

MITOTANE NELLA TERAPIA ADIUVANTE DEL CARCINOMA DEL CORTICOSURRENE

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Il carcinoma cortico-surrenalico (CCS) è un tumore maligno raro estremamente aggressivo, gravato da un elevato tasso di mortalità e di recidiva nel breve, medio e lungo-termine.

La terapia chirurgica radicale può essere potenzialmente curativa, tuttavia il rischio di recidiva rimane. Di qui deriva il razionale per il ricorso a terapie adiuvanti, in particolare all'impiego di mitotane, farmaco inibitore della steroidogenesi surrenalica con azione adrenolitica.

Nel 2007 furono pubblicati (1) i risultati di un ampio **studio multicentrico, retrospettivo, caso-controllo**, eseguito in alcuni centri di riferimento italiani, in cui veniva paragonato l'*outcome* di un gruppo di pazienti con CCS trattati con mitotane (n = 47) come terapia adiuvante dopo chirurgia radicale a quello di 2 gruppi di controllo, uno italiano (gruppo 1, n = 55) e l'altro tedesco (gruppo 2, n = 75), in cui dopo chirurgia radicale non venivano attuate strategie adiuvanti. I risultati dello studio mostravano un significativo incremento della sopravvivenza libera da recidiva nel gruppo trattato rispetto a entrambi i gruppi di controllo. La natura retrospettiva dello studio e il limitato *follow-up* (per alcuni pazienti < 5 anni) avevano però fatto criticare le conclusioni dello studio.

Di recente sono stati pubblicati (2) i dati dell'**estensione** di questo studio dopo altri **9 anni di follow-up** con l'**obiettivo**:

1. primario di confermare il ruolo prognostico della terapia adiuvante con mitotane dopo chirurgia radicale in termini di sopravvivenza libera da recidiva;
2. secondario di valutarne l'impatto sulla sopravvivenza globale;
3. di stabilire l'eventuale ruolo predittivo dell'ipersecrezione di cortisolo da parte del CCS sull'efficacia del mitotane stesso.

Le visite di *follow-up*, incluse le indagini radiologiche, erano pianificate ogni 6 mesi e la stadiazione veniva eseguita seguendo i criteri di McFarlane-Sullivan. Le analisi di sopravvivenza sono state effettuate considerando la risposta in corrispondenza di periodi determinati di tempo, fissati a 3 mesi (*landmark method*).

Quindici dei 177 pazienti appartenenti allo studio originario (10 e 5 per ognuno dei 2 gruppi di controllo) sono andati incontro a recidiva o decesso entro i primi 3 mesi (*landmark point*) e pertanto sono stati esclusi dall'analisi. Nei **162 pazienti valutati**, come nello studio originario, 47 pazienti costituivano il gruppo "mitotane", 45 pazienti il gruppo di controllo 1 e 70 pazienti il gruppo di controllo 2. I pazienti del gruppo "mitotane" risultavano sostanzialmente sovrapponibili a quelli del gruppo di controllo 1 in termini di stadio di malattia, ipersecrezione ormonale e *Weiss score*.

Definizioni	
Resezione completa	Assenza di residui macroscopici di malattia, sulla base delle informazioni riportate sui referti chirurgici, nelle analisi istopatologiche e all' <i>imaging</i> post-operatorio
Sopravvivenza libera da recidiva	Tempo intercorso tra la data della chirurgia surrenalica e la prima evidenza di recidiva
Sopravvivenza globale	Distanza temporale tra la terapia chirurgica e il decesso
Recidiva di malattia	Comparsa di una nuova lesione alle indagini di <i>imaging</i> durante il <i>follow-up</i>

Schedule mitotane: schema a basse-dosi (3), con durata mediana di trattamento di 42 mesi (*range* 4–162 mesi). Diciotto pazienti hanno sospeso il trattamento adiuvante con mitotane nel corso del *follow-up*: 11 dietro indicazione specialistica in assenza di recidiva di malattia, 5 per tossicità e 2 in corrispondenza della recidiva di malattia. Nei restanti pazienti con recidiva di malattia il trattamento è stato proseguito.

Follow-up mediano nei pazienti ancora in vita in corrispondenza dell'ultima valutazione (dicembre 2013): rispettivamente 141, 142 e 128 mesi nel gruppo "mitotane", gruppo 1 e gruppo 2 di controllo.



Recidiva nel corso del *follow-up* complessivamente nel 75% dei pazienti: 53% nel gruppo “mitotane”, 89% nel gruppo di controllo 1 e 80% nel gruppo di controllo 2. Di fronte alla recidiva di malattia, l’approccio terapeutico più frequente è stato quello chirurgico nel gruppo “mitotane” e nel gruppo di controllo 2, mentre nel gruppo 1 è stata la terapia sistemica.

Morte complessivamente nel 62% dei pazienti nel corso del *follow-up*: 49% nel gruppo “mitotane”, 90% nel gruppo di controllo 1 e 59% nel gruppo di controllo 2.

Risultati sulla sopravvivenza (mesi)		
	Sopravvivenza libera da recidiva	Sopravvivenza globale
Mitotane	42	161
Controllo 1	17*	65*
Controllo 2	26*	92
*significativamente minore rispetto al gruppo mitotane		

All’analisi multivariata la terapia adiuvante con mitotane è risultata:

- **fattore predittivo indipendente di sopravvivenza libera da recidiva**, indipendentemente da età, sesso, stadio tumorale e ipersecrezione di cortisolo;
- dare **rischio di recidiva significativamente diminuito** rispetto ai gruppi 1 e 2 di controllo (indipendentemente dall’ipersecrezione o meno di cortisolo);
- **fattore predittivo indipendente di sopravvivenza globale**, indipendentemente da età, sesso e stadio tumorale;
- dare rischio di decesso significativamente inferiore rispetto ai pazienti appartenenti al gruppo 1 di controllo (questo non è vero vs i pazienti del gruppo 2 di controllo, verosimilmente perché presentavano migliori indici prognostici e per l’atteggiamento maggiormente aggressivo nel *management* della recidiva).

Commento

In attesa dei dati di ADIUVO, lo studio randomizzato attualmente in corso mirato a stabilire l’efficacia di mitotane in paziente con CCS a rischio di recidiva basso/intermedio, i risultati emersi da questo studio, sebbene limitati dalla natura retrospettiva dello stesso, sostengono e rafforzano quelli dello studio originario.

In particolare, nei pazienti con CCS sottoposti a chirurgia radicale, rispetto a un atteggiamento osservazionale, il trattamento adiuvante con mitotane sembrerebbe aumentare la sopravvivenza libera da recidiva, indipendentemente da età, sesso, stadio tumorale e ipersecrezione ormonale. Il trattamento con mitotane dovrebbe pertanto essere parte integrante del *management* di questi pazienti.

Altro dato significativo è rappresentato dal ruolo chiave svolto dalla chirurgia nel trattamento della recidiva: un approccio più aggressivo nella gestione della recidiva sembrerebbe, infatti, associarsi a una maggiore sopravvivenza globale, indipendentemente dall’impiego di mitotane.

La gestione del paziente con CCS dovrebbe essere riservata a centri di riferimento, capaci di gestire la terapia con mitotane (necessità di monitorare i livelli plasmatici di mitotane nell’ottica di raggiungere livelli terapeutici, limitando il rischio di tossicità) e di offrire al paziente un supporto chirurgico esperto.

Bibliografia

1. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* [2007, 356: 2372-80](#).
2. Berruti A, Grisanti S, Pulzer A, et al. Long-term outcomes of adjuvant mitotane therapy in patients with radically resected adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* [2017, DOI: 10.1210/jc.2016-2894/2893074](#).
3. Terzolo M, Pia A, Berruti A, et al. Low-dose monitored mitotane treatment achieves the therapeutic range with manageable side effects in patients with adrenocortical cancer. *J Clin Endocrinol Metab* [2000, 85: 2234-38](#).
4. Stigliano A. Carcinoma surrenalico. [Endowiki](#).