

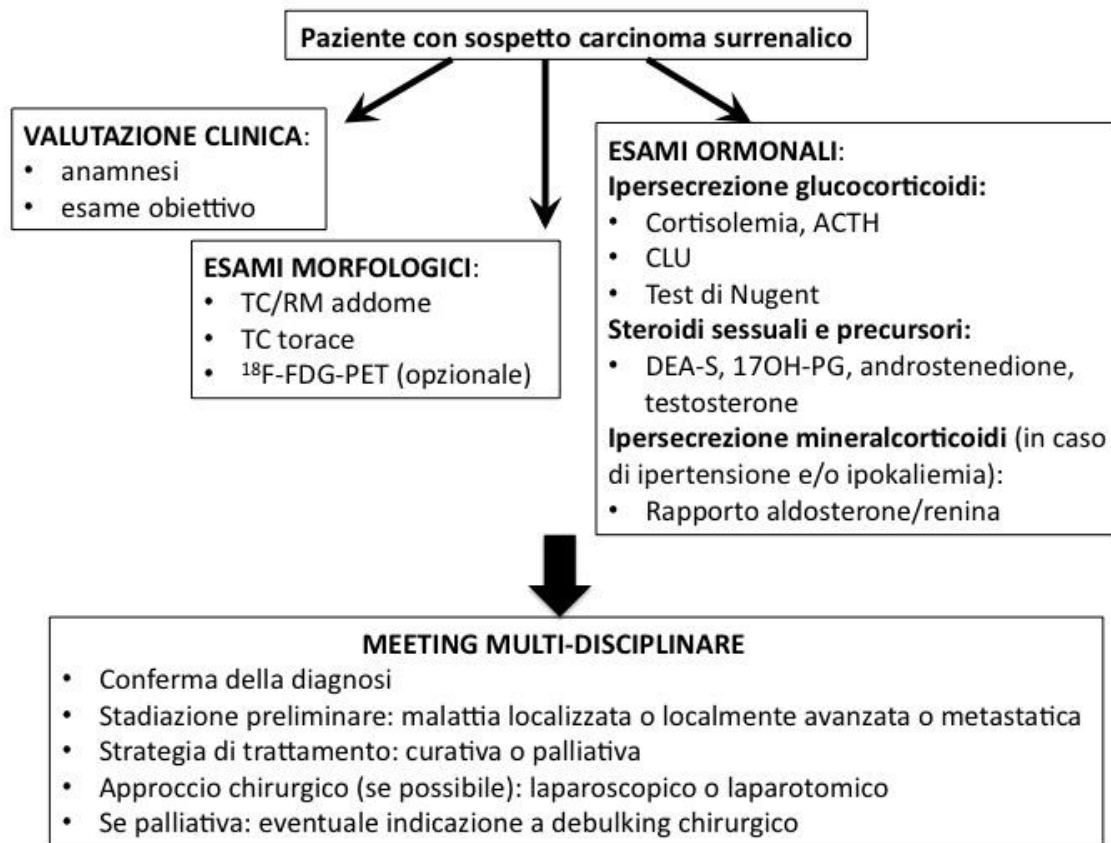
## CARCINOMA SURRENALICO: NOVITÀ SU DIAGNOSI, STADIAZIONE E TERAPIA

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

È stata recentemente pubblicata una revisione riguardante diagnosi, stadiazione e terapia del carcinoma surrenalico (KS) (1). L'elemento cardine dell'articolo è la difficoltà nella stadiazione della malattia e nell'identificazione della terapia più adatta, in relazione alla prognosi dei pazienti. Viene sottolineata la necessità di contribuire agli studi clinici randomizzati in corso e di **indirizzare questi pazienti a centri di eccellenza dove sia possibile una gestione multi-disciplinare.**

### DIAGNOSI

La diagnosi di KS e la diagnostica differenziale con gli adenomi si basano principalmente sui dati forniti dagli esami morfologici (TC, RM, FDG-PET) e sulla valutazione del quadro ormonale (figura).



Sono in fase di studio **nuove tecniche diagnostiche.**

Diversi studi hanno dimostrato che i KS possono produrre precursori steroidei [tetraidro-11-desossicortisolo (THS), pregnandiolo (P2), pregnantriolo (P3), eticolanalone (E)], sostanze che possono essere dosate nelle urine tramite spettrometria di massa o gascromatografia (**profilo steroideo urinario**). Uno studio retrospettivo suggerisce che l'escrezione di THS > 2.35 µmol/24 h può essere diagnostica per la presenza di KS, con elevata sensibilità e specificità. È in corso lo studio clinico SERENDIPITY (*Structured Evaluation of adRENal Tumors Discovered Incidentally - Prospectively Investigating the Testing Yield*), con l'obiettivo di valutare il costo-beneficio dell'utilizzo del profilo steroideo urinario nella diagnostica differenziale della massa surrenalica.



Un'altra tecnica promettente è la ricerca di **cellule tumorali nel sangue periferico**. In uno studio preliminare su 24 pazienti (2) questa metodica ha consentito di distinguere i pazienti con carcinoma da quelli con adenoma. Tale tecnica potrebbe potenzialmente essere utilizzata anche per la valutazione di progressione di malattia o di risposta al trattamento.

### PROGNOSI

Il KS è un tumore aggressivo, la cui prognosi è **determinata principalmente dalla stadiazione al momento della diagnosi**. I pazienti con malattia localizzata mostrano una sopravvivenza a 5 anni del 60-80%, percentuale che scende al 35-50% in presenza di malattia localmente avanzata e al 13-28% in presenza di malattia metastatica.

Il sistema di stadiazione attualmente utilizzato è quello elaborato nel 2009 dall'ENSAT (*European Network for the Study of Adrenal Tumours*) (tabella 1).

Tabella 1 Stadiazione del carcinoma surrenalico		
Stadio ENSAT	TNM	Definizione
I	T1, N0, M0	Tumore < 5 cm
II	T2, N0, M0	Tumore > 5 cm
III	T1-2, N1, M0 T3-T4, N0-N1, M0	Interessamento linfonodale e/o infiltrazione dei tessuti circostanti e/o trombosi vena cava/vena renale
IV	T1-T4, N0-N1, M1	Malattia metastatica

Poiché questa classificazione non sembra del tutto sufficiente a stratificare l'andamento della malattia e a definire conseguentemente il tipo di terapia più indicato, sono necessari fattori prognostici aggiuntivi.

### Malattia localizzata

I pazienti allo **stadio ENSAT I e II** non mostrano significative differenze di mortalità. In questi pazienti la scelta terapeutica fondamentale è sull'utilizzo della terapia adiuvante. In tale sottogruppo il **Ki-67** sembra il fattore maggiormente in grado di identificare l'aggressività della malattia, consentendo di suddividere i pazienti in tre ulteriori gruppi:

- Ki-67 < 10%
- Ki-67 10-19%
- Ki-67 ≥ 20%.

La problematica maggiore è che il Ki-67 viene letto diversamente anche tra patologi esperti e che può essere espresso in maniera non uniforme in porzioni diverse del tessuto tumorale.

### Malattia avanzata

Allo stesso modo, pazienti con **stadio ENSAT III-IV** presentano talvolta andamento indolente, altre volte rapida progressione di malattia. Un recente studio retrospettivo ha proposto un'ulteriore stratificazione di tali pazienti (tabella 2), affiancando al TNM altre variabili, come il Ki-67, i criteri di Weiss (tabella 3), l'età del paziente, il grado di resezione, la presenza di sintomi da ipersecrezione ormonale. L'obiettivo è individuare i pazienti da trattare con mitotane in mono-terapia e quelli che potrebbero invece beneficiare di un'associazione con la chemioterapia.

Tabella 2		
Proposta di classificazione ENSAT modificata (3)		
Stadio	TNM	
IV-A	T3-4, N1, M0 T1-4, N0-1, M1 (con non più di due organi metastatici, inclusi linfonodi)	
IV-B	T1-4, N0-1, M1	
IV C	T1-4, N0-1, M1 (con più di 3 organi metastatici)	
Ulteriori variabili considerate		
Variabile	Favorevole	Sfavorevole
Grado tumorale	Weiss $\leq 6$ e Ki-67 $< 20\%$	Weiss $\geq 6$ e Ki-67 $> 20\%$
Età	$< 50$ anni	$> 50$ anni
Resezione	Resezione completa (R0)	Resezione incompleta (R1)
Sintomi funzionali	Assenti	Presenti

Tabella 3
Criteri di Weiss: si somma un punto per ogni criterio positivo (diagnosi di KS per punteggio $> 3$ )
Invasione vascolare
Invasione capsulare
Invasione sinusoidi
Atipie nucleari
Necrosi
Mitosi ( $> 5/50$ campi)
Figure mitotiche atipiche
Architettura diffusa ( $> 33\%$ )
Presenza di cellule chiare ( $> 25\%$ )

### Fattori prognostici genetici

Diversi studi stanno tentando una caratterizzazione genomica dei tumori surrenalici, con lo scopo di identificare nuove informazioni prognostiche da aggiungere ai dati derivanti dall'istologia.

Uno studio del 2014 (4) ha combinato diversi dati (*exome sequencing*, *SNP arrays*, *DNA methylation analysis*, *mRNA expression arrays* e *miRNA sequencing*) e, sulla base dell'espressione dell'mRNA, ha identificato due sottogruppi con differente prognosi (tabella 4).

Recenti studi mirati al miRNA hanno documentato che alti livelli di miR-483-5p e bassi livelli di miR-195 sono correlati a minor sopravvivenza. Inoltre, un'analisi di sospetti *driver genes* e *pathways* ha rivelato un maggior indice di mutazione nei sottogruppi di pazienti con prognosi peggiore.

Una maggior caratterizzazione consentirà in futuro di comprendere meglio la patogenesi del KS e di ottenere una miglior stratificazione prognostica e un miglior approccio terapeutico con possibilità di terapie genetiche mirate.

Tabella 4 Classificazione genetica (4)		
C1A Prognosi peggiore	CIMP high	L'acronimo CIMP definisce il <i>CpG Island methylator phenotype</i> e indica la presenza di zone ipermetilate nella porzione promotrice del gene, possibile causa di danno (per esempio a carico di geni onco-soppressori)
	CIMP low	
	Non-CIMP	
C1B Prognosi migliore	Mi1	I sottogruppi Mi1 e Mi2 si differenziano per espressione di miRNA
	Mi2	

## TERAPIA

### Chirurgia

L'intervento chirurgico è il trattamento di **elezione nei pazienti con patologia locale o anche solo localmente avanzata**.

Le problematiche aperte sono:

1. non vi è accordo sulla necessità di includere una linfadenectomia, la cui tecnica ed estensione non sono standardizzate;
2. modalità di intervento: è noto che la via laparotomica comporta un minor rischio di rottura del tumore e che la laparoscopica si associa a minor morbilità e minor ospedalizzazione (5). La tecnica laparotomica rimane la prima scelta nel KS, mentre la via laparoscopica è accettata in presenza di tumori < 10 cm; la scelta dipende principalmente dalla preferenza e dalle competenze del chirurgo.

Oltre che nel trattamento primario della patologia locale, la chirurgia può avere un ruolo di *debulking* in pazienti selezionati che presentano malattia oligo-metastatica. Mancano tuttavia studi prospettici anche su questo tema.

Infine, la chirurgia deve essere presa in considerazione nei pazienti con oligo-metastasi metacrone.

### Mitotane

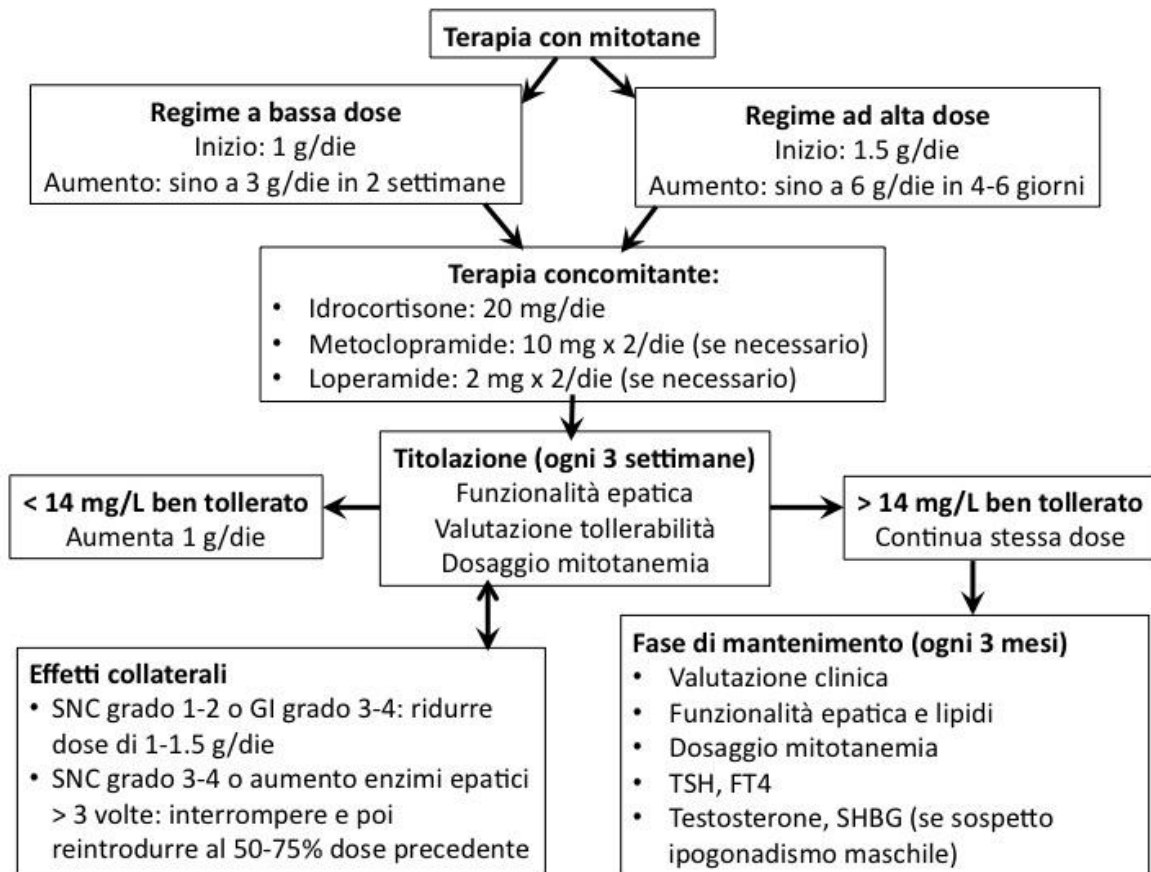
È utilizzato da oltre 50 anni nella terapia del KS avanzato per la sua azione adreno-citolitica.

È sicuramente indicato nei pazienti con malattia avanzata, ma si sta ormai utilizzando nella pratica clinica anche come farmaco adiuvante dopo l'intervento chirurgico.

Secondo le linee guida ESMO (*European Society For Medical Oncology*) 2012 (6) il mitotane è indicato in pazienti con malattia allo stadio III e Ki-67 > 10% o in presenza di una resezione incompleta. Per quanto riguarda i pazienti con malattia allo stadio I-III e Ki-67 < 10%, è in corso lo studio prospettico ADIUVO (*Efficacy of Adjuvant Mitotane Treatment*), per chiarire se il trattamento può comportare vantaggi anche in questi pazienti.

Il farmaco presenta lo svantaggio di avere una stretta finestra terapeutica: l'effetto anti-neoplastico del mitotane richiede, infatti, una concentrazione plasmatica > 14 mg/L, mentre il limite superiore della finestra terapeutica è di 20 mg/L. Gli effetti tossici riguardano in particolare il sistema gastro-intestinale (nausea, vomito, diarrea) e il sistema nervoso (atassia, amnesia, confusione) e necessitano spesso di trattamenti sintomatici aggiuntivi. Un ulteriore svantaggio del mitotane è l'arco di tempo di circa tre mesi necessario per il raggiungimento della concentrazione terapeutica, che comporta un ritardo nell'inizio dell'attività anti-neoplastica. L'attività farmacologica può essere inoltre ridotta da una contemporanea chemioterapia, per induzione degli enzimi che inibiscono l'attività del mitotane. La ricerca è focalizzata a ricercare nuovi schemi di utilizzo del mitotane, che consentano di accorciare il raggiungimento della concentrazione terapeutica, minimizzando gli effetti collaterali.

La *flow-chart* sottostante riassume le modalità di trattamento e i controlli necessari in corso di terapia con mitotane.



### Chemioterapia

La chemioterapia EDP (etoposide, doxorubicina e cisplatino) è **indicata, in associazione al mitotane, come trattamento di prima linea nel KS avanzato**, con risposta nel 23% dei pazienti. Lo schema EDP ha mostrato inoltre una sopravvivenza libera da progressione di malattia nel 58% dei pazienti a 8 settimane.

Come terapia di **seconda linea** è attualmente accettata la gemcitabina/capecitabina sulla base di uno studio di fase II, che ha mostrato un controllo di malattia nel 29% dei pazienti a 6 mesi.

Altre terapie sono in fase di sperimentazione, ma al momento hanno fornito risultati discordanti: capecitabina + bevacizumab, paclitaxel, irinotecan, docetaxel.

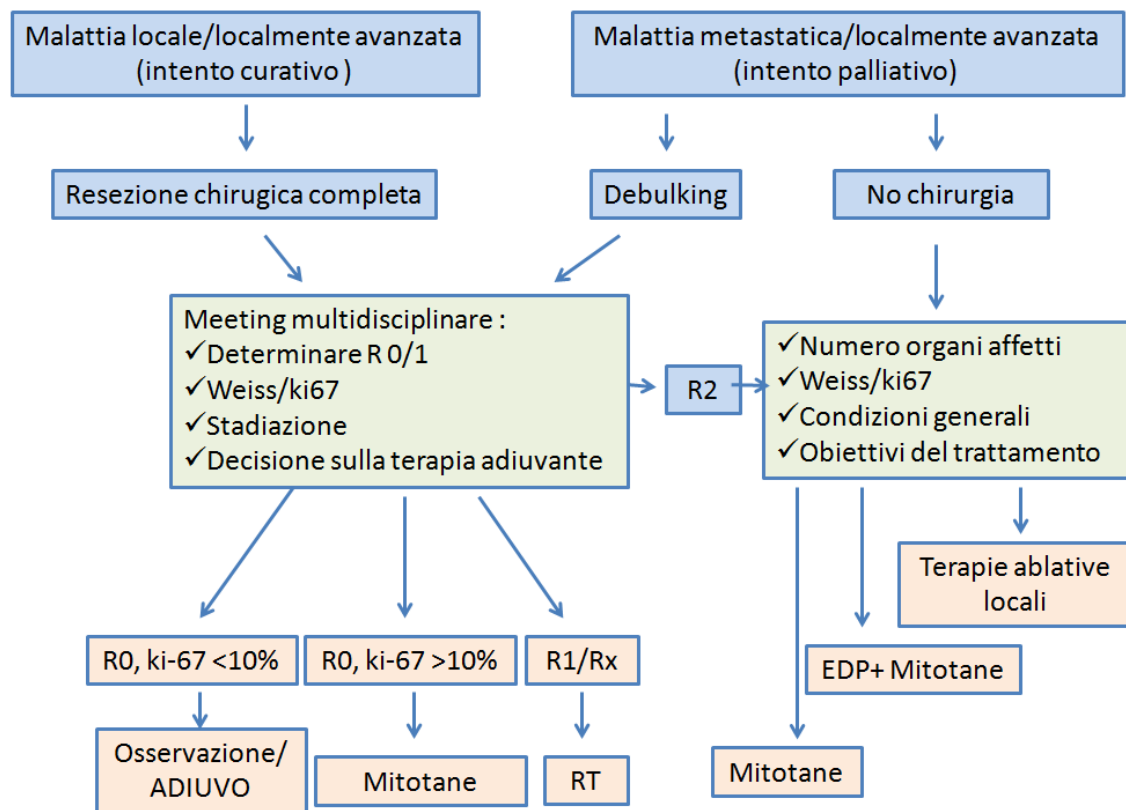
### Radioterapia

I suoi effetti nel KS sono dedotti solamente sulla base di studi retrospettivi. La radioterapia è **raccomandata in associazione al mitotane in caso di resezione chirurgica incompleta**.

Sulla base dell'esperienza clinica, pazienti con oligo-metastasi a lenta progressione in meno di due organi sembrano beneficiare dell'utilizzo della radioterapia stereotassica. La radioterapia con intento palliativo (per esempio nelle metastasi ossee) è invece largamente accettata.

Tra le terapie in fase di studio, vi è un protocollo di trattamento basato su <sup>131</sup>I-iodometomidate (IMTO) che, testato su 11 pazienti, ha mostrato parziale risposta in 1 paziente e stabilità di malattia in 5 pazienti.

La *flow-chart* sottostante riassume le attuali strategie di trattamento del KS.



Legenda

R0: resezione completa; R1: residuo microscopico; R2: residuo macroscopico; Rx: grado di resezione non determinabile

**Targeted therapy e immuno-terapia**

Oltre alle terapie sopra-elencate, diversi studi hanno analizzato alcune *targeted therapies*:

- platelet-derived growth factor receptor*
- stem cell ligand receptor*
- epidermal growth factor receptor*
- vascular endothelial growth factor*
- mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway*.

Nessuna ha mostrato risultati tali da meritarsi l'inserimento negli attuali algoritmi terapeutici.

Uno studio di fase I ha utilizzato in combinazione cixutumumab e temsirolimus in 26 pazienti. Due studi di fase II hanno esaminato l'efficacia di sorafenib (10 pazienti) e sunitinib (38 pazienti). I risultati ottenuti sono stati discordanti: assenza di chiare risposte e stabilizzazione di breve durata solo in alcuni pazienti. L'unico studio di fase III riguardante linsitinib non ha mostrato sopravvivenza libera da progressione.

Vi è comunque da sottolineare che i pazienti studiati presentavano malattia avanzata, già trattata con chemioterapia e mitotane (il pre-trattamento con mitotane può ridurre l'efficacia delle terapie per induzione enzimatica).

Per quanto riguarda l'immuno-terapia, gli studi ancora preliminari riguardano *programmed death-1* (PD-1) e *programmed death-ligand 1* (PD-L1). Sulla base dell'osservazione in 28 pazienti che il PD-L1 può essere espresso sulle cellule del KS, è in corso un reclutamento per l'utilizzo di avelumab.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Kerkhofs TMA, Ettaieb MHT, Hermsen IGC, Haak HR. Developing treatment for adrenocortical carcinoma, *Endocr Relat Cancer* [2015, 22: R325-38](#).
2. Pinzani P, Scatena C, Salvianti F, et al. Detection of circulating tumor cells in patients with adrenocortical carcinoma: a monocentric preliminary study. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 3731-8](#).
3. Libè R, Borget I, Ronchi CL, et al. Prognostic factors in stage III-IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. *Ann Oncol* [2015, 26: 2119-25](#).
4. Assie G, Letouze E, Fassnacht M, et al. Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma. *Nat Genet* [2014, 46: 607-12](#).
5. Jurowich C, Fassnacht M, Kroiss M, et al. Is there a role for laparoscopic adrenalectomy in patients with suspected adrenocortical carcinoma? A critical appraisal of the literature. *Horm Metab Res* [2013, 45: 130-6](#).
6. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [2012, 23 suppl 7: 131-8](#).
7. Stigliano A. Carcinoma surrenalico. [Endowiki](#).