

Feocromocitoma/paraganglioma benigno o maligno: una definizione obsoleta

Letizia Canu^{1,2}, Lorenzo Zanatta^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche Mario Serio, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia

²Unità di Endocrinologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze, Italia

Autore corrispondente: Letizia Canu letizia.canu@unifi.it

Il feocromocitoma (FEO)/paraganglioma (PGL) è una neoplasia rara ad incerto potenziale di malignità. In passato venivano utilizzati i termini “benigno” e “maligno” per indicare forme localizzate di malattia e forme metastatiche. Nel 2017 la WHO ha pubblicato la nuova classificazione dei tumori endocrini (1) nella quale ha stabilito che tutti i FEO/PGL presentano un certo potenziale metastatico e il termine “maligno” è stato sostituito dal termine “metastatico” essendo le localizzazioni a distanza l’unico elemento certo di malignità.

Ne consegue che, nei pazienti sottoposti ad asportazione di FEO/PGL solo il follow-up è in grado di identificare le forme metastatiche metacrone. Pertanto, in considerazione del comportamento incerto della malattia, è indicato in tutti i pazienti un follow-up a lungo termine (10 anni) mentre sono necessari controlli a vita nei pazienti considerati ad alto rischio (lesioni di grandi dimensioni, giovane età alla diagnosi, lesioni extra-surrenaliche, forme familiari). Il primo score pubblicato nel 2002 è stato il PASS (Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score) (2) dedicato esclusivamente alle lesioni surrenaliche. Si tratta di uno score prettamente istopatologico che identifica le lesioni a maggior rischio quando viene raggiunto un punteggio superiore a 4 su 20 punti totali.

Successivamente Kimura et al hanno pubblicato il GAPP (Grading of Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma) (3) (Tabella 1), uno score dedicato sia a FEO che a PGL che oltre alle caratteristiche istopatologiche valuta anche il fenotipo secretorio indice di maggiore (secrezione di adrenalina) o minore (secrezione di noradrenalina e/o dopamina) differenziazione del tumore. In base al punteggio totale raggiunto, il GAPP permette di assegnare la lesione ad una tra tre diverse categorie (0-2 ben differenziata, 3-6 moderatamente differenziata, 7-10 poco differenziata). Uno studio ha dimostrato che entrambi gli scores presentano un elevato potere predittivo negativo essendo in grado di identificare le lesioni a basso rischio di metastasi. Ad oggi il PASS score, anche se non in maniera routinaria, viene frequentemente riportato sui referti anatomopatologici dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per FEO. Il GAPP score invece è ancora poco utilizzato probabilmente perché, a differenza del PASS score che è totalmente appannaggio dell’anatomo patologo, necessita della collaborazione con il clinico per ottenere l’informazione circa il fenotipo secretorio.

Nel 2017 è stata pubblicata una versione modificata del GAPP (M-GAPP) che oltre ad alcune caratteristiche istologiche ed al fenotipo secretorio, valuta un importante elemento di genetica rappresentato dalla perdita di espressione di SDHB all’analisi immunoistochimica. Questo reperto indica che il paziente ha sviluppato la malattia perché portatore di una mutazione germinale a carico di uno dei geni della succinato deidrogenasi; tra questi anche il gene SDHB che predispone a malattia metastatica nel 40% dei casi. Questo score ad oggi non è ancora diffuso nella pratica clinica a causa della necessità di reperire informazioni sul fenotipo biochimico e della scarsa propensione ad effettuare l’immunoistochimica per SDHB.

Nel 2019 è stato pubblicato il COPPS (Composite Pheochromocytoma/paraganglioma prognostic Score) che include cinque caratteristiche della lesione indipendentemente associate al rischio di metastasi (necrosi, invasione vascolare, dimensioni >7 cm, perdita di espressione della proteina S100 e di SDHB). Uno score superiore a 3 presenta una sensibilità del 100% ed una specificità del 94% nell'identificare lesioni a maggior rischio di metastasi.

Alle difficoltà applicative degli altri score, in questo caso si somma l'immunoistochimica per la proteina S100, marcatore specifico delle cellule sustentacolari di sostegno alle cellule cromaffini, che non viene effettuata abitualmente.

Nel 2018 è stato proposto uno score pre-chirurgico (ASES score) che considera l'età alla diagnosi, le dimensioni della lesione, la localizzazione e il fenotipo biochimico. Anche questo score presenta un elevato valore predittivo negativo (96.5%) per un cut-off di 2. Nonostante si tratti di uno score totalmente composto da dati clinici, che non necessita di informazioni sulle caratteristiche istopatologiche della lesione, non viene comunemente calcolato.

Infine, Parasiliti-Caprino M et al (4) hanno recentemente proposto uno score in otto punti per la valutazione del rischio metastatico nel post-operatorio (SGAP-Score) che include la risposta dell'analisi genetica, gli items istopatologici del PASS score ed alcuni dati clinici come l'età alla diagnosi e le dimensioni della lesione. Pazienti con uno score totale tra 5 ed 8 punti hanno un alto rischio di metastasi (maggiore del 60% a 10 anni). Questo ultimo score, seppur dedicato esclusivamente al FEO, risulta molto completo includendo anche la risposta dell'analisi genetica.

In conclusione, la definizione del rischio metastatico nei pazienti operati per FEO/PGL rimane un problema aperto.

Ad oggi sappiamo che ogni paziente operato di FEO/PGL presenta un rischio di evoluzione metastatica e necessita pertanto di un follow-up clinico, biochimico e strumentale la cui frequenza e durata dipende da una serie di molteplici fattori che includono dati clinici, come età alla diagnosi, sede e dimensione della lesione, oltre ad aspetti istopatologici, fenotipici e genetici.

Una sempre maggior collaborazione tra anatomopatologo e clinico ed un sempre più diffuso uso degli score più completi si rendono necessari al fine di migliorare ulteriormente il potere predittivo sul potenziale metastatico del FEO/PGL.

Tabella 1: GAPP score. Modificata da Kimura et al.

Parametri	Punteggio
Caratteristiche istopatologiche	
Cellule poligonali (Zellballen)	0
Nido di cellule grande ed irregolare	1
Pseudorosette (anche focali)	1
Cellularità	
Bassa (<150 cellule/U)	0
Moderata (150-250 cellule/U)	1
Alta (>250 cellule/U)	2
Necrosi	
Assente	0
Presente	2
Invasione vascolare o capsulare	
Assente	0
Presente	1
Ki67 (%)	
<1	0
1-3	1
>3	2
Secrezione	
Adrenalina (oppure adrenalina e noradrenalina)	0
Noradrenalina (oppure noradrenalina e dopamina)	1
Non secernente	0
SCORE TOTALE	10

Conflitti di interesse: Gli autori dichiarano di non aver conflitti di interesse.

Consenso informato: Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali: Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Bibliografia

- 1) Alfred King-Yin Lam. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. *Endocr Pathol* 2017;28(3):213-227. doi: 10.1007/s12022-017-9484-5.
- 2) Thompson LD. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26(5):551-66. doi: 10.1097/00000478-200205000-00002.
- 3) Kimura N, Watanabe T, Noshiro T et al. Histological grading of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas and relationship to prognosis: a clinicopathological analysis of 116 adrenal pheochromocytomas and 30 extra-adrenal sympathetic paragangliomas including 38 malignant tumors. *Endocr Pathol* 2005 Spring;16(1):23-32. doi: 10.1385/ep:16:1:023.
- 4) Parasiliti-Caprino M, Bioletto F, Lopez C et al. From SGAP-Model to SGAP-Score: A Simplified Predictive Tool for Post-Surgical Recurrence of Pheochromocytoma. *Biomedicines* 2022;10(6):1310. doi: 10.3390/biomedicines10061310.