

COME DETERMINARE L'ESPOSIZIONE OTTIMALE AL MITOTANE NEL K SURRENALICO

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Introduzione

Il carcinoma del cortico-surrene (CCS) è una neoplasia rara (**incidenza** 0.5-2.0 casi per milione di abitanti/anno) con **prognosi** eterogenea ma spesso infausta (tasso medio di sopravvivenza a 5 anni 16-47%, nel caso di tumore metastatico 5-10%) (1).

Nella malattia localizzata secondo la **stadiazione** dell'European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT), cioè in stadio I (tumore confinato al surrene di diametro massimo ≤ 5 cm), II (tumore confinato al surrene con diametro massimo > 5 cm) o III (presenza di linfonodi locali positivi e/o infiltrazione di organi vicini e/o trombi tumorali in vena cava o vena renale, senza metastasi a distanza), la chirurgia con intento radicale è l'**approccio terapeutico** di prima linea, ma il CCS ha una notevole tendenza a recidivare (oltre il 50% dei casi). Per prevenire la recidiva, viene utilizzato il mitotane (Lysodren®) a scopo adiuvante, sulla base di lavori che hanno dimostrato nei trattati un significativo aumento della sopravvivenza libera da malattia (*recurrence free survival*, RFS) (2).

Le attuali linee guida (3,4) **raccomandano il trattamento adiuvante con mitotane nei pazienti con alto rischio di recidiva** (determinato da una delle seguenti caratteristiche: stadio III, e/o Ki-67 $> 10\%$, e/o margini di resezione non indenni, Rx o R1). Negli altri casi (stadi I-II, Ki67 $\leq 10\%$ e margini di resezione indenni, R0) la terapia adiuvante con mitotane non è raccomandata ma può comunque essere effettuata. Inoltre, il mitotane è l'unico farmaco **validato nel trattamento del CCS metastatico**, in mono-terapia se gli organi coinvolti sono pochi e il tumore ha un basso indice mitotico, oppure a scopo palliativo in associazione a chemioterapia se la malattia è più aggressiva, tenendo conto tuttavia che in tali casi la prognosi resta infausta (3,4).

Il mitotane è però un farmaco potenzialmente tossico con un **indice terapeutico ristretto**, che impone di mantenere i valori di mitotanemia tra 14 e 20 mg/L, sulla base di studi che ne hanno documentato la neurotossicità per valori superiori e ridotta efficacia per valori inferiori. Tuttavia, gli studi retrospettivi che hanno correlato i livelli di mitotanemia con l'esito hanno utilizzato come parametro di riferimento:

- il valore di picco, valutazione singola che poco rispecchia l'effettivo andamento nel lungo periodo;
- la percentuale di misurazioni in *range*, altamente influenzata dal numero di misurazioni disponibili.

Per superare tali *bias*, è stato recentemente proposto un **nuovo metodo di valutazione** (5,6), identificato con la sigla TtR (**time in target range**), in analogia con il *time in range* usato nel monitoraggio glicemico continuo. Questo nuovo parametro esprime il numero di mesi in cui i valori di mitotanemia sono > 14 mg/L e si calcola partendo dall'assunto che esista una relazione lineare tra due valori di mitotanemia consecutivi quando non è disponibile una misurazione intermedia. Il TtR è stato **validato** in due studi recentemente pubblicati, il primo in pazienti con CCS localizzato trattati con mitotane a scopo adiuvante, il secondo in pazienti con CCS metastatico trattati con mitotane a scopo palliativo.

Il TtR nei pazienti in trattamento adiuvante con mitotane (5)

Uno **studio multicentrico retrospettivo in 11 centri** di riferimento italiani per la patologia surrenalica ha incluso **110 pazienti** affetti da CCS con stadio ENSAT alla diagnosi I, II, III, prima sottoposti a surrenectomia radicale e poi trattati con mitotane per almeno 6 mesi (mediana 46 mesi, *range* inter-quartile — IQR — 28-62).

Il **tempo mediano necessario al raggiungimento del target** terapeutico di efficacia (mitotanemia > 14 mg/L) era di 8 mesi (IQR 5-19), che all'analisi multi-variata risultava un **predittore indipendente inverso di RFS** (maggiore il tempo necessario a raggiungere il *range*, minore il periodo libero da malattia), insieme con il Ki67.

È stata poi effettuata un'analisi considerando solo la fase di mantenimento della terapia con mitotane, cioè i mesi dal 7° al 36° (M7-M36). Sono state escluse dal calcolo:

- la fase iniziale di "aggiustamento" della posologia, poiché il farmaco deve essere iniziato a dosaggi bassi e aumentato poi gradualmente per garantire l'aderenza alla terapia, per permettere al paziente di affrontare adeguatamente gli effetti collaterali (principalmente gastro-enterici, presenti anche con bassi valori di mitotanemia, che migliorano con il proseguo della terapia);



- la fase dopo i primi 3 anni di terapia, in cui la cadenza dei controlli è dilazionata e quindi gli aggiustamenti terapeutici sulla base delle misurazioni della mitotanemia sono meno affidabili.

È stato dimostrato che il **TtR calcolato in questo intervallo M7-M36 si associava inversamente al rischio di recidiva** (maggiore il TtR, minore il rischio; *Hazard Ratio*, HR = 0.93, IC95% 0.88–0.98, $p < 0.01$).

Il TtR nei pazienti in trattamento palliativo con mitotane (6)

Uno **studio multicentrico retrospettivo** in 12 centri di riferimento italiani per la patologia surrenalica ha incluso **80 pazienti** affetti da CCS con stadio ENSAT IV, trattati con mitotane per almeno 3 mesi. Lo studio ha documentato che il mitotane viene utilizzato tendenzialmente:

- in combinazione con la chemioterapia (43.8%) nei pazienti di nuova diagnosi e più giovani;
- in mono-terapia (56.2%) nei più anziani o con evoluzione metastatica di malattia dopo lungo decorso.

È stata confermata la prognosi infausta del CCS metastatico: con i criteri RECIST 1.1 risposta obiettiva nel 14.5% dei casi, stabilizzazione nel 10.5% e progressione nel 75%, con morte nel 76.2% dei casi (senza differenze tra pazienti trattati con mitotane in mono-terapia o in combinazione con chemioterapia). Ma il risultato più importante dello studio è sicuramente la dimostrazione che i pazienti in progressione presentavano minore TtR, e all'analisi multi-variata un **maggiore TtR era associato a ridotto rischio di morte** (HR = 0.48, IC95% 0.31–0.76, $p < 0.002$), insieme alla presenza di beneficio clinico (risposta obiettiva o stabilizzazione) dopo il primo trattamento.

Commento

La proposta di un nuovo metodo per la determinazione dell'esposizione ottimale alla terapia con mitotane nei pazienti con CCS risponde a un'esigenza pressante per chi si occupa della gestione della terapia con questo farmaco con ristretto indice terapeutico.

Le **ricadute** non sono solo nel campo della ricerca, ma anche **nella pratica clinica quotidiana**, poiché la disponibilità di un parametro più adeguato alla valutazione dell'esposizione cronica al trattamento permette di gestire più appropriatamente la terapia, considerando che bisogna sempre bilanciare i possibili benefici (esiti) con gli effetti collaterali sperimentati nella vita quotidiana. Gli studi citati rappresentano un'ulteriore conferma dell'utilità del monitoraggio plasmatico del mitotane, offerto da HRA Pharma tramite **Lysosafe Online®**, disponibile gratuitamente per i centri medici prescriventi il mitotane (<https://lysosafe.clinfile.com>).

Ci sono tuttavia alcuni **limiti** degli studi che devono essere sottolineati. Si tratta di lavori retrospettivi su casistiche limitate e relative solo a centri italiani, per quanto il numero di pazienti arruolati sia rilevante considerando la rarità della patologia. Inoltre, nei pazienti in terapia adiuvante l'associazione tra TtR e rischio di recidiva è stata dimostrata solo in un'analisi separata.

Proprio per superare questi limiti e validare l'utilizzo del TtR nella gestione del CCS su una casistica più ampia di pazienti in terapia adiuvante con mitotane, è in corso uno studio retrospettivo multicentrico europeo proposto nell'ambito dell'ENSAT, i cui i risultati sono attesi per la fine del 2022.

Bibliografia

1. Stigliano A, Chiodini I, Giordano R, et al. Management of adrenocortical carcinoma: a consensus statement of the Italian Society of Endocrinology (SIE). *J Endocrinol Invest* [2016, 39: 103-21](#).
2. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* [2007, 356: 2372-80](#).
3. 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](#).
4. Fassnacht M, Assie G, Baudin E, et al; ESMO Guidelines Committee. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [2020, 31: 1476-90](#).
5. Puglisi S, Calabrese A, Basile V, et al. Mitotane concentrations influence the risk of recurrence in adrenocortical carcinoma patients on adjuvant treatment. *J Clin Med* [2019, 8: 1850](#).
6. Puglisi S, Calabrese A, Basile V, et al. Mitotane concentrations influence outcome in patients with advanced adrenocortical carcinoma. *Cancers (Basel)* [2020, 12: 740](#).