

## GESTIONE DEL K SURRENALICO AVANZATO: GUIDA RAGIONATA ALL'APPROCCIO CLINICO

**Coordinatore**

Vincenzo Toscano

**Editors**

Marco Caputo & Renato Cozzi

### Introduzione

La gestione del paziente con carcinoma cortico-surrenalico (ACC) avanzato è complessa e rappresenta una sfida clinica per alcune ragioni:

- si tratta di una neoplasia rara, che la classe medica è poco abituata a gestire, con il conseguente rischio di agire in modo non tempestivo o inadeguato;
- si tratta di una neoplasia che presenta aspetti clinici contemporaneamente di natura oncologica ed endocrinologica, la cui gestione richiede quindi una stretta collaborazione fra diverse figure professionali in un ambito multi-disciplinare;
- sempre a causa della sua rarità, esistono pochi studi con una sufficiente potenza statistica per riconoscere l'efficacia di un trattamento e la neoplasia è da considerarsi una "malattia orfana" in termini di ricerca farmacologica.

Questo manoscritto offre un approccio pratico al trattamento dell'ACC avanzato, basato sull'evidenza scientifica esistente.

Attualmente la valutazione della **stadiazione** del ACC si esegue con il sistema dell'ENSAT (*European Network for the Study of Adrenal Tumors*), che lo classifica in **4 stadi (I-IV)** in relazione alla stadiazione TNM.

Stadio ENSAT	TNM	Definizione
I	T1, N0, M0	T1: tumore < 5 cm
II	T2, N0, M0	T2: tumore > 5 cm
III	T1-T2, N1, M0 T3-T4, N0-N1, M0	T3: infiltrazione di tessuti circostanti T4: infiltrazione negli organi adiacenti, trombosi venosa renale o cavale N1: interessamento linfonodale
IV	Qualunque T, qualunque N, M1	M1: presenza di metastasi a distanza

### Definizione e quantificazione di ACC avanzato e obiettivi terapeutici

Circa il **60%** dei pazienti con diagnosi iniziale di ACC **esordisce con presenza di metastasi a distanza** (stadio ENSAT IV). Il 40% dei pazienti alla diagnosi presenta, invece, una malattia in stadio limitato o localmente avanzato ma non metastatica. Questi pazienti sono quindi potenzialmente curabili con una chirurgia radicale, preceduta o seguita da una terapia medica complementare.

Purtroppo, la grande maggioranza dei pazienti (70-80%), anche se operati radicalmente, è destinata a recidivare nei successivi 5 anni dopo la chirurgia. Pertanto, ad eccezione di una ristretta minoranza (circa 2%) in stadio ENSAT I, con una sopravvivenza attesa a 5 anni > 80%, tutti gli altri pazienti recidivati dopo chirurgia o già metastatici alla diagnosi saranno classificati come portatori di malattia avanzata (1). Pertanto, **quasi tutti i pazienti** con diagnosi di ACC **presenteranno, nel corso della loro storia naturale, un'estensione di malattia tale da essere definita "avanzata"**.

In tale contesto, si ricorda che dal punto di vista oncologico l'**approccio** di trattamento a una malattia avanzata è definito **palliativo** (nel senso che non può ottenere la guarigione) e **mira al raggiungimento di 2 obiettivi**:

1. prolungamento della sopravvivenza (libera da progressione [PFS] e globale [OS]);
2. mantenimento o miglioramento della qualità di vita (QoL).



### Ruolo delle linee-guida dell'European Society of Endocrinology (ESE)/ENSAT

Nel 2018 sono state pubblicate le nuove linee-guida (LG) di trattamento dell'ACC dell'adulto (2). Si tratta di un documento di consenso di un gruppo di esperti mondiali di ACC, comprendente endocrinologi e oncologi clinici. Il documento, scaricabile liberamente, prende in considerazione anche il trattamento della malattia inoperabile alla diagnosi e della malattia recidivata localmente e/o a distanza. Si rimanda alla lettura dei singoli paragrafi per le questioni di interesse specifico.

Le LG 2018 prendono in considerazione alcuni nodi decisionali essenziali nella scelta terapeutica (figura 1), con l'obiettivo di rendere il più possibile **individualizzato il trattamento** sul singolo paziente:

- in presenza di malattia localmente avanzata va **considerato** se essa possa essere, subito o in futuro, suscettibile di un trattamento loco-regionale (chirurgia, radioterapia, ablazioni locali). Ricordare quindi sempre il ruolo della chirurgia (anche *debulking*);
- **ruolo del mitotane**: se il paziente non ha mai assunto mitotane, dovrà iniziarlo al più presto indipendentemente da altre terapie; se è già in corso, ad esso si potranno sommare altre terapie;
- in presenza di malattia avanzata e non operabile/metastatica, progredita in corso di mitotane, va considerata la **chemioterapia** di I linea;
- **considerare le caratteristiche del paziente** (età, *performance status*, comorbidità) e **del tumore** (dimensioni, estensione di malattia metastatica, ipersecrezione, indice proliferativo);
- considerare sempre la possibilità di **inserimento in uno studio clinico** e l'**invio a un centro di riferimento** per la patologia.

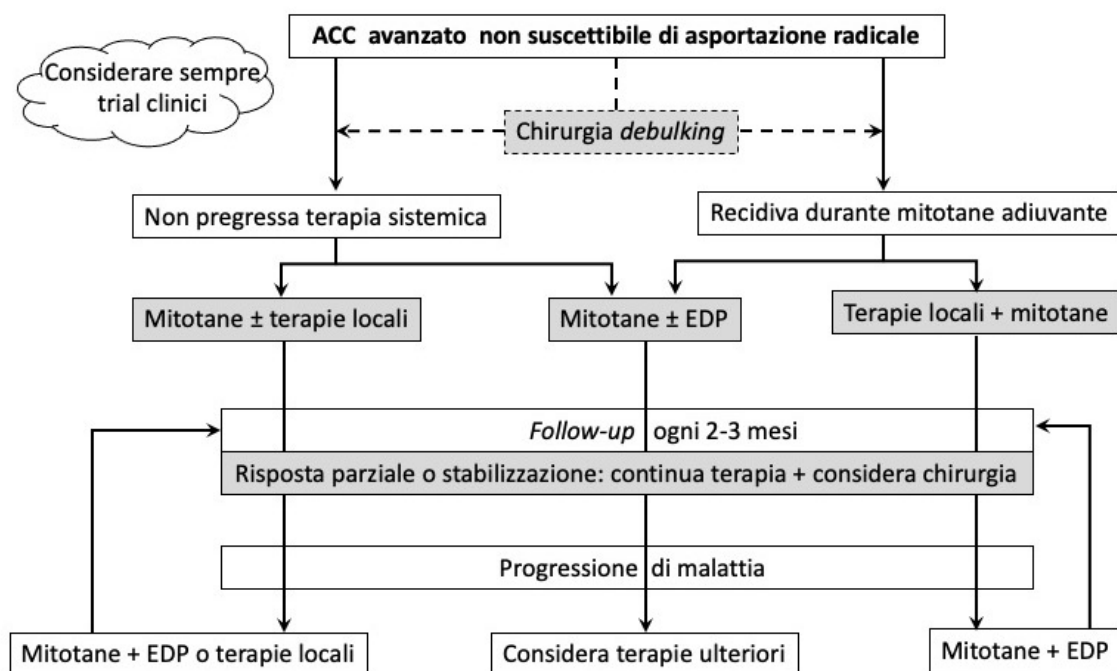


Figura 1

Algoritmo di approccio multi-modale per ACC inoperabile/metastatico secondo le LG ESE/ENSAT (modificata da 2)

### Chemioterapia di I linea

La chemioterapia *standard* di I linea è rappresentata dallo schema EDP, contenente cisplatino, doxorubicina ed etoposide, a cui si associa mitotane (EDP-M). Si tratta di uno schema con i tre farmaci chemioterapici più attivi nell'ACC, elaborato da Berruti all'inizio degli anni 2000 e validato da uno studio randomizzato di fase III nel 2012 (3). La chemioterapia prevede l'uso sequenziale dei tre farmaci per via endovenosa in 4 giorni ogni 28 giorni per 6 cicli (figura 2). Si tratta di uno schema che richiede pertanto il ricovero ospedaliero in un ambiente oncologico.

Per la prevenzione della neutropenia febbrile è necessario somministrare il fattore di crescita granulocitario G-CSF al termine del trattamento. Oltre a quella ematologica, questa chemioterapia è caratterizzata da altre tossicità, quali alopecia, nausea/vomito, tossicità gastro-intestinale, renale e neurologica. Si tratta comunque, nella maggior parte dei casi, di tossicità di grado limitato (G1-G2) e reversibili.

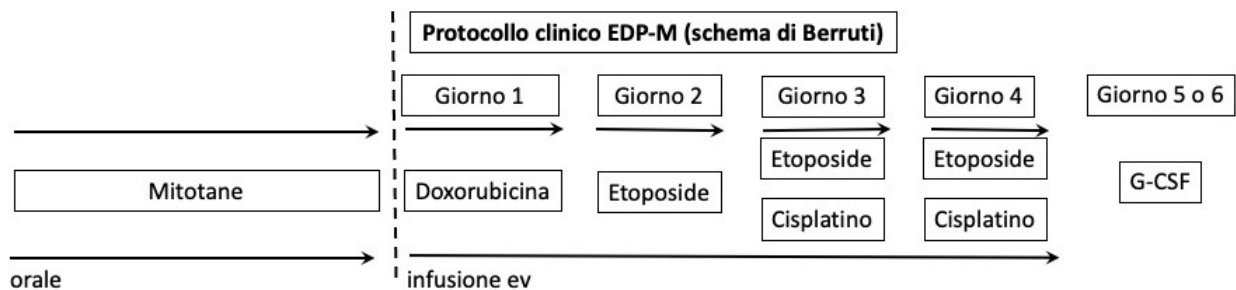


Figura 2

Lo schema di chemioterapia EDP-M (modificato da 3)

I risultati dello studio FIRM-ACT dimostrano un tasso di controllo di malattia (*partial response* - PR + *stable disease* - SD) di circa il 58%, con PFS e OS mediane di circa 5 mesi e < 15 mesi, rispettivamente (4). Si tratta quindi di uno schema moderatamente efficace, attivo soprattutto nelle forme tumorali a maggior indice proliferativo, e che in una minoranza di pazienti permette di osservare anche risposte durature.

L'esperienza maturata in quasi 20 anni dimostra che i risultati terapeutici dello schema EDP sono migliori se:

- si riesce a mantenere l'intensità di dose (cioè il rapporto fra dose di chemioterapico e unità di tempo) senza, tuttavia, compromettere sicurezza e QoL del paziente;
- l'analisi della risposta viene effettuata con criteri radiologici dinamici (criteri Choi) oltre che bidimensionali (criteri RECIST).

I pazienti che non sono giudicati candidabili a ricevere uno schema aggressivo come EDP (per età, ridotto *performance status* o per le patologie concomitanti) o la cui malattia si presenta con basso carico metastatico o ipo-proliferante, potranno essere trattati con un solo chemioterapico (cisplatino) o con due chemioterapici (cisplatino ed etoposide).

### La chemioterapia di II e III linea

La PFS mediana compresa fra 5 e 9 mesi ottenuta con lo schema EDP, indica che dopo circa 12 mesi quasi tutti i pazienti con malattia metastatica presenteranno una nuova progressione di malattia e necessiteranno di una nuova linea di terapia.

Dopo il fallimento di EDP-M non esiste una terapia riconosciuta come *standard*. L'approccio strategico prevede di valutare:

- se esistano possibilità di intervento loco-regionale (chirurgia, radioterapia, termo-ablazione per esempio con radio-frequenze, ecc);
- il tempo intercorso dalla fine della chemioterapia con EDP:
  - se è trascorso almeno un anno e il paziente aveva risposto in modo ottimale senza significative tossicità (in particolare neuro-tossicità cronica), è possibile riconsiderare la chemioterapia con solo cisplatino (es 75 mg/m<sup>2</sup> ev ogni 21 giorni);
  - se, al contrario, la progressione si verifica a breve distanza dalla chemioterapia di I linea e non possono essere utilizzate strategie loco-regionali, si dovrà intraprendere una chemioterapia con farmaci diversi.

I due schemi più utilizzati sono rappresentati da:

- gemcitabina endovena (nei giorni 1 e 8 ogni 21 giorni) + capecitabina (per bocca alla dose continuativa di 1500 mg/die): 3 studi indipendenti hanno valutato questa associazione di farmaci in II o III linea nell'ACC avanzato. Il tasso di controllo di malattia (PR+SD) è circa 48%, la PFS mediana è circa 4 mesi e l'OS mediana < 10 mesi (5,6);

- temozolomide: è un farmaco alchilante somministrato per bocca. Studi *in vitro* ne hanno documentato l'attività anti-proliferativa in linee cellulari di ACC. Lo schema di trattamento con 200 mg/m<sup>2</sup> per os per 5 giorni ogni 28 giorni rappresenta lo *standard* terapeutico nel glioblastoma multiforme. Uno studio retrospettivo nell'ACC avanzato ha dimostrato un tasso di controllo di malattia (PR + SD) del 36%, con PFS mediana di 3.5 mesi e OS mediana di 7.2 mesi (7).

La durata della chemioterapia di II e III linea dipende dal rapporto tra tolleranza individuale e beneficio terapeutico eventualmente ottenuto.

### Terapia *target* molecolare

Questo tipo di terapia in oncologia si basa sul concetto che l'inibizione di una specifica via metabolica essenziale per la biologia della cellula tumorale sia in grado di inibire il potenziale proliferativo e metastatico di una specifica neoplasia. L'elemento essenziale è quindi l'identificazione di uno specifico bersaglio molecolare, a cui corrisponde un ruolo patogenetico esclusivo. L'effetto anti-tumorale dell'inibizione del bersaglio non sarà di tipo cito-tossico ma piuttosto di tipo cito-statico: cessata l'inibizione molecolare, le cellule neoplastiche residue potrebbero teoricamente riprendere il loro potenziale maligno. Con queste premesse teoriche, a partire dagli anni 2000, la terapia *target* in oncologia è stata sviluppata sulla base degli studi di *over*-espressione di singoli geni/proteine.

Delle tre principali alterazioni geniche e molecolari dimostrate alla fine degli anni 2000, a carico dell'asse p53, dell'asse Wnt/ $\beta$ -catenina e della via IGF-2/IGF-1R, ci si è concentrati su quest'ultima per la frequenza di iperespressione > 90% dei casi. Un recente studio randomizzato di fase III in 139 pazienti con ACC avanzato trattati con linsitinib, inibitore selettivo di IGF-1R, non ha dimostrato alcun vantaggio rispetto al gruppo *placebo* (8). Questo e altri esempi di fallimento dimostrano che l'ACC è una malattia geneticamente complessa e instabile e che per il controllo di malattia non è sufficiente l'inibizione di una singola via metabolica alterata ma verosimilmente non "*driver*".

Ad oggi, pertanto, **nessuna terapia *target* molecolare è riconosciuta come *standard*** nel trattamento dell'ACC, al di fuori di una sperimentazione clinica (9,10).

### Immuno-terapia

La terapia con anticorpi monoclonali inibitori dei *check-point* immunitari (anti-PD-1/anti-PD-L1) sta rivoluzionando il trattamento di molte neoplasie solide ed ematologiche. Però, le caratteristiche cliniche (iperinfezione di glucocorticoidi, supplementazione esogena di steroidi in corso di mitotane) e biologiche dell'ACC (alterazione di p53, Wnt/ $\beta$ -catenina, ridotta espressione di PD-L1) creano un ambiente potenzialmente poco responsivo all'immuno-terapia (11).

L'esperienza dell'immuno-terapia nell'ACC avanzato è relativa a studi e *case report* pubblicati molto recentemente su un totale di 123 pazienti trattati (di cui 115 in *trial* clinici). Le osservazioni che possono essere dedotte da questi studi iniziali sono:

- l'immuno-terapia nell'ACC avanzato è in grado di ottenere un beneficio clinico (PR + SD) in una percentuale di pazienti variabile fra 6% e 50%; la PFS mediana è compresa fra 1.8 e 2.6 mesi con un *trend* a favore di pembrolizumab e l'OS mediana è compresa fra 10.6 e 24.9 mesi;
- non esistono ad oggi marcatori predittivi di risposta: né fattori clinici (secrezione ormonale, uso di mitotane, linea di trattamento) né biologici (infiltrato linfocitario, stato di instabilità micro-satellitare, espressione di PD-L1) sono in grado di predire la risposta al trattamento come in altre neoplasie solide.

In conclusione, ad oggi, come per la terapia *target* molecolare, **l'immuno-terapia non è riconosciuta come *standard*** nel trattamento dell'ACC, al di fuori di uno studio clinico.

### Bibliografia

1. Lafemina J, Brennan MF. Adrenocortical carcinoma: past, present and future. J Surg Oncol [2012, 106: 586-94](#).
2. Fassnacht M, Dekkers OM, Else 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: G1-46](#).

3. Berruti A, Terzolo M, Sperone P, et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer* [2005, 12: 657-66](#).
4. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* [2012, 366: 2189-97](#).
5. Sperone P, Ferrero A, Daffara F, et al. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. *Endocr Relat Cancer* [2010, 17: 445-53](#).
6. Henning JEK, Deutschbein T, Altieri B, et al. Gemcitabine-based chemotherapy in adrenocortical carcinoma: a multicenter study of efficacy and predictive factors. *J Clin Endocrinol Metab* [2017, 102: 4323-32](#).
7. Cosentini D, Badalamenti G, Grisanti S, et al. Activity and safety of temozolomide in advanced adrenocortical carcinoma patients. *Eur J Endocrinol* [2019, 181: 681-9](#).
8. Fassnacht M, Berruti A, Baudin E, et al. Linsitinib (OSI-906) versus placebo for patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* [2015, 16: 426-35](#).
9. Mohan DR, Lerario AM, Hammer GD. Therapeutic targets for adrenocortical carcinoma in the genomics era. *J Endocr Soc* [2018, 2: 1259-74](#).
10. Grisanti S, Cosentini D, Laganà M, et al. Are we failing in treatment of adrenocortical carcinoma? Lights and shadows of molecular signatures. *Curr Opin Endocr Metabol Res* [2019, 8: 80-7](#).
11. Cosentini D, Grisanti S, Dalla Volta A, et al. Immunotherapy failure in adrenocortical cancer: where next? *Endocr Connect* [2018, 7: E5-8](#).