



Sunitinib nei feocromocitomi e paragangliomi

Roberta Modica¹ · Elio Benevento¹ · Chiara Graziadio¹ · Annamaria Colao^{1,2}

Accettato: 7 marzo 2022 / Pubblicato online: 8 agosto 2022
© The Author(s) 2022

Introduzione

Il feocromocitoma/paraganglioma (Feo/PGL) è un tumore raro (incidenza di 0,5 casi/100.000/anno) originato dalle cellule cromaffini della midollare surrenalica o da quelle dei paragangli, solitamente molto vascolarizzato e con una significativa espressione del *vascular endothelial growth factor A e B* (VEGF-A e VEGF-B), la cui diagnosi è stata anche associata a un aumentato rischio di sviluppare altre neoplasie [1]. In circa il 40% dei casi è individuabile una mutazione genetica familiare, in particolare dei geni responsabili della risposta cellulare all'ipossia (mutazioni inattivanti del *succinate dehydrogenase complex*, SDH, del *Von Hippel-Lindau Tumor Suppressor gene*, VHL o del *prolyl hydroxylase gene*, PHD; mutazioni attivanti dell'*hypoxia-inducible factors*, HIF) o interagenti con i pathway pro-proliferativi come quello della *mammalian target of rapamycin* (mTOR). Sebbene solo la presenza di metastasi permetta di definire la malignità di Feo/PGL, lo score isto-patologico (*Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score*, PASS) ≥ 4 indica un aumentato rischio di recidiva e di secondarismi, con una sopravvivenza a 5 anni inferiore al 50% [2, 3]. Attualmente le possibilità terapeutiche per i Feo/PGL maligni sono limitate e includono terapia medico-nucleare con meta-iodobenzil-guanidina (¹³¹I-MIBG), chemioterapia con temozolomide o schemi di associazione con ciclofosfamide, dacarbazina, vincristina e adriamicina, terapia radio-recettoriale con ⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu-DOTATOC/DOTATATE, a seconda della differenziazione e della rapidità di proliferazione [4]. I possibili effetti collaterali e gli scarsi risultati in termini di sopravvivenza rendono necessaria la ricerca di nuove strategie tera-

peutiche, tra cui l'immunoterapia e l'utilizzo di inibitori di tirosin-chinasi (TKI) [4, 5].

Sunitinib

Il sunitinib è un inibitore multichinasico orale (VEGFR1-2-3; *platelet-derived growth factor receptor* α - β , PDGFR α - β ; KIT) già approvato per il trattamento del carcinoma renale avanzato/metastatico e in terapia adiuvante, del tumore stromale gastrointestinale (GIST) non operabile e/o metastatico, del tumore neuroendocrino pancreatico ben differenziato non operabile e/o metastatico in progressione, e usato in seconda linea per diversi tumori, tra cui quelli tiroidei ben differenziati divenuti iodio refrattari [6]. I più comuni eventi avversi di grado 3–4 registrati sono neutropenia (12%), ipertensione (10%), eritrodissesia palmo-plantare (6%), diarrea, astenia, trombocitopenia (5%) [7].

Sunitinib nel trattamento del Feo/PGL in progressione

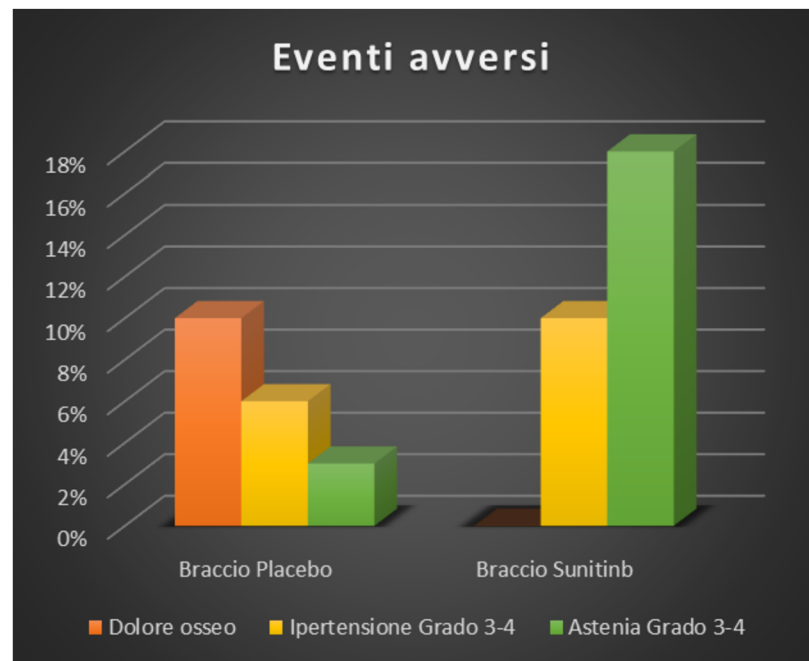
L'efficacia di sunitinib a diverso dosaggio in pazienti con feocromocitomi in progressione era stata evidenziata in alcuni *case reports* [8]. Lo studio prospettico di fase 2 *SNIPP* ha valutato sunitinib alla dose di 50 mg/die per 4–6 settimane in 25 pazienti con Feo/PGL metastatico in progressione riportando un tasso di controllo della malattia del 83% (IC 95%: 61–95%) [3]. Lo studio prospettico multicentrico di fase 2 *FIRSTMAPPP* (NCT01371201) ha randomizzato in doppio cieco in rapporto 1:1 pazienti con Feo/PGL metastatici a ricevere sunitinib 37,5 mg/die per os o placebo, stratificati per stato di SDHB e linea di trattamento [9]. Sono stati esclusi pazienti con ipertensione non controllabile, funzionalità cardiaca alterata e precedentemente trattati con TKI. Dei 78 pazienti arruolati (età media 53 anni, uomini 59%), il 40% era alla prima linea di terapia, il 60% aveva metastasi ossee, il 32% aveva SDHB mutato e il 71% dei tumori era secernente. La durata media del trattamento è stata di 11 mesi nel braccio interventistico (range 0–39 mesi) e di 4 mesi

✉ R. Modica
robertamodica@libero.it

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Unità di Endocrinologia, Diabetologia, Andrologia, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia

² Titolare Cattedra UNESCO Educazione alla Salute e allo Sviluppo Sostenibile, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia

Fig. 1 Eventi avversi al trattamento nei due bracci di sperimentazione nello studio FIRSTMAPPP



in quello placebo (range 0–35 mesi). L'87% dei pazienti affidati al braccio placebo è andato in progressione ed è stato quindi trattato con sunitinib. La PFS a un anno dall'inizio del trattamento, end-point primario dello studio, è risultata nel braccio sperimentale di 8,9 mesi (IC 95%: 5,5–12,7 mesi), mentre nel braccio controllo di 3,6 mesi (IC 95%: 3,1–6,1). Il 50% dei pazienti SDHB positivi trattati con sunitinib ha raggiunto una risposta parziale, il 33% stabilità di malattia, il 17% è andato in progressione. L'interruzione di sunitinib per progressione si è verificata nel 64% dei casi, mentre per eventi avversi è stata necessaria nel 14%. Nessuno ha manifestato dolore osseo, riferito invece dal 10% dei pazienti trattati con placebo. I più frequenti eventi avversi di grado 3–4 sono stati l'astenia (18% nei trattati vs 3% nei placebo) e l'ipertensione (10% nei trattati vs 6% placebo) (Fig. 1). Solo un decesso farmaco-correlato è avvenuto nel braccio sperimentale, mentre nel braccio placebo è stata registrata una morte per ischemia cerebrovascolare.

Conclusioni

In considerazione della sopravvivenza e della risposta radiologica, sunitinib potrebbe rappresentare la prima linea terapeutica per pazienti con Feo/PGL metastatico in progressione.

Funding Note Open access funding provided by Università degli Studi di Napoli Federico II within the CRUI-CARE Agreement.

Dichiarazioni etiche

Conflitto di interessi Gli autori Roberta Modica, Elio Benevento, Chiara Graziadio e Annamaria Colao dichiarano di non avere 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.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

1. Canu L, Puglisi S, Berchiolla P et al (2021) A multicenter epidemiological study on second malignancy in non-syndromic pheochromocytoma/paraganglioma patients in Italy. *Cancers (Basel)* 13(22):5831
2. Lenders JW, Kerstens MN, Amar L et al (2020) 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* 38(8):1443–1456

3. O’Kane GM, Ezzat S, Joshua AM et al (2019) A phase 2 trial of sunitinib in patients with progressive paraganglioma or pheochromocytoma: the SNIPP trial. *Br J Cancer* 120(12):1113–1119
4. Granberg D, Juhlin CC, Falhammar H (2021) Metastatic pheochromocytomas and abdominal paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 106(5):e1937–e1952
5. Fanciulli G, Di Molfetta S, Dotto A et al (2020) Emerging therapies in pheochromocytoma and paraganglioma: immune checkpoint inhibitors in the starting blocks. *J Clin Med* 10(1):88
6. Marotta V, Di Somma C, Rubino M et al (2015) Second-line sunitinib as a feasible approach for iodine-refractory differentiated thyroid cancer after the failure of first-line sorafenib. *Endocrine* 49(3):854–858
7. Carlisle B, Demko N, Freeman G et al (2016) Benefit, risk, and outcomes in drug development: a systematic review of sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 108(1):djv292
8. Hata J, Haga N, Ishibashi K et al (2014) Sunitinib for refractory malignant pheochromocytoma: two case reports. *Int Urol Nephrol* 46(7):1309–1312
9. Baudin E, Goichot B, Berruti A et al (2021) First International Randomized Study in Malignant Progressive Pheochromocytoma and Paragangliomas (FIRSTMAPPP): an academic double-blind trial investigating sunitinib. *Ann Oncol* 32(Suppl 5):S621–S625

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.