

	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E025	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 1 di 17

1. TITOLO, DESCRIZIONE E GRUPPO DI LAVORO

PDTA DEL FEOCROMOCITOMA E ALTRI PARAGANGLIOMI

1.1 Descrizione sintetica

Il presente PDTA, rivolto elettivamente alle procedure di trattamento e follow-up dei feocromocitomi/paragangliomomi (esclusi i paragangliomi della regione testa-collo per i quali è consigliabile una gestione integrata da parte di un team di specialisti coinvolti nella patologia specifica, afferenti al GIC per i tumori testa-collo), è stato redatto su mandato di tale GIC, formalizzando l'attuale percorso diagnostico-terapeutico in atto presso questa AOU.

Il presente documento fornisce indicazioni limitatamente all'argomento in oggetto; non esclude l'autonomia e la responsabilità decisionale dei singoli professionisti sanitari e presuppone la corretta esecuzione dei singoli atti nella specifica competenza dei professionisti.

1.2 Gruppo di lavoro

Nome e Cognome	Struttura di appartenenza	Ruolo
MASSIMO BACCEGA	SC MEDICINA NUCLEARE U	Componente
FRANCESCA MALETTA	SC ANATOMIA PATOLOGICA U	Componente
ELISABETTA DELL'AQUILA	SERVIZIO INFERMIERISTICO COES	Componente
ROBERTA GIORDANO	SC ENDOCRINOLOGIA, DIABETOLOGIA E METABOLISMO U	Componente
GIUSEPPE GIRAUDO	SC CHIRURGIA GENERALE 1U	Componente
MAURO MACCARIO	SC ENDOCRINOLOGIA, DIABETOLOGIA E METABOLISMO U	Componente
GERMANA BARTOLI	SC RADIOLOGIA U	Componente
ANNA DE LUCA	SC TERAPIA DEL DOLORE E CURE PALLIATIVE	Componente
PAOLO MULATERO	SC MEDICINA INTERNA 4 U	Componente
BARBARA PASINI	SC GENETICA MEDICA U	Componente
FRANCO VEGLIO	SC MEDICINA INTERNA 4 U	Componente
ALESSANDRO PIOVESAN	SC ENDOCRINOLOGIA ONCOLOGICA U	Componente Co-responsabile del GdL
UMBERTO RICARDI	SC RADIOTERAPIA	Componente
PAOLO GONTERO	SC UROLOGIA	Componente
EMANUELA ARVAT	SC ENDOCRINOLOGIA ONCOLOGICA U	Responsabile del gruppo di lavoro

Verifica contenuti e approvazione	Autorizzazione all'emissione
Prof. U. Ricardi, Direttore del Dipartimento di Oncologia <i>Firmato in originale</i> Dott. A. Scarmozzino, Direttore Dipartimento Qualità e Sicurezza delle Cure <i>Firmato in originale</i> Dott. G. Fornero, Direttore S.C. Qualità Risk Management e Accreditamento <i>Firmato in originale</i>	Dott. G. La Valle Direttore Sanitario AOU Città della Salute e della Scienza di Torino <i>Firmato in originale</i>

L'originale firmato del Documento e la versione elettronica sono conservati presso la SC Endocrinologia Oncologica U. La diffusione è effettuata per via elettronica in formato non modificabile [es. Adobe Acrobat (*.pdf)]. Sono consentite la visione a terminale e la stampa, ma non la modifica.

Non è consentito diffondere il documento, senza citarne le fonti e gli autori, in quanto i suoi contenuti sono proprietà della AOU Città della Salute e della Scienza di Torino.

	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E025	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 2 di 17

Contenuti del documento

1. Titolo, descrizione e gruppo di lavoro	1
1.1 <i>Descrizione sintetica</i>	1
1.2 <i>Gruppo di lavoro</i>	1
2. Informazioni relative al documento	3
2.1 <i>Periodo di validità e revisione</i>	3
2.2 <i>Obiettivi</i>	3
2.3 <i>Ambito di applicazione</i>	3
2.4 <i>Terminologia e abbreviazioni</i>	3
3. Contenuti del Documento	4
3.1 <i>Generalità</i>	4
3.2 <i>Tabelle riassuntive</i>	4
3.2.1 <i>Regolamento GIC</i>	4
3.2.2 <i>Epidemiologia</i>	4
3.2.3 <i>Descrizione sintetica dell'iter diagnostico</i>	5
3.2.4 <i>Descrizione sintetica dei trattamenti</i>	5
3.2.5 <i>Follow up</i>	6
3.3 <i>Diagramma di flusso</i>	7
3.4 <i>Attività</i>	9
3.4.1 <i>Diagnosi</i>	9
3.4.2 <i>Terapia</i>	10
3.4.3 <i>Follow-up</i>	12
3.5 <i>Responsabilità</i>	14
3.6 <i>Bibliografia, Fonti e Riferimenti</i>	15
3.7 <i>Aspetti etici</i>	15
4. Strumenti di Gestione del documento	16
4.1 <i>Documenti correlati</i>	16
4.2 <i>Monitoraggio</i>	16
4.2.1 <i>Attività di controllo</i>	16
4.2.2 <i>Indicatori</i>	16
4.2.3 <i>Modalità di implementazione</i>	16
5. Allegati	16
5.1 <i>Moduli</i>	16
5.2 <i>Schede</i>	16

	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E025	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 3 di 17

2. INFORMAZIONI RELATIVE AL DOCUMENTO

2.1 Periodo di validità e revisione

La revisione del presente documento è prevista entro tre anni dalla data di emissione.
In caso di mutate esigenze dell'Azienda o nuove necessità organizzative oppure in presenza di nuove evidenze in letteratura può essere effettuata una revisione in tempi più brevi.
Il coordinatore del Gruppo di Lavoro assicurerà la revisione del presente documento.

Revisioni

Revisione	Emissione	Modifiche apportate
0	23/11/2018	Trattandosi di documento di prima stesura non sono presenti modifiche

2.2 Obiettivi

Standardizzazione della diagnosi e della cura dei pazienti affetti da feocromocitoma o altri paragangliomi.

2.3 Ambito di applicazione

Tutte le Strutture della A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino coinvolte nel PDTA.

2.4 Terminologia e abbreviazioni

Acronimi

Abbreviazione	Descrizione
CGA	Cromogranina A
MTS	Metastasi
RMN	Risonanza magnetica nucleare
¹²³ I-MIBG	123-Metaiodobenzilguanidina
MEN2A	Neoplasia endocrina multipla di tipo 2A
VHL	Von Hippel Lindau
NF1	Neurofibromatosi di tipo 1
SDHB-C-D	Succinato deidrogenasi B-C-D
TMEM 127	Proteina transmembrana 127
MAX	myc-associated factor X

	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E025	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 4 di 17

3. CONTENUTI DEL DOCUMENTO

3.1 Generalità

Non applicato.

3.2 Tabelle riassuntive

3.2.1 Regolamento GIC

Coordinatore	<i>Dott.ssa Emanuela Arvat, S.C. Endocrinologia Oncologica U</i>
Segreteria	<i>Sede e contatti della segreteria che provvede alle prenotazioni dei pazienti</i>
Sede dell'incontro	<i>CAS – sala medici</i>
Periodicità dell'incontro e orario	<i>Ogni mese, mercoledì ore 16:00 - 18:00</i>
Modalità di refertazione	<i>cartella clinica (Trakcare)</i>
Descrizione sintetica del funzionamento	<i>Viene descritta la storia del paziente con presa visione degli esami biochimici, istologici biotici e degli esami di stadiazione. Decisione collegiale sulla prescrizione di ulteriori esami e sul percorso terapeutico</i>
Descrizione del percorso assistenziale	<i>Le Infermiere presso il CAS effettuano al termine della prima visita CAS la presa in carico infermieristica. Saranno individuate le eventuali fragilità sociali, familiari (vedi modulo allegato "protezione famiglia") e psicologiche oltre alla compilazione del questionario G8 (vedi modulo allegato "G8"). Potranno essere programmati i consulti presso gli assistenti sociali, potrà essere attivato il progetto protezione famiglia e potranno essere richieste le visite psico-oncologiche. I Pazienti con G8 score inferiore a 14 saranno inviati a visita onco-geriatrica.</i>

3.2.2 Epidemiologia

Descrizione del bacino di utenza	Città di Torino e provincia
Numero di abitanti del bacino di utenza	ASL TO Città di Torino = 882.523
Distribuzione dei CAS nel bacino di utenza	AOU CdSS – CAS unificato presso il P.O. Molinette c/o ex Medicina d'Urgenza – piano terra – ingresso C.so Bramante 88/90
Distribuzione dei GIC nel bacino di utenza	AOU CDSS

	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E025	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 5 di 17

3.2.3 Descrizione sintetica dell'iter diagnostico

Condizione	Procedure	Modalità di prenotazione e sede	Tempi previsti di accesso
Sospetto di feocromocitoma	Visita ambulatoriale/CAS	Medico di medicina Generale – DEMA e prenotazione telefonica presso il CAS ¹	10 gg
		Medico di Pronto Soccorso – invio diretto presso il CAS ¹	Immediato
		Medico Specialista (neuroendocrinologo, neurologo o oculista) – DEMA e prenotazione telefonica presso il CAS ¹	10 gg
	Esami ematochimici (con dosaggio normetanefrine plasmatiche e cromogranina A)	Prenotazione dal CAS tramite TrakCare presso ²	7 gg
	TC o RMN con mdc	Prenotazione dal CAS tramite TrakCare presso ³	15 gg
	Scintigrafia	Prenotazione dal CAS tramite TrakCare presso ⁴	15 gg

1 CAS Centralizzato – Padiglione Pensionanti piano terra

2 SC Laboratorio Analisi (Baldi e Riberi) – Palazzina Direzione Sanitaria piano terra

3 SC Radiologia 1 U–Palazzina Patologia Medica 2° piano

SC Radiologia 2 – Palazzina Pensionanti piano seminterrato

SC Radiologia 3 U– Padiglione DEA piano seminterrato

4 SC Medicina Nucleare U – Palazzina Ciocatto piano seminterrato

3.2.4 Descrizione sintetica dei trattamenti

Condizione	Procedure	Modalità di prenotazione e sede	Tempi previsti di accesso
Feocromocitoma accertato	Chirurgia	Il GIC inserisce il pz in lista d'attesa per il ricovero ordinario tramite TrakCare - presso ¹	30 gg
Crisi ipertensiva	Urapidil - Labetalolo	Lo specialista prescrive il trattamento in sede ospedaliera ^{2, 3 e 4}	1 gg
Recidiva e malattia in stadio avanzato	Chirurgia	Il GIC inserisce il pz in lista d'attesa per il ricovero ordinario tramite TrakCare - presso ¹	30 gg
	Terapia locoregionale	Lo specialista prescrive il trattamento in sede ospedaliera presso ⁵	30 gg
	Terapia radiorecettoriale	Il GIC prende accordi presso le Medicine Nucleari regionali o extra-regionali che dispongono di PRRT	60 gg
	Chemioterapia sistemica	Lo specialista prescrive il trattamento in sede ospedaliera ²	15 gg
	Terapia a target molecolare	Lo specialista prescrive il trattamento in sede ospedaliera ²	15 gg

1 SC Chirurgia Generale 1 U – Palazzina Ciocatto piano terra

2 SC Endocrinologia Oncologica U (prof.ssa Arvat) – Palazzina Patologia Medica 3° piano

3 SC Endocrinologia Diabetologia e Metabolismo U DH (prof. Ghigo) – Palazzina Clinica Medica 3° piano

4 SC Medicina interna 4 U – Palazzina Patologia Chirurgica 3° piano

	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E025	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 6 di 17

5 SC Radiologia 1 U - Palazzina Patologia Medica 2° piano

3.2.5 Follow up

Procedura	Periodicità	Dove viene svolta
Feocromocitoma/paraganglioma sporadico unico		
Visita di controllo	Ogni 12 mesi per i primi 10 anni	Presso ^{1 e 2 e 3}
Ematochimici (con normeta-metanefrine plasmatiche o urinarie)		Ematochimici presso centro prelievi Baldi e Riberi – Palazzina Direzione Sanitaria piano terra
RM addome con mdc	A 3 mesi dall'intervento in caso di sospetta recidiva. Ogni 2 anni per 10 anni nei pz con malattia biochimicamente inattiva alla diagnosi.	Presso ⁴
Feocromocitoma/paraganglioma apparentemente sporadico multiplo		
Visita di controllo	Ogni 6 mesi per i primi 2 anni. Ogni 12 mesi a vita	Presso ^{1 e 2 e 3}
Ematochimici (con normeta-metanefrine plasmatiche o urinarie)	Ogni 6 mesi per i primi 2 anni. Ogni 12 mesi a vita	Ematochimici presso centro prelievi Baldi e Riberi – Palazzina Direzione Sanitaria piano terra
RM addome con mdc	A 6-12 mesi dall'intervento. In seguito indicato in caso di metanefrine non elevate alla diagnosi	Presso ⁴
Feocromocitoma/paraganglioma correlato a mutazione genetica (SDHB)		
Visita di controllo	Ogni 6 mesi a vita	Presso ^{1 e 2 e 3}
Ematochimici (con normeta-metanefrine plasmatiche o urinarie)		Ematochimici presso centro prelievi Baldi e Riberi – Palazzina Direzione Sanitaria piano terra
RM addome con mdc	Ogni 6 mesi per il primo anno. Ogni 12 mesi a vita	Presso ⁴
Feocromocitoma/paraganglioma correlato a mutazione genetica (altra mutazione)		
Visita di controllo	Ogni 6 mesi a vita	Presso ^{1 e 2 e 3}
Ematochimici (con normeta-metanefrine plasmatiche o urinarie)		Ematochimici presso centro prelievi Baldi e Riberi – Palazzina Direzione Sanitaria piano terra
RM addome con mdc	Ogni 6 mesi dopo l'intervento. In seguito con frequenza e durata del follow-up in relazione al tipo di mutazione	Presso ⁴

1 SC Endocrinologia Diabetologia e Metabolismo U ambulatorio – Palazzina Clinica Medica 3° piano

2 SC Endocrinologia Oncologica U – Palazzina Patologia Medica 3° piano

3 SC Medicina interna 4 U – Palazzina Patologia Chirurgica 3° piano

4 SC Radiologia 1 – Palazzina Pensionanti piano seminterrato;

SC Radiologia 2 – Palazzina Patologia Medica 2° piano

SC Radiologia 3 – Padiglione DEA piano seminterrato

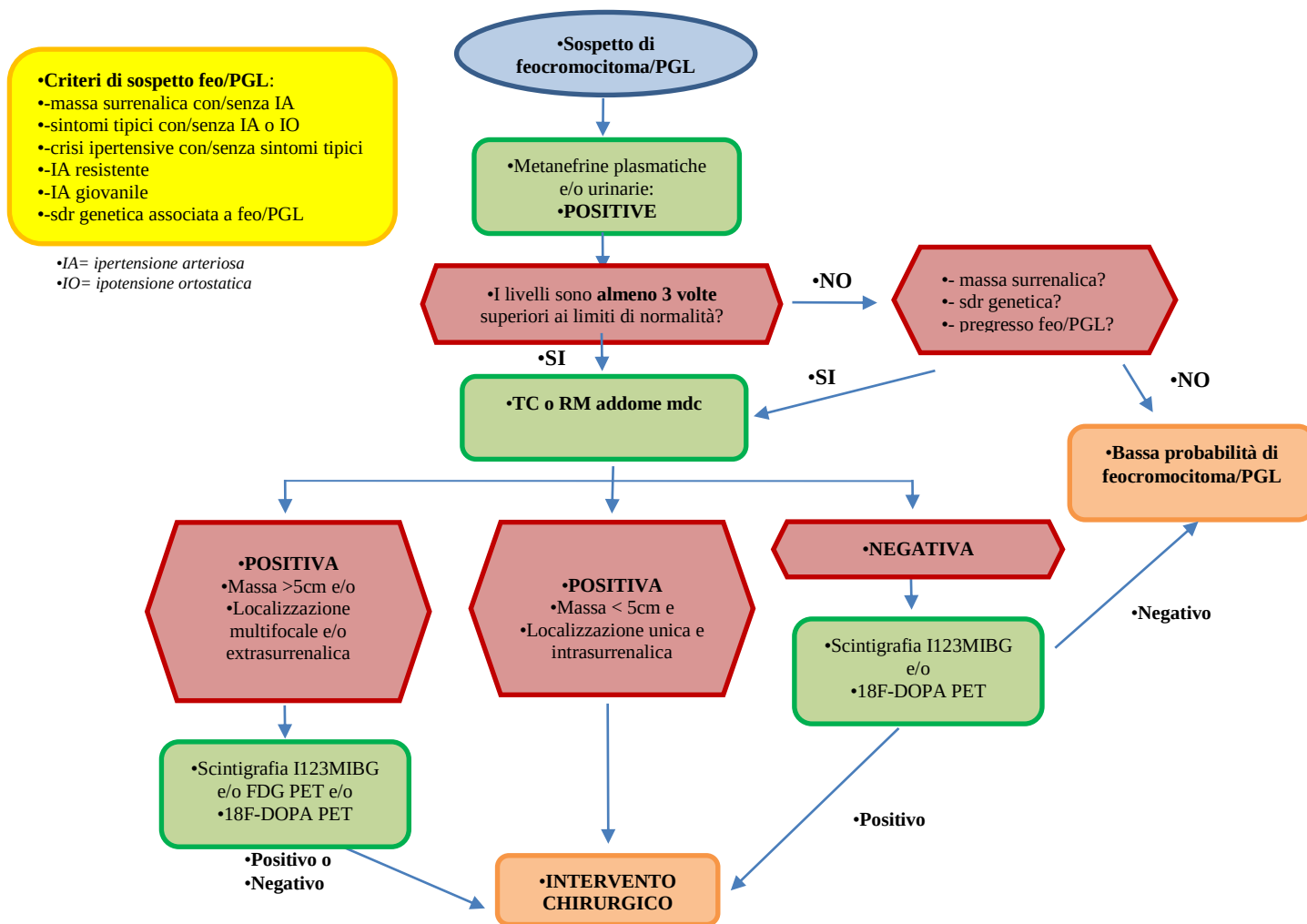
Altre procedure correlate al follow up

Consegna lettera informativa per il curante con le indicazioni sulle procedure indicate	SI
Consegna lettera informativa per il paziente all'inizio e/o al termine del follow up specialistico	SI
Consegna della programmazione del follow up	SI

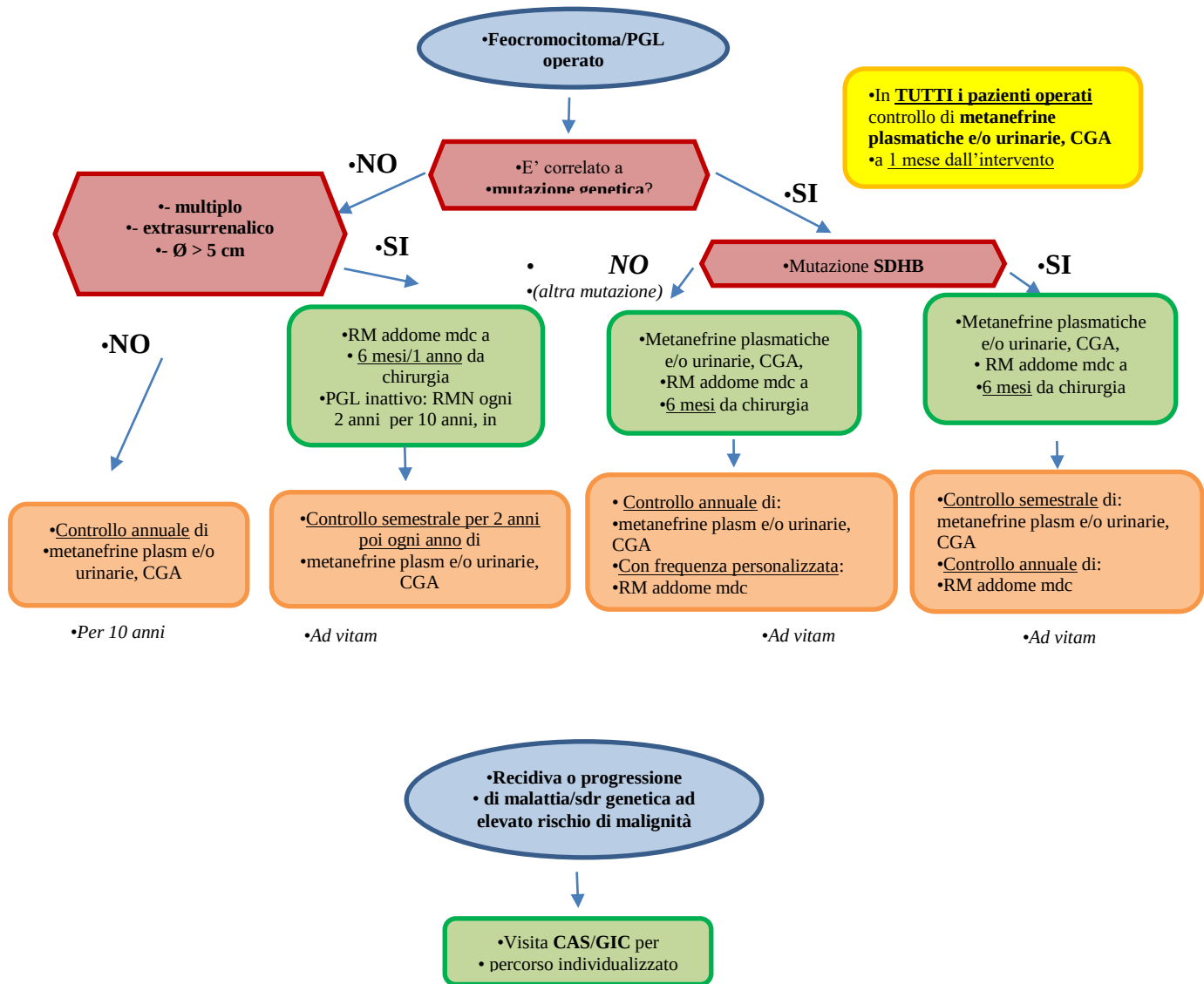
	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E025	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 7 di 17

Disponibilità alla valutazione urgente in caso di sospetto diagnostico e modalità di contatto diretto con il centro specialistico	<i>SI</i>
--	-----------

3.3 Diagramma di flusso



	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E025	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 8 di 17



	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E025	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 9 di 17

3.4 Attività

3.4.1 Diagnosi

Il **sospetto di ipersecrezione catecolaminica** deve essere posto in presenza di:

- massa surrenalica in paziente con o senza ipertensione arteriosa;
- sintomi tipici (cefalea, sudorazione, tachicardia, tremori, pallore) associati o meno ad ipertensione arteriosa e/o ad ipotensione ortostatica;
- crisi ipertensive associate o meno a sintomi tipici;
- ipertensione arteriosa resistente (PAO $\geq$ 140/90 mmHg durante terapia con almeno 3 farmaci di cui 1 diuretico, tutti a pieno dosaggio);
- ipertensione giovanile (< 20 anni);
- sospetto o diagnosi certa di sindrome genetica associata a presenza di feocromocitoma (in particolare MEN2 e VHL).

3.4.1.1 Diagnosi di ipersecrezione catecolaminica

Come indagine di I° livello devono essere eseguite 2 determinazioni delle **normeta-metanefrine libere plasmatiche** dopo almeno 15 minuti di posizione clinostatica (provetta tappo viola con EDTA a temperatura ambiente. Tali dosaggi sono eseguibili c/o il laboratorio Centralizzato Baldi-Riberi, S.C. Biochimica Clinica (Dr. Mengozzi).

Farmaci interferenti: in prima battuta non è necessario sospendere alcuna terapia, ma considerare le interferenze segnalate nella Scheda 1.

Esami complementari:

- cromogranina A (**CGA**).

Significato: utile nel pre- e post-intervento per la sua rilevanza nel follow-up soprattutto in caso di feocromocitoma maligno.

Controindicazioni: terapia concomitante con inibitori di pompa protonica (IPP) e insufficienza renale cronica (IRC).

1. calcio tot, PTH, calcitonina (al fine di escludere o porre il sospetto di forma sindromica).

*E' fortemente suggestivo per la presenza di feocromocitoma il riscontro di valori di metanefrine e/o normetanefrine **almeno 2 volte superiori** il limite superiore di normalità (a meno di presenza di massa surrenalica suggestiva, sdr genetica nota o di pregresso feocromocitoma per i quali risultano già sospetti livelli modestamente aumentati).*

Non appena lo screening biochimico risulta positivo per feocromocitoma, iniziare trattamento con **α -litico** (es. doxazosina), al dosaggio titolabile da 2 mg fino ad un massimo di 16 mg nelle 24 ore.

In caso di tachicardia aggiungere bassi dosi di **β -bloccante** (meglio β 1-selettivo come atenololo o metoprololo), dopo almeno 2 giorni di trattamento con α -litico (vedi *Terapia pre-operatoria*).

3.4.1.2 Diagnosi di localizzazione

In prima istanza le indagini di localizzazione devono essere rivolte alla zona addominale, tramite **RMN addome mdc** (in relazione al minor rischio di esposizione alle radiazioni a fronte di risoluzione spaziale analoga alla TC) oppure, in seconda istanza, **TC addome mdc**, qualora RMN non eseguibile (se TC, il paziente dovrà essere già in trattamento con doxazosina per prevenire crisi ipertensive eventualmente indotte dal mdc).

Può inoltre essere effettuata (in particolare se massa >3 cm e/o localizzazione multifocale e/o extra-surrenalica) imaging funzionale inizialmente tramite **scintigrafia ^{123}I -MIBG**, utile per:

	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E025	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 10 di 17

- conferma diagnostica;
- valutazione estensione di malattia (multiple localizzazioni, MTS);
- follow-up post-operatorio nel sospetto di recidiva.

In caso di esito negativo, o in casi selezionati (particolari quadri sindromici in cui la scintigrafia ^{123}I -MIBG non presenta sufficiente accuratezza diagnostica) può essere effettuata una **scintigrafia con ^{111}In -Pentetreotide (Octreoscan) o PET con ^{18}F -DOPA**, disponibili c/o Medicina Nucleare, Prof. Bisi/Dott. Baccegga, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Molinette.

3.4.1.3 Screening genetico

In tutti i casi di feocromocitoma o paraganglioma è necessario verificare l'eventuale presenza di una predisposizione genetica. I principali geni noti di suscettibilità comprendono RET (MEN2A), VHL (sindrome di von Hippel-Lindau), SDHB, SDHC, SDHD (sindrome del paraganglioma e feocromocitoma ereditario), TMEM127, MAX (feocromocitoma familiare), NF1 (Neurofibromatosi tipo 1) (Scheda 2). E' pertanto opportuno verificare:

- all'esame obiettivo, l'eventuale presenza di segni cutanei di NF1;
- nell'anamnesi personale remota, eventuali manifestazioni sindromiche di malattia (pregresso feocromocitoma/paraganglioma, carcinoma midollare della tiroide o altra neoplasia endocrina, angiomi retinici, emangioblastoma, cistoadenomi, GIST, neoplasie renali, ecc.);
- negli esami pre-operatori, l'eventuale presenza di rialzo della calcitonina, PTH/calcio, policitemia, presenza di cisti renali o pancreatiche;
- nell'anamnesi familiare eventuali casi di neoplasie endocrine, renali, GIST, emangioblastomi nei parenti di primo e secondo grado.

Se si sospetta una specifica sindrome genetica: richiedere consulenza genetica (SC Genetica Medica U fax 011-6335181) o il relativo test genetico (previa firma del consenso informato, inviare alla SC Genetica Medica U 2 provette di sangue con EDTA - tappo viola da 4 ml in plastica accompagnate da impegnativa interna + modulo richiesta analisi compilato in tutte le sue parti).

Se si tratta di un caso apparentemente sporadico di feocromocitoma/paraganglioma: richiedere dopo l'intervento chirurgico (*con esame istologico disponibile*) consulenza genetica (SC Genetica Medica U fax 011-6335181) oppure il test genetico (previa firma del consenso informato, inviare alla SC Genetica Medica U 2 provette di sangue con EDTA - tappo viola da 4 ml in plastica accompagnate da impegnativa interna + modulo richiesta analisi compilato in tutte le sue parti) per i seguenti geni: VHL, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127 e MAX tenendo in considerazione i seguenti aspetti:

- l'analisi del gene RET non è indicata se il paziente è adulto con dosaggio della calcitonina normale;
- l'analisi dei geni SDHB, SDHC, SDHD non è indicata se all'analisi immuno-istochimica le cellule tumorali presentano espressione conservata delle proteine SDHB e SDHA;
- la sede della neoplasia (surrenalica/extrasurrenalica) il tipo di secrezione ormonale (adrenergica, nor-adrenergica, dopaminergica) e il comportamento biologico (malignità) possono indirizzare il test genetico (scheda 3), anche se da un punto di vista organizzativo, l'analisi contemporanea dei 6 geni di cui sopra è più semplice rispetto ad un approccio analitico in successione.

3.4.2 Terapia

Confermata la diagnosi clinica e strumentale di feocromocitoma o paraganglioma, il **trattamento elettivo è chirurgico**, mediante asportazione della lesione in prima istanza per via mini-invasiva, qualora la lesione non presenti all'imaging pre-operatorio segni di aggressività. In caso di lesione con caratteristiche di aggressività, l'approccio sarà sempre chirurgico ma con le tecniche tradizionali laparotomiche.

3.4.2.1 Terapia delle emergenze ipertensive pre-intra-post-peri-operatorie

	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E025	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 11 di 17

I farmaci di prima scelta nella crisi ipertensiva da inappropriata ipersecrezione di catecolamine, disponibili in Italia sono:

- ≈ **Urapidil** (Ebrantil®, fiale 50 mg/100 ml), α_1 -antagonista e agonista serotoninergico: a bolo 10-50 mg con efficacia in 5-10 min, ripetibile; infusione continua 200-250 mg in SF o GLUC 5% 500 cc a non più di 2 mg/min; dose di mantenimento 9 mg/h (secondo scheda tecnica).
- ≈ **Labetalolo** (Trandate®, 0.25 mg/Kg a bolo (ogni 10 min) o in infusione (2 fl da 100 mg in 250 cc di Soluzione Fisiologica) a 2 mg/min. Inizio 5-10 min, durata d'azione (2-6 h).

Se non disponibili i sovraelencati farmaci o se controindicati, utilizzare in seconda istanza:

- ≈ **Fenoldopam** (Corlopam®), dosaggio iniziale di 0.03-0.1 μ g/Kg/min ev in infusione continua; incrementare ogni 15' di 0.05-0.1 μ g/kg/min in base alla risposta, fino ad un massimo di 1.6 μ g/kg/min. Inizio d'azione 5-10 min, durata d'azione 10-15 minuti.
- ≈ **Nitroprussiato** (Sodio Nitroprussiato®, 100 mg polvere+soluz.), vasodilatatore: diluire la soluzione concentrata in GLUC 5% 1 litro, iniziando con 0.5-10 μ g/Kg/min (dose media 3 μ g/kg/min, sufficiente a ridurre PAO del 30-40%). La fleboclisi va mascherata per fotosensibilità ed utilizzata entro 4 ore (secondo scheda tecnica).

3.4.2.2 Terapia pre-operatoria

Gli α -bloccanti dovrebbero essere impiegati a breve termine per il controllo degli episodi ipertensivi e per la preparazione all'intervento chirurgico, **anche in assenza di ipertensione**.

Attualmente lo schema terapeutico pre-operatorio più utilizzato in Italia suggerisce di:

- ≈ Iniziare trattamento con **α -litico** almeno 7-14 giorni prima dell'intervento per normalizzare i valori pressori ed ottenere una riespansione della volemia; in particolare sono consigliabili **α_1 -selettivi** (*doxazosina*, da 2 a 16 mg/die per os; *terazosina* da 2 a 15 mg/die per os).
- ≈ Instaurare un trattamento pre-operatorio più prolungato con α -litico in soggetti con recente infarto del miocardio, cardiomiopatia da catecolamine o con vasculite indotta da catecolamine.
- ≈ Controllare i valori pressori 2 volte al giorno: obiettivo PAO<130/80 mmHg in clinostatismo e sistolica >100 mmHg in ortostatismo.
- ≈ Dopo 2-3 giorni dall'inizio della terapia con α -litico, può essere raccomandato seguire una dieta ad alto contenuto di sodio (>5000 mg/die) per contrastare la contrazione della volemia secondaria all'effetto adrenergico e l'ortostasi associata alla terapia con α -litico, monitorando strettamente la pressione arteriosa.
- ≈ In caso di concomitante tachicardia iniziare una terapia con **β -bloccante**, utilizzando preferibilmente i cardioselettivi: *atenololo* (12.5 mg-100 mg/die) e *metoprololo* (25-50 mg 3-4 volte/die). Sebbene non cardioselettivo, può essere utilizzato anche il *propanololo* (20-80 mg 1-3 volte/die). In ogni caso usare β -bloccanti con cautela, iniziando a basso dosaggio e comunque solo dopo aver impostato il trattamento con **α -litico**.
Il *labetalolo*, dotato di attività α - e β -bloccante (in rapporto 1:7), è sconsigliato in prima istanza (essendo il rapporto α - e β -blocco ideale di 4:1).
- ≈ Due giorni prima dell'intervento somministrare 500-1500 mL/die di soluzione fisiologica 0,9% per via endovenosa.

3.4.2.3 Terapia delle recidive e della malattia in stato avanzato

In caso di recidiva locale, controlaterale, progressione di malattia o malattia in stadio avanzato alla diagnosi, il paziente verrà preso in carico tramite visita CAS per valutazione GIC per le strategie terapeutiche personalizzate più appropriate in conformità alle linee guida vigenti.

Numerose terapie sono raccomandate in queste fasi di malattia, pur in assenza di un algoritmo specifico basato su ampie evidenze. Pertanto, il quadro clinico del paziente e l'esperienza del singolo centro saranno essenziali per la decisione terapeutica fra le seguenti opzioni:

	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E025	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 12 di 17

- intervento chirurgico
- terapie loco-regionali
- terapia radiorecettoriale
- chemioterapia sistemica
- terapie a target molecolare

3.4.3 Follow-up

3.4.3.1 Follow-up post-operatorio del paziente in remissione in relazione alla classe di rischio (a cura dell'Endocrinologo-Oncologo-Internista)

Effettuare **controllo metanefrine plasmatiche (2 determinazioni) e CGA** ad 1 mese dall'intervento, che devono risultare di norma.

Il paziente operato viene quindi indirizzato a **visita successiva all'intervento chirurgico** c/o gli ambulatori dedicati presenti nella AOU Città della Salute e della Scienza (agenda specifica attiva), con una lista di attesa che non supera i 60 giorni dall'intervento, comprensivi del tempo necessario alla definizione istologica e all'esecuzione degli esami sopra menzionati. Obiettivo della visita è valutare il quadro clinico del paziente (persistenza di malattia, definizione di rischio di recidiva o metastatizzazione) e pianificare il follow-up, modulato in relazione alla presenza/assenza di mutazioni genetiche ad elevato rischio di recidiva/metastatizzazione ed all'evidenza che anche il feocromocitoma sporadico è a rischio di sviluppo di recidive a lungo-termine.

3.4.3.2 Feocromocitoma/paraganglioma apparentemente sporadico o con documentata assenza di mutazione genetica

Unico, intra-surrenalico, Ø<5 cm e assenza di parametri morfologici di malignità (Scheda 4)

Visita: annuale per 10 anni

Normeta-metanefrine libere plasmatiche o urinarie, CGA: annuali per 10 anni

RMN addome mdc NON indicata se non in caso di sospetta recidiva, in assenza di metanefrine elevate alla diagnosi o nel caso non fossero state dosate le metanefrine alla diagnosi (in tali casi effettuare RMN addome a 3 mesi dall'intervento).

Nei pazienti con malattia biochimicamente inattiva alla diagnosi, una RMN addome verrà effettuata ogni 2 anni per diagnosticare eventuali recidive o MTS (per 10 anni).

3.4.3.3 Feocromocitoma/paraganglioma apparentemente sporadico o con documentata assenza di mutazione genetica

Multiplo e/o localizzazione extra-surrenalica e/o Ø>5cm e/o presenza di parametri morfologici di malignità (vedi definizione isto-morfologica, Scheda 4)

Visita: ogni 6 mesi per i primi 2 anni, annuale in seguito a vita

Normeta-metanefrine libere plasmatiche o urinarie, CGA:
ogni 6 mesi per i primi 2 anni, annuali in seguito a vita

RMN addome mdc:
a 6 mesi/1 anno dall'intervento, in seguito indicato nei casi in cui le metanefrine non fossero elevate alla diagnosi

3.4.3.4 Feocromocitoma/paraganglioma correlato a mutazione genetica
In presenza di mutazione SDHB

	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E025	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 13 di 17

Visita: ogni 6 mesi a vita

Normeta-metanefrine libere plasmatiche o urinarie, CGA:
ogni 6 mesi a vita

RMN addome mdc:
ogni a 6 mesi nel primo anno, annuale in seguito

3.4.3.5 Feocromocitoma/paraganglioma correlato a mutazione genetica
In presenza di altra mutazione (RET, VHL, SDHC, SDHD, TMEM127, MAX, NF1)

Visita: a 6 mesi dall'intervento, annuale in seguito a vita

Normeta-metanefrine libere plasmatiche o urinarie, CGA:
a 6 mesi dall'intervento, annuale in seguito a vita

RMN addome mdc:
a 6 mesi dall'intervento, in seguito con frequenza e durata del follow up valutate in relazione al tipo di mutazione.

3.4.4 Criteri d'accesso alla visita CAS (codice regionale 89.05):

- **Pz con feocromocitoma/paraganglioma maligno (pz con documentate lesioni metastatiche)**
- **Pz con recidiva di feocromocitoma/paraganglioma**
- **Pz con documentata mutazione genetica in grado di conferire elevato rischio di malignità**

Tali pz verranno valutati c/o gli ambulatori dedicati presenti nella AOU Città della Salute e della Scienza, con una lista di attesa che non supera i 10 giorni dalla data della richiesta. Obiettivo della visita è quello di prendere visione degli esami eseguiti, valutare le caratteristiche del tumore, l'estensione e l'inquadramento del paziente in funzione dei fattori prognostici e organizzare il completamento delle indagini volte alla definizione del rischio e/o della stadiazione di malattia, secondo le indicazioni e le modalità sopra riportate.

3.4.5 Criteri d' accesso alla visita GIC (codice regionale 89.07):

- **Pz con persistenza/recidiva/progressione di malattia** tale da richiedere discussione collegiale per trattamenti personalizzati, conformi alle linee guida vigenti.

La visita GIC potrà essere effettuata da uno solo degli specialisti appartenenti al GIC, a nome di tutti gli specialisti che lo compongono, dopo discussione collegiale per la definizione delle strategie diagnostico-terapeutiche più adeguate.

3.4.5.1 Modalità di effettuazione delle discussioni collegiali del GIC:

Figure professionali coinvolte:

Endocrinologo
Internista
Oncologo
Chirurgo Generale
Urologo
Anatomo-Patologo
Radiologo
Medico Nucleare
Radioterapista
Genetista

	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E025	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 14 di 17

Palliativista
Infermiere

Sede e calendario:

Ogni 4 settimane (mercoledì h 16.00-18.00)
c/o Sala Medici CAS
AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
Via Genova 3 – Torino

Modalità di accesso:

- CAS Centro Oncologico ed Ematologico Subalpino (COES)
- Specialisti appartenenti al GIC
- Strutture esterne

Nel corso delle riunioni collegiali GIC verranno discussi, nell'ambito delle strategie di trattamento personalizzato, quali aspetti assistenziali per ogni singolo paziente saranno da delegare all'attività infermieristica (valutazione accessi venosi, ecc). Allo stesso modo, qualora la situazione clinica lo faccia ritenere indicato, verranno stabiliti tempi e modi della presa in carico del paziente da parte della SC Terapia Antalgica e Cure Palliative (Scheda 5).

3.5 Responsabilità

Il CAS assicura la presa in carico del paziente oncologico e la pianificazione degli esami di conferma diagnostica e di staging in ogni stadio di malattia. Effettuata la sintesi di questo percorso invia la paziente con la documentazione completa al GIC.

Il GIC definisce la terapia da effettuare in seguito a discussione collegiale, in accordo con il PDTA definito ed il performance status del paziente.

La responsabilità dell'attuazione della attività descritte è attribuita a tutte le figure professionali componenti il GIC ad ognuna secondo le proprie competenze professionali specifiche.

Matrice delle responsabilità

Attività Attori	Responsabile amministrativo CAS	Responsabile infermieristico CAS	Responsabile medico CAS	Referenti medici GIC	Referenti infermieristici GIC
Prenotazioni CAS	R				
visita CAS		C	R	C	
Presa in carico infermieristica CAS		R	C	C	C
Conferma diagnostica		c	R	R	c
Stadiazione		C	R	R	c
Visita GIC		c	C	R	C
Convocazione pazienti valutati al GIC per presa in carico				C	R

R = Responsabile **C** = Collabora

	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E025	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 15 di 17

3.6 Bibliografia, Fonti e Riferimenti

Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99: 1915–1942.

Eisenhofer G., Siegert G., Kotzerke J et al. Current progress and future challenges in the biochemical diagnosis and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Horm Metab Res.* 2008;40(5):329-37.

Karasek D., Fryszak Z., Pacak K. Genetic testing for pheochromocytoma. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12(6):456-64.

Lenders J.W., Eisenhofer G., Mannelli M. et al. Phaeochromocytoma. *Lancet.* 2005;366(9486):665-75.

Pacak K., Eisenhofer G., Ahlman H. et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(2):92-102.

Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4069-79.

Thompson L.D. 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;26:551-66.

Prejbisz A., Lenders J.W.M., Eisenhofer G. et al. Cardiovascular manifestations of phaeochromocytoma. *J Hypertens.* 2011;29:2049-60.

3.7 Aspetti etici

Il presente documento permette di definire un approccio integrato e multidisciplinare al trattamento dei pazienti affetti da feocromocitoma o altri paragangliomi che tenga comunque conto sia delle diverse situazioni cliniche che delle aspettative dei paziente in termini di guarigione ma sempre con attenzione alla qualità di vita.

In caso di protocolli sperimentali ogni procedura sarà sottoposta al comitato etico interaziendale al fine di garantire la miglior pratica clinica con le migliori garanzie di sicurezza sia in termini di efficienza che di efficacia.

	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E025	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 16 di 17

4. STRUMENTI DI GESTIONE DEL DOCUMENTO

4.1 Documenti correlati

Non applicato.

4.2 Monitoraggio

4.2.1 Attività di controllo

Periodicamente saranno valutati indicatori indiretti della applicazione del presente PDTA al fine di valutare la corretta attuazione delle attività indicate e le eventuali criticità presenti nel presente percorso diagnostico-terapeutico.

4.2.2 Indicatori

<i>indicatore</i>		<i>N/D</i>	<i>fonte dati</i>	<i>responsabile</i>	<i>standard</i>
Percentuale di pazienti affetti da feocromocitoma presi in carico al CAS (con mutazione ad alto rischio, recidivi, persistenti, maligni) su tutti i feocromocitomi in carico all'Azienda	N	Numero di pazienti presi in carico al CAS	Database	Coordinatore GIC	≥30%
	D	Numero di accessi ambulatoriali per feocromocitoma	Database	Coordinatore GIC	
Percentuale di pazienti affetti da feocromocitoma presi in carico al CAS discussi in riunione GIC	N	Numero di accessi al GIC	Database	Coordinatore GIC	>90%
	D	Numero di pazienti affetti da feocromocitoma presi in carico al CAS	Database	Coordinatore GIC	

4.2.3 Modalità di implementazione

Sarà cura di tutti i partecipanti al gruppo di lavoro che ha provveduto alla stesura del presente documento diffonderlo all'interno delle strutture sanitarie aziendali di appartenenza.

Il presente PDTA sarà inviato a tutti i membri del GIC sopra elencati e sarà pubblicato sul portale Aziendale e della Rete Oncologica regionale.

5. ALLEGATI

5.1 Moduli

Non applicato.

5.2 Schede

Scheda 1: Farmaci interferenti con il dosaggio delle metanefrine plasmatiche e urinarie.

Scheda 2: Principali forme di predisposizione allo sviluppo del feocromocitoma/paraganglioma.

	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E025	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 17 di 17

Scheda 3: Algoritmo decisionale sul test genetico in base alle caratteristiche cliniche del paziente, sede della neoplasia, secrezione ormonale e comportamento biologico.

Scheda 4: Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scoring Scale (PASS).

Scheda 5: Cure palliative.