



GRUPPO DI STUDIO TUMORI DEL SURRENE
PDTA DEL CARCINOMA DEL SURRENE NEL SOGGETTO ADULTO
(aggiornato al 3.2017)

A cura di:

Emanuela Arvat (Coordinatore), Felice Borghi, Giorgio Borretta, Roberta Giordano, Giuseppe Giraudo, Mauro Maccario, Alessandro Piovesan, Francesco Porpiglia, Marco Volante, Massimo Terzolo.

Approvato dal Gruppo di Lavoro sui tumori delle Ghiandole Endocrine:

Coordinatore: Fabio Orlandi

Partecipanti:

Giovanni Pietro Arnone, Emanuela Arvat, Marcella Balbo, Maurizio Bossotti, Fabio Bramardi, Giovanni Canale, Pasquale Caraci, Flora Cesario, Enrica Cicarelli, Paolo De Giuli, Maurilio Deandrea, Federica Demaria, Francesco Felicetti, Paolo Fracchia, Silvia Grottoli, Chiara Guglielmetti, Ruggero Guglielmetti, Antonio La Grotta, Marco Lodin, Alfredo Muni, Anna Nelva, Tiziana Nescis, Salvatore Oleandri, Luigi Oragano, Loredana Pagano, Nicola Palestini, Anna Pia, Alessandro Piovesan, Roberta Poli, Mirco Pultrone, Francesco Quaglino, Alberto Ravera, Paola Riella, Lodovico Rosato, Maura Rossi, Roberto Saracco, Maria Scatolini, Pietro Benedetto Soardo, Monica Suppo, Massimo Terzolo, Remo Zanchetta.

Ultima versione: 3/2017

Il presente PDTA, rivolto elettivamente alle procedure di diagnosi, trattamento e follow-up del carcinoma del surrene, è stato redatto su mandato del gruppo di studio Tumori delle Ghiandole Endocrine della Rete Oncologica Piemontese.

Note epidemiologiche

Il carcinoma corticosurrenalico (CCS) è una malattia rara, caratterizzata da una prognosi infausta e da un importante impatto sulla spettanza e sulla qualità di vita dei pazienti. Quest'ultima è gravemente compromessa non solo dalla progressione della malattia neoplastica, ma anche dalle sindromi endocrine correlate e dagli eventi avversi correlati al trattamento del CCS.

L'incidenza stimata della malattia è circa 0.5-2 nuovi casi per milione di abitanti all'anno, con una distribuzione di età bimodale caratterizzata da due picchi, uno in età infantile e uno alla quarta/quinta decade di vita. Il sesso femminile è prevalentemente colpito, con un rapporto di circa 1.5:1.

1) Percorso diagnostico

Il sospetto di carcinoma del surrene deve essere posto in presenza di:

- ✓ massa surrenalica di scoperta occasionale;
- ✓ massa surrenalica in paziente con sintomatologia locale o sistemica suggestiva per patologia oncologica;
- ✓ massa surrenalica in presenza di quadro clinico suggestivo per ipercortisolismo o importante iperandrogenismo.

1.a Valutazione endocrina

La valutazione laboratoristica include la misurazione basale di **cortisolo urinario, ACTH, cortisolo, DHEAS, 17OHP, testosterone, androstenedione.**

In tutti i pazienti con massa surrenalica si raccomanda il **test di soppressione con desametazone 1 mg** e il dosaggio di **normetanefrine-metanefrine libere plasmatiche e/o normetanefrine-metanefrine urinarie delle 24 ore**.

Il **rapporto aldosterone/attività reninica plasmatica o renina diretta** viene raccomandato solo nei pazienti con ipertensione arteriosa o ipokaliemia.

La valutazione degli estrogeni in individui di sesso maschile, o donne in età post-menopausale, può essere indicata in presenza di segni clinici.

1.b Valutazione d'immagine

Per arrivare ad una diagnosi differenziale, tutte le lesioni surrenaliche devono essere sottoposte ad esami per immagini volti a determinare se la massa sia omogenea e ricca di lipidi e perciò benigna. A tal fine, l'esame di 1° livello è la **TC in condizioni basali** (senza mezzo di contrasto) per misurare accuratamente la densità della massa, il parametro singolo più utile per differenziare lesioni ricche di lipidi, benigne, caratterizzate da densità inferiori a 10 Unità Hounsfield (HU), da lesioni povere di lipidi. Una massa surrenalica che risulti essere omogenea con una densità ≤ 10 HU e dimensioni inferiori ai 4 cm, dovrebbe essere tranquillamente considerata come benigna (adenoma surrenalico o nodule iperplastico) e non necessitare di ulteriori accertamenti strumentali. Almeno metà delle lesioni surrenaliche ricadono in questa categoria.

Al contrario, se la massa è eterogenea, oppure dimostra una densità >10 HU o dimensioni superiori ai 4 cm, dovrebbe essere considerata di natura indeterminata. Questa categoria include le lesioni corticali potenzialmente maligne e i feocromocitomi; va comunque considerato che fino al 30% degli adenomi surrenalici benigni si presentano come formazioni povere di lipidi.

Se la formazione surrenalica risulta di natura indeterminata alla TC senza mezzo di contrasto, sono necessari accertamenti di 2° livello.

Le seguenti tipologie di indagini per immagini possono essere usate in seconda linea:

- **TC con acquisizioni tardive del washout del mezzo di contrasto** (washout assoluto $>60\%$ o relativo $>40\%$ sono indicativi di una lesione benigna) o, in caso di forte sospetto e/o per la corretta stadiazione della malattia, **TC con mezzo di contrasto estesa a torace e addome** (le metastasi interessano più frequentemente i linfonodi loco-regionali, il fegato, i polmoni);

- **RM con tecnica del “chemical shift”** (la riduzione dell’intensità del segnale tra immagini “in fase” ed in “opposizione di fase” è indicativa di lesione benigna);
- **FDG-TC/PET** (un uptake della lesione uguale o inferiore rispetto a quello del fegato è indicativo di lesione benigna, esame utile anche per la stadiazione).

Gli studi attualmente disponibili non permettono di concludere quale modalità sia superiore alle altre e non esistono in tal senso studi comparativi tra le varie tecniche.

Nella scelta della metodica per immagini di seconda linea vanno considerati età del paziente, la necessità di limitare l’esposizione alle radiazioni, costi, l’esperienza degli operatori nell’utilizzo della tecnica e la disponibilità.

Indagini strumentali mirate alla rilevazione di disseminazione ossea di malattia o a carico del sistema nervoso centrale sono indicate solo nel caso di sospetto clinico ma non in modo routinario.

1.c Biopsia

La biopsia delle masse surrenaliche non è indicata, con l’eccezione di lesioni di sospetta natura metastatica da neoplasia extra-surrenalica, quando l’esito della biopsia sia cruciale per la decisione terapeutica.

La biopsia di una massa surrenalica non è scevra da complicanze (pneumotorace, infezioni, sanguinamenti e comporta il rischio di disseminazione del tumore).

In caso di lesione sospetta per essere un CCS, la biopsia può essere indicata solo qualora sia impossibile ottenere un’asportazione chirurgica radicale e il dato citologico sia necessario per definire un successivo trattamento oncologico.

E’ fondamentale avere escluso la presenza di feocromocitoma con valutazioni endocrinologiche prima di procedere alla biopsia, per non causare crisi ipertensive e/o aritmiche.

2) Percorso di trattamento

2.a Chirurgia

Il trattamento di prima scelta del CCS è **l’intervento chirurgico quando possibile radicale**, rappresentando questa l’unica opzione in grado di determinare la guarigione del paziente.

Per quanto riguarda il tipo di approccio, la chirurgia laparoscopica, quando effettuata rispettando i principi oncologici, può avere risultati sovrapponibili alla chirurgia laparotomica, almeno per le neoplasie stadio I-II.

Il Gruppo di studio delle ghiandole endocrine della Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta raccomanda che l'intervento chirurgico sia praticato nei centri di riferimento identificati dalla Rete stessa, secondo i criteri precedentemente identificati (almeno 5 surrenectomie/anno per patologia tumorale a potenziale rischio di comportamento aggressivo e/o maligno).

L'esito chirurgico viene classificato in: R0 (resezione radicale con margini microscopicamente indenni), Rx (non noto lo stato dei margini), R1 (resezione incompleta con interessamento microscopico dei margini), R2 (resezione incompleta con residuo macroscopico).

2.b Definizione isto-morfologica di malignità e fattori prognostici anatomo-patologici

In caso di **materiale citologico per FNA o core biopsy**, l'esame anatomo-patologico in prima diagnosi deve rispondere alle seguenti domande:

- natura corticosurrenalica della lesione, mediante pannello immunohistochimico adeguato (es Melan A, cromogranina A e se disponibile SF-1 per distinguere nell'ambito delle lesioni surrenaliche tra lesioni corticali e midollari; altri marcatori a seconda dei casi sulla base della morfologia per distinguere lesioni extrasurrenaliche);
- in caso di confermata lesione corticosurrenalica non vi è certezza di distinzione tra forme benigne e maligne; la valutazione del Ki-67 è comunque indicativa - in assenza di altri indicatori morfologici di potenziale malignità sul campione in esame (ad esempio campi di necrosi, mitosi atipiche), sebbene non esista un cut-off ben definito.

In caso di **materiale operatorio di confermata lesione corticosurrenalica**, l'esame anatomo-patologico deve fornire indicazioni sul comportamento biologico della malattia, e deve comprendere:

- la valutazione dello score di Weiss, con la descrizione specifica di ciascun parametro e l'indicazione precisa dell'indice mitotico (v. allegato 1);
- la valutazione del Ki-67 (con l'indicazione del numero assoluto) quale parametro fondamentale prognostico aggiuntivo e determinante di scelta terapeutica;

- la valutazione dello stato dei margini;
- lo stadio di malattia.

2.c Staging

Attualmente la valutazione dello staging del CCS fa riferimento al sistema di staging dell'ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumors), che classifica il CCS in 4 stadi (I-IV) in relazione alla stadiazione TNM (Allegato 2).

2.d Screening genetico

A differenza del tumore del bambino associato a mutazioni germinali del gene TP53 nel 50-80% dei casi, nei soggetti adulti la probabilità di una forma di predisposizione genetica al carcinoma del surrene è decisamente inferiore e lo sviluppo della neoplasia è stata associata alle seguenti malattie genetiche:

- sindrome di Li-Fraumeni (gene TP53) nel 3,9-5,8% dei casi;
- sindrome di Lynch (o Tumore ereditario del colon-retto non poliposico HNPCC, geni MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2) nel 3,2% dei casi;
- raramente nelle Neoplasie Endocrine Multiple tipo 1 (gene MEN1);
- raramente nella poliposi adenomatosa famigliare del colon dominante (FAP, gene APC).

Nei carcinomi del corticosurrene associati a sindrome di Lynch non è stato osservato il fenomeno dell'instabilità dei microsatelliti mentre è stata osservata la perdita di espressione della proteina corrispondente al gene mutato.

In considerazione di quanto riportato sopra, sembra ragionevole suggerire in tutti i casi di carcinoma corticosurrenale un'accurata anamnesi personale e famigliare volta a porre l'eventuale sospetto di sindrome di Li-Fraumeni (sarcomi, tumori cerebrali, tumore giovanile della mammella, leucemie, tumori polmonari bronchiolo-alveolari), sindrome di Lynch (tumori del colon, stomaco, intestino tenue, alte vie urinarie, pancreas, endometrio, ovaio, tumori cerebrali e delle ghiandole sebacee), MEN1 e poliposi adenomatosa del colon, richiedendo una consulenza genetica in caso di sospetto clinico.

2.e Terapia adiuvante

L'elevata tendenza a recidivare del CCS anche quando operato radicalmente (70-85% dei casi circa), ha posto l'attenzione sul potenziale ruolo di una terapia adiuvante nei casi di CCS con elevato indice di proliferazione cellulare o in caso di malattia con estensione extra-surrenalica alla diagnosi.

In relazione alla rarità della malattia ed alla complessità della terapia medica si raccomanda la gestione di tutto il percorso di terapia medica, sia adiuvante sia delle forme avanzate, presso i Centri di riferimento regionali che presentano la maggior esperienza in questo setting. Il Gruppo di studio delle ghiandole endocrine della Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta identifica le SC Medicina Interna AOU S. Luigi Gonzaga (TO), Endocrinologia Oncologica AOU Città della Salute e della Scienza (TO) e Endocrinologia AO S. Croce e Carle (CN) come centri di riferimento per tali attività.

Il **mitotane** è considerato il farmaco di riferimento anche per questo tipo di trattamento, oltre che per la malattia avanzata, sebbene non vi sia un consenso unanime. In genere, viene raccomandato per pazienti con alto rischio di recidiva (Stadio III, Rx-R1, Ki-67 >10%).

La somministrazione del farmaco, che può presentare importanti effetti collaterali e va associata alla terapia sostitutiva ormonale (Allegato 3), viene fornita ai pazienti seguendo schemi terapeutici che si adattano alle caratteristiche dei pazienti.

Il tempo medio raccomandato per inizio della terapia adiuvante con mitotane è circa 4 settimane dall'intervento chirurgico (variabile a seconda del quadro clinico del paziente).

Per quanto riguarda l'utilizzo dei **farmaci citostatici**, non vi sono attuali dati che ne giustificano l'impiego a scopo adiuvante.

Il ruolo della **radioterapia** adiuvante è controverso. Va ricordato come essa non modifichi la sopravvivenza globale, ma solo la sopravvivenza libera da recidiva. Andrebbe in teoria associata alla terapia con mitotane, con incremento dei rischi di tossicità.

Ne viene pertanto raccomandato l'uso in casi particolari ad elevato rischio di recidiva, dopo valutazione multidisciplinare.

2.f Terapia della malattia avanzata

Nei pazienti con malattia avanzata/metastatica il **trattamento chirurgico della lesione primitiva e/o delle metastasi**, qualora fattibile con intento di radicalità, rappresenta la prima opzione, in quanto associato ai migliori tassi di sopravvivenza osservati anche in tale setting di pazienti.

E' anche indicato il trattamento chirurgico di "debulking" in pazienti selezionati, in particolare in presenza di tumori secernenti.

Nell'ambito dei **trattamenti loco-regionali**, la termoablazione con radiofrequenze, la chemo-embolizzazione, radio-embolizzazione e la radioterapia esterna possono essere prese in considerazione laddove non proponibile l'intervento chirurgico, o nel contesto di un piano di cura multimodale, nel quale il trattamento loco-regionale viene talora indicato per trattare una sede di malattia particolarmente sintomatica, o in progressione, spesso in associazione a terapia sistemica.

Le terapie raccomandate in queste fasi di malattia non prevedono un algoritmo specifico basato su ampie evidenze; pertanto, il quadro clinico del paziente, le metodiche a disposizione e l'esperienza del singolo centro saranno essenziali per la decisione terapeutica fra le opzioni disponibili.

Le **terapie sistemiche** comprendono in I linea:

- il **mitotane in monoterapia**, in pazienti con caratteristiche di malattia favorevoli (basso indice proliferativo, progressione di malattia limitata, malattia paucisintomatica);
- **l'associazione di mitotane con farmaci chemioterapici**, indicato nei casi di malattia più aggressiva, sintomatica, plurimetastatica, in cui vi sia l'esigenza di un controllo di malattia più rapido, che si traduce in un miglioramento della qualità di vita del paziente.

Lo schema più utilizzato e considerato attualmente lo standard di **trattamento di I linea** di pazienti con CCS non operabile o in rapida progressione è quello che comprende l'associazione di **Mitotane con Etoposide, Doxorubicina e farmaci contenenti platino (Cisplatino, Carboplatino)**.

Lo schema è tuttavia gravato da una tossicità non trascurabile, per cui, in alcuni casi selezionati, può essere proposto uno schema più tollerabile contenente una **chemioterapia con farmaci contenenti platino in associazione a mitotane**, con buon controllo di malattia neoplastica.

Sulla base di risultati incoraggianti ottenuti in pazienti in progressione dopo una I linea chemioterapica contenente Cisplatino, può essere presa in considerazione **in II linea l'associazione di Gemcitabina endovena + Capecitabina orale metronomica** (ovvero somministrata a basse dosi, senza interruzione fra un ciclo e l'altro, fatto salvo per tossicità, sfruttando l'effetto del farmaco attraverso un'azione antiangiogenetica e di stimolazione sulla risposta immunitaria antitumorale).

Altre opzioni di chemioterapia in pazienti in progressione dopo i suddetti trattamenti hanno dato risultati deludenti.

Allo stesso modo, l'impiego delle "**target therapies**" non ha mostrato efficacia quando utilizzata in pazienti con CCS nell'ambito di studi clinici di fase I, II e III.

3) Percorso organizzativo

3.a Accesso alla visita CAS (codice regionale 64-8905-07)

La presa in carico del paziente e l'avvio dell'iter diagnostico-terapeutico avvengono in accordo alle linee guida vigenti ed alle recenti Consensus di esperti.

In presenza di importante sospetto in corso di work-up diagnostico per incidentaloma surrenalico o riscontro di massa addominale associata a sintomatologia locale e/o sindrome di Cushing e/o sindrome virilizzante sospetta per neoplasia maligna (entro 5 giorni dalla richiesta).

Durante la visita vengono eseguite le seguenti azioni:

- Anamnesi e visita del paziente, verifica degli esami effettuati;
- Valutazione infermieristica;
- Informazione al paziente del sospetto clinico e dell'iter diagnostico;
- Prenotazione degli esami biochimici, radiologici e visite specialistiche secondo procedure concordate con gli altri Servizi coinvolti;
- Prenotazione della successiva visita ambulatoriale;
- Consegna al paziente di relazione clinica sull'iter diagnostico-terapeutico proposto.

Tempo di attesa per visite ed esami: ≤ 2 settimane.

I pazienti con significativo sospetto di malignità vengono inviati all'intervento chirurgico, previa discussione del caso con il chirurgo di riferimento ed in seguito presi in carico per la terapia post-operatoria. Qualora non fosse possibile un intervento chirurgico con intento radicale, il caso viene preso in carico dal GIC specifico.

Tempo di attesa dall'indicazione all'esecuzione dell'intervento chirurgico: ≤ 4 settimane.

In presenza di diagnosi nota e malattia localizzata

Nella maggioranza dei casi, si tratta di pazienti che hanno già effettuato l'intervento chirurgico di resezione della neoplasia e, pertanto, dispongono di una diagnosi istologica. In una minoranza di casi si tratta di pazienti con diagnosi biotipica che devono essere avviati all'intervento chirurgico (cfr. paragrafo precedente).

Durante la visita dei pazienti liberi da malattia dopo intervento chirurgico radicale vengono eseguite le seguenti azioni:

- Anamnesi e visita paziente, valutazione degli esami già eseguiti;
- Valutazione infermieristica;
- Informazione al paziente della diagnosi oncologica e dell'iter terapeutico proposto;
- Prenotazione degli esami biochimici, radiologici e delle visite specialistiche secondo procedure concordate con i servizi coinvolti;
- Prenotazione della successiva visita ambulatoriale;
- Raccolta del consenso informato per il trattamento terapeutico, per la raccolta di biomateriali con finalità di ricerca, o per la partecipazione a protocolli di studio clinico;
- Consegna al paziente di relazione clinica sull'iter diagnostico-terapeutico proposto;
- Consegna al paziente di modulo di richiesta per ottenere materiale istologico d'archivio per rivalutazione anatomo-patologica (se non già disponibile).

Tempo di attesa per esecuzione di visite ed esami: ≤ 2 settimane.

3.b Accesso alla visita GIC (codice regionale 64-8907-03):

Pazienti con problematiche diagnostiche complesse tali da richiedere discussione collegiale.

Pazienti con malattia avanzata ab initio/persistenza/recidiva/progressione di malattia e/o con problematiche gestionali complesse tali da richiedere discussione collegiale per trattamenti personalizzati.



La presa in carico del paziente e l'avvio dell'iter diagnostico-terapeutico avvengono in accordo alle linee guida vigenti ed alle recenti Consensus di esperti.

La visita GIC potrà essere effettuata da uno solo degli specialisti appartenenti al GIC, a nome di tutti gli specialisti che lo compongono, dopo discussione collegiale per la definizione delle strategie diagnostico-terapeutiche più adeguate.

Figure professionali coinvolte:

Endocrinologo
Internista
Oncologo
Chirurgo Generale/Urologo
Anatomo-Patologo
Radiologo
Radioterapista
Medico Nucleare
Genetista
Palliativista
Infermiere

Nel corso delle riunioni collegiali GIC verranno discussi, nell'ambito delle strategie di trattamento personalizzato, quali aspetti assistenziali per ogni singolo paziente saranno da delegare all'attività infermieristica (valutazione presenza di fragilità, presenza/necessità CVC, problematiche specifiche di carattere infermieristico, istruzione ed educazione del caregiver).

Allo stesso modo, qualora la situazione clinica lo faccia ritenere indicato, verranno stabiliti tempi e modi della presa in carico del paziente da parte del Medico Palliativista.

Durante la visita dei pazienti con malattia avanzata vengono eseguite le seguenti azioni:

- Anamnesi e visita paziente, valutazione degli esami già eseguiti;
- Valutazione infermieristica;
- Informazione al paziente della situazione attuale di malattia e dell'iter terapeutico proposto;

- Prenotazione degli esami biochimici, radiologici e visite specialistiche secondo procedure concordate con i servizi coinvolti;
- Prenotazione della successiva visita ambulatoriale;
- Prenotazione accesso DH per esecuzione di cicli di chemioterapia, esami di laboratorio ed accessi per visite di controllo per tossicità;
- Raccolta del consenso informato per il trattamento terapeutico, per la raccolta di biomateriali con finalità di ricerca, o per la partecipazione a protocolli di studio clinico;
- Consegna al paziente di relazione clinica sull'iter diagnostico-terapeutico proposto.

Tempo di attesa visita GIC/inizio trattamento oncologico: ≤ 3 settimane (variabile per tipologia di terapia oncologica).

4) Percorso di follow-up post-operatorio del paziente in remissione in relazione alla classe di rischio

4.a CARCINOMA DEL SURRENE STADIO I-II (R0 e K67<10%):

Visita: ogni 3 mesi nei primi 2 anni, ogni 6 mesi dal 3[^] al 5[^] anno, annuale dal 6[^] al 10[^] anno.

Imaging (TC addome/torace o RMN addome, in relazione al quadro clinico del paziente, età, rischio cumulativo di esposizione ai raggi) ogni 3 mesi nei primi 2 anni, ogni 6 mesi dal 3[^] al 5[^] anno, annuale dal 6[^] al 10[^] anno.

Cortisoluria, DHEAS, testosterone, androstenedione, 17OHProgesterone se elevati alla diagnosi: ogni 3 mesi nei primi 2 anni, ogni 6 mesi dal 3[^] al 5[^] anno, annuale dal 6[^] al 10[^] anno.

In caso di sintomatologia suggestiva verrà eseguito il dosaggio indipendentemente dalla frequenza stabilita.

Facoltativo il trattamento con Mitotane in questo stadio (evidenza V,B), da concordare con il paziente e proseguire per 5 anni se tollerato (raccomandato l'arruolamento in clinical trial ENSAT).

Dosaggio Mitotanemia ogni mese sino al raggiungimento del range terapeutico (con possibile riduzione della frequenza se aumento del dosaggio molto graduale in pazienti con ridotta tolleranza al farmaco) ogni 3 mesi in seguito.

Durante la terapia con Mitotane, prelievo per dosaggio di: Emocromo, AST, ALT, GGT, Colesterolo, HDL, Trigliceridi, Testosterone (se maschio), TSH, fT4, PRA, aldosterone, ACTH, cortisolo (sierico e/o salivare), ac. Folico, vitB12 ogni 3 mesi nel primo anno; in seguito con frequenza del follow up valutato in relazione al quadro clinico e biochimico.

4. b CARCINOMA DEL SURRENE STADIO I-II (R1-Rx o K67>10%) E STADIO III:

Visita: ogni 3 mesi nei primi 3 anni, ogni 4 mesi il 4° e 5° anno, ogni 6 mesi dal 6° al 10° anno.

Imaging (TC addome/torace o RMN addome, in relazione al quadro clinico del paziente, età, rischio cumulativo di esposizione ai raggi) ogni 3 mesi nei primi 3 anni, ogni 4 mesi il 3[^] al 5[^] anno, ogni 6 mesi dal 6[^] al 10[^].

Cortisoluria, DHEAS, testosterone, androstenedione, 17OHProgesterone Se elevati alla diagnosi: ogni 3 mesi nei primi 3 anni, ogni 4 mesi il 4[^] al 5[^] anno, ogni 6 mesi dal 6[^] al 10[^] anno.

In caso di sintomatologia suggestiva verrà eseguito il dosaggio indipendentemente dalla frequenza stabilita.

Indicato il trattamento con Mitotane in questo stadio, da proseguire per 5 anni se tollerato.

Dosaggio Mitotanemia ogni mese sino al raggiungimento del range terapeutico (con possibile riduzione della frequenza se aumento del dosaggio molto graduale in pazienti con ridotta tolleranza al farmaco); ogni 3 mesi in seguito.

Durante la terapia con mitotane, prelievo per dosaggio di:

Emocromo, AST, ALT, GGT, Colesterolo, HDL, Trigliceridi, Testosterone (se maschio), TSH, fT4, PRA, aldosterone, ACTH, cortisolo (sierico e/o salivare), ac. Folico, vitB12 ogni 3 mesi nel primo anno, in seguito con frequenza del follow up valutato in relazione al quadro clinico e biochimico.

4.c Follow-up del paziente in CT per malattia avanzata/progressione

I pazienti avviati a trattamento chemioterapico vengono valutati all'inizio di ogni ciclo per esecuzione di visita medica, rilevazione della tossicità legata al ciclo precedente ed esecuzione di esami standard di laboratorio (emocromo, funzione renale, epatica, elettroliti).



La valutazione delle concentrazioni ematiche del mitotane, il dosaggio degli esami ormonali (cortisolo, ACTH, DHEAS, testosterone, androstenedione, 17-OH progesterone, ormoni tiroidei e gonadotropine), la determinazione dell'assetto lipidico e l'esecuzione degli esami strumentali (TC torace addome con mdc; eventuale PET-TC), vengono eseguiti prima dell'inizio del trattamento chemioterapico ed ogni 3 mesi successivamente.

Durante il trattamento chemioterapico è prevista rivalutazione a trattamento loco-regionale sulla base della risposta di malattia documentata dagli esami strumentali.

Al termine di ogni visita, viene consegnata al paziente la lettera di dimissione ove sono riportate la data, il luogo e l'ora del successivo controllo e l'elenco degli esami e delle eventuali visite specialistiche programmate.

La pianificazione del follow-up viene personalizzata in base alla terapia eseguita dal paziente e all'estensione di malattia.

Allegato 1

WEISS score

Nuclear atypia (Fuhrman nuclear grade)	Grado sec Fuhrman 3 e 4
Atypical mitoses	
Mitotic rate >5 in 50 HPF	
Character of cytoplasm (clear cells <25 %)	
Architecture of tumor cells (diffuse pattern $\geq 1/3$)	
Necrosis	
Invasion of venous structure	
Invasion of sinusoidal structure	
Invasion of the capsule of tumor (defined by tumor cell infiltration through the capsule)	
<p>A tumor is defined as adrenocortical carcinoma when three or more of the microscopic criteria are met (specificity 96 %, sensitivity 100 %)</p> <p><i>HPF</i> high-power field</p>	

Allegato 2

Stadiazione TNM CCS ENSAT

Stage	
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T1–T2, N1, M0; T3–T4, N0–N1, M0
IV	any T, any N, M1

T1 tumor ≤ 5 cm, *T2* tumor > 5 cm, *T3* tumor infiltration into surrounding tissue, *T4* tumor invasion into adjacent organs or venous tumor thrombus in vena cava or renal vein, *N0* no positive lymph nodes, *N1* positive lymph node(s), *M0* no distant metastases, *M1* presence of distant metastasis

Allegato 3

Mitotane: effetti collaterali

Table 8. Mitotane Therapy Side Effects

Organ System	Symptoms and Signs	Frequency	Action Required
GI tract			
General	Nausea, vomiting, diarrhea	Very common	Supportive therapy
Increased ALT and AST	None	Common	Hold mitotane and evaluate for causes with fast increase or enzymes >3- to 4-fold
Increased ALP and GGT	None	Very common	None
Autoimmune or drug-induced hepatitis	Cholestasis, liver failure	Rare	Stop mitotane
CYP3A4 induction	Increased hepatic drug metabolism	Very common	Evaluate all drugs for CYP3A4 metabolism, consider measuring levels
Central nervous system			
General	Fatigue, somnolence, stupor, ataxia, balance disorder, decreased memory, depression, dysphasia	Very common	Obtain mitotane level and hold mitotane until symptoms resolve
Endocrine system			
Adrenal insufficiency	Fatigue, nausea, abdominal pain, increased ACTH	Very common	Always start hydrocortisone with mitotane (minimum 30 mg/d, but may need substantially more); consider fludrocortisone
Hypogonadism	Loss of libido, fatigue, muscle weakness, low bioavailable testosterone	Common	Initiate testosterone replacement
Hypothyroidism	Weight gain, fatigue, dry skin, depression	Common	Initiate thyroid hormone replacement
Gynecomastia	Painful breast growth	Common	Consider radiation therapy or pharmacotherapy with aromatase inhibitor or antiestrogen. Replace testosterone in case of hypogonadism
Lab abnormalities	Increased SHBG, CBG, low TSH, low free T ₄	Very common	None
Hypercholesterolemia	High cholesterol	Very common	Treat with statin (choose statin not metabolized by CYP3A4, eg, pravastatin)
Skin			
Rash	Rash	Common	Hold mitotane, may try restart depending on severity of reaction
Blood			
Leukopenia, thrombocytopenia		Rare	Depending on severity, hold mitotane

Bibliografia

Balasubramaniam S, Fojo T. 2010 Practical considerations in the evaluation and management of adrenocortical cancer. *Semin Oncol* 37:619–626;

Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M, Pentheroudakis ; ESMO Guidelines Working Group. 2012 Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. Oct;23 Suppl 7:vii131-8;

Berruti A, Sperone P, Ferrero A 2012 Phase II study of weekly paclitaxel and sorafenib as second/third-line therapy in patients with adrenocortical carcinoma;
Eur J Endocrinol 166(3):451-8;

Boland GW, Dwamena BA, Jagtiani Sangwaiya M, et al 2011 Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. *Radiology* 259:117-126;

Bourdeau I, Mackenzie-Feder J, Lacroix A. 2013 Recent advances in adrenocortical carcinoma in adults. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 20:192-197;

Brix D, Allolio B, Fenske W, et al. 2010 Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *Eur Urol* 58: 609-615;

Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, Jolly S, Miller BS, Giordano TJ, Hammer G 2014 Adrenocortical Carcinoma. *Endocrine Reviews* 35(2):282–326;

Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Terzolo M et al 2016 Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 175(2):G1-G34;

Fassnacht M, Libé R, Kroiss M et al. 2011 Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol* 7: 323–335;

Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B et al 2012 Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. FIRM-ACT Study Group. *N Engl J Med* Jun 7;366(23):2189-97;

Ferrero A, Sperone P, Ardito A et al 2013 Metronomic chemotherapy may be active in heavily pre-treated patients with metastatic adreno-cortical carcinoma. *J Endocrinol Invest* 36(3):148-52;

Gratian L, Pura J, Dinan M, Reed S, Scheri R, Roman S, Sosa JA 2014 Treatment Patterns and Outcomes for Patients with Adrenocortical Carcinoma Associated with Hospital Case Volume in the United States. *Ann Surg Oncol*. 21(11): 3509–3514;

Habra MA, Ejaz S, Feng L, et al. 2013 A retrospective cohort analysis of the efficacy of adjuvant radiotherapy after primary surgical resection in patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 192-197;

Leboulleux S, Deandreis D, Al Ghuzlan A, et al. 2010 Adrenocortical carcinoma: is the surgical approach a risk factor of peritoneal carcinomatosis? *Eur J Endocrinol* 162: 1147-1153;

Lombardi CP, Raffaelli M, Boniardi M et al. 2012 Adrenocortical carcinoma: effect of hospital volume on patient outcome. *Langenbecks Arch Surg* 397: 201–207;

Miller BS, Gauger PG, Hammer GD, Doherty GM. 2012 Resection of adrenocortical carcinoma is less complete and local recurrence occurs sooner and more often after laparoscopic adrenalectomy than after open adrenalectomy. *Surgery* 152: 1150-1157;

Porpiglia F, Fiori C, Daffara F et al. 2010 Retrospective evaluation of the outcome of open versus laparoscopic adrenalectomy for stage I and II adrenocortical cancer. *European Urology* 57: 873-878;



Sabolch A, Feng M, Griffith K, Hammer G, Doherty G, Ben-Josef E. 2011 Adjuvant and Definitive Radiotherapy for Adrenocortical Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1; 80(5): 1477-84;

Sperone P, Ferrero A, Daffara F, et al. 2010 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* 21; 17(2): 445-53;

Stigliano A, Chiodini I, Giordano R, Terzolo M et al 2016 Management of adrenocortical carcinoma: a consensus statement of the Italian Society of Endocrinology (SIE). *J Endocrinol Invest.* 2016 Jan;39(1):103-21;

Terzolo M, Ardito A, Zaggia B et al. 2012 Management of adjuvant mitotane therapy following resection of adrenal cancer. *Endocrine* 42(3):521-5;

Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi, Reimondo G, Pia A, Toscano V, Zini M, Borretta G, Papini E, Garofalo P, Allolio B, Dupas B, Mantero F, Tabarin A. 2011 AME Position Statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol.* 164: 851–870.