	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E024	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 1 di 18

1. TITOLO, DESCRIZIONE E GRUPPO DI LAVORO

PDTA DEL CARCINOMA DEL SURRENE

1.1 Descrizione sintetica

Dal 2014, presso l'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino è operativo un Gruppo Interdisciplinare Cure (GIC) per la gestione e il follow-up dei tumori del surrene.

Il presente PDTA, rivolto elettivamente alle procedure di trattamento e follow-up del carcinoma del surrene nel soggetto adulto, è stato redatto su mandato di tale GIC, formalizzando l'attuale percorso diagnostico-terapeutico in atto presso questa AOU.

Il presente documento fornisce indicazioni limitatamente all'argomento in oggetto; non esclude l'autonomia e la responsabilità decisionale dei singoli professionisti sanitari e presuppone la corretta esecuzione dei singoli atti nella specifica competenza dei professionisti.

1.2 Gruppo di lavoro

Nome e Cognome	Struttura di appartenenza	Ruolo
MASSIMO BACCEGA	SC MEDICINA NUCLEARE U	Componente
FRANCESCA MALETTA	SC ANATOMIA PATOLOGICA U	Componente
ELISABETTA DELL'AQUILA	SERVIZIO INFERMIERISTICO COES	Componente
ROBERTA GIORDANO	SC ENDOCRINOLOGIA, DIABETOLOGIA E METABOLISMO U	Componente
GIUSEPPE GIRAUDO	SC CHIRURGIA GENERALE 1U	Componente
MAURO MACCARIO	SC ENDOCRINOLOGIA, DIABETOLOGIA E METABOLISMO U	Componente
GERMANA BARTOLI	SC RADIOLOGIA U	Componente
ANNA DE LUCA	SC TERAPIA DEL DOLORE E CURE PALLIATIVE	Componente
PAOLO MULATERO	SC MEDICINA INTERNA 4 U	Componente
BARBARA PASINI	SC GENETICA MEDICA U	Componente
FRANCO VEGLIO	SC MEDICINA INTERNA 4 U	Componente
ALESSANDRO PIOVESAN	SC ENDOCRINOLOGIA ONCOLOGICA U	Componente Co-responsabile del GdL
UMBERTO RICARDI	SC RADIOTERAPIA	Componente
PAOLO GONTERO	SC UROLOGIA	Componente
EMANUELA ARVAT	SC ENDOCRINOLOGIA ONCOLOGICA U	Responsabile del gruppo di lavoro

Verifica contenuti e approvazione	Autorizzazione all'emissione
Prof. U. Ricardi, Direttore del Dipartimento di Oncologia <i>Firmato in originale</i> Dott. A. Scarmozzino, Direttore Dipartimento Qualità e Sicurezza delle Cure <i>Firmato in originale</i> Dott. G. Fornero, Direttore S.C. Qualità Risk Management e Accreditamento <i>Firmato in originale</i>	Dott. G. La Valle Direttore Sanitario AOU Città della Salute e della Scienza di Torino <i>Firmato in originale</i>


L'originale firmato del Documento e la versione elettronica sono conservati presso la SC Endocrinologia Oncologica U. La diffusione è effettuata per via elettronica in formato non modificabile [es. Adobe Acrobat (*.pdf)]. Sono consentite la visione a terminale e la stampa, ma non la modifica.

Non è consentito diffondere il documento, senza citarne le fonti e gli autori, in quanto i suoi contenuti sono proprietà della AOU Città della Salute e della Scienza di Torino.

	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E024	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 2 di 18

Contenuti del documento

1.	Titolo, descrizione e gruppo di lavoro	1
	1.1 <i>Descrizione sintetica</i>	1
	1.2 <i>Gruppo di lavoro</i>	1
2.	Informazioni relative al documento	3
	2.1 <i>Periodo di validità e revisione</i>	3
	2.2 <i>Obiettivi</i>	3
	2.3 <i>Ambito di applicazione</i>	3
	2.4 <i>Terminologia e abbreviazioni</i>	3
3.	Contenuti del Documento	4
	3.1 <i>Generalità</i>	4
	3.2 <i>Tabelle riassuntive</i>	4
	3.2.1 <i>Regolamento GIC</i>	4
	3.2.2 <i>Epidemiologia</i>	4
	3.2.3 <i>Descrizione sintetica dell'iter diagnostico</i>	5
	3.2.4 <i>Descrizione sintetica dei trattamenti</i>	5
	3.2.5 <i>Follow up</i>	6
	3.3 <i>Diagramma di flusso</i>	7
	3.4 <i>Attività</i>	8
	3.4.1 <i>Diagnosi</i>	8
	3.4.2 <i>Terapia</i>	9
	3.4.3 <i>Percorso organizzativo</i>	11
	3.4.4 <i>Follow-up</i>	13
	3.5 <i>Responsabilità</i>	15
	3.6 <i>Bibliografia, Fonti e Riferimenti</i>	15
	3.7 <i>Aspetti etici</i>	16
4	Strumenti di Gestione del documento	17
	4.1 <i>Documenti correlati</i>	17
	4.2 <i>Monitoraggio</i>	17
	4.2.1 <i>Attività di controllo</i>	17
	4.2.2 <i>Indicatori</i>	17
	4.2.3 <i>Modalità di implementazione</i>	17
5	Allegati	18
	5.1 <i>Moduli 18</i>	
	5.2 <i>Schede</i>	18

	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E024	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 3 di 18

2. INFORMAZIONI RELATIVE AL DOCUMENTO

2.1 Periodo di validità e revisione

La revisione del presente documento è prevista entro tre anni dalla data di emissione. In caso di mutate esigenze dell'Azienda o nuove necessità organizzative oppure in presenza di nuove evidenze in letteratura può essere effettuata una revisione in tempi più brevi. Il coordinatore del Gruppo di Lavoro assicurerà la revisione del presente documento.

Revisioni

<i>Revisione</i>	<i>Emissione</i>	<i>Modifiche apportate</i>
0	23/11/2018	Trattandosi di documento di prima stesura non sono presenti modifiche

2.2 Obiettivi

Standardizzazione della diagnosi e della cura dei pazienti affetti da carcinoma del surrene

2.3 Ambito di applicazione

Tutte le Strutture della A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino coinvolte nel PDTA.

2.4 Terminologia e abbreviazioni

Acronimi

	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E024	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 4 di 18

3. CONTENUTI DEL DOCUMENTO

3.1 Generalità

Non applicato.


3.2 Tabelle riassuntive

3.2.1 Regolamento GIC

Coordinatore	<i>Dott.ssa Emanuela Arvat, S.C. Endocrinologia Oncologica U</i>
Segreteria	<i>Sede e contatti della segreteria che provvede alle prenotazioni dei pazienti</i>
Sede dell'incontro	<i>CAS – sala medici</i>
Periodicità dell'incontro e orario	<i>Ogni mese, mercoledì ore 16:00 - 18:00</i>
Modalità di refertazione	<i>cartella clinica (Trakcare)</i>
Descrizione sintetica del funzionamento	<i>Viene descritta la storia del paziente con presa visione degli esami biochimici, istologici biotipici e degli esami di stadiazione. Decisione collegiale sulla prescrizione di ulteriori esami e sul percorso terapeutico</i>
Descrizione del percorso assistenziale	<i>Le Infermiere presso il CAS effettuano al termine della prima visita CAS la presa in carico infermieristica. Saranno individuate le eventuali fragilità sociali, familiari (vedi modulo allegato "protezione famiglia") e psicologiche oltre alla compilazione del questionario G8 (vedi modulo allegato "G8"). Potranno essere programmati i consulti presso gli assistenti sociali, potrà essere attivato il progetto protezione famiglia e potranno essere richieste le visite psico-oncologiche. I Pazienti con G8 score inferiore a 14 saranno inviati a visita onco-geriatrica.</i>

3.2.2 Epidemiologia

Descrizione del bacino di utenza	Città di Torino e provincia
Numero di abitanti del bacino di utenza	ASL TO Città di Torino = 882.523
Distribuzione dei CAS nel bacino di utenza	AOU CdSS – CAS unificato presso il P.O. Molinette c/o ex Medicina d'Urgenza – piano terra – ingresso C.so Bramante 88/90
Distribuzione dei GIC nel bacino di utenza	AOU CDSS

	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E024	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 5 di 18

3.2.3 Descrizione sintetica dell'iter diagnostico

Condizione	Procedure	Modalità di prenotazione e sede	Tempi previsti di accesso
Sospetto di carcinoma surrenalico	Visita ambulatoriale/CAS	Medico di medicina Generale – DEMA e prenotazione telefonica presso il CAS ¹	5 gg
		Medico di Pronto Soccorso – invio diretto presso il CAS ¹	Immediato
		Medico Specialista – DEMA e prenotazione telefonica presso il CAS ¹	5 gg
	Esami ematochimici	Prenotazione dal CAS tramite TrakCare presso ²	7 gg
	TC o RMN con mdc	Prenotazione dal CAS tramite TrakCare presso ³	15 gg
	PET	Prenotazione dal CAS tramite TrakCare presso ⁴	15 gg

1 CAS Centralizzato – Padiglione Pensionanti piano terra

2 SC Laboratorio Analisi (Baldi e Riberi) – Palazzina Direzione Sanitaria piano terra


3 SC Radiologia 1 U–Palazzina Patologia Medica 2° piano

SC Radiologia 2 – Palazzina Pensionanti piano seminterrato

SC Radiologia 3 U– Padiglione DEA piano seminterrato

4 SC Medicina Nucleare U – Palazzina Ciocatto piano seminterrato

3.2.4 Descrizione sintetica dei trattamenti

Condizione	Procedure	Modalità di prenotazione e sede	Tempi previsti di accesso
Carcinoma del surrene accertato 	Chirurgia	Il GIC inserisce il pz in lista d'attesa per il ricovero ordinario tramite TrakCare - presso ¹	30gg
	Mitotane	Lo specialista prescrive il trattamento in sede ospedaliera ^{2 e 3}	15 gg
Recidiva e malattia in stadio avanzato	Chirurgia	Il GIC inserisce il pz in lista d'attesa per il ricovero ordinario tramite TrakCare - presso ¹	30 gg
	Terapia locoregionale (termoablazione con radiofrequenze, chemoembolizzazione, radioembolizzazione, radioterapia esterna)	Lo specialista prescrive il trattamento in sede ospedaliera presso ⁴	15 gg
	Chemioterapia sistemica	Lo specialista prescrive il trattamento in sede ospedaliera ²	15 gg


1 SC Chirurgia Generale 1 U – Palazzina Ciocatto piano terra

2 SC Endocrinologia Oncologica U (prof.ssa Arvat) – Palazzina Patologia Medica 3° piano




3 SC Endocrinologia Diabetologia e Metabolismo U DH (prof. Ghigo) – Palazzina Clinica Medica 3° piano

4 SC Radiologia 1 U - Palazzina Patologia Medica 2° piano

SC Radioterapia U ambulatorio – Palazzina Patologia Medica seminterrato

	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E024	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 6 di 18

3.2.5 Follow up

Procedura	Periodicità	Dove viene svolta
Stadio I-II (R0 e K67<10%)		
Visita di controllo	Ogni 3 mesi nei primi 2 anni	Presso ^{1 e 2}
Ematochimici	Ogni 6 mesi dal 3° al 5° anno	
TC, RM addome con mdc	Annuale dal sesto al decimo anno	Presso ³
Stadio I-II (R1-Rx o K67>10%) e Stadio III		
Visita di controllo	Ogni 3 mesi nei primi 3 anni Ogni 4 mesi il 4° e 5° anno Ogni 6 mesi dal 6° al 10° anno	Presso ^{1 e 2} Ematochimici presso centro prelievi Baldi e Riberi – Palazzina Direzione Sanitaria piano terra
Ematochimici	Ogni 3 mesi nei primi 3 anni Ogni 4 mesi il 3° e 5° anno Ogni 6 mesi dal 6° al 10° anno	
RM addome con mdc	Ogni 3 mesi nei primi 3 anni Ogni 4 mesi il 4° e 5° anno Ogni 6 mesi dal 6° al 10° anno	Presso ³
Pz in chemioterapia per malattia avanzata/progressione		
Visita di controllo	Valutazione all'inizio di ogni ciclo con rilevazione delle tossicità del ciclo precedente e con esecuzione esami standard di laboratorio	Presso ^{1 e 2} Ematochimici presso centro prelievi Baldi e Riberi – Palazzina Direzione Sanitaria piano terra
Ematochimici	All'inizio del trattamento e ogni 3 mesi	
TC	All'inizio del trattamento	Presso ³

1 SC Endocrinologia Diabetologia e Metabolismo U ambulatorio – Palazzina Clinica Medica 3° piano

2 SC Endocrinologia Oncologica U – Palazzina Patologia Medica 3° piano

3 SC Radiologia 1 – Palazzina Pensionanti piano seminterrato;

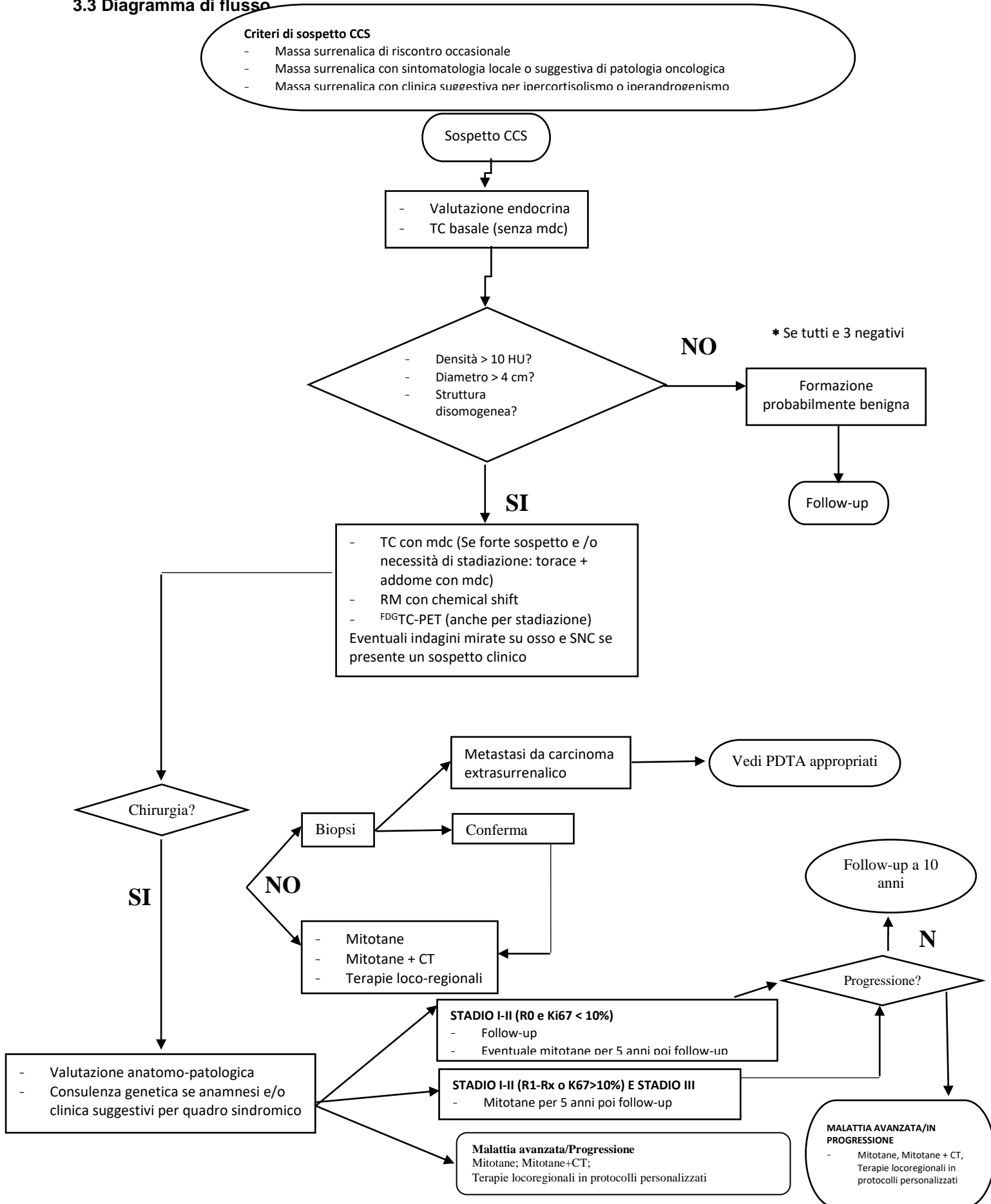
SC Radiologia 2 – Palazzina Patologia Medica 2° piano

SC Radiologia 3 – Padiglione DEA piano seminterrato

Altre procedure correlate al follow up

Consegna lettera informativa per il curante con le indicazioni sulle procedure indicate	SI
Consegna lettera informativa per il paziente all'inizio e/o al termine del follow up specialistico	SI
Consegna della programmazione del follow up	SI
Disponibilità alla valutazione urgente in caso di sospetto diagnostico e modalità di contatto diretto con il centro specialistico	SI

3.3 Diagramma di flusso



	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E024	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 8 di 18

3.4 Attività

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.

3.4.1 Diagnosi

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.

Valutazione endocrina

Nel sospetto di carcinoma surrenalico, la valutazione laboratoristica include la misurazione basale di **cortisolo urinario, ACTH, cortisolo, DHEAS, 17OHP, testosterone, androstenedione**.

Peraltro, **in tutti i pazienti con massa surrenalica** si raccomanda, come indagini di 1° livello, il **test di soppressione con desametasone 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.

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 nodulo 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)

	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E024	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 9 di 18

- **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 e i costi.

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.

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.

3.4.2 Terapia

Percorso di trattamento

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 GIC raccomanda che l'intervento chirurgico sia praticato nei centri di riferimento identificati dalla Rete Oncologica Piemontese, 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).


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:

1) natura corticosurrenalica della lesione, mediante pannello immunoistochimico 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)

2) 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:

	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E024	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 10 di 18

- 1) la valutazione dello score di Weiss, con la descrizione specifica di ciascun parametro e l'indicazione precisa dell'indice mitotico (v. allegato 1);
- 2) la valutazione del Ki-67 (con l'indicazione del numero percentuale) quale parametro fondamentale prognostico aggiuntivo e determinante di scelta terapeutica;
- 3) la valutazione dello stato dei margini;
- 4) lo stadio di malattia.

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).

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.

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 la SC Endocrinologia Oncologica AOU Città della Salute e della Scienza (TO).

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 attualmente controverso in questo tipo di patologia. Va ricordato come essa non modifichi la sopravvivenza globale, ma solo la sopravvivenza libera da recidiva. Vi sarebbe l'indicazione ad associarla alla terapia con mitotane, con potenziale, peraltro, incremento dei rischi di tossicità.

	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E024	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 11 di 18

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

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 degli operatori saranno essenziali per la decisione terapeutica fra le opzioni disponibili.

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

a) il **mitotane in monoterapia**, in pazienti con caratteristiche di malattia favorevoli (basso indice proliferativo, progressione di malattia limitata, malattia paucisintomatica);

b) **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 **con farmaci contenenti platino in associazione a mitotane**.

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.

3.4.3 Percorso organizzativo

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

	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E024	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 12 di 18

- 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 biptica 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

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

Pz 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

	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E024	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 14 di 18

Durante la terapia con Mitotane, prelievo per dosaggio di:
Emocromo, AST, ALT, GGT, Colesterolo, HDL, Trigliceridi, Testosterone (se maschio), LH, 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

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[^]

Cortisoloria, 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), LH, 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

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, LH, androstenedione, 17OHP, TSH, fT4), 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.

	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E024	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 15 di 18

3.5 Responsabilità

Il CAS assicura la presa in carico del paziente oncologico e la pianificazione degli esami di conferma diagnostica e di staging in ogni stadio di malattia. Effettuata la sintesi di questo percorso invia la paziente con la documentazione completa al GIC.

Il GIC definisce la terapia da effettuare in seguito a discussione collegiale, in accordo con il PDTA definito ed il performance status del paziente.

La responsabilità dell'attuazione della attività descritte è attribuita a tutte le figure professionali componenti il GIC ad ognuna secondo le proprie competenze professionali specifiche.


Matrice delle responsabilità

Attività Attori	Responsabile amministrativo CAS	Responsabile infermieristico CAS	Responsabile medico CAS	Referenti medici GIC	Referenti infermieristici GIC
Prenotazioni CAS	R				
visita CAS		C	R	C	
Presa in carico infermieristica CAS		R	C	C	C
Conferma diagnostica		c	R	R	c
stadiazione		C	R	R	c
Visita GIC		c	C	R	C
Convocazione pazienti valutati al GIC per presa in carico				C	R

R = Responsabile **C** = Collabora

3.6 Bibliografia, Fonti e Riferimenti


- 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.

	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E024	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 16 di 18

- 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.

3.7 Aspetti etici

Il presente documento permette di definire un approccio integrato e multidisciplinare al trattamento dei pazienti affetti da carcinoma che tenga comunque conto sia delle diverse situazioni cliniche che delle aspettative del paziente in termini di guarigione ma sempre con attenzione alla qualità di vita.

	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E024	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 17 di 18

In caso di protocolli sperimentali ogni procedura sarà sottoposta al comitato etico interaziendale al fine di garantire la miglior pratica clinica con le migliori garanzie di sicurezza sia in termini di efficienza che di efficacia.

4 STRUMENTI DI GESTIONE DEL DOCUMENTO

4.1 Documenti correlati

Non applicato.

4.2 Monitoraggio

4.2.1 Attività di controllo

Periodicamente saranno valutati indicatori indiretti della applicazione del presente PDTA al fine di valutare la corretta attuazione delle attività indicate e le eventuali criticità presenti nel presente percorso diagnostico-terapeutico.


4.2.2 Indicatori

<i>indicatore</i>		<i>N/D</i>	<i>fonte dati</i>	<i>responsabile</i>	<i>Standard</i>
Percentuale di pazienti affetti da ca surrene presi in carico al CAS	N	Numero di pazienti presi in carico al CAS	Database	Coordinatore GIC	=100%
	D	Numero di accessi ambulatoriali per ca surrene	Database	Coordinatore GIC	
Percentuale di pazienti affetti da ca surrene discussi in riunione GIC	N	Numero di accessi al GIC	Database	Coordinatore GIC	>90%
	D	Numero di pazienti affetti da ca surrene presi in carico al CAS	Database	Coordinatore GIC	

4.2.3 Modalità di implementazione

Sarà cura di tutti i partecipanti al gruppo di lavoro che ha provveduto alla stesura del presente documento diffonderlo all'interno delle strutture sanitarie aziendali di appartenenza.

Il presente PDTA sarà inviato a tutti i membri del GIC sopra elencati e sarà pubblicato sul portale Aziendale e della Rete Oncologica regionale.

	TUMORI DEL SURRENE	PDTA.A909.E024	Rev. 0
	PDTA	23/11/2018	Pagina 18 di 18

5 ALLEGATI

5.1 Moduli

Non applicato.

5.2 Schede

Scheda 1. WEISS score

Scheda 2. Stadiazione TNM CCS ENSAT

Scheda 3. MITOTANE