

CARCINOMA SURRENALICO: INCIDENZA E APPROCCIO TERAPEUTICO

EPIDEMIOLOGIA

I tumori corticosurrenali sono neoplasie comuni, caratterizzate da una prevalenza di circa il 3% nella fascia di età oltre i 50 anni. Viceversa, il carcinoma corticosurrenalico (CCS) è una **malattia rara** (incidenza 1-2 nuovi casi per milione di abitanti l'anno), caratterizzata da presentazione eterogenea e variabile, ma generalmente da prognosi infausta: infatti, la **sopravvivenza** a 5 anni dalla diagnosi non supera il 40%, rendendo conto dello 0.2% delle morti per neoplasia.

L'**età** di insorgenza segue un andamento **bimodale**, con un primo picco nell'infanzia ed un secondo nella quarta-quinta decade. La neoplasia sembra essere più frequente nel **sexso femminile** (59%).

È stato suggerito un incremento del **rischio** di carcinoma del surrene nei tabagisti e nelle pazienti che utilizzano contraccettivi orali. Infine, alcuni studi hanno evidenziato che i tumori surrenalici, compresi i carcinomi, sono associati ad iperplasia surrenalica congenita non trattata adeguatamente.

I pazienti manifestano **iperincretazione ormonale in circa il 60%** dei casi, sebbene l'ipersecrezione di androgeni nel maschio e di estrogeni nella donna passi di solito inosservata. La presentazione più frequente è una sindrome di Cushing rapidamente progressiva, accompagnata o meno da virilizzazione.

I pazienti con **tumore non funzionante** presentano abitualmente sintomi aspecifici (nausea, vomito, senso di pienezza) o lombalgia legata all'effetto massa, o sintomi costituzionali (calo ponderale, febbre, anoressia, debolezza). In un'ampia casistica italiana di pazienti con incidentaloma surrenalico, la presenza di dolore è risultata associata in modo significativo alla malignità della lesione.

La **tendenza a diffondere** è sia ematogena (in ordine di frequenza: polmone, fegato, osso) sia linfatica (linfonodi regionali e para-aortici). Nel 4% dei casi si possono rinvenire metastasi al surrene controlaterale o CCS bilaterali.

Negli ultimi anni l'epidemiologia del CCS è cambiata: un numero maggiore di neoplasie non funzionanti ed asintomatiche viene **diagnosticato in modo occasionale** in pazienti che avevano effettuato esami di immagine non correlati alla presenza di sintomatologia legata al surrene; tuttavia, **non è al momento chiaro se un CCS diagnosticato occasionalmente abbia una prognosi migliore.**

STADIAZIONE E RACCOMANDAZIONI PER LE VALUTAZIONI ORMONALI E STRUMENTALI

Tabella 1
Nuovo sistema di stadiazione
(European Network for the Study of Adrenal Tumors, ENSAT, 2008)

Stadio I	T1, NO, M0
Stadio II	T2, NO, M0
Stadio III	T1-T2, N1, M0 T3-T4, NO-N1, M0
Stadio IV	T1-T4, NO-N1, M1
T	T1: tumore ≤ 5 cm T2: tumore > 5 cm T3: infiltrazione tessuti circostanti T4: infiltrazione organi circostanti o trombo neoplastico della vena cava o della vena renale
N	NO: non linfonodi positivi N1: 1 o più linfonodi positivi
M	M0: non metastasi a distanza M1: metastasi a distanza

Tabella 2
Raccomandazioni per la diagnosi e il follow-up del gruppo di lavoro sul carcinoma surrenalico dell'ENSAT, Maggio 2005

Eccesso di glucocorticoidi	Test di soppressione con desametasone (1 mg alle h 23) Cortisolo libero urinario (urine 24 ore) Livelli basali di cortisolo (siero) Livelli basali di ACTH (plasma)
Ormoni sessuali e precursori steroidei	Livelli basali di DEA-S (siero) Livelli basali di 17-OH progesterone (siero) Livelli basali di androstenedione e testosterone (siero) Livelli basali di 17β-estradiolo (solo nei maschi e nelle donne in post-menopausa)
Eccesso di mineralcorticoidi	Potassio (siero) Livelli basali di attività reninica e aldosterone (solo in pazienti con ipertensione e ipokaliemia)
Escludere un feocromocitoma	Catecolamine urinarie (urine 24 ore) Meta- e normeta-nefrine urinarie o plasmatiche
Imaging	TC o RM toraco-addominale Scintigrafia ossea (nel sospetto di metastasi ossee) FDG-PET (facoltativa)
Follow-up d'immagine	TC o RM addome + TC torace ogni 3 mesi

TERAPIA

CHIRURGIA

La rimozione chirurgica completa della neoplasia continua a rimanere il trattamento di **prima scelta**.

Una **resezione completa** è associata ad una **prognosi decisamente migliore** e margini di resezione liberi da malattia hanno un forte valore predittivo di migliore sopravvivenza a lungo termine. Per ottenere ciò è spesso necessaria una resezione *en bloc* degli organi invasi, associata a linfadenectomia sistematica. Assume particolare rilievo il mantenimento dell'integrità della capsula, per evitare lo stilocidio tumorale e ridurre il rischio di recidive locali. La presenza di trombo della vena cava inferiore o della vena renale può essere compatibile con la resezione completa, ma a volte rende necessario un approccio cardiocirurgico per estensione fino all'atrio destro.

L'efficacia dell'**approccio laparoscopico** è attualmente materia di dibattito: dalla sua introduzione nel 1992, la surrenectomia mini-invasiva è diventata il trattamento di scelta per le lesioni surrenaliche benigne con diametro < 6 cm. Per quanto riguarda le lesioni maligne, non è però possibile escludere il rischio di rottura della capsula e di frammentazione del tumore, nonché la difficoltà di ottenere margini di resezione liberi. Una valutazione retrospettiva ha dimostrato che l'approccio laparoscopico è comparabile alla chirurgia "open" in termini di *recurrence-free survival* in pazienti stadio I e II, a patto che siano rispettati i principi della radicalità.

Altro oggetto di dibattito è il ruolo del **debulking tumorale** in presenza di malattia metastatica. Nella maggior parte degli studi la sopravvivenza mediana non supera i 12 mesi. Il *debulking* può essere utile nel controllare l'eccesso ormonale e quindi in qualche caso facilitare le strategie terapeutiche.

Il CCS è una neoplasia con una forte tendenza alla recidiva, sia locale che a distanza, anche quando l'intervento è radicale: la frequenza di recidiva arriva al 60% in molte delle casistiche riportate in letteratura. La **chirurgia delle recidive e delle metastasi** a distanza, se effettuata con intento radicale, è associata a lunghe sopravvivenze; l'indicazione più frequente al reintervento è la comparsa di recidive locali (> 65%).

TERAPIA ADIUVANTE

L'elevato tasso di recidive del CCS ha spinto molti Autori a optare per una terapia adiuvante dopo la rimozione radicale chirurgica della neoplasia primitiva.

Il **mitotane** (o,p'DDD) è il farmaco più utilizzato a questo scopo. È un isomero dell'insetticida DDT, la cui farmacocinetica è caratterizzata da un assorbimento variabile e da una lunga emivita. Vi sono due regimi di trattamento:

- **alte dosi** (6-12 g/die) che richiede un minor tempo per raggiungere concentrazioni plasmatiche terapeutiche (stimate dell'ordine di 14-20 mg/dL), ma è gravato da una maggior incidenza di effetti collaterali;
- **basse dosi** (1-5 g/die) che risulta meglio tollerato, ma può necessitare più di 3-6 mesi per il raggiungimento di livelli terapeutici.

È opportuno **iniziare** il trattamento adiuvante il più presto possibile dopo la chirurgia, al massimo **entro 3 mesi**.

Gli studi con mitotane nel CCS hanno prodotto risultati contrastanti, anche a causa della limitata potenza statistica e dell'assenza di gruppi di controllo. Nel 2007 i risultati di un'analisi retrospettiva, relativa ad un'ampia coorte di pazienti seguiti per più di 10 anni in Italia e Germania, hanno dimostrato che l'intervallo libero da malattia era significativamente superiore nel gruppo di pazienti trattati con mitotane rispetto ai due

gruppi di controllo. Lo studio ha inoltre dimostrato che **risultati favorevoli** sono raggiungibili **anche con regimi a basse dosi**.

Gli **effetti collaterali** più comuni sono quelli a carico dell'**apparato gastro-intestinale** (nausea e diarrea), che si manifestano soprattutto nei primi mesi di terapia, indipendentemente dalle concentrazioni plasmatiche. È molto frequente un incremento delle γ GT di scarso valore clinico, come conseguenza dell'induzione enzimatica, mentre non è comune la vera tossicità epatica, associata ad incremento delle transaminasi.

La **tossicità neurologica** (sintomi cerebellari, stordimento, alterazioni mnesiche) è invece associata ad elevate concentrazioni ematiche del farmaco e può richiedere la sospensione temporanea del trattamento. È importante ottenere una buona alleanza terapeutica con il paziente, che, se ben informato e motivato, è in grado di superare questi disagi senza interrompere definitivamente il trattamento.

Il mitotane, inoltre, causa **incremento** dei livelli di colesterolo, specialmente agendo sui livelli di **LDL**: ciò probabilmente favorisce l'*uptake* del farmaco a livello surrenalico. Nel nostro centro riserviamo la terapia con statine solo a pazienti con elevato rischio cardiovascolare, in considerazione della possibile interferenza sul metabolismo del mitotane.

In considerazione dell'attività adrenolitica, per prevenire l'insufficienza surrenalica **tutti i pazienti dovranno assumere supplementazione di glucocorticoidi** (che va iniziata contemporaneamente al mitotane), a dosaggi maggiori (50–75 mg/die di cortisone acetato) rispetto a quelli attualmente impiegati nella malattia di Addison, per l'aumento della *clearance* metabolica del cortisolo e l'incrementata sintesi di CBG. È importante sottolineare che l'inadeguato trattamento dell'insufficienza surrenalica peggiora gli effetti collaterali e riduce la tolleranza alla terapia. Non è invece sempre necessaria la supplementazione mineral-corticoide.

Il mitotane ha inoltre **complessi effetti**, la cui patogenesi non è ancora del tutto chiarita (debole effetto estrogenico?), **sulla funzione tiroidea e gonadica**, per cui in alcuni pazienti può risultare necessaria la supplementazione di tiroxina ed ormoni sessuali, sulla base dei dati clinici e laboratoristici.

La **durata ottimale della terapia** non è ancora stata definita. L'intervallo tra la chirurgia radicale e la prima recidiva è molto variabile – da alcuni mesi a più di 10 anni – ma la maggior parte delle recidive avviene entro i 2 anni. Nella nostra casistica circa il 70% delle recidive avveniva nei primi 2 anni di follow-up, mentre la frequenza delle recidive tardive (oltre i 5 anni) era < 1%.

Ricordiamo infine che l'efficacia della terapia adiuvante con mitotane è suggerita da studi retrospettivi e dimostrazioni indirette, ma questi promettenti risultati necessitano di conferma: **la terapia adiuvante è infatti giustificata in pazienti ad alto rischio di recidiva, mentre nei pazienti a basso rischio i benefici della terapia possono essere inferiori al disagio causato dagli effetti collaterali**. Per rispondere a questo quesito è attualmente in corso uno studio di fase III, randomizzato, multicentrico, internazionale (ADIUVO; www.epiclin.it/adiuvo), il cui obiettivo primario è comparare l'efficacia del trattamento adiuvante con mitotane vs la sola osservazione nel prolungare l'intervallo libero da malattia in pazienti con rischio basso-intermedio dopo chirurgia radicale.

Tabella 3
Raccomandazioni per la gestione del paziente in trattamento con mitotane

Frazionare la dose ed assumere il farmaco con i pasti o con spuntini.

In caso di effetti collaterali:

- se manifestazioni gastroenteriche lievi, continuare l'assunzione ed associare sintomatici;
- se moderati, ridurre la dose di mitotane ed assumere sintomatici;
- se gravi, interrompere temporaneamente l'assunzione di mitotane ed istituire un trattamento specifico; ricominciare quindi con dosi basse.

Aggiustare la dose di mitotane in base ai livelli circolanti (che possono essere dosati gratuitamente:

<http://www.lysosafe.com/termsfuse.html>) ed alla tollerabilità.

Le concentrazioni plasmatiche target sono 14-20 mg/dL: una volta raggiunto questo range, la dose di mantenimento può essere ridotta.

Monitorare ogni 3 mesi lo stato clinico, l'assetto ormonale e biochimico, i livelli di mitotane (il controllo dei livelli di mitotane va effettuato più frequentemente se si utilizza lo schema ad alte dosi).

Tabella 4
Terapia di supporto alla terapia adiuvante con mitotane

Iniziare la somministrazione di glucocorticoidi contemporaneamente al mitotane, anche ad alte dosi (50 mg/die di idrocortisone o 75 mg/die di cortisone acetato).

Monitorare la terapia sostitutiva con la valutazione clinica e con la misurazione di elettroliti, dal momento che i valori misurati di ormoni steroidei ed ACTH risultano alterati dalla terapia steroidea stessa e dall'incremento della CBG e del metabolismo steroideo indotto dal mitotane.

Ricerca segni clinici e biochimici della carenza di mineral-corticoidi ed eventualmente somministrare fludrocortisone.

Ricerca segni clinici e biochimici di ipogonadismo: il quadro biochimico è caratterizzato da concentrazioni ridotte o spesso normali di testosterone totale, legate all'aumento di SHBG.

Monitorare la funzionalità tiroidea, che spesso è alterata, presentandosi un quadro simile all'ipotiroidismo centrale (FT₄ ridotto e TSH normale).

In casi selezionati, istituire terapia sostitutiva con ormoni sessuali o tiroidei.

TRATTAMENTO MEDICO DELLA MALATTIA AVANZATA

Anche se la rarità dei CCS ha indubbiamente influenzato la possibilità di progettare studi con adeguata metodologia e potenza statistica, vi sono evidenze a favore dell'attività della chemioterapia sistemica nella malattia avanzata.

I pazienti candidabili alla chemioterapia sono quelli con malattia avanzata o inoperabile e che hanno mostrato una progressione durante la terapia con mitotane. Sebbene solo una minoranza dei pazienti risponda alla chemioterapia, la risposta al trattamento è spesso duratura nel tempo, specialmente se la malattia residua risulta suscettibile a chirurgia radicale. Sfortunatamente **non sono disponibili marcatori predittivi di efficacia della terapia** da poter utilizzare nella comune pratica clinica.

Chemioterapia citotossica

L'agente più ampiamente utilizzato è il **cisplatino**, da solo o in combinazione con altri farmaci, quali etoposide o doxorubicina. L'assunzione di questi tre farmaci garantisce un tasso di risposta di circa il 30%.

In circa metà degli studi la terapia citotossica veniva **associata al mitotane**; il razionale dell'associazione è basato sull'evidenza in vitro della capacità del mitotane di contrastare l'espressione della glicoproteina P, responsabile di *multidrug resistance*.

La maggiore percentuale di risposta (48.5%) è stata osservata con il regime EDP (etoposide, doxorubicina, cisplatino) in associazione a basse dosi di mitotane. Con l'associazione mitotane + streptozotocina, meglio tollerata rispetto al precedente schema, si è osservato un tasso di risposta completa o parziale del 36%. L'*International Consensus Conference on Adrenal Cancer* (Ann Arbor, USA, 2003) raccomanda questi due regimi come miglior scelta di trattamento per il CCS avanzato. Ciò ha condotto al primo trial di fase III relativo al CCS, il FIRM-ACT (*First International Randomized trial in locally advanced and Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment*), di cui non sono ancora disponibili i risultati finali.

Ricordiamo infine che altri agenti citotossici sono usati, da soli o in combinazione, per il trattamento di linee successive alla prima: gemcitabina, capecitabina, 5-fluoro-uracile.

Terapie target

La chemio-resistenza nei CCS, così come in molti altri tumori, è un fenomeno multifattoriale: pertanto l'efficacia della terapia citotossica può essere inficiata dalla disregolazione delle vie coinvolte nell'apoptosi, nella proliferazione o nell'angiogenesi. Inoltre, nella maggior parte dei CCS è stata riscontrata l'iperespressione di EGF-R, che sembrerebbe conferire chemio- e radio-resistenza.

Svariati inibitori di queste vie sono stati o sono tuttora testati da soli o in associazione alla chemioterapia classica, a dosaggi tradizionali o secondo somministrazione metronomica: Erlotinib (inibitore EGF-R), Tipifarnib (inibitore della farnesil-transferasi, agente sulla cascata di RAS), Sorafenib (inibitore della cascata RAS e della via di segnale mediata da VEGF-R2 e PDGF-RB), OSI-906 (potente inibitore dell'IGF-1-R). Al momento attuale, i **risultati** ottenuti con le cosiddette terapie target **non sono molto soddisfacenti**, a riprova della probabile attivazione contemporanea di numerose vie molecolari nel CCS.

ALTRE TERAPIE ABLATIVE

Terapia radiante

Il ruolo della radioterapia non è mai stato completamente ben definito ed è stato storicamente considerato limitato. Comunque, alcuni studi hanno descritto un tasso di risposta $\geq 42\%$. Poichè sono particolarmente frequenti, anche dopo chirurgia radicale, le recidive locali, che spesso conducono al re-intervento, alcuni propongono come terapia adiuvante la radioterapia sul letto tumorale.

La radioterapia è **raccomandata nel controllo di malattia localizzata non passibile di chirurgia**.

La radioterapia **palliativa sulla malattia metastatica** è efficace in buon numero di pazienti ed è il trattamento di scelta per le metastasi ossee e cerebrali (30-40 Gy).

Termoablazione con Radiofrequenze

Vi sono evidenze che questa tecnica, promettente nel trattamento di svariati tumori solidi (coinvolgenti fegato, rene e polmone), possa essere un'alternativa in pazienti selezionati con CCS in stadio avanzato.

TAKE HOME MESSAGE

In considerazione della rarità della patologia, i pazienti affetti da carcinoma del surrene dovrebbero essere **inviati ad un centro di riferimento** ed essere affidati ad una **equipe multidisciplinare** (endocrinologo, chirurgo, oncologo, patologo e radiologo). Il cardine della terapia è la chirurgia radicale, cui dovrebbe seguire la terapia adiuvante con mitotane, che andrebbe intrapresa al più presto possibile, o comunque entro tre mesi. È indispensabile raggiungere un'intima **alleanza terapeutica** con i pazienti, che, se adeguatamente supportati ed istruiti, possono essere in grado di superare gli effetti collaterali ed i disagi legati alla terapia ed alla complessa supplementazione ormonale e quindi di svolgere tutte le attività della vita quotidiana (lavoro, studio, sport).

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Allolio B, Fassnacht M. Adrenocortical carcinoma: clinical update. J Clin Endocrinol Metab [2006, 91: 2027-37](#).
2. Porpiglia F, Fiori C, Daffara F, et al. Retrospective evaluation of the outcome of open versus laparoscopic adrenalectomy for stage I and II adrenocortical cancer. Eur Urol [2010, 57: 873-8](#).
3. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. N Engl J Med [2007, 356: 2372-80](#).
4. Terzolo M, Berruti A. Adjunctive treatment of adrenocortical carcinoma. Curr Opin Endocrinol Metab [2008, 15: 221-6](#).
5. Tacon LJ, Prichard RS, Soon PS, et al. Current and emerging therapies for advanced adrenocortical carcinoma. Oncologist [2011, 16: 36-48](#).
6. Libè R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. Endocr Relat Cancer [2007, 14: 13-28](#).