

TERAPIA CON MITOTANE IN PAZIENTI CON CARCINOMA CORTICOSURRENALICO AVANZATO: BASSE O ALTE DOSI?

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Il carcinoma corticosurrenalico (CCS) è una malattia rara, caratterizzata da prognosi infausta e importante impatto sull'aspettativa e la qualità di vita dei pazienti. Il **mitotane** è stato impiegato da più di 50 anni per la **terapia della malattia avanzata** ed è **attualmente utilizzato per la terapia adiuvante dopo rimozione chirurgica radicale**.

Nell'ambito del CCS avanzato è stato sviluppato il concetto che i **livelli plasmatici di mitotane influenzino sia l'efficacia terapeutica che la tossicità farmaco-correlata**. La concentrazione di farmaco dovrebbe essere mantenuta **> 14 mg/L per ottenere il massimo dal trattamento**.

Non è stato ancora chiarito quale sia il **miglior regime posologico**: alte (HD) o basse (LD) dosi. Entrambi i regimi vengono utilizzati nella pratica clinica.

Il **regime HD** avrebbe il vantaggio di ottenere un **rapido incremento delle concentrazioni plasmatiche del farmaco**, che si può tradurre in una sua più **rapida azione**, anche se ciò implica uno stretto monitoraggio per la maggiore **incidenza di effetti collaterali** rispetto al regime LD, che sarebbe meglio tollerato. Tuttavia, in uno studio retrospettivo di 122 pazienti sottoposti a trattamento adiuvante con mitotane dopo intervento chirurgico radicale con monitoraggio dei livelli circolanti, la sopravvivenza libera da malattia non è risultata diversa tra i pazienti che raggiungevano o meno i livelli *target* in 3 mesi. È quindi possibile che sia più importante mantenere nel cronico adeguati livelli terapeutici, piuttosto che raggiungerli in poco tempo.

In questo **studio prospettico di 12 mesi** Kerkhofs e coll (1) hanno analizzato la correlazione tra la dose del mitotane (giornaliera e cumulativa) e le concentrazioni plasmatiche, paragonando due schemi predefiniti di inizio terapia: il **regime LD** (inizio con 1 g/die; aumento progressivo; dose di 3 g/die al 12° giorno di terapia) vs quello **HD** (inizio con 1.5 g die/die; dose di 6 g/die al 5° giorno).

Obiettivi secondari erano lo studio della sicurezza e delle alterazioni ormonali.

Sono stati arruolati **40 pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica**, in discrete condizioni generali (ECOG *performance status* 0-2), ai quali era stata posta **indicazione alla chemioterapia citotossica**. La terapia con mitotane è stata iniziata almeno due settimane prima della chemioterapia.

L'assegnazione a uno dei due gruppi di trattamento era a discrezione dei curanti locali: nel gruppo LD è stata maggiore la percentuale di donne e di pazienti con valori estremi di ECOG PS (0 o 2).

Risultati

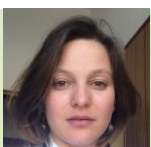
Nonostante la dose cumulativa di mitotane a 12 settimane sia stata maggiore nel gruppo HD, **non sono state osservate differenze né nelle concentrazioni plasmatiche di farmaco né nel tempo necessario per raggiungerle**.

Le maggiori differenze si sono osservate nei sottogruppi di pazienti che non hanno ricevuto chemioterapia e questo può essere spiegato dal fatto che i curanti tendessero a ridurre la posologia del mitotane (anche nei pazienti assegnati al gruppo HD) nei pazienti in chemioterapia, per aumentare la *compliance* e ridurre le possibili interazioni con i farmaci citotossici.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, è stata registrata una maggiore incidenza di grado III-IV nei pazienti del gruppo HD, ma anche in questo caso le differenze non sono risultate statisticamente significative. Infine **non è stata dimostrata correlazione** tra l'incidenza di **effetti collaterali** e i **valori di mitotanemia**.

CONCLUSIONI

Data la sostanziale sovrapposibilità degli effetti collaterali e il beneficio in termini di tempo nel raggiungimento di mitotanemie in *range* terapeutico, gli autori concludono che **per i pazienti in monoterapia con mitotane sarebbe preferibile lo schema HD**. Tuttavia il periodo di valutazione (12 settimane) troppo breve e la lunga emivita del farmaco sono fattori che potrebbero aver condizionato il mancato raggiungimento dello *steady state*.



Arianna Ardito, Giuseppe Reimondo (giuseppe.reimondo@unito.it)
Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Medicina Interna 1 a Indirizzo
Endocrinologico, AOU San Luigi di Orbassano, Università di Torino

A cura di:
Renato Cozzi

1/2

COMMENTO

Analizzando lo studio, si individuano i seguenti argomenti di discussione.

1. **I pazienti presi in esame erano tutti affetti da malattia avanzata**, condizione in cui si associano spesso chemioterapie citotossiche che possono interferire con la farmacocinetica del mitotane e peggiorare gli effetti collaterali. Nei pazienti candidati alla chemioterapia è difficile riuscire a seguire un regime HD. Sarebbe interessante valutare la farmacocinetica del mitotane in pazienti in terapia adiuvante, liberi cioè da malattia, in assenza dei confondenti legati alla terapia o alla presenza della neoplasia.
2. **I due gruppi di studio non erano del tutto omogenei** (sesso, dal momento che le pazienti di sesso femminile tollerano meno bene la terapia, e condizioni generali). Poiché i pazienti erano già stati randomizzati per i trattamenti (EDP + mitotane vs streptozotocina + mitotane) previsti dal FIRM-ACT, gli autori non hanno avuto la possibilità di eseguire una seconda randomizzazione (LD vs HD). L'assegnazione a uno dei due bracci di trattamento è stata quindi definita dal clinico sull'esperienza personale e sulle caratteristiche del paziente. Questo potrebbe costituire un **bias** nell'interpretazione dei risultati.
3. In considerazione del disegno dello studio, **non è possibile fare speculazioni sul reale impatto clinico dei due regimi**, perché non sono disponibili dati a lungo termine sui valori di mitotanemie (valutazione del mantenimento di mitotanemie in *range* terapeutico nel tempo) né sulla sopravvivenza.

Risulta pertanto difficile estendere i risultati di questi dati anche in condizioni di terapia adiuvante.

Bibliografia essenziale

1. Kerkhofs TM, Baudin E, Terzolo M, et al. Comparison of two mitotane starting dose regimens in patients with advanced adrenocortical carcinoma. *J Clinical Endocrinol Metab* [2013, 98: 4759-67](#).
2. Kerkhofs TM, Derijks L, Ettaieb M, et al. Development of a pharmacokinetic model of mitotane: towards personalized dosing in adrenocortical carcinoma. *Ther Drug Monit* [2014, doi: 10.1097/FTD.000000000000102](#).
3. Terzolo M, Baudin AE, Ardito A, et al. *Eur J Endocrinol* [2013, 169: 263-70](#).
4. D'Avolio A, De Francia S, Basile V, et al. *Pharmacogenet Genomics* [2013, 23: 293-300](#).
5. Ardito A, et al. Carcinoma surrenalico: diagnosi e approccio terapeutico. *AME Flash* [10/2014](#).
6. Stigliano A. Carcinoma surrenalico. [Endowiki](#).