

CARCINOMA SURRENALICO: DIAGNOSI E APPROCCIO TERAPEUTICO

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

EPIDEMIOLOGIA E DIAGNOSI

Il carcinoma corticosurrenalico (CCS) è un **tumore raro** (1-2 nuovi casi/1.000.000/anno), la cui **età** di insorgenza è **bimodale**, con un primo picco nell'infanzia e un secondo nella quarta-quinta decade, con maggiore prevalenza nel **sesso femminile** (59%).

La neoplasia è caratterizzata da elevato tasso di recidiva (circa 60% nei primi due anni), locale o a distanza, dopo intervento chirurgico apparentemente radicale e la **sopravvivenza** a 5 anni dalla diagnosi non supera il 40%, rendendo conto dello 0.2% delle morti per neoplasia. La tendenza a diffondere è sia ematogena (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: spesso viene **diagnosticato in modo occasionale** in seguito a esami di immagine non correlati; **non è al momento chiaro se un CCS diagnosticato occasionalmente abbia prognosi migliore**.

Generalmente la diagnosi di immagine si avvale della **TC con mezzo di contrasto**: è importante estendere l'esame anche al torace, vista l'eventualità di lesioni secondarie polmonari già al momento della diagnosi. La valutazione ormonale pre-operatoria è indicata nella tabella 1.

Tabella 1 Raccomandazioni per la diagnosi ormonale in caso di massa surrenalica sospetta per malignità primitiva www.ensat.org	
Eccesso di glucocorticoidi	Cortisolo libero urinario (urine 24 ore) Cortisolemia (siero) ACTH (plasma) Test di soppressione con desametasone (1 mg h 23)
Ormoni sessuali precursori steroidei	DEA-S (siero) 17-OH progesterone (siero) Androstenedione e testosterone (siero) 17β-estradiolo (maschi; donne in post-menopausa)
Eccesso di mineralcorticoidi	Potassio (siero) Attività reninica e aldosterone (solo in pazienti con ipertensione e ipokaliemia)
Escludere feocromocitoma	Catecolamine urinarie (urine 24 ore) Meta- e normetanefrine (urinarie o plasmatiche)

La diagnosi definitiva si ottiene con l'esame istologico post-operatorio. Lo **score** istopatologico più utilizzato è quello di **Weiss**, con cui viene assegnato un punto per la presenza delle seguenti caratteristiche: atipia nucleare, numero di mitosi (in 50 campi ad alto ingrandimento), mitosi atipiche, invasione sinusale, invasione vascolare, invasione capsulare, presenza di cellule chiare < 25%, *pattern* diffuso, necrosi. La neoplasia è considerata maligna per punteggi > 3.

Il dato patologico che correla meglio con la prognosi è l'indice mitotico, valutato come numero di mitosi o **Ki-67**. L'attività proliferativa del tumore sembra essere il principale fattore predittivo di recidiva dopo resezione completa (margini microscopicamente indenni, R0) e di sopravvivenza globale. Uno studio europeo multicentrico ha sancito per il Ki-67 la soglia del 10% per stratificare pazienti a buona o cattiva prognosi, con un *hazard ratio* di recidiva di 1.042 per ogni punto percentuale di incremento del valore del Ki-67. Viceversa, lo score di Weiss non correla chiaramente con la prognosi.



Arianna Ardito, Giuseppe Reimondo (giuseppe.reimondo@unito.it), Anna Pia, Massimo Terzolo
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

TERAPIA

Chirurgia

La rimozione chirurgica completa della neoplasia rimane il trattamento di **prima scelta**. Una **resezione completa** è associata a una **prognosi decisamente migliore**. I margini di resezione liberi (R0) da malattia hanno un forte valore predittivo di migliore sopravvivenza a lungo termine. Assume particolare rilievo il mantenimento dell'integrità della capsula.

L'efficacia dell'**approccio laparoscopico** è tuttora materia di dibattito: una valutazione retrospettiva ha dimostrato che l'approccio laparoscopico è comparabile alla chirurgia "open" in termini di *recurrence-free survival* in pazienti in stadio I e II, a patto che siano rispettati i principi della radicalità e che la metodica venga eseguita in centri di riferimento da chirurghi con elevata esperienza.

Un altro elemento di controversia è la necessità di una **linfadenectomia di principio**, possibile anche con la chirurgia laparoscopica.

Il **debulking tumorale** potrebbe essere utile nel controllare l'eccesso ormonale e facilitare le strategie terapeutiche, migliorando la qualità di vita.

La **chirurgia delle recidive e delle metastasi** a distanza, se effettuata con intento radicale, è associata a lunghe sopravvivenze. L'indicazione più frequente al re-intervento è la comparsa di recidive locali (> 65%). Un elemento utile per la selezione dei pazienti da avviare al re-intervento è un intervallo libero da malattia > 12 mesi dopo il primo intervento.

Terapia adiuvante

L'elevato tasso di recidive del CCS ha spinto molti autori a optare per una terapia adiuvante dopo la rimozione chirurgica.

Il **mitotane** (o,p'DDD) è il farmaco più utilizzato a questo scopo. La sua 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, ma è gravato da una maggiore incidenza di effetti collaterali;
- **basse dosi** (1-6 g/die), che risulta meglio tollerato, ma può necessitare di alcuni 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**, con lo scopo di raggiungere e mantenere nel tempo i **livelli target** (mitotanemia: 14-20 mg/L), che sono risultati predittori di una prolungata sopravvivenza libera da malattia.

Il metabolismo del farmaco dipende dalla variabilità genetica nei sistemi enzimatici coinvolti nel suo metabolismo, in particolare polimorfismi del *CYP2B6* sarebbero associati a maggiori o minori concentrazioni plasmatiche: lo studio di tali varianti potrebbe portare in futuro alla miglior individualizzazione dello schema terapeutico.

Gli studi con mitotane nel CCS hanno prodotto risultati contrastanti, soprattutto a causa della limitata potenza statistica e dell'assenza di gruppi di controllo. Il miglior studio, pur con i limiti di un'analisi retrospettiva, ha riportato i risultati di un'ampia coorte di pazienti (47 pazienti trattati con mitotane adiuvante e due gruppi contemporanei di pazienti non trattati, di 55 e 75 pazienti rispettivamente) seguiti in Italia e Germania con un *follow-up* medio di circa 5 anni. **La sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale** erano significativamente **superiori** nel gruppo di pazienti **trattati con mitotane** rispetto ai due gruppi di controllo. Risultati favorevoli sono raggiungibili **anche con regimi a basse dosi**.

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. Nella nostra casistica circa il 70% delle recidive si registra nei primi due anni di *follow-up*; non sono però rare le recidive tardive e acquisiscono sempre più importanza le recidive dopo sospensione della terapia. Il nostro orientamento attuale (basato su esperienza clinica e su dati non ancora pubblicati) è quello di consigliare ai pazienti liberi da malattia di proseguire la terapia adiuvante per **almeno 5 anni**, se tollerata.

L'efficacia della terapia adiuvante con mitotane, suggerita da studi retrospettivi e dimostrazioni indirette, ha bisogno di conferma. La terapia adiuvante è, infatti, giustificata in pazienti ad alto rischio di recidiva (Ki-67 > 10%, resezione non completa), 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 in corso uno studio di fase III, randomizzato, multicentrico, internazionale (ADIUVO; www.epiclin.it/adiuvo), il cui obiettivo primario è paragonare l'efficacia del trattamento adiuvante con mitotane nel prolungare l'intervallo libero da malattia in pazienti con rischio basso-intermedio dopo chirurgia radicale vs sola osservazione.

Tabella 2
Raccomandazioni per la gestione del paziente in trattamento con mitotane

Frazionare la dose e assumere il farmaco con i pasti o con spuntini.
In caso di effetti collaterali: <ul style="list-style-type: none"> • se manifestazioni gastroenteriche lievi, continuare l'assunzione e associare sintomatici; • se moderati, ridurre la dose di mitotane e assumere sintomatici; • se gravi, interrompere temporaneamente l'assunzione di mitotane e istituire un trattamento specifico; ricominciare quindi con dosi basse.
Aggiustare la dose di mitotane in base a livelli circolanti (che possono essere dosati gratuitamente: http://www.lysofuse.com/termsfuse.html) e tollerabilità.
Le concentrazioni plasmatiche target sono 14-20 mg/L: una volta raggiunto questo range, la dose di mantenimento può essere ridotta.
Monitorare ogni 3 mesi stato clinico, assetto ormonale e biochimico, livelli di mitotane (il controllo dei livelli di mitotane va effettuato più frequentemente se si utilizza lo schema ad alte dosi) ed eseguire <i>follow-up</i> d'immagine a cadenza trimestrale (TC torace-addome con mdc o TC torace basale + RMN addome).

Tabella 3
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 la misurazione di elettroliti. I valori di ormoni steroidei e ACTH risultano alterati dalla terapia steroidea stessa e dall'incremento di CBG e metabolismo steroideo indotto dal mitotane.
Ricercare segni clinici e biochimici della carenza di mineral-corticoidi ed eventualmente somministrare fludrocortisone.
Ricercare segni clinici e biochimici di ipogonadismo: concentrazioni ridotte o spesso normali di testosterone totale, legate all'aumento di SHBG.
Monitorare funzionalità tiroidea, spesso alterata, con un quadro simile all'ipotiroidismo centrale (FT4 ridotto e TSH normale).
In casi selezionati, istituire terapia sostitutiva con ormoni sessuali o tiroidei.

Tattamento medico della malattia avanzata

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% se associati al

mitotane, che modulerebbe l'espressione della glicoproteina P, responsabile di *multidrug resistance*. La **maggior percentuale di risposta (48.5%)** è stata osservata **con il regime EDP** (etoposide, doxorubicina, cisplatino) **in associazione a mitotane**. Tale regime è ora considerato l'opzione di scelta per la chemioterapia di I linea sulla base dei risultati dello studio di fase III, FIRM-ACT (*First International Randomized trial in locally advanced and Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment*), che hanno sancito la superiorità di tale regime rispetto all'associazione streptozotocina + mitotane.

Lo schema più utilizzato presso il nostro centro come terapia di seconda linea è l'associazione di gemcitabina e capecitabina con mitotane.

Target therapy nella gestione della malattia avanzata

Numerosi oncogeni, fattori di crescita e oncosoppressori sono implicati nella genesi del CCS. Alcuni studi di fase II hanno studiato l'efficacia di molecole attive su EGF-R, mTOR o sull'angiogenesi, da sole o in combinazione alla chemioterapia, in pazienti con malattia avanzata e già pretrattati, ottenendo scarsi risultati o addirittura progressione di malattia. L'arruolamento di pazienti pretrattati potrebbe aver selezionato cloni tumorali resistenti: la persistenza in circolo del mitotane (farmaco dotato di lunga emivita) potrebbe aver causato induzione metabolica con conseguente riduzione del potenziale anti-tumorale.

Risultati migliori sono stati ottenuti con il figitumumab, anticorpo monoclonale diretto contro IGFR-1, somministrato da solo o in combinazione con l'inibitore di mTOR everolimus. Si tratta di un farmaco interessante, in quanto non metabolizzato dal CYP3A4: attualmente è in fase di arruolamento uno studio prospettico di fase II per valutare l'efficacia di figitumumab in associazione al mitotane in pazienti con malattia avanzata (*trial* No NCT00778817).

Per quanto riguarda le *target therapy*, lo studio più importante, volto a testare l'efficacia di OSI 906-301, una piccola molecola inibitrice di IGFR, come approccio di II-III linea in pazienti con CCS metastatico (multicentrico, multinazionale, prospettico, randomizzato e controllato *vs placebo*, *trial* No NCT00924989), ha completato l'arruolamento a giugno 2011 e i primi risultati sono attesi per il 2014.

Altre terapie ablative

Termoablazione con radiofrequenze

Questa tecnica, promettente nel trattamento di svariati tumori solidi (fegato, rene e polmone), può essere un'alternativa in pazienti selezionati con CCS, in particolare in caso di recidive singole a carico del parenchima epatico o polmonare.

Terapia radiante

Il ruolo della radioterapia non è mai stato completamente ben definito. Vi sono dati contrastanti circa l'efficacia in adiuvante, per diminuire il rischio di recidiva.

La radioterapia **palliativa sulla malattia metastatica** può rappresentare un'opzione ed è il trattamento di scelta per le metastasi ossee e cerebrali (30-40 Gy).

TAKE HOME MESSAGES

1. In considerazione della rarità della patologia, i pazienti affetti da carcinoma del surrene dovrebbero essere **inviati a un centro di riferimento** ed essere affidati a un'**equipe multidisciplinare** (endocrinologo, chirurgo, oncologo, patologo e radiologo).
2. Il cardine della terapia è la chirurgia radicale, cui dovrebbe seguire la terapia adiuvante con mitotane nella maggior parte dei pazienti, che andrebbe iniziata quanto prima (entro tre mesi).
3. È indispensabile raggiungere un'intima **alleanza terapeutica** con i pazienti, che, se adeguatamente sostenuti e istruiti, possono essere in grado di superare effetti collaterali e disagi legati alla terapia e alla complessa terapia di supporto ormonale e svolgere tutte le attività della vita quotidiana (lavoro, studio, sport), mantenendo un'accettabile qualità di vita.

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. Terzolo M, Daffara F, Ardito A, et al. Management of adrenal cancer: a 2013 update. *J Endocrinol Invest* [2014, 37: 207-17](#).
6. D'Avolio A, De Francia S, Basile V, et al. Influence of the CYP2B6 polymorphism on the pharmacokinetics of mitotane. *Pharmacogenet Genomics* [2013, 23: 293-300](#).
7. Terzolo M, Baudin AE, Ardito A, et al. Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection. *Eur J Endocrinol* [2013, 169: 263-70](#).
8. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al; FIRM-ACT Study Group. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* [2012, 366: 2189-97](#).
9. Stigliano A. Carcinoma surrenalico. [Endowiki](#).
10. Ardito A, et al. Carcinoma surrenalico: incidenza e approccio terapeutico. *AMEflash* [maggio 2011](#).