

ANTI-ANGIOGENETICI NEL FEOCROMOCITOMA/ PARAGANGLIOMA METASTATICO

Nel 15-20% dei casi i feocromocitomi/paragangliomi (PPGL) possono avere metastasi, già presenti alla diagnosi o che si manifestano durante il *follow-up*. In questi casi sono più frequentemente tumori di grandi dimensioni (> 4-5 cm), responsabili di sintomi riconducibili alla produzione in eccesso di catecolamine (ipertensione arteriosa resistente, stipsi severa, fratture vertebrali) e/o alle metastasi (più frequentemente a livello linfonodale, polmonare, epatico e scheletrico).

Diversi studi hanno dimostrato che i **MPPG** (*metastatic pheochromocytomas and paragangliomas*) **presentano angiogenesi attiva** (1). L'angiogenesi, indispensabile per lo sviluppo e la progressione tumorale, è **regolata dai livelli di ossigeno** intra-cellulare e **dall'equilibrio tra fattori pro- e anti-angiogenici**.

L'**ipossia** intra-tumorale è un importante fattore che **induce la trascrizione di diversi fattori pro-angiogenetici e di crescita cellulare**. Ciò accade durante la replicazione tumorale, quando il consumo di ossigeno e nutrienti da parte delle cellule neoplastiche induce tale processo trascrizionale (2).

Nei MPPG l'angiogenesi è influenzata anche dal background genetico. Circa il 50% dei MPPG presenta mutazioni germinali a carico del gene che codifica per l'enzima succinato-deidrogenasi tipo B (SDHB), che regola il metabolismo cellulare di ossigeno mediante la conversione del succinato in fumarato. Mutazioni inattivanti a carico del gene *SDHB*, infatti, favoriscono i processi di pseudo-ipossia, infiammazione, necrosi, proliferazione cellulare anomala, angiogenesi, responsabili della crescita e diffusione tumorale (3). Infatti, l'accumulo di succinato, conseguente alla mutazione inattivante dei geni *SDHB*, ma anche dei geni *SDHA*, *SDHD*, *SDHC*, inibisce le proteine propil-idrossilasi, impedendo la degradazione di HIF-1 α . Da tale meccanismo si evince come le risposte all'ipossia giochino un ruolo importante nella progressione della malattia e dunque l'importanza degli sforzi terapeutici volti all'utilizzo delle terapie anti-angiogenetiche.

Ad oggi il trattamento dei MPPG mediante terapie sistemiche è limitato e la terapia radiometabolica con ¹³¹I-MIBG (4) è riservata a casi specifici.

Questa revisione (5) ha esaminato i **potenziali benefici e gli effetti avversi delle terapie anti-angiogenetiche**.

Nel trattamento dei MPPG sono stati ottenuti risultati preliminari incoraggianti negli studi clinici con alcuni farmaci anti-angiogenetici: axitinib, cabozantinib, lenvatinib, pazopanib e sunitinib. In particolare, l'inibizione della via VEGF sarebbe in grado di facilitare l'effetto dei trattamenti concomitanti (radioterapia, chemioterapia e/o immunoterapia), ripristinando la normale rete vascolare, che sua volta permetterebbe di ristabilire la risposta immune anti-neoplastica (6).

Sunitinib

È il primo farmaco riconosciuto come potenziale trattamento anti-angiogenetico dei MPPG.

Uno studio retrospettivo *intention to treat* (ITT) con 17 pazienti ha mostrato benefici clinici nel 47% dei trattati, ma in nessun caso è stata osservata una risposta completa (CR). Lo studio ha evidenziato una sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS) di 4.1 mesi, indipendentemente dal *background* genetico.

SNIPP (*Study Of Sunitinib In Patients With Recurrent Paraganglioma/Pheochromocytoma*) è uno studio di fase II che ha incluso 23 pazienti con MPPG e 2 non trattabili chirurgicamente ma senza metastasi: nessuna CR, risposte parziali (PR) in 3 casi (13%), stabilizzazione di malattia (SD) in 16 (70%) (6 dei quali con regressione tumorale del 12-27%).

In entrambi gli studi sono stati rilevati effetti avversi legati alla tossicità diretta del sunitinib, tra cui ipertensione e disturbi gastro-intestinali.

Sunitinib ottiene benefici nella maggior parte dei pazienti con MPPG, tuttavia l'azione anti-neoplastica è modesta, con basso tasso di risposta obiettiva (ORR). Oltre agli effetti tossici, già raggiungibili con le dosi *standard*, rimane da considerare il rischio di sviluppare resistenza nel tempo. Se confrontato con la PFS nei pazienti affetti da neoplasia renale o tumori neuroendocrini pancreatici, nei pazienti con MPPG la durata mediana di risposta è stata effettivamente buona. È in corso uno studio di fase 2 che confronta sunitinib (al dosaggio ridotto di 37.5 mg/die) vs *placebo*.



Pazopanib

L'interesse per questo farmaco è legato alla similarità dei meccanismi anti-angiogenetici con sunitinib, ma con minori effetti tossici. Il *trial* non è stato completato per lo scarso arruolamento.

Axinib

È risultato più potente rispetto a pazopanib e sunitinib e con migliore tollerabilità. Causa frequentemente ipertensione severa.

Uno studio clinico di fase II ha reclutato 14 pazienti con MPPG in progressione. I risultati preliminari (11 pazienti) hanno mostrato PR in 4 casi (36%) e SD in 6 (55%), compresi 2 pazienti che hanno mostrato regressione (riduzione del 16-18%); solo 1 paziente non ha risposto alla terapia e nessuno ha presentato CR. Tra i pazienti dello studio, l'82% ha sviluppato grave ipertensione e nessuno ha tollerato una dose di axitinib ≥ 5 mg x 2/die. Il *trial* è attivo ma il reclutamento è chiuso.

Cabozantinib

È il farmaco anti-angiogenico disponibile nella pratica clinica. Inibisce il recettore RET in modo più potente rispetto a sunitinib, per cui potrebbe essere un trattamento efficace per i rari MPPG MEN-2-correlati. Migliora l'esito clinico nei pazienti con metastasi ossee.

È attualmente in corso uno studio clinico di fase II in pazienti con MPPG e metastasi ossee (NCT02302833), il cui obiettivo primario è il tasso di risposta obiettiva (ORR). Sono stati reclutati 17 pazienti e i risultati preliminari in 11 hanno identificato PR in 4 (37%) e SD in 6 (55%); tutti i pazienti con SD hanno avuto regressione del tumore (del 18-29%). La PFS era di 16 mesi (*range* 0.9-36). Un paziente non ha risposto alla terapia. Non ci sono stati casi di ipertensione severa o eventi cardio-vascolari e nessun paziente ha abbandonato lo studio.

Lenvatinib

È un inibitore dei recettori VEGF-R 1-3, PDGF-R- β e FGF-R1. Uno studio clinico di fase 2 (NCT03008369) ha come obiettivo primario l'ORR ma i risultati non sono ancora disponibili.

COMMENTO

Non vi sono marcatori predittivi di malignità e il rischio di recidive e/o metastasi è maggiore nei portatori di mutazioni genetiche o quadri sindromici. Questo porta alla raccomandazione di **eseguire in tutti i casi l'esame genetico** per la ricerca di possibili mutazioni e di **proseguire il follow-up**: per almeno 10 anni in tutti e per tutta la vita, a cadenza annuale, nei pazienti ad alto rischio (giovani, portatori di mutazione, con neoplasia di grandi dimensioni e/o diagnosi di PGL) (7).

La complessità della patologia, caratterizzata da presentazione clinica e decorso molto variabili, richiede che tali pazienti siano seguiti presso **centri specializzati**, in grado di offrire una gestione adeguata.

Il trattamento chirurgico, risolutivo nelle forme benigne, lo è raramente in quelle maligne in progressione. I pazienti affetti da MPPG hanno, infatti, alto tasso di morbilità secondario alle complicanze da eccesso ormonale e prognosi scarsa (sopravvivenza a 5 anni < 50%).

Tra le terapie sistemiche, ad oggi non è chiaro l'effetto della chemioterapia (ciclofosfamide, vincristina, doxorubicina) e all'iniziale remissione segue spesso ripresa di malattia.

La terapia radiometabolica con ^{131}I -MIBG può essere utilizzata solo in presenza di recettori specifici a livello tumorale.

L'utilizzo dei farmaci anti-angiogenetici potrebbe favorire la risposta alla chemioterapia, alla radioterapia o alla terapia radio-recettoriale o rappresentare un'alternativa terapeutica. Nell'utilizzo di questi farmaci è importante considerare che hanno prevalente metabolismo epatico, mediato dall'enzima CYP3A4: il polimorfismo enzimatico è responsabile dell'ampia variabilità di risposta e l'interazione farmacologica potrebbe aumentarne la cardio-tossicità. Rispetto ad altre neoplasie per i quali tali farmaci sono approvati, i pazienti con MPPG si distinguono per il possibile rilascio di catecolamine e l'esperienza clinica limitata. La gestione richiede figure esperte, in quanto l'utilizzo degli anti-angiogenetici deve essere spesso associato a specifici farmaci anti-ipertensivi da monitorare frequentemente, e la dose del farmaco anti-angiogenico deve essere attentamente valutata per ottenere benefici oncologici in assenza di gravi tossicità. Pertanto, appare necessaria la gestione da parte di un *team* multi-disciplinare di esperti nella gestione di questa patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Salmenkivi K, Heikkila P, Liu J, et al. VEGF in 105 pheochromocytomas: enhanced expression correlates with malignant outcome. *APMIS* [2003, 111: 458-64](#).
2. Pugh CM, Ratcliffe PJ. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of HIF system. *Nat Med* [2003, 9: 677-84](#).
3. Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol* [2015, 11: 101-11](#).
4. Lardo P, Stigliano A. Scintigrafia con ^{123}I -MIBG: impatto sulla gestione clinica di feocromocitomi/paragangliomi. *AME News* [48/ 2019](#).
5. Jimenez C, Fazeli S, Román-Gonzalez A. Antiangiogenic therapies for pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* [2020, 27: R239-54](#).
6. Manegold C, Dingemans AMC, Gray JE. The potential of combined immunotherapy and antiangiogenesis for the synergistic treatment of advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* [2017, 12: 194-207](#).
7. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol* [2016, 174: G1-10](#).