

Il carcinoma corticosurrenalico (ACC) è una neoplasia rara caratterizzata da una prognosi infuusta con una sopravvivenza media a 5 anni del 20%. Sebbene la maggior parte dei pazienti abbia una malattia resecabile alla presentazione fino al 75-85% presenta una recidiva di malattia dopo chirurgia radicale (R0). Questo elevato tasso di recidiva ha spinto a considerare l'uso della terapia adiuvante con mitotane.

Il farmaco è approvato in Italia per il trattamento della malattia metastatica o secernente cortisolo. Ancora invece non c'è un accordo unanime sull'utilità del mitotane come trattamento adiuvante in seguito a chirurgia R0.

La ragione principale di queste discrepanze è legata alla rarità della patologia con conseguente difficoltà a raccogliere serie adeguate di pazienti per una valutazione affidabile dell'efficacia del trattamento. Inoltre, si deve considerare che l'ACC è una malattia eterogenea della quale gli strumenti a nostra disposizione (stadio, Weiss, Ki67%) non riescono a spiegare la complessità.

La migliore evidenza a favore dell'efficacia del mitotane adiuvante deriva da uno studio retrospettivo multicentrico controllato, non randomizzato, su 177 pazienti sottoposti a chirurgia R0 in 8 centri Italiani e 47 Tedeschi. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: in un gruppo 47 pazienti italiani trattati con mitotane e nell'altro (gruppo di controllo) 55 pazienti italiani e 75 tedeschi ai quali non è stata somministrata terapia adiuvante. Questo studio ha dimostrato una maggior sopravvivenza libera da recidiva (RFS) nei pazienti tratti con mitotane dopo resezione R0. Punti di forza dello studio rispetto alla letteratura precedente sono stati la numerosità del campione e il fatto che il mitotane fosse raccomandato sulla base della pratica clinica del centro indipendentemente dalle caratteristiche dei tumori e/o dei pazienti. In quasi tutti gli studi precedenti mancava un gruppo di controllo costituito da pazienti non trattati con caratteristiche di base comparabili e solo in pochi di essi sono stati inclusi più di 20 pazienti. In una lettera di risposta a questo studio, Bertherat et al. hanno mostrato solo una tendenza verso un effetto favorevole del mitotane adiuvante nei pazienti con tumori secernenti. Poiché il mitotane è stato somministrato solo alla metà dei pazienti (86 su 166 pazienti), è probabile che i pazienti trattati siano stati selezionati per fattori prognostici sfavorevoli e la selezione potrebbe aver contribuito alla limitata efficacia del mitotane adiuvante. Nel 2017 Berruti et al. hanno riconsiderato i pazienti inclusi nello studio di Terzolo et al. del 2007 e, con un follow up più lungo, hanno confermato un minor rischio di recidiva nel gruppo trattato con mitotane.

Più recentemente, il trattamento con mitotane adiuvante è stato oggetto di diversi studi che hanno fornito ulteriori prove della sua efficacia anche se sempre in modo retrospettivo. Uno studio del M.D. Anderson Cancer Center ha concluso che il mitotane adiuvante non aggiunge beneficio ai risultati dell'intervento chirurgico in termini di sopravvivenza globale (OS). Tuttavia, i pazienti trattati con mitotane adiuvante hanno mostrato una RFS significativamente migliore anche quando operati al di fuori di centri di riferimento. Lo studio dimostra ancora una volta l'importanza della radicalità della chirurgia sul tumore primario. L'analisi del registro tedesco ha dimostrato una miglior sopravvivenza nei pazienti affetti da ACC stadio II trattati in un centro di riferimento rispetto a pazienti che sono stati riferiti al centro solo dopo recidiva. Il trattamento con mitotane adiuvante ha contribuito ad una maggior RFS e OS a 5 anni dei pazienti trattati in centri di riferimento.

Nel 2014 Else T et al. hanno riportato i dati relativi a pazienti ACC valutati presso l'Università del Michigan dal 1979 al 2013; il trattamento con mitotane è stato associato a una RFS significativamente più lunga all'analisi univariata e multivariata, sebbene non sia stato osservato alcun effetto sulla OS. Ciò può essere dovuto alla durata del follow-up relativamente breve. Pertanto, i risultati di questo studio aggiungono ulteriori prove a favore dell'uso del mitotane in adiuvante.

Nei pazienti ad alto rischio di recidiva, c'è un consenso generale sul fatto che sia necessaria una terapia adiuvante.

Anche nelle recenti linee guida è riportata l'indicazione al trattamento in pazienti ad alto rischio ma allo stesso tempo gli autori non esprimono dissenso verso l'utilizzo del mitotane nei pazienti a basso rischio.

Nei pazienti a minor rischio di recidiva il possibile beneficio del mitotane deve essere bilanciato con i possibili effetti collaterali, anche se reversibili. La tossicità del mitotane può rappresentare un deterrente per il suo utilizzo. Gli effetti indesiderati più comuni sono gastrointestinali, neurologici e endocrini. Le manifestazioni gastrointestinali di solito si verificano all'inizio del trattamento e poi tendono a diminuire senza che sia necessaria la sospensione del farmaco nella maggior parte dei pazienti. Si tratta principalmente di nausea e diarrea che possono avere un impatto importante sulla qualità della vita del paziente. La tossicità neurologica può essere invalidante e di solito è associata a livelli circolanti molto elevati (> 20 mg/L). La possibilità di determinare la concentrazione ematica del farmaco permette di evitare tale importante effetto collaterale.

Gli effetti sul sistema endocrino sono rappresentati in primo luogo dalla comparsa di insufficienza surrenalica per l'effetto inibitorio del mitotane sulla steroidogenesi.

Solo una minoranza dei pazienti necessita di terapia sostitutiva con mineralcorticoidi. Possono poi comparire ipogonadismo nel sesso maschile ed ipotiroidismo centrale, che di solito viene trattato con L-tiroxina.

Stanno per essere pubblicati i dati dello studio ADIUVO che ha dimostrato che in pazienti a basso rischio l'utilizzo del mitotane in adiuvante non migliora la RFS e pertanto tale terapia trova oggi indicazione nei pazienti ad alto rischio.