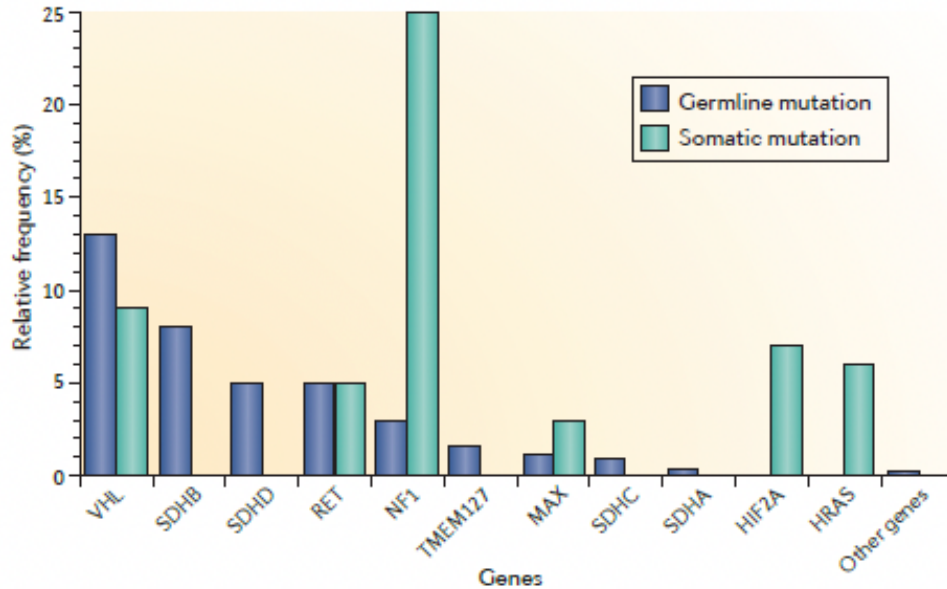
Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Mutazioni germinali e somatiche



***KIF1B* and *NF1* are the most frequently mutated genes in paraganglioma and pheochromocytoma tumors**

Evenepoel L et al., *Endocr Relat Cancer*. 2017 Aug; 24(8):L57-L61



Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

3.0 Genetic Testing

Recommendation

3.1 We recommend that all patients with PPGLs should be engaged in shared decision making for genetic testing. (1|⊕⊕⊕○)

1. Almeno 1/3 dei casi sono dovuti ad una mutazione dei geni di suscettibilità

2. Mutazioni di SDHB sono causa di metastasi in almeno il 40% dei pazienti affetti

3. Identificare la presenza di una mutazione predisponente allo sviluppo di FEO/PGL nel caso indice può consentire una diagnosi precoce nei familiari



Correlazione genotipo-fenotipo



ITALIAN CHAPTER

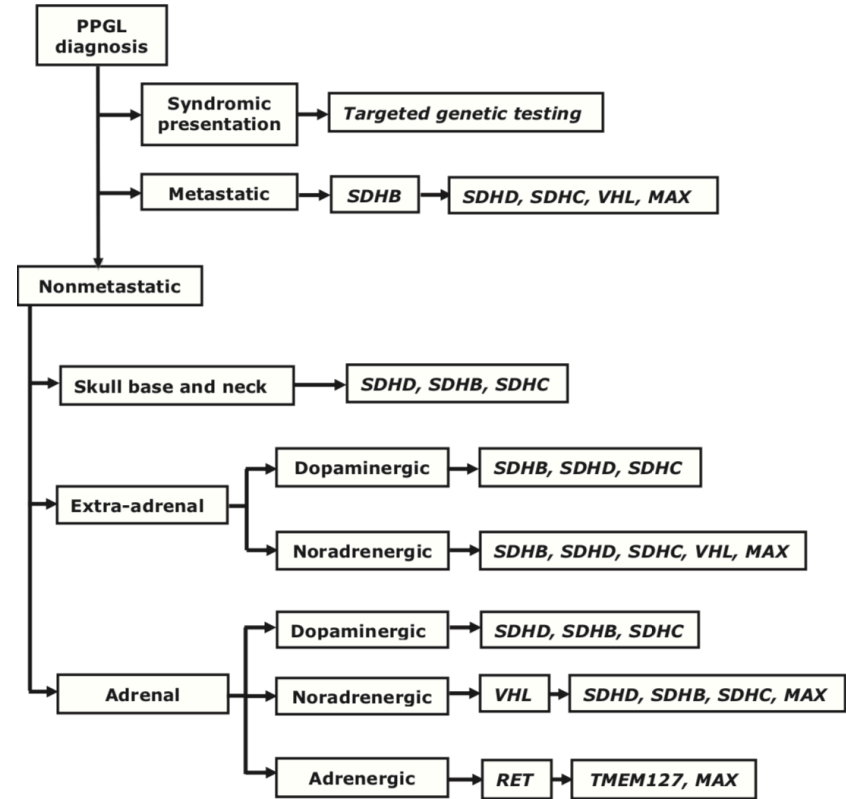
Roma, 8-11 novembre 2018

Recommendation

3.2 We recommend the use of a clinical feature-driven diagnostic algorithm to establish the priorities for specific genetic testing in PPGL patients with suspected germline mutations. (1|⊕⊕⊕○)

Recommendation

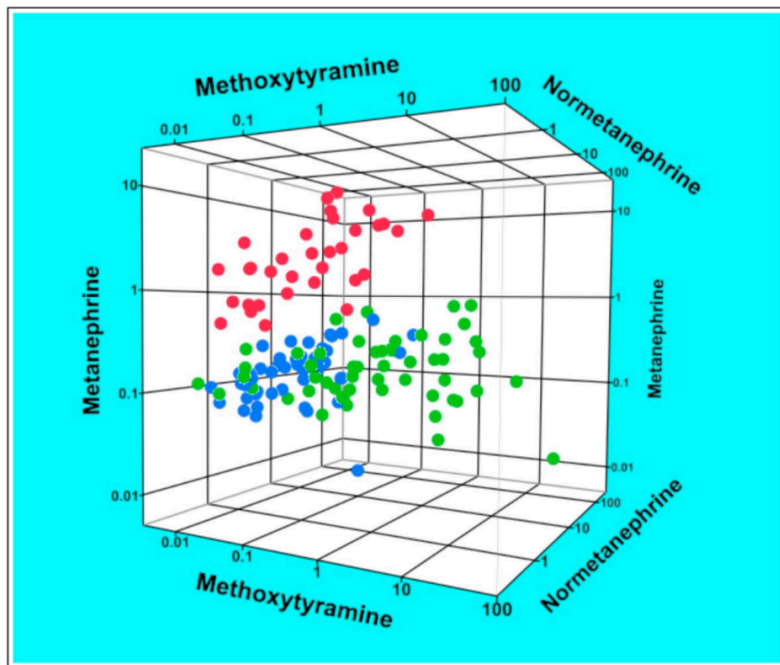
3.3 We suggest that patients with paraganglioma undergo testing of SDH mutations and that patients with metastatic disease undergo testing for SDHB mutations. (2|⊕⊕⊕○)





ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



NF1 e RET

VHL

SDHx

TABLE 3. AGE AT PRESENTATION OF PATIENTS WITH MUTATIONS OR SPORADIC DISEASE.

GENETIC STATUS	AGE AT PRESENTATION						
	0-10 YR (N=10)	11-20 YR (N=47)	21-30 YR (N=31)	31-40 YR (N=44)	41-50 YR (N=56)	51-60 YR (N=51)	61-81 YR (N=32)
Mutated gene (no.)							
<i>VHL</i>	6	17	2	3	2	0	0
<i>RET</i>	0	0	4	4	5	0	0
<i>SDHD</i>	1	2	3	3	1	1	0
<i>SDHB</i>	0	5	3	2	2	0	0
No mutation (no.)	3	23	19	32	46	50	32
Hereditary disease (%)*	70	51	39	27	18	2	0

*Values are the percentages of hereditary cases found by molecular genetic methods.

The younger the patient, the higher the probability of a familial form.



Roma, 8-11 novembre 2018

NGS (Next generation Sequencing)



ITALIAN CHAPTER

Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

agnosis of an inherited disease for at-risk families must be balanced against any negative impacts and financial costs of genetic testing. The costs of genetic testing will probably decrease with adoption of next-generation sequencing methods. This may shift the balance in favor of more widespread genetic testing than currently practiced according to the variable country insurance-specific limitations of health care coverage.



Tecnica di sequenziamento di seconda generazione massiva o ad alta resa



Consensus Statement on NGS



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

EXPERT CONSENSUS DOCUMENT

Consensus Statement on next-generation-sequencing-based diagnostic testing of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas

MDH2

Calsina B et al., Genet Med. 2018 Jul 16.

SLC25A11

Buffet A et al., Cancer Res. 2018 Apr 15;78(8):1914-1922.

NGS in PPGL (NGSnPPGL) Study Group, Nat Rev Endocrinol. 2017 Apr; 13(4):233-247

Gene	Review status*	Targeted panel†	Gene target area
FH	3	Basic	All coding exon–intron boundaries
MAX	4	Basic	All coding exon–intron boundaries
NF1	4	Basic	All coding exon–intron boundaries
RET	4	Basic	Exons 8, 10, 11, 13–16
SDHA	3	Basic	All coding exon–intron boundaries
SDHB	4	Basic	All coding exon–intron boundaries
SDHC	4	Basic	All coding exon–intron boundaries
SDHD	4	Basic	All coding exon–intron boundaries
TMEM127	4	Basic	All coding exon–intron boundaries
VHL	4	Basic	All coding exon–intron boundaries
EGLN1/PHD2	2	Extended	All coding exon–intron boundaries
EPAS1	4	Extended	Exons 9, 12
KIF1B	2	Extended	All coding exon–intron boundaries
MET	2	Extended	All coding exon–intron boundaries
SDHAF2	2	Extended	All coding exon–intron boundaries
ATRX	2	Comprehensive	All coding exon–intron boundaries
BRAF	1	Comprehensive	All coding exon–intron boundaries
CDKN2A	1	Comprehensive	All coding exon–intron boundaries
EGLN2/PHD1	1	Comprehensive	All coding exon–intron boundaries
FGFR1	2	Comprehensive	Exons 11, 13
H3F3A	1	Comprehensive	All coding exon–intron boundaries
HRAS	4	Comprehensive	All coding exon–intron boundaries
IDH2	1	Comprehensive	All coding exon–intron boundaries
KMT2D	1	Comprehensive	All coding exon–intron boundaries
MDH2	1	Comprehensive	All coding exon–intron boundaries
MERTK	1	Comprehensive	All coding exon–intron boundaries
TP53	2	Comprehensive	All coding exon–intron boundaries



Roma, 8-11 novembre 2018

VUS (Variant of Unknown Significance)



ITALIAN CHAPTER



Not pathogenic (class 1)

Do not use for predictive testing in relatives

Likely not pathogenic (class 2)

Do not use for predictive testing in relatives

Variant of unknown significance (class 3)

Do not use for predictive testing in relatives

Likely pathogenic (class 4)

Use for predictive testing in relatives

Pathogenic (class 5)

Use for predictive testing in relatives

1. Tipo di mutazione

2. Frequenza della variante in database di popolazione

3. Dati di letteratura

4. Studi funzionali

5. Analisi in silico

6. Associazione con varianti patogenetiche

7. Analisi nei familiari

8. Concordanza con il fenotipo

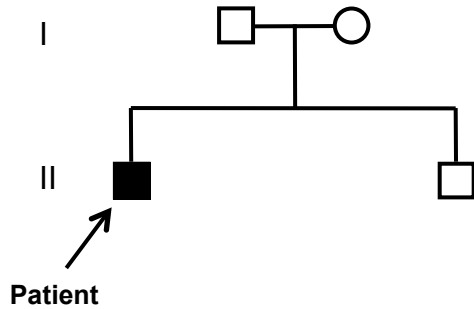


Roma, 8-11 novembre 2018

VUS



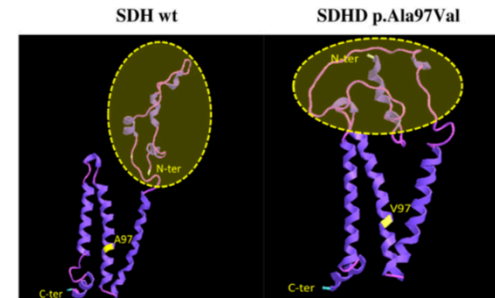
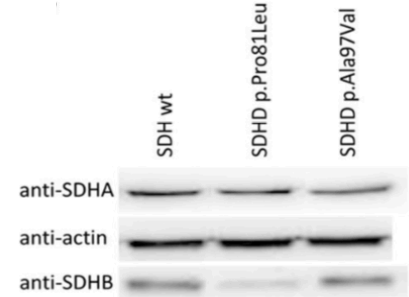
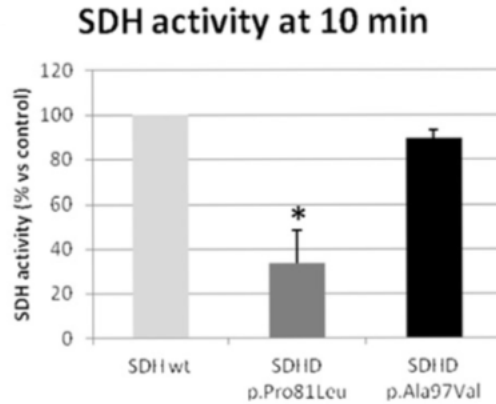
ITALIAN CHAPTER



Feocromocitoma sinistro

MN ur **1200** mcg/24 ore (vn < 100)

NMN ur **2942** mcg/24 ore (vn < 390)



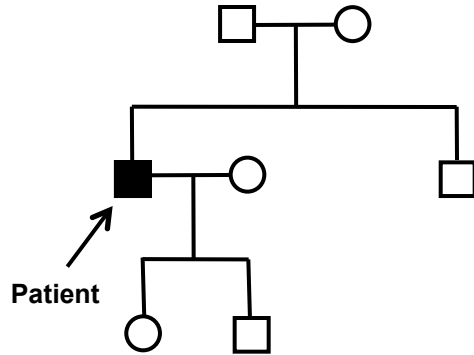


Roma, 8-11 novembre 2018

VUS



ITALIAN CHAPTER



Feocromocitoma sinistro 8.5 cm

PRE-INTERVENTO

MNur **4033** mcg/24 ore (vn <320)

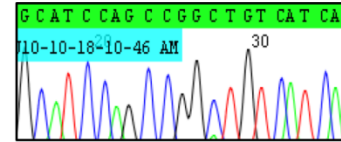
NMNur **5234** mcg/24 ore (vn <390)

POST-INTERVENTO

MNur 153 mcg/24 ore (vn <320)

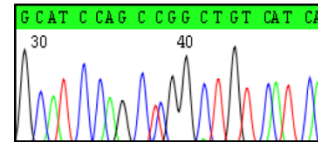
NMNur **1026** mcg/24 ore (vn <390)

KIF1B
c.4052C>T, p.Pro1351Leu



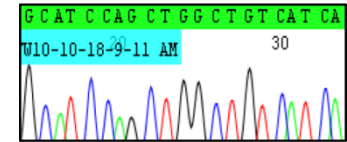
Wild type

Germ-line Eterozigosi

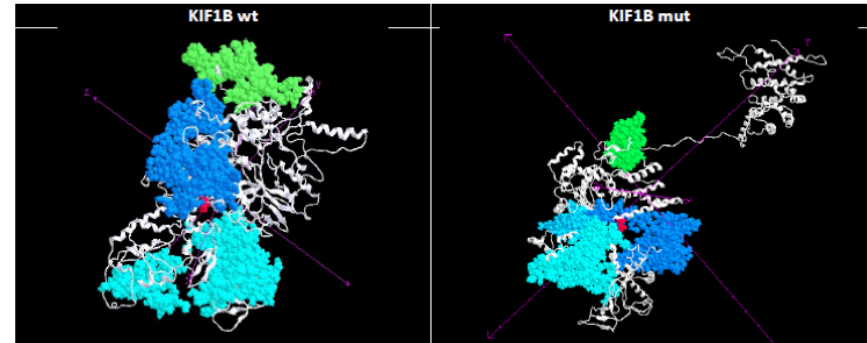


c.4052C>T

Somatica Omozigosi



c.4052T
LOH





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

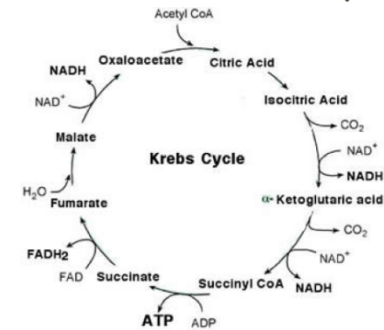
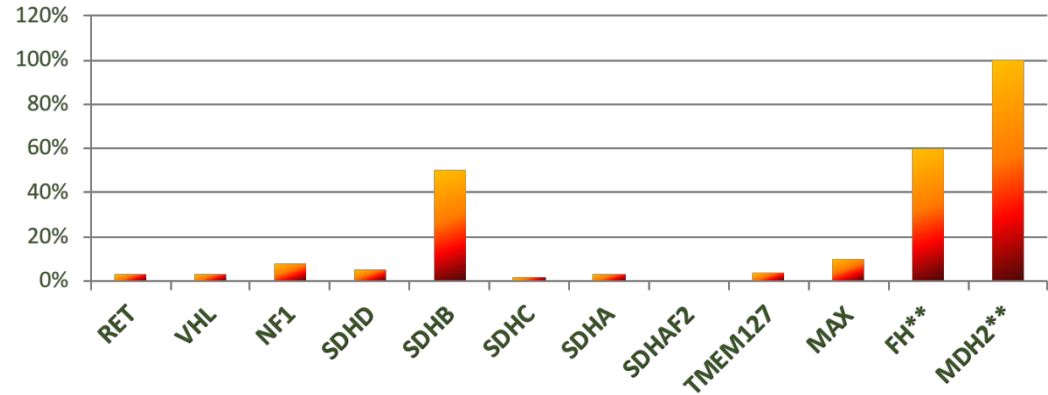


GENETICA: a chi? Come?

1. Almeno 1/3 dei casi sono dovuti ad una mutazione dei geni di suscettibilità

2. Mutazioni di SDHB sono causa di metastasi in almeno il 40% dei pazienti affetti

3. Identificare la presenza di una mutazione predisponente allo sviluppo di FEO/PGL nel caso indice può consentire una diagnosi precoce nei familiari





Roma, 8-11 novembre 2018

GENETICA: a chi? Come?



ITALIAN CHAPTER



Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Recommendation

3.2 We recommend the use of a clinical feature-driven

algorithm to evaluate the genetic analysis results.

Recommendation

3.4 We recommend that genetic testing for PPGL be delivered within the framework of health care. Specifically, pretest and post-test counseling should be available. All tests for PPGL genetic testing should be performed by accredited laboratories. (Ungraded recommendation).

A Targeted Next-Generation Sequencing Assay for Pheochromocytoma and Paraganglioma Diagnostics

The high heritability of PPGL, the highest among human neoplasia (40%), and the presence of somatic mutations in 30% to 40% of the cases **make the genetic characterization of all patients essential.**

Angela: Feo benigno?



ITALIAN CHAPTER



Feocromocitoma surrenalico di 2 cm operato, PASS score < 4, Ki 67 = 5%.

Paziente in terapia adiuvante per ca mammella
Familiarità positiva per neoplasia

Abbiamo la sicurezza che il feocromocitoma sia benigno sulla base dell'istologico?





Roma, 8-11 novembre 2018

Minicorso: Feocromocitoma Paraganglioma



ITALIAN CHAPTER



Terapia del Feocromocitoma Maligno

Massimo Mannelli

**Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche “Mario
Serio”**

Università di Firenze

massimo.mannelli@unifi.it





Roma, 8-11 novembre 2018

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni

non

ho avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:



Minicorso:

Feocromocitoma Paraganglioma



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Parameters	Score
Histological Pattern	
Zellballen	0
Large and irregular cell nest	1
Pseudorosette (even focal)	1
Cellularity	
Low (less than 150 cells/U *)	0
Moderate (150-250 cells/U *)	1
High (more than 250 cells/U *)	2
Comedo Necrosis	
Absence	0
Presence	2
Vascular or Capsular Invasion	
Absence	0
Presence	1
Ki67 Labelling Index	
Less than 1%	0
1-3%	1
More than 3%	2
Catecholamine Type	
Adrenaline type (A **, or A + NA ***)	0
Noradrenaline type (NA, or NA + DA ****)	1
Non-functioning type	0
Total Maximum Score	10

WHO Endocrine Tumor Classification 4° Edition (2017) ICD-O-3 (Malignant tumors)

Score	Grading
0-2	Well differentiated type
3-6	Moderately differentiated type
7-10	Poorly differentiated type

Total Score (Points)	Histological Grade (Frequency)	Metastatic Rate	5-Year Survival (%)	Risk Stratification
0-2	Well differentiated (68%)	3.6%	100	Low
3-6	Moderately differentiated (22%)	60.0%	66.8	Intermediate
7-10	Poorly differentiated (10%)	88.2%	22.4	High



Roma, 8-11 novembre 2018

Minicorso: Feocromocitoma Paraganglioma



ITALIAN CHAPTER

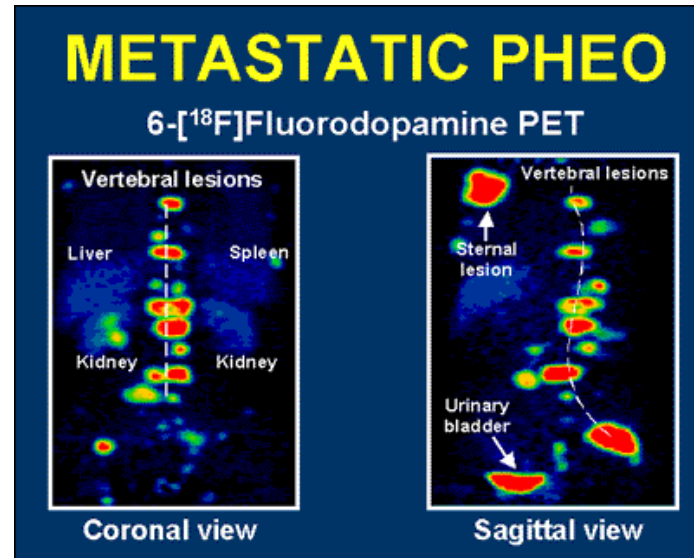


Non esistono markers istologici, biochimici, molecolari o genetici sicuramente predittivi di malignità. Esistono solo fattori di rischio.

Un FEO/PGL può essere definito **maligno** solo in presenza di **metastasi**

FEO/PGL

metastatico o
non metastatico





Roma, 8-11 novembre 2018

Minicorso: Feocromocitoma Paraganglioma



ITALIAN CHAPTER



Il FEO/PGL metastatico è molto raro: 100-200 nuovi casi/anno negli USA

Non esistono **Linee Guida per la terapia del paziente con FEO/PGL maligno**

**Al presente, non esiste una cura efficace per il FEO/PGL maligno.
Ogni tipo di terapia è da considerare **palliativo**.**

La terapia del FEO/PGL maligno è rivolta a:

- **Alleviare** i sintomi**
- **Ridurre** la liberazione di catecolamine**
- **Prolungare** la sopravvivenza del paziente**

La progressione della malattia metastatica nel paziente con FEO/PGL maligno è estremamente **variabile**



Roma, 8-11 novembre 2018

Minicorso: Feocromocitoma Paraganglioma



ITALIAN CHAPTER



Opzioni Terapeutiche

Chirurgia

Terapia Radiometabolica

Chemioterapia

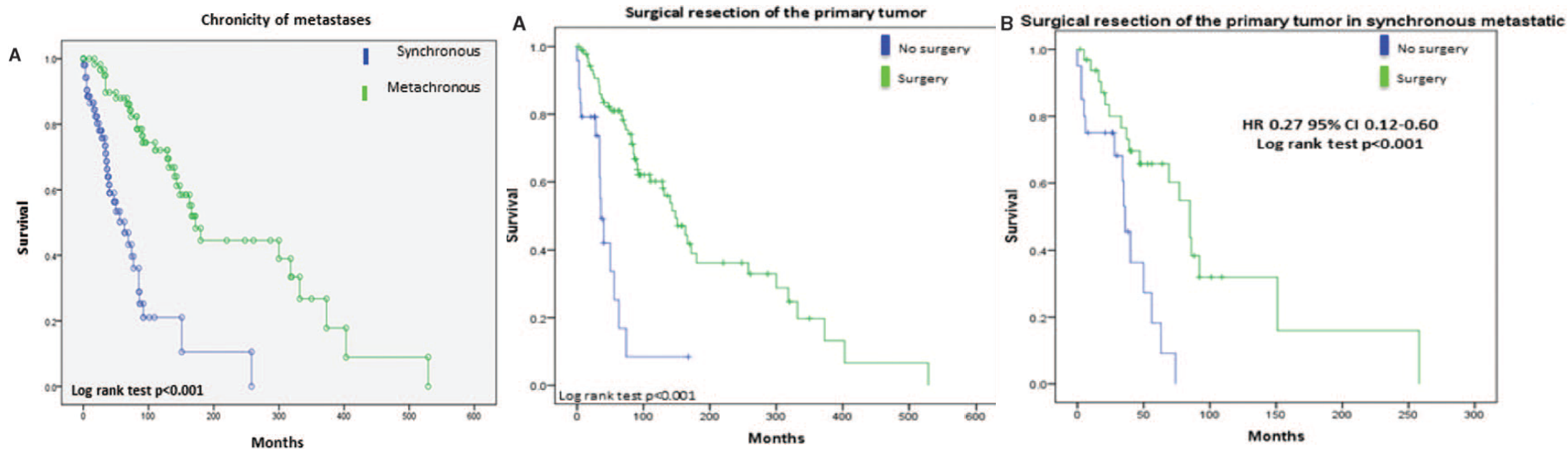
Terapia Biologica

Terapia Medica

Radioterapia



Chirurgia: Rimozione del tumore primitivo



Rimozione di metastasi per via chirurgica o con tecniche citoriduttive (embolizzazione arteriosa, chemoembolizzazione, radiofrequenze)

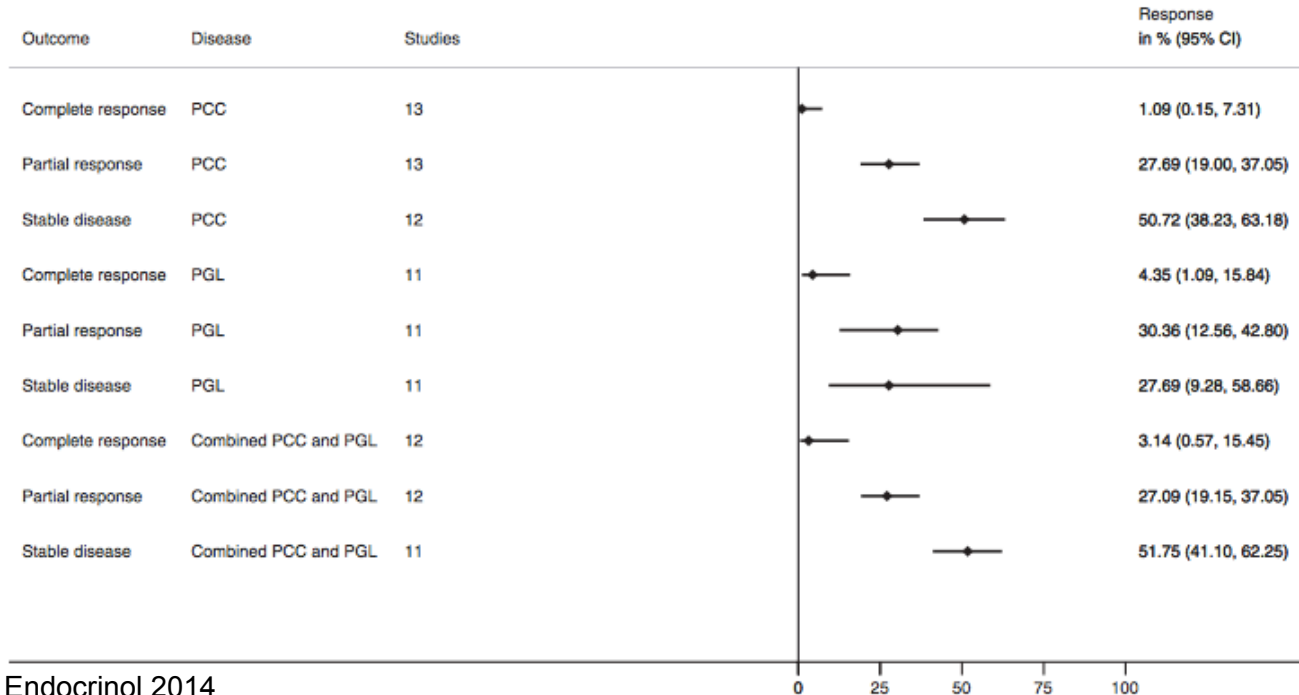


Minicorso: Feocromocitoma Paraganglioma



Terapia Radiometabolica: I^{131} -MIBG (1,59 MBq/ μ g)

Effect of MIBG therapy on tumor volume





Roma, 8-11 novembre 2018

Minicorso: Feocromocitoma Paraganglioma

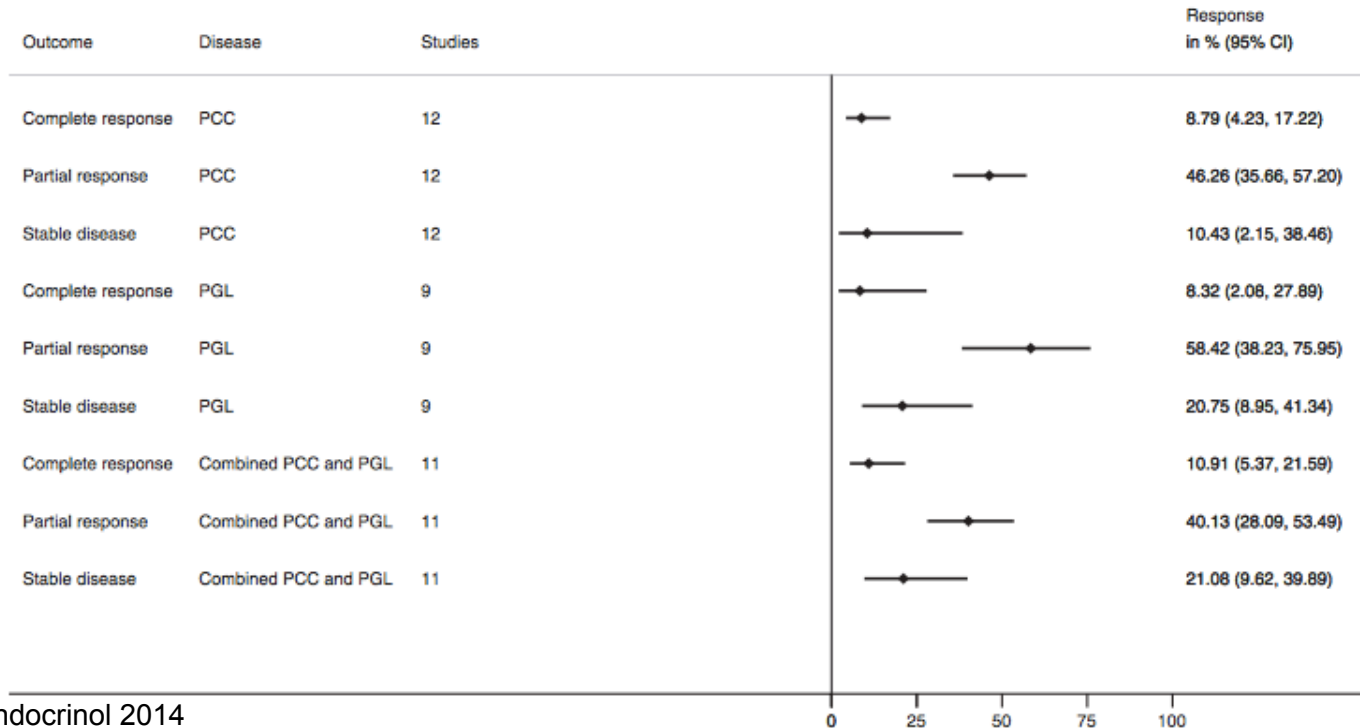


ITALIAN CHAPTER



Terapia Radiometabolica: I^{131} -MIBG (1,59 MBq/ μ g)

Effect of MIBG therapy on catecholamine excess





Roma, 8-11 novembre 2018

Minicorso: Feocromocitoma Paraganglioma



ITALIAN CHAPTER



Terapia Radiometabolica: I^{131} -MIBG (1,59 MBq/ μ g)

2 studi riportano una sopravvivenza a 5 anni del 45 e 64%

2 studi riportano un PFS di 23.1 e 28.5 mesi

Beneficio clinico nel 30% dei pazienti

Tossicità ematologica: 87% neutropenia, 83% trombocitopenia

Bassa attività specifica con alta quota di MIBG *fredda*.

I^{131} - **lobenguane** (92.5 MBq/ μ g) (studio multicentrico, open label, fase 2)

50/68 pts hanno ridotto del 50% gli antiipertensivi, 30% risposte parziali, 68% malattia stabile anche dopo 12 mesi



Roma, 8-11 novembre 2018

Minicorso: Feocromocitoma Paraganglioma



ITALIAN CHAPTER



Terapia Radiometabolica: ^{177}Lu -DOTATATE, ^{90}Y -DOTATE,

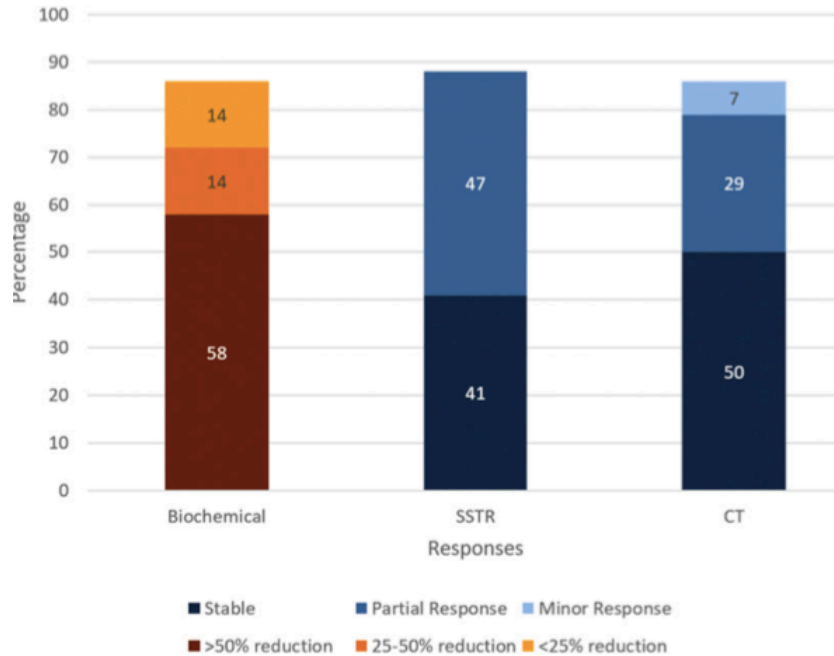


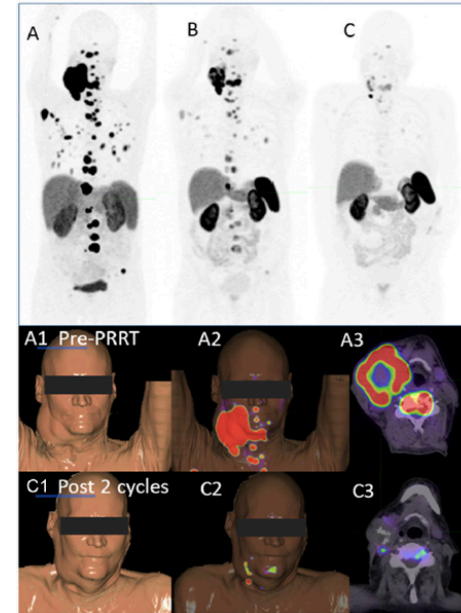
Figure 1. Responses 3 months after PRRT.

^{177}Lu -DOTATATE

20 pts, a 3 mesi

29% risposta parziale

50% stable disease





Minicorso:

Feocromocitoma Paraganglioma

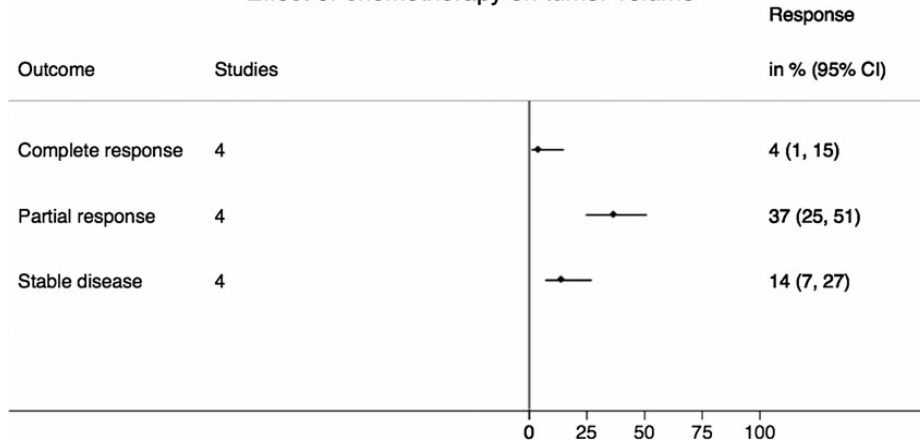


ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Chemioterapia: Ciclofosfamide, Vincristina, Dacarbazina (CVD)

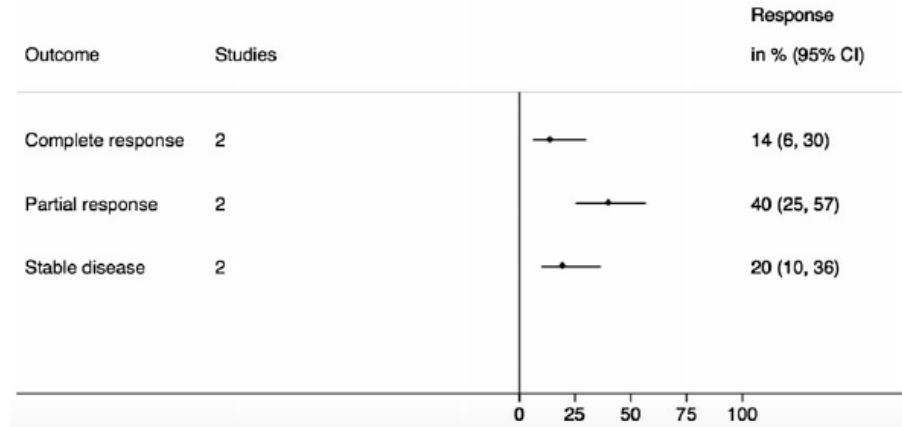
Effect of chemotherapy on tumor volume



Risposta in circa il 37%

Metanalisi: 4/459 studi potenziali. 50 Pts

Effect of chemotherapy on catecholamine excess



Risposta in circa il 40%



Roma, 8-11 novembre 2018

Minicorso: Feocromocitoma Paraganglioma



ITALIAN CHAPTER



Hereditary PH/PGL

SDHx

VHL

MAX/
TMEM

RET/
NF1

PSEUDO-HYPOXIA

MAP KINASE

Adhesion

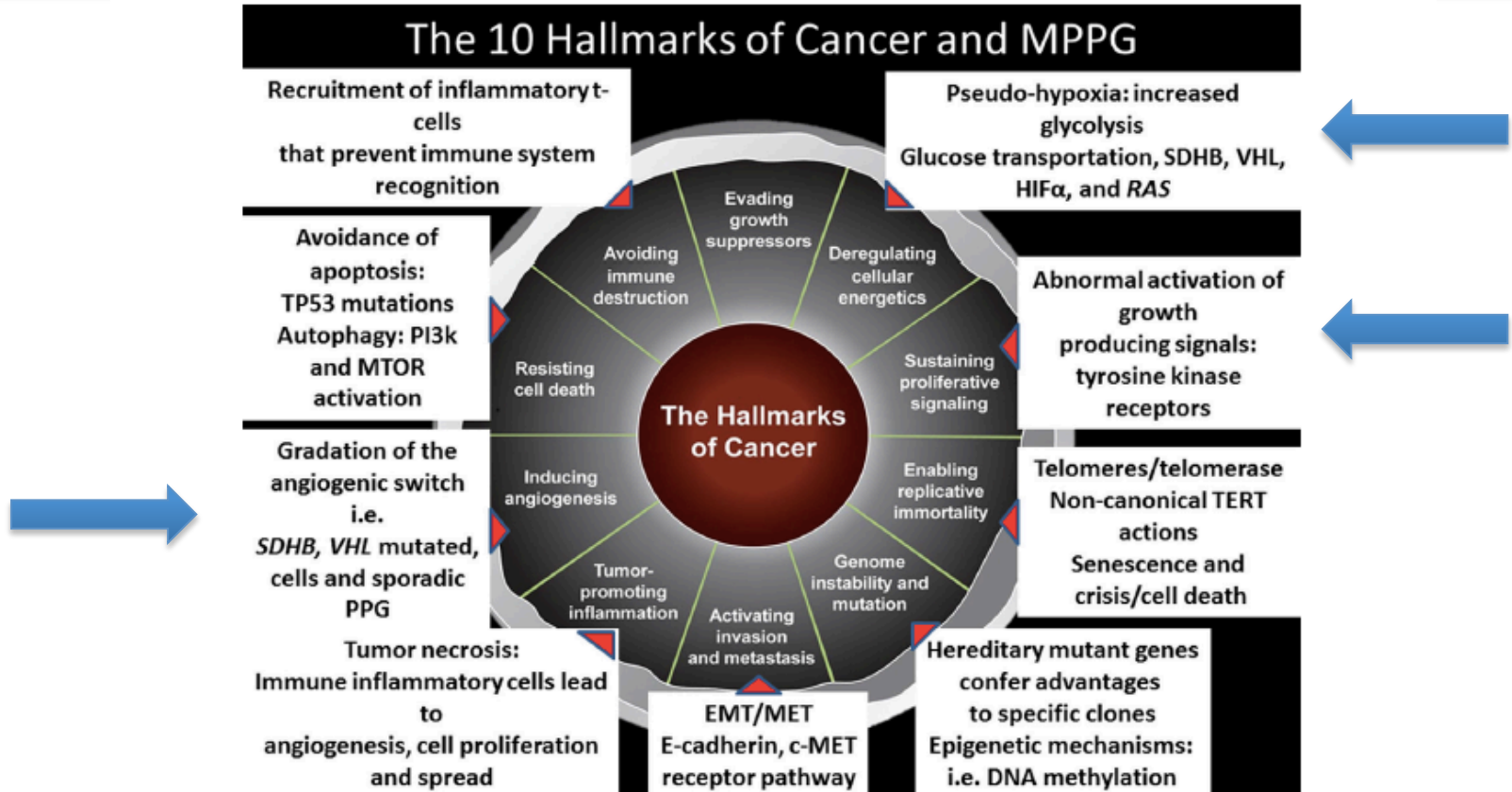
Glycolysis

Neuroendocrine
differentiation

Neuronal differentiation



Minicorso: Feocromocitoma Paraganglioma





Roma, 8-11 novembre 2018

Minicorso: Feocromocitoma Paraganglioma



ITALIAN CHAPTER



Terapia Biologica

Sunitinib, Pazopanib:
Bloccano i recettori di:

VEGF-1, -2, -3

PDGF- α , - β

c-kit

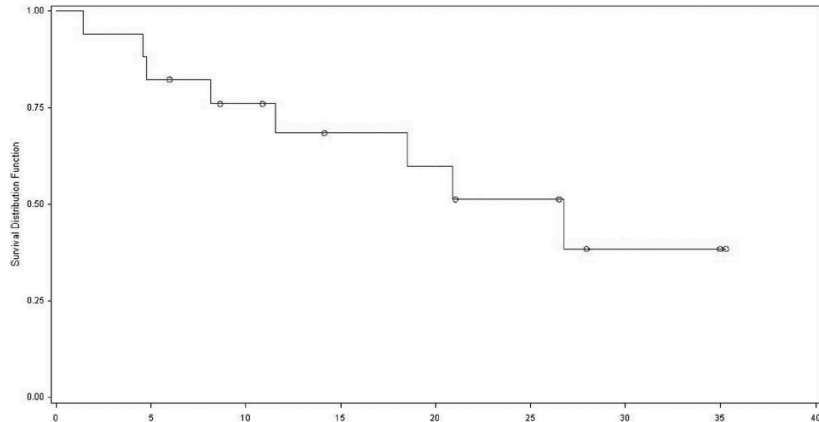
fms-related tirosina Kinasi 3

RET

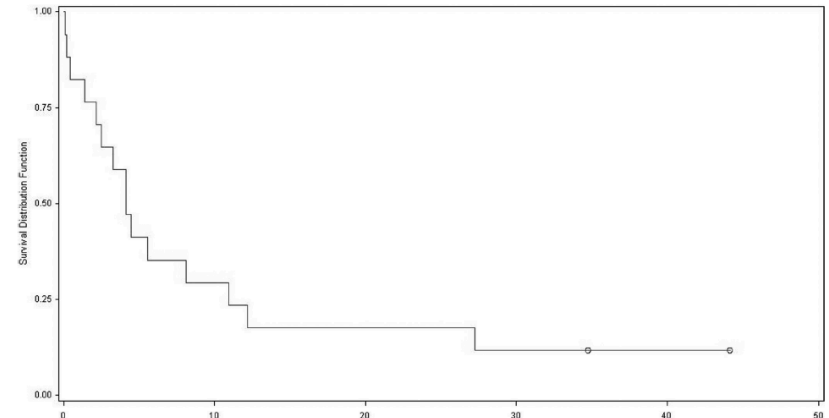
Sunitinib

FIRSTMAPP Trial (NCT01371201)

Overall Survival (months)



Progression Free Survival (months)



Ayala-Ramirez, JCEM 2012



Minicorso:

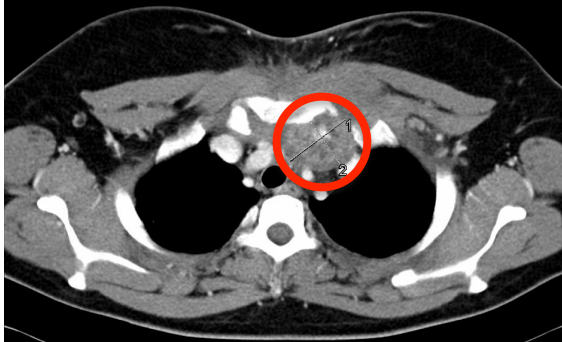
Feocromocitoma Paraganglioma



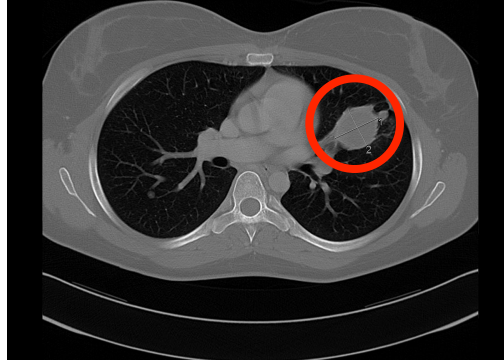
ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

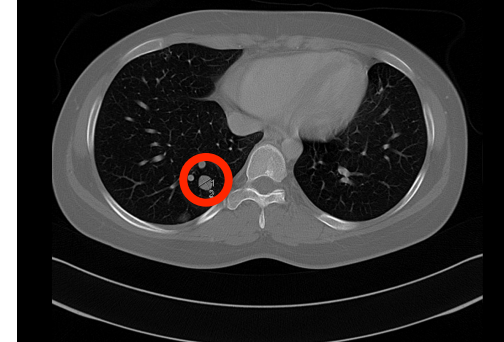
1 Distance : 4.04 cm
1 Min/Max : 34/264
1 Pixel count : 61
2 Distance : 3.10 cm
2 Min/Max : 30/225
2 Pixel count : 47



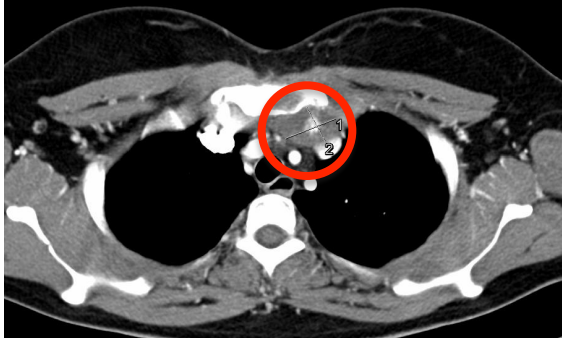
1 Distance : 3.77 cm
1 Min/Max : -859/125
1 Pixel count : 57
2 Distance : 3.09 cm
2 Min/Max : -157/119
2 Pixel count : 47



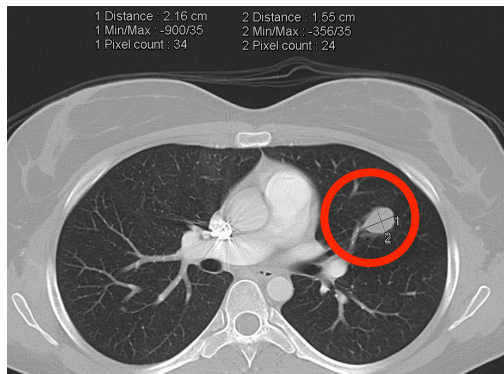
1 Distance : 1.14 cm
1 Min/Max : -519/106
1 Pixel count : 17
2 Distance : 1.20 cm
2 Min/Max : -337/47
2 Pixel count : 18



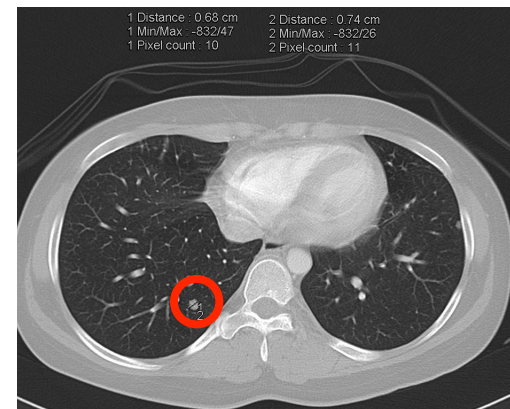
1 Distance : 2.95 cm
1 Min/Max : 10/238
1 Pixel count : 46
2 Distance : 2.25 cm
2 Min/Max : 34/204
2 Pixel count : 35



1 Distance : 2.16 cm
1 Min/Max : -900/35
1 Pixel count : 34
2 Distance : 1.55 cm
2 Min/Max : -356/35
2 Pixel count : 24



1 Distance : 0.68 cm
1 Min/Max : -832/47
1 Pixel count : 10
2 Distance : 0.74 cm
2 Min/Max : -832/26
2 Pixel count : 11





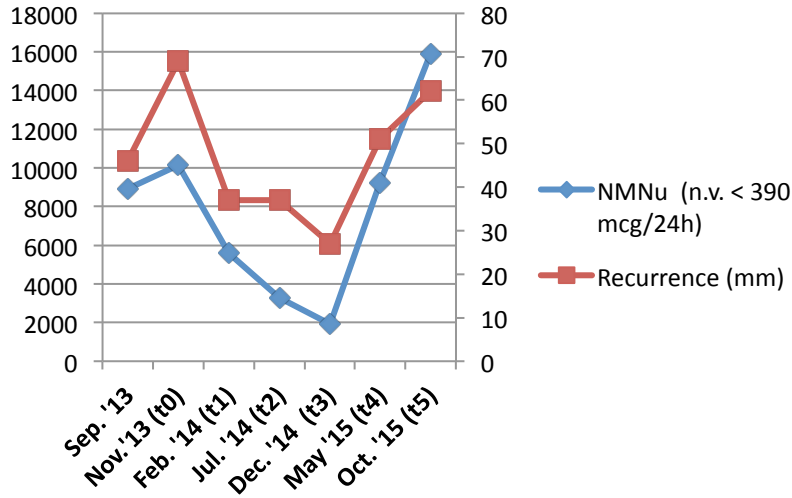
Minicorso:

Feocromocitoma Paraganglioma



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



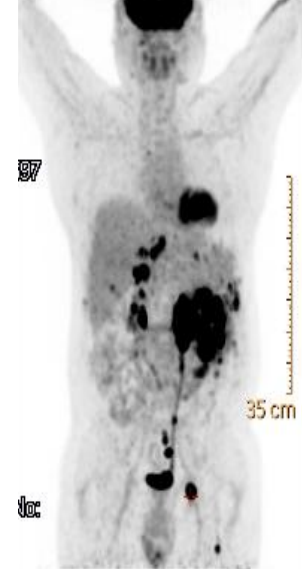
Nov. 2013 (t0)



Dec. 2014 (t3)



Oct. 2015 (t5)





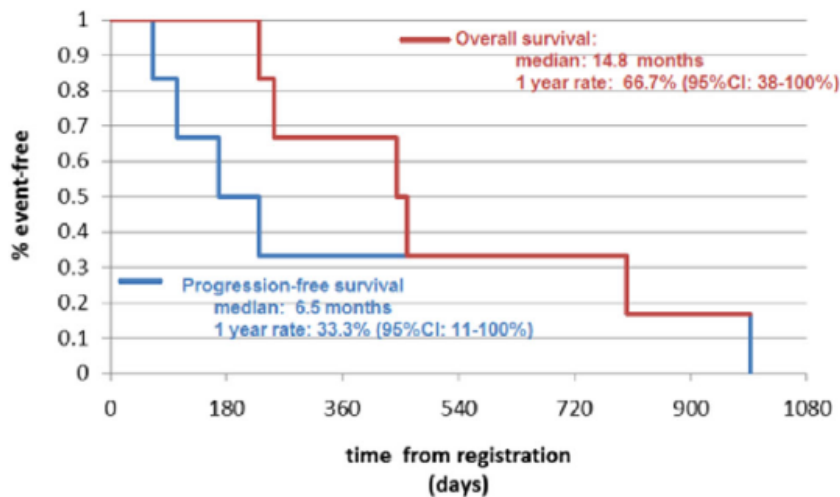
Minicorso:

Feocromocitoma Paraganglioma



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



Pazopanib

MC107C, [clinicaltrials.gov NCT01340794](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01340794)

6 Patients





Roma, 8-11 novembre 2018

Minicorso: Feocromocitoma Paraganglioma



ITALIAN CHAPTER



Antiangiogenici: **Axitinib**: inibitore di VEGFR-2

Clinical trial di fase 2 (NCT01967576) su 11 pts

36% risposta parziale, 54% malattia stabile

Cabozantinib: inibitore di VEGFR-2, RET, c-Met recettore

Clinical trial di fase 2 (NCT02302833) in corso

Inibitori di HIF

PT2385:

testato su pazienti con carcinoma renale avanzato in trial di fase 2

PT 2977:

Proposta di trial di fase 2 su pazienti con PPGL metastatico, da approvare

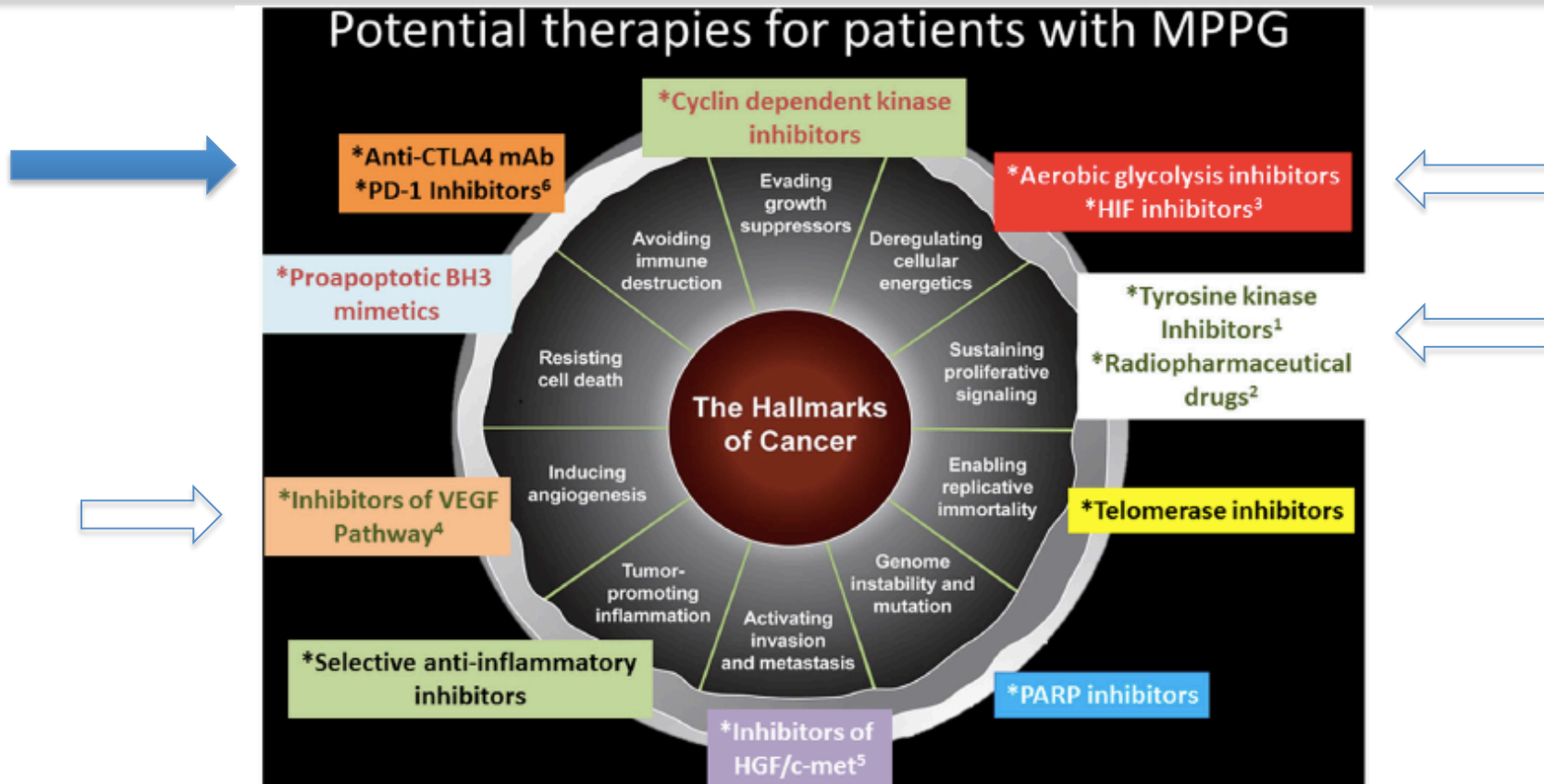


Roma, 8-11 novembre 2018

Minicorso: Feocromocitoma Paraganglioma



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018

Minicorso: Feocromocitoma Paraganglioma



ITALIAN CHAPTER



Agenti Immunitari

Interferone α -2b: 14 pts, 10 valutati al PERCIST

Hadoux et al Horm Cancer 2017

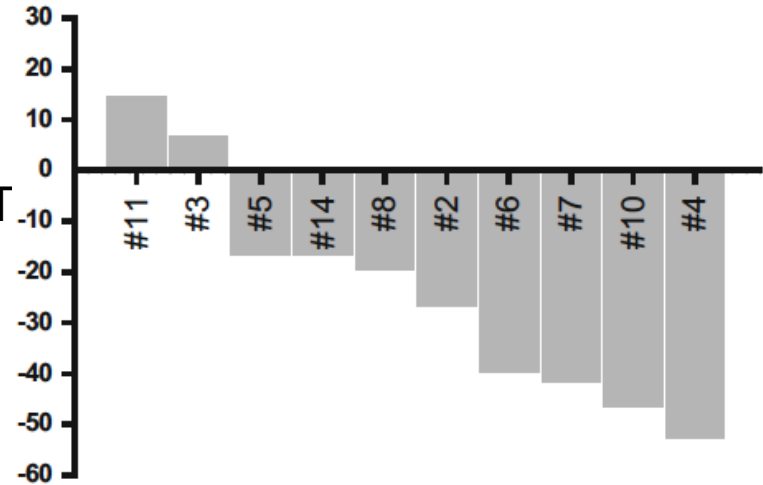


Fig. 2 Waterfall plot of FDG-PET PERCIST objective responses

Pembrolizumab (inibitore PD-1)

Trial clinico di fase 2 (NCT02721732), arruolamento in corso



Roma, 8-11 novembre 2018

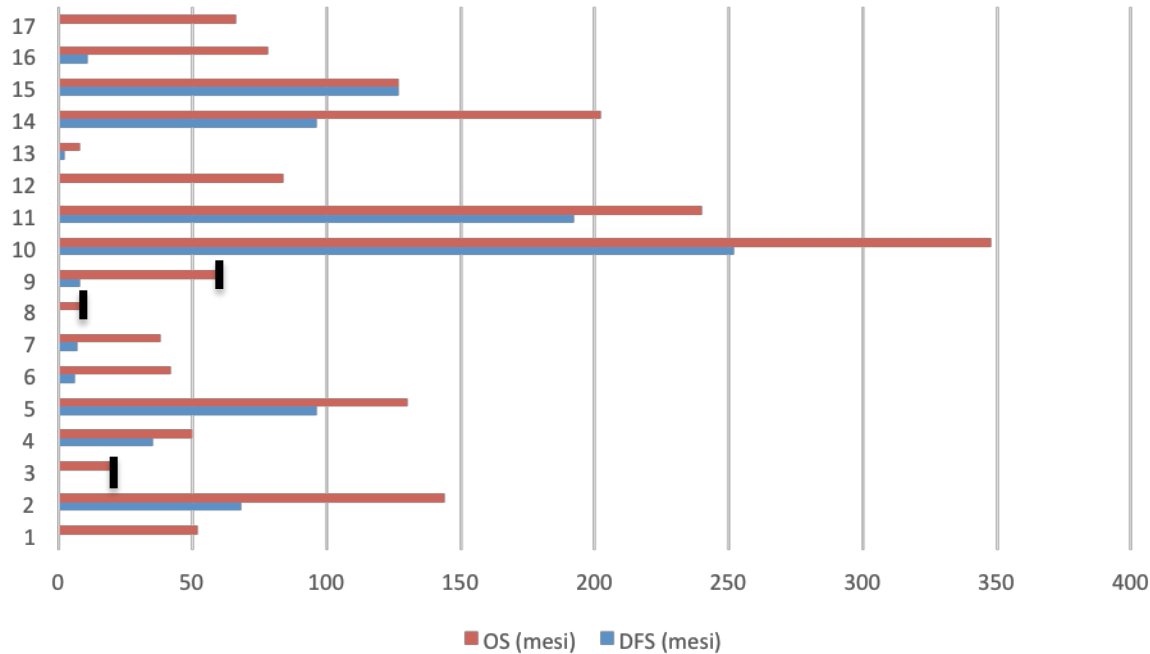
Minicorso: Feocromocitoma Paraganglioma



ITALIAN CHAPTER



Casistica personale





Roma, 8-11 novembre 2018

Minicorso: Feocromocitoma Paraganglioma



ITALIAN CHAPTER



Terapia Medica

Terapia Antiipertensiva:

- α -bloccanti
 - Doxazosina
 - Fenossibenzamina
- Calcio-antagonisti
- (β bloccanti)
- Inibitori della sintesi catecolaminica
 - α -metil-paratirosina



Roma, 8-11 novembre 2018

Minicorso: Feocromocitoma Paraganglioma



ITALIAN CHAPTER



CONCLUSIONI

La Terapia del Feo/PGL metastatico è palliativa e finalizzata ad alleviare i sintomi, ridurre i livelli di catecolamine, prolungare la sopravvivenza

Esistono varie opzioni terapeutiche, da utilizzare singolarmente o in combinazione

La terapia deve essere personalizzata in base alle condizioni del paziente ed al corso della malattia

La rarità della malattia suggerisce l'affidamento dei pazienti a centri di competenza

Nuove opzioni terapeutiche sono allo studio ma ulteriori dati sono necessari per definire la loro efficacia

THM → DIAGNOSI



ITALIAN CHAPTER

1) Biochimica: positiva se
NMN /MN > 3 su plasma o urine

Eccezioni:

- PPGL piccoli, asintomatici,
- HNPGLs
- Associati a mutazioni (es. SDHB)

NMN plasmatiche o urinarie?

MN plasmatiche → più sensibili
Meglio nei pazienti ad alto rischio,
se metodo analitico e preanalitico adeguato

2) Imaging anatomico (TC/RMN)
Se positivo

Non indicato studio funzionale: MIBG, FDOPA o **FDG-PET**.
Da fare in caso di: sospetto malignità o lesioni multiple (PGL)

Scintigrafia ¹²³MIBG: non serve per confermare la diagnosi

Ruolo nell'individuare MTS che possono essere trattate con ¹³¹I-MIBG

Ruolo emergente della ⁶⁸Ga-DOTA-PET nella stadiazione di pazienti con PPGL e genetica non nota. F-DOPA meglio in pz con policitemia o con sindrome PGL/FEO (MEN2- NF, MAX)

THM → TERAPIA



TERAPIA pre-operatoria: in tutti i pazienti con PPGL secernente e sintomatico:

1°farmaco: α -litico

Calcio-antagonista: se PA non controllata, se paziente normoteso o se intolleranza ad α -litico

Beta-bloccante (sempre dopo α -blocco) solo se tachicardia.

Paziente normoteso: non studi controllati se il trattamento migliora la gestione intraoperatoria. Nella pratica: uso di basse dosi α -litico o calcio-antagonista, specie se il paziente è a rischio di spasmo coronarico

Importanza della gestione da parte di team anestesiologicalo-chirurgico con esperienza



THM → CHIRURGIA



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

COME: surrenectomia mini-invasiva endoscopica

➤ Approccio Transperitoneale laterale

Di scelta per lesioni > 6 cm, soggetti BMI > 45

➤ Approccio Retroperitoneale posteriore

PRO

- Accesso diretto al surrene
- Accesso extraperitoneale
- **OK per pregressa chir. addominale**
- **OK in caso di surrenectomia bilat.**

Contro:

- Campo operatorio ristretto
- No in caso di BMI > 40
- No per lesioni > 6-7 cm.



- ✓ **Chirurgia Tradizionale LAPARATOMICA:** dimensioni > 7 cm, sospetto malignità, esiti cicatriziali di chirurgia maggiore e dimensioni che non consentono approccio posteriore



Roma, 8-11 novembre 2018

THM → CHIRURGIA



ITALIAN CHAPTER



CHIRURGIA ROBOTICA



Pro: Visione in 3D, assenza di tremore

- Tumori grandi dimensioni
- Lesioni retrocavali
- Anomalie vascolari

Contro:

- Costi
- Aumento tempi operatori

surrenalectomia “adrenal sparing”



Da valutare in caso di feo bilaterale

- Approccio personalizzato al singolo paziente; l'esperienza e la preferenza del chirurgo devono guidare la scelta dell'approccio



➔ Angela, 67 anni: analisi genetica ? SI

Quando fare la valutazione genetica?

SEMPRE. In particolare se:

- Insorgenza in giovane età
- Bilaterale
- Maligno
- Extrasurrenalico
- Familiarità

Tumore con la maggior frequenza di mutazioni genetiche: 30% dei casi

Informazioni importanti su:

- follow-up (specie se mutazioni SDHx,..)
- patologie coesistenti
- Screening e diagnosi precoce nei familiari

COME? In laboratori accreditati. Sempre con il consenso del paziente. Studio dei geni coinvolti seguendo algoritmo di sospetto. Sempre più diffusa l'analisi con metodiche Next Generation Sequencing



8

THM → TERAPIA FPPGL Maligno



ITALIAN CHAPTER



**Unico criterio di malignità: presenza di metastasi
PPGLS maligno è raro; mancano LG sul trattamento**

DIVERSE OPZIONI TERAPEUTICHE

- **Chirurgia:** tumore primitivo e metastasi / *terapie locoregionali
- **Terapia RADIOMETABOLICA:** ^{131}I -MIBG o ^{177}Lu -DOTATATE, ^{90}Y -DOTATE
- **Terapia biologica:** Sunitinib, Pazopanib, inibitori di HIF
INF, Inibitore PD-1 (Pembrolizumab)
- **Chemioterapia:** Ciclofosfamide, Vincristina, Dacarbazina (CVD)
- **Terapia anti-ipertensiva** (ottimizzare prima di manovre invasive)

La terapia deve essere personalizzata: in base alle condizioni del paziente ed al corso della malattia. Fondamentale l'analisi genetica: l'eventuale **mutazione genetica** può condizionare approcci terapeutici e di follow-up molto diversi

Malattia deve essere gestita in team multidisciplinare e in centri con esperienza