

LINEE GUIDA 2018 SUL CARCINOMA DEL SURRENE

Coordinatore

Vincenzo Toscano

Editors

Marco Caputo & Renato Cozzi

6. FOLLOW-UP

- 6.a. Nei pazienti sottoposti a **intervento chirurgico radicale**, si suggerisce l'esecuzione di *imaging* ogni 3 mesi per i primi 2 anni, poi ogni 3-6 mesi nei successivi 3 anni. **La maggior parte dei casi di recidiva di CCS avviene nei primi 5 anni dalla diagnosi**, pertanto un'attenta sorveglianza in questo intervallo di tempo dovrebbe idealmente diagnosticare più del 90% dei casi di recidiva. Tuttavia, anche trascorsi i primi 5 anni, il rischio di recidiva non è azzerato e pertanto si suggerisce di **proseguire il follow-up** con frequenza sempre adattata al singolo paziente sulla base del giudizio clinico.
- 6.b. Nella maggior parte dei casi la recidiva di malattia è locale o con metastasi a livello polmonare o epatico; pertanto **si raccomanda che l'imaging comprenda torace, addome e pelvi**. Metastasi a livello osseo o cerebrale sono rare, pertanto esami di *imaging* in tali sedi non sono indicati di *routine*, ma devono essere guidati dalla clinica.
- 6.c. Nei pazienti con **malattia avanzata**, l'intervallo di tempo per i controlli va personalizzato sulla base dei fattori prognostici e delle possibili opzioni terapeutiche.
- 6.d. Per tutti i pazienti si raccomandano **periodici esami ormonali**, al fine di individuare precocemente eventuali recidive di malattia.

7. TERAPIA ADIUVANTE

- 7.a. Per le neoplasie surrenaliche a incerto potenziale di malignità non è raccomandata la terapia adiuvante.
- 7.b. Si suggerisce la **terapia adiuvante con mitotane nei pazienti a elevato rischio di recidiva** (stadio III o R1 o Ki67 > 10%). Nei casi a rischio di recidiva basso/moderato (stadio I o II alla diagnosi, R0, Ki67% ≤ 10%) non ci sono al momento evidenze sufficienti per potersi esprimere a favore o contro una terapia adiuvante e le opzioni vanno discusse caso per caso. È in corso il primo studio prospettico randomizzato (ADIUVO), che valuta se la terapia adiuvante sia o meno di beneficio anche in questo sottogruppo di pazienti.
- 7.c. Nei pazienti in cui si scelga di intraprendere la terapia adiuvante, questa deve essere **iniziata** il più presto possibile dopo l'intervento chirurgico (idealmente entro 6 settimane, comunque non oltre 3 mesi) e **proseguita** per almeno 2 anni (a meno di effetti collaterali importanti) fino a un massimo di 5 anni.
- 7.d. Non vi sono evidenze riguardo alla **radioterapia** adiuvante. Si suggerisce di considerare tale opzione, in associazione alla terapia adiuvante con mitotane, nei pazienti in stadio III di malattia alla diagnosi o con resezione incompleta (margini R1 o Rx). Se indicata, va iniziata appena possibile, indirizzata sul letto tumorale, alla dose di 50-60 Gy in dosi frazionate di circa 2 Gy ciascuna.
- 7.e. Non vi sono evidenze riguardo alla **chemioterapia** adiuvante. Si suggerisce di considerare tale opzione in casi selezionati ritenuti a rischio molto alto di recidiva.



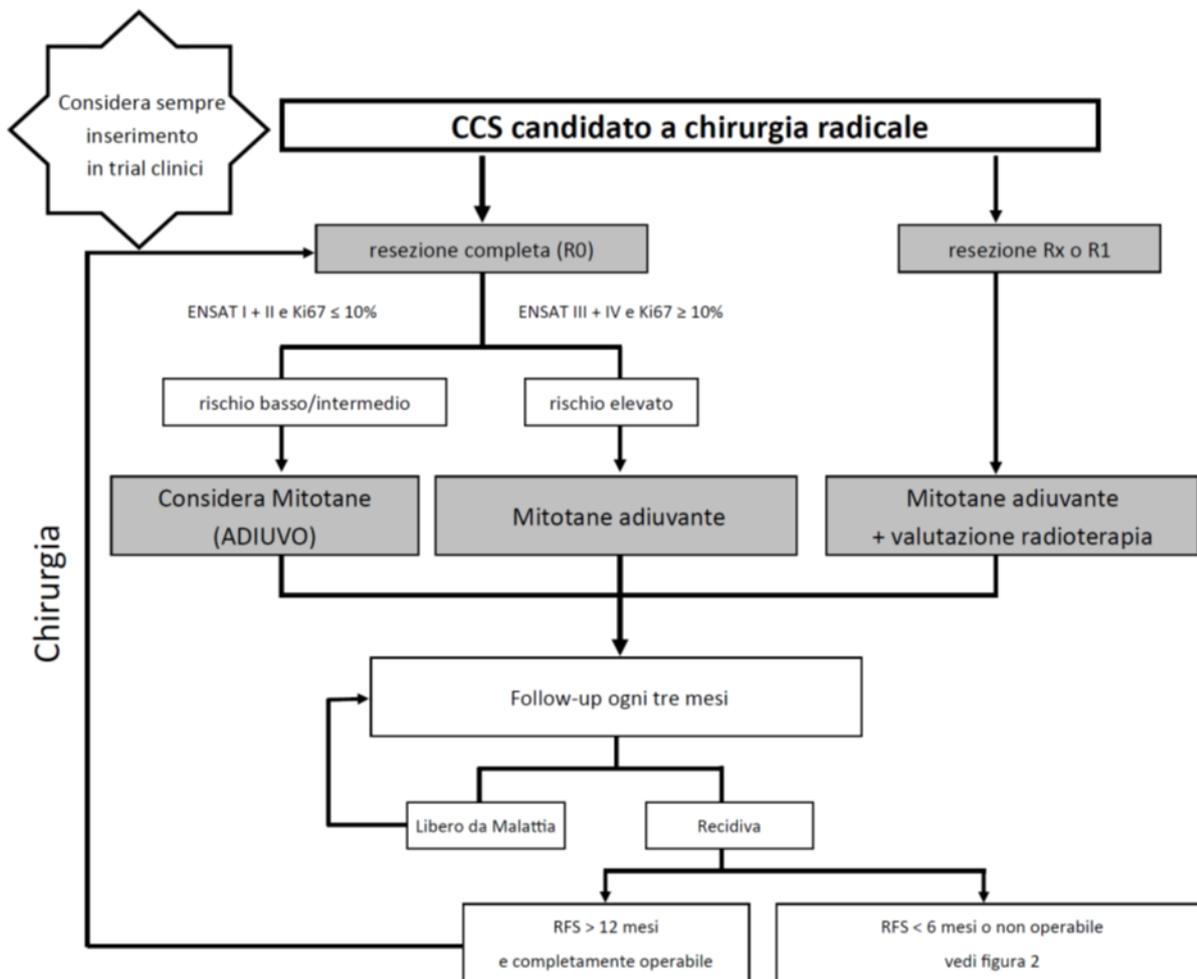


Figura 1: Trattamento del CCS localizzato
(RFS = intervallo libero da malattia)

8. TRATTAMENTO DELLA RECIDIVA DI MALATTIA O DELLA MALATTIA AVANZATA

- 8.a. Nei pazienti con malattia oligo-metastatica si suggerisce, se possibile, di procedere alla **resezione chirurgica delle lesioni**. Non è raccomandato, invece, l'intervento chirurgico nei casi di malattia diffusa con numerose localizzazioni secondarie.
- 8.b. **Per il controllo della malattia avanzata** si suggerisce di **considerare altre terapie loco-regionali** (es. radio-terapia, radio-frequenza, crio-ablazione, ablazione con micro-onde, chemio-embolizzazione) **in associazione alla chirurgia**. Non esistono studi di confronto delle diverse tecniche, pertanto la scelta della metodica va personalizzata con un *team* multi-disciplinare esperto e basata sulle caratteristiche della malattia, l'esperienza dei centri e le preferenze del paziente.
- 8.c. In tali pazienti i trattamenti loco-regionali vanno comunque associati alla terapia con mitotane.
- 8.d. Nei pazienti con malattia avanzata non suscettibile di trattamenti loco-regionali, si raccomanda la **terapia con mitotane da solo o in associazione a chemioterapia** con etoposide, doxorubicina e cisplatino (EDP), sulla base dei fattori prognostici.
- 8.e. Nei pazienti con recidiva di malattia dopo un intervallo libero da malattia di almeno 12 mesi, vanno considerati l'intervento chirurgico radicale o altre terapie loco-regionali.
- 8.f. Nei pazienti con recidiva di malattia dopo un intervallo libero < 6 mesi, la terapia di prima linea deve essere la chemioterapia con EDP e mitotane (EDP-M) (evidenza moderata).

8.g. Nei pazienti con progressione di malattia durante il trattamento con mitotane, si raccomanda la chemioterapia (EDP) (evidenza moderata).

8.h. Nei pazienti con stabilità di malattia in corso di terapia sistemica, si raccomanda di riconsiderare le terapie loco-regionali per migliorare il controllo a lungo termine. Tale approccio può essere considerato anche nei pazienti con buon controllo di malattia (con numero limitato di lesioni in progressione).

8.i. Nei pazienti in progressione in corso di EDP-M si suggerisce di considerare l'inserimento in studi clinici.

La chemioterapia con schema EDP-M è l'unica opzione terapeutica validata per CCS in uno studio randomizzato. In considerazione dei significativi effetti collaterali, in pazienti con basso *performance status* o con importanti comorbilità, può essere considerato un regime ridotto (EP-M) o l'utilizzo del carboplatino al posto del cisplatino. L'utilizzo del mitotane in monoterapia è un'opzione che può essere considerata nei pazienti con malattia oligo-metastatica, con lento accrescimento e nei pazienti con basso *performance status*.

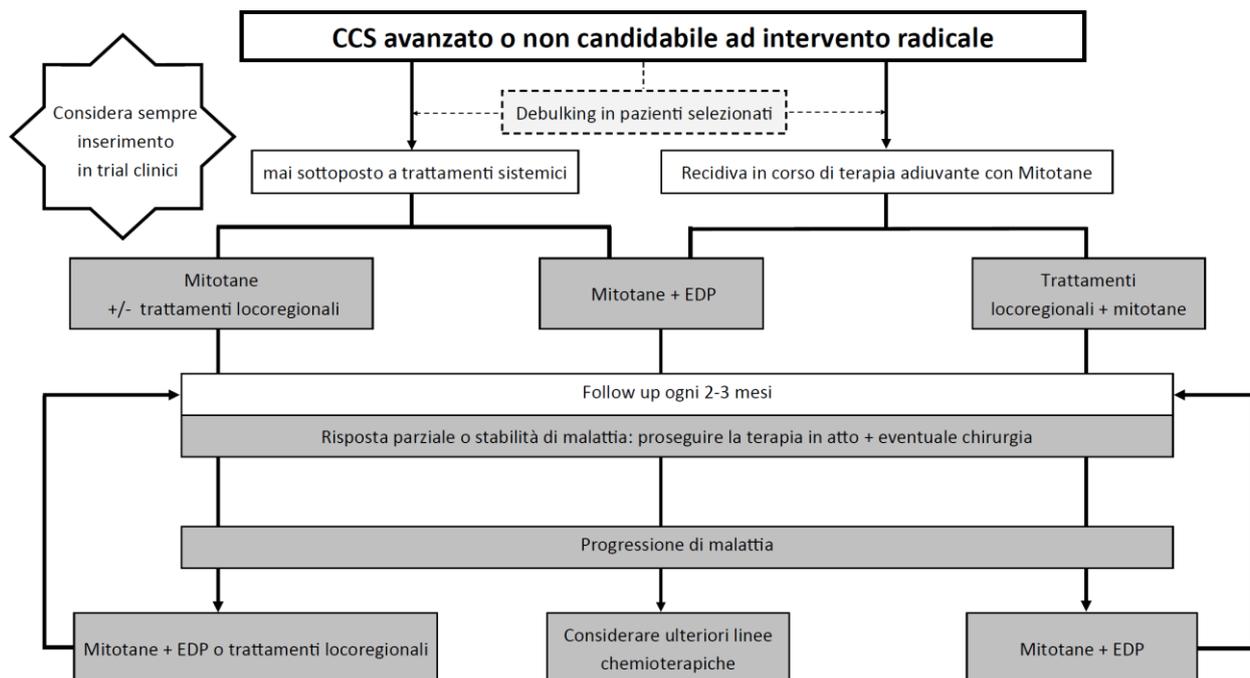


Figura 2: Trattamento del CCS avanzato

9. TERAPIA CON MITOTANE

9.a. Si raccomanda di iniziare il trattamento con mitotane con dosi progressive, da modulare in base alle condizioni cliniche e alla tollerabilità del paziente.

9.b. Si raccomanda di **monitorare i livelli ematici** di mitotane: l'obiettivo è **raggiungere** concentrazioni ematiche **> 14 mg/L**.

9.c. Si raccomanda la **terapia sostitutiva con glucocorticoidi** (idrocortisone o cortisone acetato) in tutti i pazienti trattati con mitotane. Può essere iniziata contestualmente alla terapia con mitotane o entro le prime 2-3 settimane. A causa della maggiore *clearance* metabolica dei glucocorticoidi e dell'aumento della sintesi di *cortisol-binding globulin* indotti dal mitotane, la **posologia è maggiore** rispetto a quella *standard* utilizzata nei pazienti con insufficienza cortico-surrenalica (da 50 fino a 100 mg/die di idrocortisone o equivalenti). Visto il ruolo limitato del mitotane sulla zona glomerulare, non è obbligatoria la supplementazione con mineralcorticoidi, che va considerata in base al quadro clinico e bio-umorale.

- 9.d. Si raccomanda di seguire attentamente i pazienti in terapia con mitotane per **evidenziare e trattare adeguatamente eventuali effetti collaterali, in particolare a livello endocrino**, monitorando i livelli di aldosterone, attività reninica, TSH, fT4 e testosterone negli uomini, per avviare un'eventuale terapia sostitutiva, migliorando la *compliance* alla terapia.
- 9.e. Evitare, se possibile, i farmaci che interferiscono con il metabolismo del mitotane, in particolare quelli metabolizzati da CYP3A4.

Esistono diversi **regimi di somministrazione** del mitotane e non vi sono studi di confronto tra essi:

- alte dosi: si inizia con 1.5 g/die e si incrementa di 1.5 g ogni giorno fino a 6 g/die (che saranno quindi raggiunti al 4° giorno di terapia). I livelli plasmatici vanno misurati entro 2-3 settimane dall'inizio per adeguare il dosaggio;
- basse dosi: si inizia con 1 g/die e si incrementa di 0.5 g ogni 3 giorni fino ad arrivare alla dose di 4 g/die. Successivamente la dose va adeguata in base ai dosaggi plasmatici;
- sono possibili regimi intermedi.

Il monitoraggio dei livelli plasmatici di mitotane va effettuato ogni 3-4 settimane durante il primo periodo di terapia. Una volta raggiunti i livelli di *plateau*, il dosaggio può essere effettuato ogni 6-12 settimane. La mitotanemia va dosata al mattino, dopo circa 12 ore dall'ultima somministrazione del farmaco. I livelli plasmatici di mitotane vanno mantenuti tra 14 e 20 mg/L. Livelli > 20 mg/L si associano a effetti collaterali neurologici, tuttavia non sempre lamentati. Pertanto, alcuni gruppi suggeriscono un *range* più ampio (8-30 mg/L).

10. ALTRI TRATTAMENTI

- 10.a. Si raccomanda di mirare sempre al controllo dell'ipersecrezione ormonale, qualora presente.
- 10.b. Si raccomanda di avviare la terapia anti-riassorbitiva nei pazienti con metastasi ossee.
- 10.c. Si raccomanda l'utilizzo della radioterapia a scopo palliativo per il trattamento dei sintomi nella malattia avanzata.
- 10.d. Si suggerisce un servizio di *counselling* per le donne in età fertile che debbano essere sottoposte a trattamenti sistemici (chemioterapia, ma anche monoterapia con mitotane).

11. ANALISI GENETICA

- 11.a. Nei pazienti adulti con CCS si raccomanda di indagare la storia personale e familiare di neoplasie, al fine di individuare un'eventuale predisposizione ereditaria.

12. DONNE IN GRAVIDANZA

- 12.a. In caso di sospetto CCS diagnosticato in corso di gravidanza, si raccomanda di procedere con l'intervento appena possibile, indipendentemente dall'epoca della gravidanza.
- 12.b. Le pazienti devono essere informate della possibilità che la gravidanza possa favorire la recidiva della patologia o accelerarne la progressione.
- 12.c. Si raccomanda di evitare la gravidanza in corso di terapia con mitotane.

BIBLIOGRAFIA

1. Fassnacht M, Dekkers OM, Elsa T, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* [2018, 179: G1-G46](#).