

Φωτεινή Θανασούλα¹, Σοφία Βλάχου³, Εύα Κασσή², Άννα Αγγελούση¹, Γρηγόρης Καλτσάς³

¹ΕΚΠΑ, Α' Παθολογική Κλινική, Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης Σπάνιων Ενδοκρινολογικών Νοσημάτων, ΓΝΑ "Λαϊκόν"

²ΕΚΠΑ, Τμήμα Βιοχημείας, ^{1η} Προπαιδευτική και Παθολογική Κλινική, Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης Σπάνιων Ενδοκρινολογικών Νοσημάτων, ΓΝΑ "Λαϊκόν"

³ΕΚΠΑ, ^{1η} Προπαιδευτική και Παθολογική Κλινική, Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης Σπάνιων Ενδοκρινολογικών Νοσημάτων, ΓΝΑ "Λαϊκόν"

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα παραγαγγλιώματα (PGLs) και τα φαιοχρωμοκυττώματα (PHEOs) είναι σπάνιοι νευροενδοκρινικοί όγκοι των γαγγλίων του συμπαθητικού/παρασυμπαθητικού συστήματος. Μεταστατική νόσος παρουσιάζεται στο 10-17% των περιπτώσεων, ενώ μπορεί να εμφανιστεί ακόμα και 10 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση.

ΣΚΟΠΟΣ

Η μελέτη της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με μεταστατικό φαιοχρωμοκύττωμα και παραγαγγλίωμα.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Συλλέχθηκαν αναδρομικά και αναλύθηκαν κλινικά δεδομένα 27 ασθενών με μεταστατικά PHEOs/PGLs που παρακολούθησαν σε ένα τριτοβάθμιο νοσοκομείο (Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης Σπάνιων Ενδοκρινολογικών Νοσημάτων, ΓΝΑ ΛΑΙΚΟ).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- Διάμεση ηλικία διάγνωσης των PHEOs/PGLs ήταν τα 39 έτη.
- Έξι ασθενείς (22%) παρουσίασαν μεταστάσεις σύγχρονα με τη διάγνωση ενώ οι υπόλοιποι 21 (78%) ανέπτυξαν μεταστάσεις κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (διάμεση τιμή: 7 έτη).
- Το 60% των PHEOs και το 40% των PGLs ήταν ορμονοεκκριτικά.
- Γενετικός έλεγχος πραγματοποιήθηκε στο 59% των ασθενών (n=2/12 ασθενείς με PHEOs και n= 7/15 με PGLs) με παρουσία παθολογικών μεταλλάξεων στο 56% των ασθενών (n=8 με μετάλλαξη SDHx και n=1 με μετάλλαξη EPAS1).
- Η διάμεση επιβίωση ελεύθερη νόσου (PFS) από τη στιγμή της διάγνωσης των PHEOs/PGLs μέχρι την εμφάνιση μεταστατικής νόσου ήταν 5,9 έτη

- Συνολικά 5 ασθενείς απεβίωσαν. Το παρατηρούμενο ποσοστό θνητότητας ήταν 21%.
- Τέσσερις ασθενείς χάθηκαν κατά την παρακολούθηση (Table 1)
- Η διάμεση τιμή του δείκτη Ki-67% ήταν 5.
- Η διάμεση τιμή του PASS score για τα PHEOs ήταν 7.
- Η διάμεση τιμή του GAPP score για PGLs ήταν 6. (Table 2)

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Η τοπική υποτροπή αντιμετωπίστηκε με :

1. Ακτινοθεραπεία → 6/27 ασθενείς
2. Δεύτερη χειρουργική επέμβαση → 10/27 ασθενείς
3. Τρίτη χειρουργική επέμβαση → 2/27 ασθενείς (Table 3a)

- Για την αντιμετώπιση της συστηματικής νόσου οι ασθενείς έλαβαν:

1. Χημειοθεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη-βινκριστίνη-δακαρβαζίνη (CVD) ή τεμοζολομίδη → 10/27 ασθενείς
2. Αναστολείς τυροσινικής κινάσης (MTT) με σουνιτινίμη/καμποζαντινίβη/παζοπανίμη → 5/27 ασθενείς
3. Ραδιοπεπτίδια (PRRT) ή ¹³¹I MIBG → 10 /27 ασθενείς (Table 3b)

- Η διάμεση περίοδος νόσου χωρίς πρόοδο (**progression free survival**) PFS ήταν 5,39 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία, 6,96 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν MTT, 7,9 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν ραδιοπεπτίδια και 36,6 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ¹³¹I MIBG. (Table 4)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα μεταστατικά PHEOs/PGLs είναι σπάνια επινεφριδιακά νοσήματα και η διαχείρισή τους απαιτεί πολυεπιστημονική προσέγγιση. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι μεταστάσεις εμφανίζονται πολλά χρόνια μετά την αρχική διάγνωση και συχνά πολλαπλές γραμμές διαφόρων ειδών θεραπείας. Αναμένεται όπως η εμφάνιση νέων βιοδεικτών αναδείξει προγνωστικούς βιοδείκτες ικανούς να οδηγήσουν στην επιλογή της κατάλληλης στοχευμένης θεραπείας.

Table 1.

Population	N
Number	27
M:F n(%)	11/27 (40.7%): 16/27 (59.3%)
Tumor type	
-PCs: PGLs n(%)	12/27(44.4%):15/27(55.6%)
Mean age (sd) yrs	39 (sd 15,6)
Functionality	20/27 (74%)
- PCs: PGLs n(%)	12/20 (60%):8/20(40%)
Metastatic disease	27
-at the enrollment	6/27 (22.2%)
-during follow up	21/27 (77.8%)
Genetic analysis	
-n(%)	16/27(59%)
-mutation(+),n(%)	9/16(56.2%)
(SDHA x2, SDHB x 1, SDHD x 5, EPAS x 1)	
Mortality rate n(%)	5/23(21.7%)
Median follow up yrs (min-max)	7 (0.2-18.9)
Median PFS mos (min-max)	71 (6-233)

Table 2.

Tissue characteristics	Median Value
Median size of the primary tumor (min-max) cm	4.5(1.2-8.5)
Median levels of Ki 67% index (min-max)	5 (1-70)
Median PASS score for PHEOs (min-max)	7(0-9)
Median GAPP score for PGLg (min-max)	6(4-7)

Table 3a.

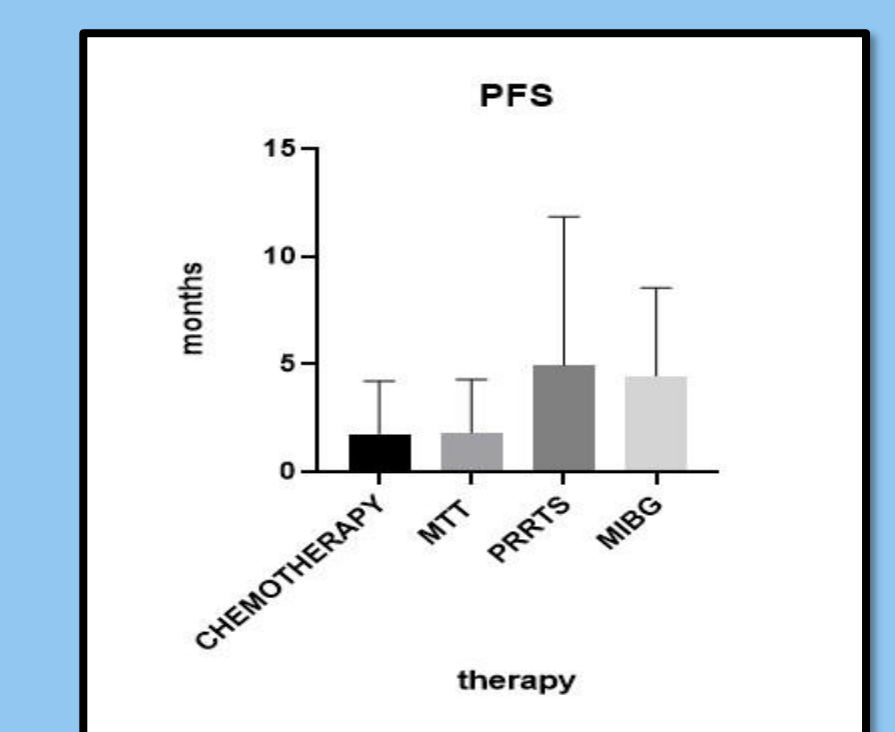
Therapeutic strategies	N	%
Local recurrence		
Radiotherapy	6/27	22.2
Second surgery	10/27	37
Third surgery	2/27	7.4

Table 3b.

Therapeutic strategies	N	%
Systematic treatments		
Chemotherapy(CVD,temozolimide)	10/27	37
♦ 1 st line	7/10	
♦ 2 nd line	2/10	
♦ 3 rd line	1/10	
PRRTs/ ¹³¹I MIBG	10/27	37
♦ 1 st line	7/10	
♦ 2 nd line	1/10	
♦ 3 rd line	2/10	
MTT(sunitimib, everolimus)	5/27	18.5
♦ 1 st line	2/5	
♦ 2 nd line	1/5	
♦ 3 rd line	2/5	

Table 4.

Median PFS	Months	Min-max
Chemotherapy	5.39	(3-55)
PRRTS	7,9	(6.6-180)
¹³¹ I MIBG	36.6	(16-124)
MTT	6.96	(2.7-55.6)



References: Turai et al, Cancers (Basel).2021
Hassan et al, MolCellEndocrinol. 2017