

PREPARAZIONE PRE-OPERATORIA IN PAZIENTI CON FEOCROMOCITOMA/PGL

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Un recente articolo (1) ha valutato i pro e contro della preparazione medica pre-operatoria nei pazienti affetti da feocromocitoma/paraganglioma (PPGL).

Le linee guida (LG) della *Endocrine Society* del 2014 (2) raccomandano che tutti i pazienti con PPGL secernente vengano trattati con alfa-bloccanti per prevenire le complicanze cardio-vascolari (CV) nel periodo peri-operatorio. Inoltre, le LG della *North American Neuroendocrine Tumor Society* del 2010 (3) suggeriscono la pre-medicazione anche nei pazienti con normali livelli di catecolamine. Tuttavia, i dati presenti in letteratura a supporto di queste indicazioni derivano da studi retrospettivi con numerosi *bias*, incluso l'uso di dati di precedenti studi, privi di un protocollo di trattamento ben definito e discordanti tra loro.

Recentemente una metanalisi condotta su quattro studi ha dimostrato la mancanza di differenze significative in termini di mortalità e complicanze CV peri-operatorie tra il gruppo di pazienti trattato con alfa-bloccanti e quelli non trattati (4). Va, però, considerato che questi studi sono stati condotti in centri con lunga esperienza nel trattamento di pazienti affetti da PPGL, dove sono presenti chirurghi e anestesisti esperti nella gestione delle variazioni pressorie che possono verificarsi nel peri-operatorio. Ad oggi è stato condotto un solo studio monocentrico randomizzato in aperto su 20 pazienti, allo scopo di confrontare il trattamento con alfa-bloccanti e calcio-antagonisti e i risultati non hanno raggiunto la significatività statistica (5). Un altro recente studio randomizzato ha confrontato l'utilizzo della fenossibenzamina (alfa-bloccante non selettivo e non competitivo, non disponibile in alcuni paesi europei) e della doxazosina (alfa-bloccante selettivo e competitivo) (6): la fenossibenzamina è risultata più efficace nel prevenire l'instabilità CV intra-operatoria, ma non è stato stabilito se questo si associ a un miglior esito.

Esistono pro e contro nell'utilizzo della **terapia medica pre-operatoria con alfa-bloccanti**.

PRO:

- **il trattamento con alfa-bloccanti previene nel lungo periodo le complicanze CV.** Questo dato deriva dall'esperienza nei pazienti affetti da PPGL metastatico, che, nonostante la prolungata esposizione ad alti livelli di catecolamine, non sviluppano complicanze CV acute se trattati con alfa-bloccante (7);
- **i potenziali benefici che derivano dall'utilizzo della terapia con alfa-bloccanti superano i possibili effetti collaterali.** Il principale effetto collaterale è la comparsa di ipotensione ortostatica e, più raramente, di ipotensione intra-operatoria. Un'adeguata idratazione nelle 24 ore precedenti l'intervento e una dieta ricca di sale contribuiscono a ridurre questo rischio e devono far parte della preparazione dei pazienti affetti da PPGL.

CONTRO:

- **non possiamo affermare con certezza che la diminuzione del tasso di mortalità peri-operatoria (dal 40% allo 0.3%) nei pazienti affetti da PPGL dipenda dalla preparazione con alfa-bloccanti,** poiché negli ultimi anni abbiamo assistito al miglioramento dell'inquadramento clinico peri-operatorio e delle tecniche chirurgiche e anestesologiche;
- **non è stata dimostrata la superiorità del trattamento peri-operatorio con alfa-bloccanti rispetto quello con calcio-antagonisti.** Gli studi disponibili hanno dimostrato un maggior numero di episodi di ipotensione nei pazienti trattati con alfa-bloccanti rispetto ai trattati con calcio-antagonisti (8) e l'assenza di differenze in termini di stabilità emodinamica tra i due gruppi (9). L'unico studio randomizzato pubblicato ha mostrato un maggior numero di episodi di ipertensione, ipotensione e maggior durata di instabilità emodinamica in pazienti in terapia con alfa-bloccanti (5);
- **l'uso di alfa-bloccanti dovrebbe essere riservato a cardiologi, endocrinologi e internisti esperti nel trattamento di pazienti affetti da PPGL.** L'uso di alfa-bloccanti può determinare nell'80-92% dei casi la comparsa nel post-operatorio di effetti collaterali lievi-moderati, in particolare ipotensione con indicazione all'utilizzo di liquidi ev e amine (6).

Una menzione a parte meritano i **pazienti affetti da patologia cromaffine normotesi e/o con lesioni non secernenti: trattare o non trattare?** I pazienti normotesi affetti da PPGL hanno lo stesso rischio di andare incontro ad instabilità CV peri-operatoria dei pazienti con elevati valori pressori (10) e dovrebbero essere sottoposti a



preparazione medica (11). Questi dati sono in contrasto con quanto riportato nello studio di Shao et al su 59 pazienti, di cui 38 trattati con doxazosina, in cui non sono emerse differenze significative in termini di instabilità emodinamica intra-operatoria e il gruppo trattato ha richiesto un maggior utilizzo di farmaci vaso-attivi e colloidali (12). In questi pazienti potrebbe essere indicato il trattamento con calcio-antagonisti (13).

Conclusioni

I dati disponibili in letteratura non sono conclusivi. Sarebbero necessari studi randomizzati contro *placebo* per raggiungere una decisione. Per ora è **indispensabile una gestione peri-operatoria individualizzata all'interno di centri di competenza.**

In considerazione del fatto che ancora oggi non tutti i pazienti affetti da PPGL sono seguiti presso centri di competenza per queste patologie, deve restare valida l'indicazione al trattamento medico pre-operatorio con alfa-bloccanti. La possibilità di una gestione individualizzata deve essere lasciata solo ai centri di riferimento o di eccellenza, individuabili attraverso il sito dello *European Reference Network on Rare Endocrine Conditions* (<https://endo-ern.eu/it/>) e dello *European network for the study of adrenal tumors* (<http://www.ensat.org>).

Bibliografia

1. Castinetti F, De Fremerville JB, Guerin C, et al. Controversies about the systematic preoperative pharmacological treatment before pheochromocytoma or paraganglioma surgery. *Eur J Endocrinol* 2022, 186: D17-24.
2. 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.
3. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas* 2010, 39: 775-83.
4. Schimmack S, Kaiser J, Probst P, et al. Meta-analysis of alpha-blockade versus no blockade before adrenalectomy for pheochromocytoma. *Br J Surg* 2020, 107: e102-8.
5. Jaiswal SK, Memon SS, Lila A, et al. Preoperative amlodipine is efficacious in preventing intraoperative HDI in pheochromocytoma: pilot RCT. *J Clin Endocrinol Metab* 2021, 106: e2907-18.
6. Buitenwerf E, Osinga TE, Timmers H, et al. Efficacy of alpha-blockers on hemodynamic control during pheochromocytoma resection: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2020, 105: 2381-91.
7. Amar L, Baudin E, Burnichon N, et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 3822-8.
8. 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: 1410-7.
9. Groeben H, Nottebaum BJ, Alesina PF, et al. Perioperative alpha-receptor blockade in pheochromocytoma surgery: an observational case series. *Br J Anaesth* 2017, 118: 182-9.
10. Lafont M, Fagour C, Haissaguerre M, et al. Per-operative hemodynamic instability in normotensive patients with incidentally discovered pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100: 417-21.
11. Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2020, 38: 1443-56.
12. Shao Y, Chen R, Shen ZJ, et al. Preoperative alpha blockade for normotensive pheochromocytoma: is it necessary? *J Hypertens* 2011, 29: 2429-32.
13. Challis BG, Casey RT, Simpson HL, Gurnell M. Is there an optimal preoperative management strategy for pheochromocytoma/paraganglioma? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017, 86: 163-7.