

# Considerazioni sul feocromocitoma maligno. Esperienza personale, revisione della letteratura



Ann. Ital. Chir., LXXIII, 4, 2002

G. De Toma, C. Letizia\*, G. Cavallaro,  
V. Giacchino, G. Mosiello, A. Cavallaro,  
U Basile

Università degli Studi di Roma - La Sapienza  
Dipartimento di Chirurgia "Pietro Valdoni"  
\*Dipartimento di Scienze Cliniche

## Introduzione

Il feocromocitoma maligno è un tumore molto raro. Basti pensare che rappresenta il 5-35% di tutti i feocromocitomi, i quali globalmente hanno un'incidenza dello 0.001% nella popolazione generale e dello 0.5% nei pazienti con ipertensione arteriosa.

Il primo dato che viene alla vista è l'ampia oscillazione (5-35%) della percentuale di FM nelle varie casistiche. La spiegazione va cercata nella effettiva difficoltà di stabilire con certezza quando un feocromocitoma sia da considerare maligno.

Infatti i criteri di malignità generalmente utilizzati per le altre neoplasie, quali le caratteristiche macroscopiche, microscopiche e istologiche, biochimiche ed immunostochimiche nell'ambito dei feocromocitomi non si sono dimostrati in modo assoluto validi ed affidabili.

Gli autori, riportando l'esperienza personale, cercano di focalizzare gli aspetti più recenti per la definizione di malignità.

## Materiali e metodi

Gli autori, in un gruppo di 26 pazienti portatori di feocromocitoma giunti alla loro osservazione nel periodo 1980-1999, dei quali 16 di sesso maschile e 10 di sesso femminile e 2 con sindromi pluriendocrine (1 MEN2a e 1 MEN2b) hanno riscontrato 3 casi di malignità. In

## Abstract

*REFLECTIONS ABOUT MALIGNANT PHEOCHROMOCYTOMA: PERSONAL EXPERIENCE, LITERARY REVIEW*

*Pheochromocytoma is a catecholamine-producing tumor of the sympathetic nervous system which in 4-14% of the cases may be malignant. The differentiation between benign and malignant pheochromocytomas is very difficult, the presence of metastatic lesions and gross invasion into surrounding tissues are the lonely acceptable parameters to confirm malignancy. Since the patients with malignant pheochromocytomas have a very poor survival rate, care must be taken for an early detection and a careful follow up.*

*Three cases of malignant pheochromocytoma are reported. In one of these cases the tumor was a functioning mass; the other two cases presented by a hemorrhagic complication. A careful review of the pertinent literature allows to outline the correct approach to this rare pathology as for the diagnosis and the treatment, also including the actual criteria to establish its malignancy.*

*Key words: Malignant pheochromocytoma.*

un caso il feocromocitoma era funzionante mentre gli altri due casi non erano funzionanti e si manifestarono sotto forma di grave complicanza emorragica.

## 1° Caso

A. S., di sesso femminile, di 63 aa. La storia clinica inizia con dolore continuo e gravativo in mesogastrio-ipocondrio sinistro, accompagnato da nausea. Dopo l'insuccesso di terapia medica sintomatica, si ricovera in ospedale, dove esegue una RX diretta dell'addome, che evidenzia una tumefazione che nasconde l'ombra renale sin. ed una TC che evidenzia un voluminoso ematoma retroperitoneale, con pseudocapsula, di circa 11.5 cm di diametro che disloca posteriormente il rene, anteriormente pancreas ed arteria splenica. L'ematoma sembra non esse-

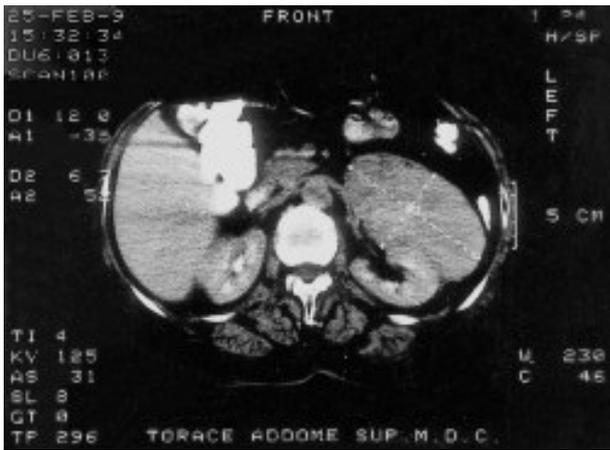


Fig. 1-2: Voluminoso ematoma retroperitoneale con pseudocapsula che disloca posteriormente il rene sinistro ed anteriormente il pancreas e l'arteria splenica.

re di pertinenza renale; nel suo interno si osserva un nucleo di tessuto neoformato di circa 5.3 cm di diametro aderente al pilastro del diaframma. (Fig. 1, 2)

Dati di laboratorio: Hb 11.20, Globuli rossi 3.730.000. Viene eseguita una arteriografia che dimostra dislocazione in alto dell'arteria splenica (senza segni di dilatazioni), e zona di ipervascolarizzazione in sede paraaortica, a livello dell'arteria frenica sinistra. Intervento: incisione sottocostale bilaterale: presenza di tumefazione dietro la flessura colica sinistra, che arriva in alto sino al diaframma, e in basso sino alla cresta iliaca. La massa ha le dimensioni della testa di un feto ed ingloba rene e surrene. Distacco della stessa dal diaframma, legatura e sezione dell'uretere e dei vasi surrenalici, asportazione in blocco della massa. Istologia: formazione tondeggianti in contiguità con formazione pseudocistica del diametro di 15 cm. Cellule medie e grandi con numerose mitosi atipiche, anticorpi anti-cromogranina positivi, anticorpi anti-proteina S-100 e NSE debolmente positivi. Infiltrazione dei vasi venosi e linfatici. Diagnosi di feocromocitoma maligno.

### 2° Caso

I.A. di sesso maschile, di 25 anni di età. Durante una visita militare, viene riscontrata ipertensione arteriosa (160/95) e successivamente episodi di sudorazione improvvisa. Esegue una ecografia addominale che risulta negativa. Permanendo l'ipertensione con sudorazione ed episodi di epigastralgia notturna, è sottoposto a terapia antiipertensiva, con scarsi risultati. Viene ricoverato in ambiente ospedaliero dove viene sottoposto ad una ulteriore ecografia addominale che mette in evidenza una massa disomogenea in sede surrenalica. È quindi sottoposto ai seguenti tests: catecolamine urinarie, acido vanilmandelico urinario, cortisolo urinario, test alla clonidina, test alla metoclopramide, test al glucagone che risultano positivi per feocromocitoma. Con tale diagnosi pre-

suntiva viene sottoposto ad intervento di surrenalectomia. Esame istologico: nidi e cordoni solidi sepimentati con tessuto solido ben vascolarizzato, cellule di medie e grandi dimensioni, alto indice mitotico, linfangite neoplastica e invasione vascolare. Anticorpi anti-cromogranina e anti-enolasi neuronspecifica positivi, anti-vimentina e anti-proteina S-100 negativi. Linfonodi sottodiaframmatici sede di ripetizione neoplastica. Diagnosi di feocromocitoma maligno.

### 3° Caso

G.B. di sesso femminile, di 40 aa. Nel Giugno 1999 a causa di lombalgie esegue un esame RX della colonna vertebrale che evidenzia una grossolana area ipodiafana nel campo polmonare medio di sinistra in sede posteriore, a margini discretamente definiti, meritevole di ulteriori accertamenti.

Il 20 Settembre dello stesso anno viene ricoverata in Ospedale per dolori trafittivi in sede lombare destra. È sottoposta nuovamente ad esame RX del torace che evidenzia in sede paramediastinica posteriore immagine rotondeggiante radiopaca di 8 cm di diametro, di non univoca interpretazione.

L'emocromo si dimostra nella norma con 4300.000 globuli rossi e Hb 13gr/dl.

All'improvviso la paziente accusa forte anemia con perdita di 3 grammi di Hb. Viene eseguita una TC total body che mostra un marcato ingrandimento del surrene destro secondario a fenomeni emorragici, un'ampia raccolta ematica perisurrenalica, con rene dislocato caudalmente; versamento pleurico sinistro con formazione rotondeggiante di verosimile pertinenza extraparenchimale. Ingrandimento anche del surrene sinistro, anch'esso dovuto ad emorragia intraparenchimale (Fig. 3).

È sottoposta di urgenza ad intervento chirurgico che consiste nell'asportazione della massa e in un drenaggio toracico. Il controllo radiologico del torace eseguito dopo

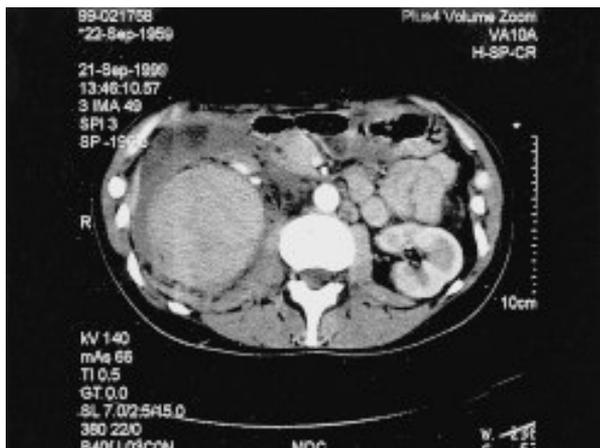


Fig. 3: Marcato ingrandimento del surrene destro con fenomeni emorragici interni, ampia raccolta ematica perisurrenalica con rene dislocato caudalmente.



Fig. 4: Notevole ingrandimento del surrene sinistro con estesa emorragia interna.

l'intervento dimostra la scomparsa della massa polmonare e la riduzione del versamento basale.

La paziente viene trasferita in terapia intensiva, quivi mostra dei parametri vitali stabili (Hb 12) per 48 ore; poi all'improvviso accusa una nuova anemia con emotorace (evidenziato tramite il drenaggio toracico). È sottoposta a reintervento che consiste in una lobectomia polmonare inferiore sinistra. L'esame istologico del preparato chirurgico evidenzia una lesione ripetitiva di feocromocitoma.

La paziente viene riportata in terapia intensiva. Per una settimana i parametri clinici e di laboratorio si dimostrano stabili, un'ecografia di controllo però mette in evidenza un aumento progressivo della lesione a carico del surrene sinistro (6.8 x 6.3 cm) confermato dalla TC, che mette in risalto anche la presenza di 4 lesioni epatiche ripetitive (Fig. 4). Viene eseguito inoltre un OCTREO-SCAN: che mostra una captazione in sede toracica sinistra paramediana, un'estesa area lacunare in sede surrenalica sinistra interpretabili come residuo di tessuto cromaffine a livello dell'ilo polmonare sinistro e lacuna di captazione, probabilmente per emorragia nel surrene sinistro. A causa del progressivo aumento volumetrico del surrene, con estesa emorragia interna e con elevato rischio di ulteriore emorragia, la paziente viene sottoposta al terzo intervento, con asportazione del surrene sinistro. La paziente, trasferita nel reparto di terapia intensiva, va incontro a decesso in V giornata postoperatoria.

## Discussione

Esiste una effettiva difficoltà nello stabilire con certezza la malignità di un feocromocitoma, in quanto i criteri adottati generalmente per altre neoplasie (caratteristiche macroscopiche, istologiche e immunoistochimiche) non si sono rivelati altrettanto affidabili nel caso del feocromocitoma. Per quel che riguarda le caratteristiche macro-

scopiche, sono stati trovati collegamenti tra tumori di peso >70-80 gr, e diametro >5-6 cm. e comportamento biologico maligno. Nella gran parte delle casistiche è stato notato che un diametro >5-6 cm. era forte fattore predittivo di malignità e che solo in pochi casi, pur sempre presenti, era stata notata malignità con neoplasie di diametro <5 cm. Passando poi alle caratteristiche istologiche, i classici criteri di malignità (atipie cellulari, elevato indice mitotico, necrosi, invasione capsulare o vascolare) non sono ritenuti validi per i feocromocitomi, in quanto tali caratteristiche istologiche si possono riscontrare in feocromocitomi dal comportamento sicuramente benigno ed al contrario neoplasie con caratteristiche istologiche "benigne", hanno presentato comportamento maligno, con comparsa di metastasi a distanza anche di decenni (5 pazienti su 105 di Goldstein (4) 6 su 93 di Van Heerden). Alcuni studi recenti hanno riaperto il problema della validità dei parametri istologici. Gosset et al. (6), in un gruppo di 91 pazienti trovò invasione capsulare e vascolare nel 32% dei feocromocitomi maligni e in nessuno dei feocromocitomi "benigni". O'Riordain (7) considera l'invasione vascolare fattore di rischio nei gangliomi extrasurrenalici. Sono state analizzate le caratteristiche biologiche e immunoistochimiche al fine di predire il comportamento biologico del tumore. Lo studio del DNA che all'inizio sembrava un parametro realmente affidabile in tal senso (alcuni studi tra cui quello di Nativ (8) confermavano tale ipotesi dimostrando un'alta frequenza di anomalie del DNA nei feocromocitomi maligni), veniva poi smentito da studi più recenti, come quello di Ambrosion (9), che hanno messo in evidenza aneuploidia in neoplasie sicuramente benigne. La conclusione è che neanche un assetto cromosomico aneuploide può essere considerato un indice sicuro di malignità. Con le tecniche immunoistochimiche è stato possibile analizzare le caratteristiche strutturali e i neuromediatrici contenuti nelle cellule principali (tipo 1) e nelle cellule di sostegno (tipo 2). La positività alla cromogranina e alla

NSE non ha mostrato di avere importanza fisiologica; Kliewer (10) ha riscontrato l'assenza o la forte riduzione delle cellule di sostegno nei FEO maligni con riduzione o mancanza della proteina S-100 e della proteina gliale acida fibrillare (GFAP); studi successivi hanno confermato la stretta correlazione tra presenza di cellule di sostegno e decorso benigno della neoplasia.

Una migliore definizione della malignità e della prognosi di queste come di altre neoplasie neuroendocrine è stata resa possibile grazie allo studio di diversi antigeni di proliferazione cellulare, tra i quali vanno ricordati il PCNA ed il Ki67, in quanto predittivi di una aggressività biologica del tumore.

Altro argomento fonte di discussione è lo stabilire se i feocromocitomi extrasurrenali presentino effettivamente un comportamento più maligno rispetto ai surrenali. In alcuni studi (11, 7, 12, 13) la percentuale di forme maligne risulta nettamente più alta (30-50%). Nella valutazione di questi dati bisogna però tener presente che queste patologie vengono convogliate più facilmente in centri specializzati con ovvia variazione della frequenza di forme maligne.

Qual è allora il criterio al momento più sicuro per stabilire la malignità di un feocromocitoma? Si intende per vera malignità la presenza di cellule tumorali in aree ove embriologicamente non c'è presenza di tessuto paragan gliare. La malignità è data quindi dalla presenza di invasione locale o metastasi a distanza (che nel caso specifico si rilevano con maggior frequenza nei linfonodi regionali, ossa, fegato, polmone, encefalo).

Basandoci su questi parametri si evince come l'incidenza di forme maligne, nelle varie casistiche in letteratura, sia divenuta in effetti più omogenea, variando dall'8.3% di Scott et al. (14) al 13.1% di ReMine. In uno studio retrospettivo del gruppo di studio dei tumori del surrene della Società Italiana di Endocrinologia cui abbiamo partecipato, su 284 pazienti affetti da feocromocitoma le forme maligne erano rinvenute nel 9,9% dei casi ed erano più frequenti nei feocromocitomi extrasurrenali (15). La casistica più cospicua, riguardante 3 diversi centri europei (12), su 268 casi in totale riporta una frequenza di malignità pari all'11.5%. Da queste casistiche si discosta ampiamente il Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, che riporta un'incidenza del 47% di forma maligne su 73 casi di feocromocitoma (13).

Sono comunque riconosciuti ampiamente come fattori di rischio le dimensioni (>5-6 cm), il peso (>80 gr), gli alti livelli preoperatori di dopamina in circolo, ed una sua elevata concentrazione tumorale, ipertensione arteriosa persistente, anche nel postoperatorio.

Dal punto di vista della sintomatologia clinica, che non differisce in sostanza tra forme benigne e maligne, si ha con maggior frequenza ipertensione, cefalea, palpitazione, sudorazione, dispnea, nausea, fino ad arrivare al dolore addominale, astenia, ed anche episodi di ischemia del miocardio.

È stata notata in alcuni feocromocitomi una secrezione

prevalente (a volte esclusiva) di dopamina (16) facendola indicare, tra l'altro, come fattore prognostico di malignità. Anche secrezioni anomale di diversi peptidi come somatostatina, motilina, calcitonina, con quadri clinici più difficili da interpretare (tosse, vampate di calore, diarrea), sono state messe in relazione con feocromocitoma. Da ricordare che, non essendo il tumore provvisto di innervazione propria, il rilascio di catecolamine può avvenire in seguito a brusche variazioni pressorie, necrosi tumorale, stimoli fisici. Anche i feocromocitomi maligni, come i benigni, producono in genere norepinefrina; i poco frequenti casi di neoplasie producenti epinefrina, hanno come sintomi ipotensione, shock, dovuti all'attività beta-adrenergica dell'epinefrina.

Per quel che riguarda la fase diagnostica per immagini, la TC ha rappresentato un grande passo avanti nella localizzazione di neoplasie primitive e metastatiche; la RMN ha poi dimostrato elevata sensibilità nella localizzazione della neoplasia, mentre è quasi caduta in disuso l'arteriografia, anche in considerazione della possibile provocazione di crisi ipertensive (17).

Un analogo della norepinefrina, la MIBG (meta-iodo-benzilguanetidina) viene captata e trattenuta nei granuli secretori delle cellule neuroendocrine, e se targato con Iodio 123 o 131, si è rivelata utilissima nell'evidenziazione della midollare surrenalica e delle localizzazioni metastatiche e delle recidive (18-19). La scintigrafia con MIBG si è inoltre rivelata utile anche per le localizzazioni ossee. Tutti questi esami hanno ormai reso occasionale il ricorso al sampling venoso per epinefrina e norepinefrina.

Il trattamento chirurgico dei feocromocitomi maligni è strettamente dipendente dalle caratteristiche della massa e dal possibile coinvolgimento di strutture limitrofe e a distanza. Mentre fino a poco tempo fa l'utilizzazione di grandi vie di accesso toraco-freno-laparotomiche e transaddominali ampie era giustificato dalla necessità di esplorare minuziosamente la cavità addominale e di manipolare il meno possibile la massa, asportandola con il minore traumatismo possibile onde evitare la dismissione in circolo di catecolamine, attualmente, grazie a TC, RMN e scanning con MIBG si può effettuare una chirurgia mirata con approcci meno impegnativi unilaterali, e utilizzare metodiche laparoscopiche. Questo vale per masse di piccole dimensioni (<5 cm), mentre per neoplasie più grandi, o in caso di coinvolgimento o invasione di strutture limitrofe è obbligatorio il pieno controllo delle strutture vascolari, di qui l'utilizzazione di ampie vie di accesso.

Date le caratteristiche dei feocromocitomi maligni e la loro prognosi infausta, con sopravvivenza inferiore ad 1 anno nei casi non trattati, il debulking chirurgico del tumore primitivo e delle lesioni secondarie è ampiamente giustificato anche al fine di agevolare eventuali terapie complementari. Tra queste la chemioterapia (che si fonda essenzialmente sull'associazione di tre farmaci: ciclofosfamide, vincristina, decarbazina) produce dei risultati solo parziali, con riduzione della massa tumorale o

miglioramento della risposta biochimica soltanto per brevi periodi.

Alcuni Autori riportano risultati positivi con l'uso di chemioembolizzazione; i dati si riferiscono però a casistiche isolate e poco consistenti (20).

Si è anche utilizzata la MIBG marcata con Iodio radioattivo per fini terapeutici. La casistica più importante è quella della California University di S. Francisco; su 118 pazienti trattati dal 1983 gli Autori hanno trovato che il 45% rispondeva con miglioramento del quadro clinico ma presentava ripresa di malattia mediamente dopo 29-30 mesi (21-22).

Alcuni Autori, dati gli scarsi risultati ottenuti da chemioterapia e MIBG fatte singolarmente, associano i due trattamenti con uno schema di questo tipo: un anno di chemioterapia associato ad una dose ogni tre mesi di MIBG. Tale schema, anche se eseguito su un piccolo numero di pazienti, ha dato risultati incoraggianti (15). In definitiva, al momento attuale, si può affermare che le modalità terapeutiche appena esposte possono, in alcuni casi, migliorare la sopravvivenza dei pazienti affetti da feocromocitoma maligno.

La presenza di recettori per la somatostatina da parte dei feocromocitomi, similmente ad altri tumori neuroendocrini, ha portato ad utilizzare omologhi della somatostatina, quali l'octreotide, per occupare tali siti recettoriali, sia allo scopo di localizzare il tessuto cromaffine, sia per fini terapeutici. L'utilizzazione di octreotide ai fini terapeutici, pur dando in singoli casi risultati lusinghieri, è ancora da dimostrare su casistiche più numerose.

## Conclusioni

Si può pertanto concludere che l'unico criterio valido per differenziare un feocromocitoma maligno da uno benigno, è la presenza di lesioni ripetitive. Dopo l'intervento chirurgico il comportamento successivo della neoplasia non è facilmente prevedibile, dal momento che si possono presentare recidive o metastasi anche dopo 15 anni: di qui la necessità di controlli periodici a lungo termine. Le attuali procedure terapeutiche, mediche e chirurgiche, danno purtroppo risultati occasionali e parziali.

## Riassunto

Il feocromocitoma è un tumore a partenza dal sistema nervoso simpatico produttore catecolamine.

In una percentuale del 12-20% dei casi può essere maligno. Molto difficile appare la diagnosi differenziale tra forma benigna e maligna, solo l'evidenza di metastasi e di invasione loco-regionale rappresenta un parametro affidabile. Data la scarsa sopravvivenza nelle forme maligne, è di assoluta importanza la diagnosi precoce ed un attento follow up a lungo termine, anche nelle forme che appaiono benigne.

Gli Autori riportano tre casi di feocromocitoma maligno, di cui uno funzionante e gli altri due manifestatisi clinicamente sotto forma di complicanza emorragica. Effettuando una attenta revisione della letteratura, puntualizzano il moderno approccio diagnostico e terapeutico a questa patologia, mettendo a fuoco i criteri attuali necessari per stabilire con certezza la natura maligna. Parole chiave: Feocromocitoma maligno.

## Bibliografia

- 1) Muger W.M., Gifford R.W.: *Pheocromocytoma*. New York Springer Verlag, 1977.
- 2) Seve R.P., Roberts J.C., Snell M.E.: *Pheocromocytoma*. Clin Endocrinol Metab, 9:543-568, 1980.
- 3) Young W.F. Jr: *Pheocromocytoma and primary aldosteronism: diagnostic approaches*. Endocrinol Metab Clin North Am, 26:801-827, 1997.
- 4) Goldstein R.E., O'Neill J.A., Holcomb G.W. III, Morgan W.M. III, Neblett W.W. III, Oates J.A., Brown N., Nadeau J., Smith B., Page D.L., Abumrad N.N., Scott H.W.: *Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma*. Annals of Surgery, 229(6):755-766, 1999.
- 5) Van Heerden J.A., Roland C.F., Carney A., Sheps S.G., Grant C.S.: *Long term evaluation following resection of apparently benign pheochromocytomas/paragangliomas*. World J Surg, 14:325-9, 1990.
- 6) Gosset P., Lecomte-Houcke M., Carnaille B., Proye C.: *Adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas. contribution of histology, immunohistochemistry and dna flow cytometry in the diagnosis of malignancy*. Europ J Surg, 166:77, 1996.
- 7) O'Riordain D.S., Young W.S. Jr., Grant C.S., et al.: *Clinical spectrum and outcome of functional extraadrenal paraganglioma*. World J Surg, 20:916-922, 1996.
- 8) Nativ O., Grant C.S., Sheps S.G., et al.: *The clinical significance of nuclear DNA ploidy pattern in 184 patients with pheochromocytoma*. Cancer, 69:2683-2687, 1992
- 9) Ambrosio J.B., Vaughan E.D., Gray G.F.: *Flow cytometric determination of nuclear DNA content in benign adrenal pheochromocytomas*. Urology, 30:102-104, 1987.
- 10) Klierer K.E., Cochran A.J.: *A review of the histology, ultrastructure immunohistochemistry and molecular biology of extra-adrenal paragangliomas*. Arch Pathol Lab Med, 113:1209-1217, 1989.
- 11) Scott H.W. Jr, Reynolds V., Green N., et al.: *Clinical experience with malignant pheochromocytomas*. Surg Gynecol Obstet, 154: 801-818, 1982.
- 12) Proye C.A.G., Vix H., Jansson S. et al.: *The pheochromocytoma: a benign, intraadrenal, hypertensive, sporadic unilateral tumor. Does it exist?* World J Surg, 18:467-472, 1994.
- 13) Pommier R.F., Vetto J.T., Billingsly K, et al.: *Comparison of adrenal and extrarenal pheochromocytomas*. Surgery, 114:1160-1166, 1993.
- 14) Scott H.W. Jr., Halter S.A.: *Oncologic aspects of pheochromocytomas: the importance of follow-up*. Surgery, 96:1061-1066, 1984.
- 15) Mannelli M., Ianni L., Cilotti A., Conti A. and the National Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endo-

crinology: *Pheochromocytoma: a multicentric retrospective study*. EUR J End, 141:619-624, 1999.

16) John H., Ziegler W.H., Liauri D., Jaeger P.: *Pheochromocytomas: can malignant potential be predicted?* Urology, 53(4):679-683, 1999, Apr.

17) Welch T.J., Sheedy P.F., Van Heer Den J.A., Siieeps S.G., Hattery R.R., Stephens D.M.: *Pheochromocytoma: value of computers tomography*. Radiology, 184:501-503, 1983.

18) Francis I.R., Glazer G.M., Shapiro B., Sisson J.C., Gross B.H.: *Complementary roles of CT and <sup>131</sup>I-MIBG scintigraphy in diagnosis pheochromocytoma*. Am J Roentgenol, 141:719-725, 1983.

19) Shapiro B.: *Imaging of catecholamine-secreting tumors: uses of MIBG in diagnosis and treatment*. Baill Clin Endocrinol Metab, 7:491-507, 1993.

20) Takahashi K., Ashizawa N., Minami T., Suzuki S., Sakamoto I., Hayashi K., Tomiyasu S., Sumikawa K., Kitamura K., Eto T., Yano K.: *Malignant pheochromocytoma with multiple hepatic metastases treated by chemotherapy and transcatheter arterial embolization*. Internal Medicine, 38(4):349-354, 1999, Apr.

21) Loh K.C., Fitzgerald F.A., Matthay K.K., Price D.C.: *The treatment of malignant pheochromocytomas with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG) a comprehensive review of patients*. Department of Medicine, University of California, San Francisco, J Endocrin Investigation, 20(11):648-58, 1997, Dec.

22) Sisson J.C., Shapiro B., Sbulkin B.L., Urba S., Zempel S., Spaulding S.: *Treatment of malignant pheochromocytomas with 131I metaiodobenzylguanidine and chemotherapy*. Am J Clin Onc, 22, 4:364-370, 1999, Aug.

## Commento

## Commentary

Prof. Marco RAFFAELLI  
Dipartimento di Chirurgia  
Università di Pisa

*In questo lavoro, prendendo spunto da tre osservazioni personali ed alla luce di un'attenta revisione della letteratura, gli Autori analizzano le problematiche diagnostico-terapeutiche relative al feocromocitoma maligno. Questo lavoro rappresenta, in definitiva, un update per ciò che concerne la diagnosi ed il trattamento dei feocromocitomi maligni.*

*Alcuni punti debbono comunque essere sottolineati, anche se ben esposti in questo lavoro. Al pari di altre neoplasie endocrine, è spesso difficile, di fronte ad un feocromocitoma, stabilirne la benignità o la malignità dal punto di vista istologico. I convenzionali criteri istologici di malignità, come ad esempio il pleomorfismo o l'iperchromatismo nucleare o un alto indice mitotico, non hanno alcun valore nella valutazione dei feocromocitomi. Nel corso degli anni numerosi sono stati i tentativi di definire criteri ancillari (biochimici, strumentali, istopatologici, immunoistochimici, citometrici) predittivi di malignità in assenza di lesioni metastatiche (1, 2, 3). I risultati ottenuti non sono comunque conclusivi, e talora sono stati contraddittori. Quindi, a tutt'oggi gli unici criteri di malignità rimangono la presenza di infiltrazione locale e/o la comparsa di metastasi, cioè la presenza di tessuto cromaffine in sedi dove esso è normalmente assente (linfonodi, scheletro, fegato, polmoni, ecc.) (4). Le lesioni maligne devono, infatti, essere differenziate dalla malattia multicentrica, presente in circa il 10% dei pazienti affetti da feocromocitoma. Inoltre, più del 40% dei pazienti portatori di feocromocitoma maligno non hanno metastasi al momento della chirurgia primaria. Quindi la mancanza di sicuri criteri di malignità deve condurre ad un accurato follow up a lungo termine dei pazienti trattati al fine di individuare l'eventuale comparsa di metastasi a distanza che può verificarsi anche a distanza di anni.*

*Anche le problematiche relative al tipo di approccio chirurgico al feocromocitoma sono state messe in luce dagli autori. L'approccio laparoscopico è oggi considerato il gold standard per la chirurgia del surrene. Esperienze recentemente pubblicate dimostrano che tale approccio è applicabile con sicurezza anche in caso di feocromocitoma o di lesioni di grosse dimensioni e potenzialmente maligne (5) che agli inizi dell'esperienza con questa tecnica erano considerate delle controindicazioni per l'approccio laparoscopico. Nondimeno, in caso di lesioni sicuramente maligne è indicato un approccio "aperto" tradizionale che solo può consentire un intervento con finalità di radicalità oncologica.*

*Infatti, il trattamento del feocromocitoma maligno riposa sulla chirurgia, anche reiterata, che sola può avere intenti curativi. Le applicazioni di trattamenti adiuvanti (chemioterapia, terapia con <sup>131</sup>I-MIBG), anche integrati, ha dato, nelle varie esperienze pubblicate risultati talora contrastanti. Nondimeno, sebbene ulteriori e più larghe esperienze siano necessarie per trarre delle conclusioni definitive, allo stato attuale delle discrete aspettative sono riservate per i trattamenti con <sup>131</sup>I-MIBG o con analoghi della somatostatina (6, 7), almeno a fini palliativi.*

*In this paper the authors analyzed the diagnostic and therapeutic problems related to the management of malignant pheochromocytomas, describing three new cases and accurately reviewing the literature.*

*Actually, this paper is an update about the management of malignant pheochromocytoma.*

*A few aspects have to be stressed, even if well exposed in the paper. As well as for other endocrine tumors, it is often difficult to determine if a pheochromocytoma is benign or malignant on the basis of histological examination. Conventional histological features of malignancy, such as nuclear pleomorphism or hyperchromatism or the increased presence of mitotic figures, have no or only a little value in the evaluation of pheochromocytomas. Several authors attempted to define ancillary criteria (biochemical, instrumental, histological, immunoistochemical, cytometric) predictive of malignancy in absence of proven metastases (1-3). The obtained results have been sometimes contradictory and, anyway, they are not conclusive.*

So, up to date the only criteria of malignancy are the presence of local infiltration and/or the comparison of metastases, that is the presence of these tumors in sites where the chromaffin tissue is normally absent (lymph nodes, bone, liver, lungs) (4). Indeed, the malignant lesions must be distinguished from a multicentric disease which is present in about 10% of patients affected by pheochromocytoma. Moreover, more than 40% of patients affected by malignant pheochromocytoma have no metastases at time of first surgery. Thus, the lack of reliable criteria for malignancy should lead to perform an accurate follow up of all the patients operated on, in order to detect the comparison of metastatic lesions which can appear also some years after the first observation.

The authors well highlighted also the problems related to the surgical approach for pheochromocytoma. Laparoscopic adrenalectomy is now considered the gold standard for adrenal surgery. Recently published papers demonstrated that this approach is feasible and safe also for pheochromocytomas and large and/or potentially malignant lesions (5) that at the beginning of the experience were considered a contraindication for laparoscopy. Nonetheless, in case of proven malignancy it is mandatory a conventional "open" approach which only can allow for an operation with curative proposal.

Indeed, at present the treatment of malignant pheochromocytoma still revolves around surgery, also reiterative, which only can offer a cure. The results of adjuvant treatment modalities (chemotherapy, I131-MIBG therapy), even if integrated, are sometimes contradictory in the different published series. Nonetheless, although further and larger series are necessary to obtain definitive conclusions, at moment the application of I131-MIBG and of radiolabeled analogues of somatostatin (6, 7) are promising for the treatment of patients with malignant pheochromocytoma, at least for palliation.

### Bibliografia

- 1) John H., Ziegler W.H., Hauri D., Jaeger P.: *Pheochromocytomas: can malignant potential be predicted*. Urology, 53:679-83, 1999.
- 2) Brown H.M., Komorowski R.A., Wilson S.D., Demeure M.J., Zhu Y.: *Predicting metastasis of pheochromocytoma using DNA flow cytometry and immunohistochemical markers of cell proliferation. A positive correlation between MIB-1 staining and malignant tumor behavior*. Cancer, 86:1583-9, 1999.
- 3) Kubota Y., Nakada T., Sasagawa I., Yanai H., Itoh K.: *Elevated levels of telomerase activity in malignant pheochromocytoma*. Cancer; 82:176-9, 1998.
- 4) Grant C.S.: *Pheochromocytoma*. In Clark O.H. and Duh Q.Y. Eds: *Textbook of Endocrine Surgery*. WB Saunders Company, Philadelphia, Penn, USA, pp. 513-522, 1997.
- 5) Henry J.F., Defechereux T., Gramatica L., Raffaelli M.: *Should laparoscopic approach be proposed for large and/or potentially malignant adrenal tumors?* Langenbeck's Arch Surg, 384:366-369, 1999.
- 6) Tenebaum F., Lumbroso J., Schlumberger M., Mure A., Plouin P.F., Caillou B., Parmentier C.: *Comparison of radiolabeled octreotide and meta-iodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in malignant pheochromocytoma*. J Nucl Med, 36:1-6, 1995.
- 7) Chatal J.F., Le Bodic M.F., Kraeber-Bodéré F., Roussesau C., Resche I.: *Nuclear medicine applications for neuroendocrine tumors*. World J Surg, 24: 1285-89, 2000.

*Autore corrispondente:*

Prof. Giorgio DE TOMA  
Via Flaminia, 56  
00196 ROMA  
Tel.: 06/49972197  
e-mail: giorgio.detoma@uniroma1.it

