



# 16° Congresso Nazionale AME



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

## X FACTOR Oncologia e varie

### UN CASO DI PARAGANGLIOMA DELLA VESCICA METASTATICO: TRATTAMENTO ANTI-ANGIOGENETICO E CHEMIOTERAPICO

Pina Lardo

Roma, 10 Novembre 2017

AZIENDA OSPEDALIERA  
SANT'ANDREA  
FACOLTÀ DI MEDICINA E  
PSICOLOGIA



UOC Endocrinologia  
*Prof. V. Toscano*

Azienda Ospedaliera S. Andrea - Roma



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA



Roma, 9-12 novembre 2017

# Marzo 2013



ITALIAN CHAPTER



Giovanni, 55 anni, si presentava presso l'ambulatorio di Endocrinologia.

*Anamnesi familiare:* Ca vescica (padre), Ca ovaie (madre), Ca stomaco (nonno materno), ipertensione arteriosa

*Anamnesi patologica remota:* diverticoli sigma, esofagite, polipectomia colon



Dieci mesi prima era stato sottoposto ad asportazione di una formazione della parete vescicale, diagnosticata in seguito ad un episodio di ematuria e dolore addominale

*Es istologico: paraganglioma di 7 cm, Ki-67 8-10%, cromogranina +, sinaptofisina +, NSE +, proteina S100+.*

- Nessuna terapia in atto, né precedente all' intervento
- Non eseguiti esami biochimici e ormonali pre-intervento
- Non sintomatologia specifica precedenti all' intervento

*E.O.: 76 Kg, 168 cm, PA 140/80 mmHg, FC 88 bpm*

Riferiva sudorazione importante, pressione arteriosa e frequenza cardiaca domiciliare nella norma



# FOLLOW-UP



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Clinical Practice  
Guideline

P.F. Plouin and others

ESE guidelines on PPGL  
follow-up

174:5

G1-G10

European Journal of  
Endocrinology  
(2016) 174, G1-G10

**European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma**

**R 2.1.** We recommend that all patients with PPGL be considered for genetic testing.

**R 4.1.** We recommend assaying plasma or urinary MN and 3MT every year to screen for local or metastatic recurrences or new tumours. (⊕○○○)

**R 4.2.** We suggest assaying plasma chromogranin A levels every year in patients operated on for MN-negative, 3MT-negative and chromogranin A-positive PPGL to screen for local or metastatic recurrences or new tumours.

**R 4.3.** We suggest performing imaging tests every 1–2 years in patients with biochemically inactive PPGL to screen for local or metastatic recurrences or new tumours.

## ***Esami ematici:***

- Emocromo, glicemia, elettroliti, calcemia: *nella norma*
- Metanefrine urine 24 ore, cromogranina A, NSE , calcitonina, TSH: *nella norma*



Roma, 9-12 novembre 2017

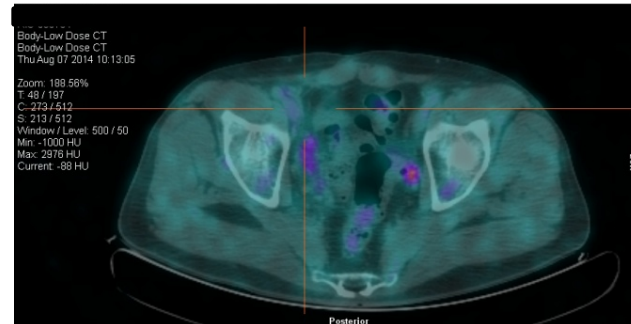
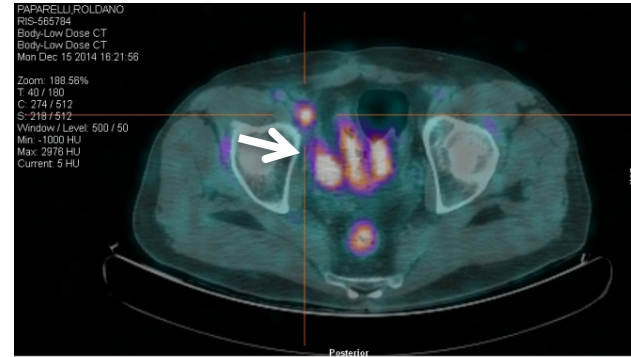
# IMAGING



ITALIAN CHAPTER



**RM addome:** formazione asse iliaco esterno dx regione otturatoria, 19x15mm



HERMES

**PET-FDG:** captazione regione otturatoria dx (SUV 8)



➤ Asportazione formazione regione otturatoria destra → E.I.: lesione ripetitiva da paraganglioma

Esame genetico: mutazione eterozigote variante c.689G>A p.Arg230Hisb, esone 7, gene SDHB

## Sindrome PGL-4

Dopo 3 mesi PET FDG mostra captazione regione iliaca dx (3 cm) ed in regione aorto-cavale (9mm)

- ❖ **PET 68GaDOTANOC:** non espressione recettoriale per la somatostatina (tipo 2,3 e 5)
- ❖ **Scintigrafia M-IBG:** non alterazioni incorporanti l' analogo radiomarcato della noradrenalina
- Nuovo intervento di asportazione completa del linfonodo iliaco con conferma di lesione metastatica





Roma, 9-12 novembre 2017

# QUALE TERAPIA?



ITALIAN CHAPTER



- ❖ La terapia chirurgica è di prima scelta
- ❖ I tumori metastatici sono resistenti alla radioterapia
- ❖ Non possibile terapia radio-recettoriale

Terapia target o chemioterapia sistemica?



Roma, 9-12 novembre 2017

# TARGET THERAPY



ITALIAN CHAPTER



## Treatment with Sunitinib for Patients with Progressive Metastatic Pheochromocytomas and Sympathetic Paragangliomas

Montserrat Ayala-Ramirez,\* Cecile N. Chougnet,\* Mouhammed Amir Habra, J. Lynn Palmer, Sophie Leboulleux, Maria E. Cabanillas, Caroline Caramella, Pete Anderson, Abir Al Ghuzlan, Steven G. Waguespack, Desirée Deandreis, Eric Baudin, and Camilo Jimenez

gene (*SDHB*) (2, 10). Inactivation of *SDHB* increases intracellular succinate, which inhibits hypoxia-inducible factor (HIF) prolyl hydroxylases, leading to HIF deregulation and downstream activation of angiogenesis pathways. Vascular endothelial growth factors and other growth factors such as the platelet-derived growth factor constitute major targets of HIF activation. Vascular endothelial growth factors and their receptors 1 and 2 are overexpressed in *SDHB* metastatic PHEOs and SPGLs

**Conclusion:** Sunitinib is associated with tumor size reduction, decreased [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT uptake, disease stabilization, and hypertension improvement in some patients with progressive metastatic PHEO/PGL. Prospective multi-institutional clinical trials are needed to determine the true benefits of sunitinib. (*J Clin Endocrinol Metab* 97: 4040–4050, 2012)

jcem.endojournals.org J Clin Endocrinol Metab, November 2012, 97(11):4040–4050

mutations. These findings suggest that abnormally regulated angiogenesis and oxygen metabolism pathways are strongly involved in the pathogenesis of many metastatic PHEOs and SPGLs and therefore should be therapeutically targeted (11).

Sunitinib is a potent inhibitor of multiple tyrosine kinase receptors, including vascular endothelial growth factors 1 and 2, platelet-derived growth factor- $\beta$ , c-KIT, FLT3, and RET (12). This medication is an effective antiangiogenic drug that was approved by the U.S. Food and





Roma, 9-12 novembre 2017

# SUNITINIB



ITALIAN CHAPTER

➤ **Luglio 2014** iniziava terapia con Sunitinib 50 mg 1cp/die

... assunto per 4 mesi, poi sospeso per intolleranza  
(diarrea, vomito, disgeusia)

➤ **Novembre 2014:** episodio di dolore addominale importante

*TC : parziale regressione delle tumefazioni note, comparsa di localiz  
(sede paraortica ed iliaca esterna dx, iliaca esterna sx, sottocarenale,  
paratrachelae inf dx ed ossea L5)*

Idroureteronefrosi





# PROGRESSIONE



Roma, 9-12 novembre 2017

ITALIAN CHAPTER

Veniva valutata possibilità di trattamento stereotassico: non possibile

➤ Iniziava Sunitinib 50 mg a dosaggio ridotto: ½ cp per 3 mesi (totale 7 mesi)



*TC: Progressione con aumento V e num tumefazioni linfonodali sopra e sotto diaframmatiche  
Localizzazioni secondarie polmonari ed epatiche, ed incremento localizzazioni ossee*



Roma, 9-12 novembre 2017

# CHEMIOTERAPIA



ITALIAN CHAPTER

Clinical Endocrinology (2014) 81, 642-651

doi:10.1111/1365-12542

## REVIEW ARTICLE

### Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis

N.D. Niemeijer\*, G. Alblas\*, L.T. van Hulsteijn\*, O.M. Dekkers\*,† and E.P.M. Corssmit\*

\*Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Leiden University Medical Center, and †Department of Epidemiology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

**Conclusions** Data on the effects of a combination of CVD chemotherapy on malignant paraganglioma/pheochromocytoma suggest that a partial response concerning tumour volume can be achieved in about 37% of patients and a partial response on catecholamine excess in about 40% of patients. However, in the

At present, the precise effect of CVD chemotherapy for the treatment of malignant PGL/PCC is unclear. In 2007, Scholz

PCC, including CVD chemotherapy.<sup>10</sup> They concluded that the CVD scheme seems to be effective at modest toxicity in a significant proportion of patients; however, remissions are rather short and are often followed by complete therapeutic failure after relapse.<sup>10</sup> A meta-analysis assessing this effect has never been performed.



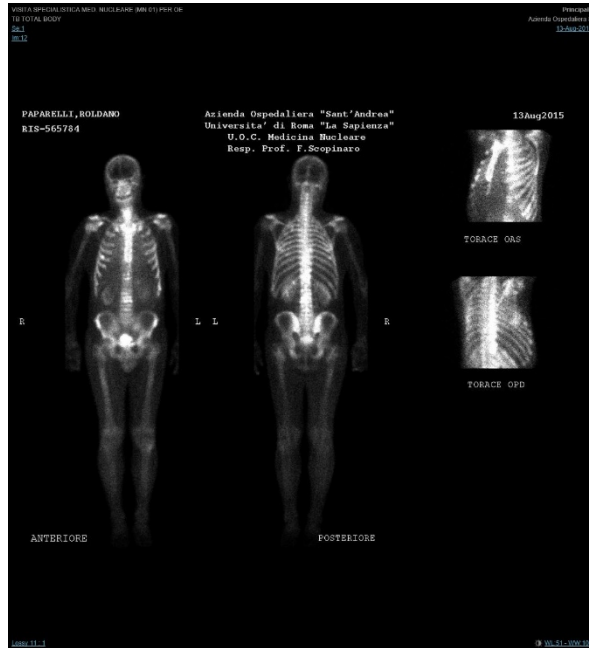
# CHEMIOTERAPIA



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

## Gennaio 2015: inizia trattamento chemioterapico



**Scintigrafia ossea:** conferma lesioni scheletriche di natura secondaria In sede vertebrale e costale

Regimen protocols			Duration of administration
Every 28 days:			3 months
Day 1	750 mg/m <sup>2</sup> 1.4 mg/m <sup>2</sup> 600 mg/m <sup>2</sup>	Cyclophosphamide Vincristine Dacarbazine	
Day 2	600 mg/m <sup>2</sup>	Dacarbazine	
Every 30 days:			
	4 mg	Zoledronic acid	

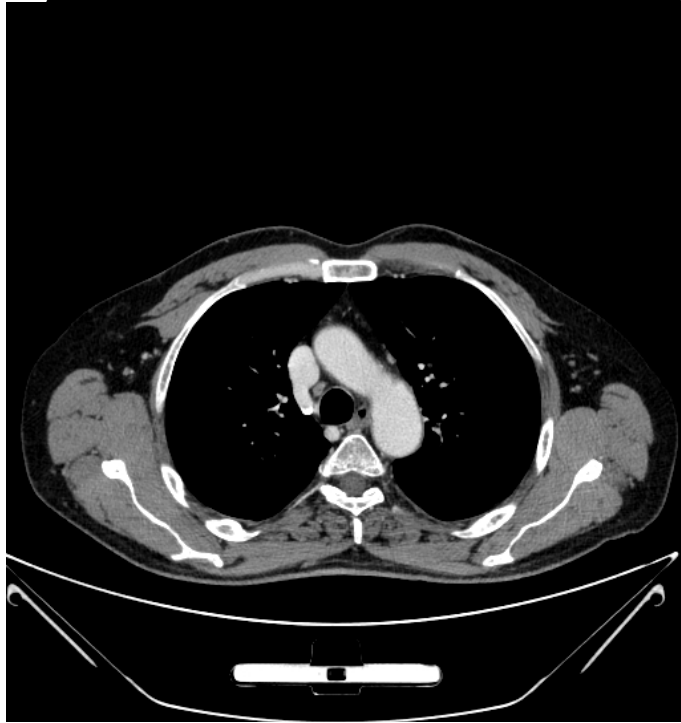


Roma, 9-12 novembre 2017

# DOPO 3 MESI



ITALIAN CHAPTER



**TC:** riduzione linf toraco-addom e risoluzione idroureteronefrosi con quadro osseo invariato e crollo vertebrale



Roma, 9-12 novembre 2017

# FOLLOW-UP

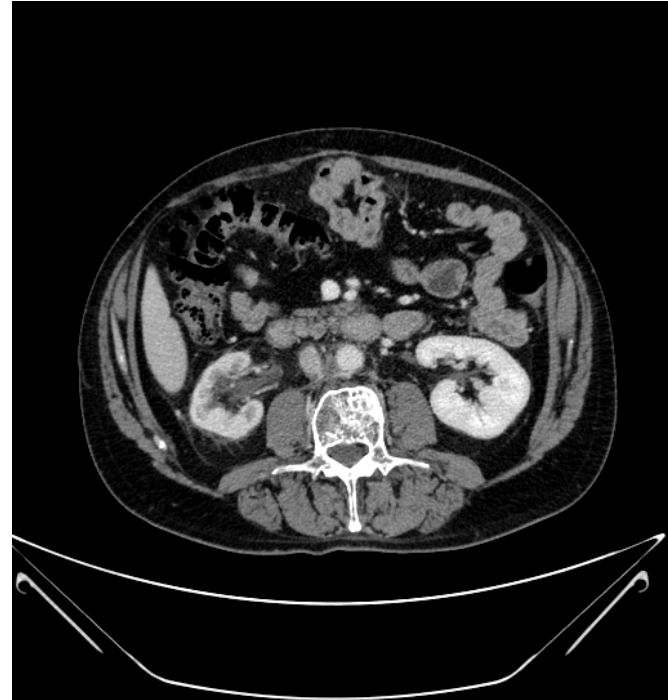


ITALIAN CHAPTER

- Dopo 9 cicli di CHT si decide di sospendere
- Dopo 4 mesi quadro stabile
- Rivalutazione a 3 mesi: progressione
- Inizia CHT (3 cicli)

**ULTERIORE PROGRESSIONE**

Terapia palliativa





# CONCLUSIONI



- Eseguire lesame genetico SDHx in tutti i pazienti con paraganglioma
- L'individuazione di una mutazione genetica permette di individualizzare il follow up ed il trattamento
- La terapia chirurgica è di prima linea; nelle forme metastatiche sono possibili terapie target e chemioterapiche con efficacia parziale e temporanea