

Il ruolo della chirurgia nel trattamento del carcinoma del corticosurrene



Ann. Ital. Chir., LXXIII, 6, 2002

**G. Conzo, M. Grillo, M. Campione,
A. Amore, M. Di Marzo, L. Santini**

Seconda Università degli Studi di Napoli
Facoltà di Medicina e Chirurgia
VII Chirurgia Generale
Direttore: Prof. Luigi Santini

Introduzione

Le neoplasie della surrenale mostrano una bassa incidenza (0,2 casi per 100.000 abitanti/anno) e di esse il 90% è costituito da forme "funzionanti", solo il 10% da carcinomi.

Negli USA l'incidenza è stimata tra 0,5 e 2 casi per milione l'anno mentre in Italia sono responsabili di una mortalità legata al cancro pari allo 0,2 (1).

Si tratta però del tumore endocrino più aggressivo dopo il cancro anaplastico della tiroide ed ancor oggi la sopravvivenza a 5 anni dopo trattamento chirurgico raramente supera il 30% dei casi (2, 3).

Data l'estrema rarità dei carcinomi, allo stato, l'acquisizione dei dati clinico-strumentali e della storia naturale della patologia risulta difficoltosa e ciò è alla base dell'estrema eterogeneità dei risultati, riportati in seguito a differenti protocolli terapeutici.

Gli autori descrivono un caso di carcinoma surrenalico di notevoli dimensioni, occorso alla loro osservazione, discutendo le problematiche diagnostico-terapeutiche ed elaborando un review della letteratura.

Caso clinico

Nel Novembre 1998 è stata osservata la paziente A.M. di anni 52, affetta da epatopatia cronica HCV positiva,

Abstract

ROLE OF SURGERY IN THE TREATMENT OF ADRENO CORTICAL CARCINOMA

The authors evaluate the role of surgery in the treatment of primary adrenocortical cancer. They describe a case-report of a "giant" surrenalic cancer in a young woman affected by chronic hepatitis B related, submitted to "en bloc" surgical resection, locoregional lymphectomy and omolateral nephropexy. The adjuvant post-operative therapy consisted in six cycles of chemotherapy with Mitotane (opDDD) at conventional dose.

Postoperative course was unevenful and the patient was discharged after four days. Postoperative adjuvant therapy was well tolerated and after one year the patient is disease free. In Italy adrenocortical cancer represents about the 10% of adrenal neoplasms and causes a mortality - cancer related - about of 0.1% among all cancers. The incidence of relapse is about 25% after "en bloc" resection with 5 years survival of 54% in stage I-II, 21.4% in stage III, 6.5% in stage IV, respectively.

The age <40 years a functional activity of the mass, stage and resectability of neoplasm represent the most important prognostic factors.

The use of mitotane in the postoperative adjuvant therapy is still controversery with variable results.

Surgery represents the treatment of choice in case of primary adrenocortical cancer and is well indicated also for patients with advanced stage and recurrent loco-regional disease.

Key words: Adreno cortical carcinoma, suprarenal gland carcinoma.

che accusava da due anni dolentia in regione epigastrica che si irradiava posteriormente, erroneamente considerata secondaria a patologia nefroureterale.

In seguito ad Ecografia e TC addome veniva rilevata la presenza di neoplasia del surrene di sinistra di circa 20 cm di diametro, che appariva infiltrare il rene, il muscolo psoas, anteriorizzando la coda pancreatica e lo stomaco (Fig. 1).

Tale massa fu stadiata in accordo alla classificazione di Mc Farlane come uno Stage II-III (4). Negativo risultava lo studio bioumorale funzionale del surrene così come i marcatori tumorali.

La paziente veniva pertanto sottoposta a laparotomia

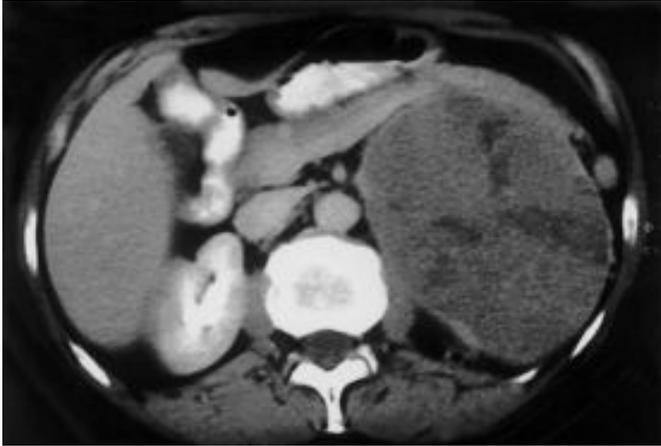


Fig. 1

mediana xifo-ombelicale prolungata nel fianco sinistro, asportazione in blocco della massa surrenalica grazie ad un piano di clivaggio rispetto a rene e coda pancreatica, con linfectomia aortica ed a netropessia, situato in fossa iliaca sinistra. L'esame estemporaneo evidenziava una neoplasia epiteliale con aspetti oncotici".

Il post-operatorio è risultato privo di complicanze e quindi la paziente fu dimessa in IV giornata.

L'esame istologico evidenziava una massa capsulata di cm 18x13x10, del peso di 900 g.

Al taglio la lesione mostrava un aspetto lobulato, colore giallastro con aree di necrosi ed emorragia che deponevano per un carcinoma del corticosurrene. La paziente dopo l'intervento chirurgico è stata sottoposta a 6 cicli di terapia con Mitotane alla dose di 2,5 mg/die, registrando come effetti collaterali nausea e vomito trattati con terapia medica. La paziente allo stato è in follow-up e libera da malattia.

Discussione

Rappaport nel 1952 ha effettuato la prima revisione della letteratura circa il carcinoma surrenale, ma l'esiguo numero di casi riscontrati non permise una pur minima conclusione sui dati (5).

Il Carcinoma corticosurrenalico sporadico si presenta con due picchi di massima incidenza: in età pediatrica e tra i 40 e 50 anni (6). Le forme funzionanti sono più spesso localizzate a destra con un rapporto di 3:2 rispetto all'altro lato, sono bilaterali nel 5-10% dei casi nell'adulto e nel 15-20% nel bambino.

L'età media al momento della diagnosi varia secondo lo stato funzionale della neoplasia ed in particolare essa è di 24 anni nel caso dei tumori funzionanti e sale a 47 anni nelle neoplasie non funzionanti, (7).

Il crescente interesse verso questa patologia risiede nella possibilità, di trasmissione genetica.

L'adenocarcinoma surrenalico fa parte di una costellazio-

ne di neoplasie (sarcomi, neoplasie mammarie e polmonari) a trasmissione familiare descritte da Li, (8).

Koufos ha descritto un oncogene recessivo, con azione pleiotropica, localizzato sul cromosoma 11p, predisponente ai tumori del corticosurrene, all'epatoblastoma ed al rhabdomyosarcoma, (9).

Indagini immunocitochimiche hanno evidenziato come i carcinomi del corticosurrene contengano prevalentemente cheratine del tipo 8 e 18 (tipiche degli non stratificati) ed inoltre sono state osservate analogie con i feocromocitomi, come la presenza di vimetina, sinaptosina (marker neuroendocrino), enolasi neuronospecifica e neurofilamenti; sono evidenti anche recettori per il fattore di crescita epidermico (EGF).

Tutti questi reperti sembrano indicare che i carcinomi del corticosurrene presentano segni di differenziazione neuroendocrina e quindi potrebbero essere assimilati alle neoplasie della midollare (9).

Da un punto di vista anatomopatologico i carcinomi corticosurrenalici non secernenti hanno generalmente dimensioni voluminose come di degenerazione cistica, emorragia e necrosi, mentre le neoplasie secernenti sono di dimensioni nettamente inferiori.

La diagnostica anatomopatologica risulta complessa, in particolare modo per i tumori, che oscillano tra i 50 ed i 100 g di peso, ed infatti la diagnosi differenziale tra un carcinoma ben differenziato ed un adenoma è spesso impossibile.

Dal momento che la diagnosi di malignità di una massa surrenalica non è agevole, Page et al. (10) hanno riassunto i criteri diagnostici di malignità in base a criteri clinici ed anatomopatologici.

Un fattore prognostico di rilievo è il numero di mitosi: infatti è dimostrato che l'aspettativa di vita nei pazienti con un numero superiore a 5 per 50 "high power fields"

Tab. I – CRITERI DIAGNOSTICI DI MALIGNITÀ

| | <i>Criteri clinici</i> | <i>Criteri anatomopatologici</i> |
|----------------------------|--|--|
| <i>Certezza</i> | Perdita di peso Femminilizzazione Metastasi linf. o a distanza | Tumore >100g, necrosi, bande fibrose, invasione vascolare e mitosi |
| <i>Probabilità elevata</i> | Virilismo Cushing/virilismo Assenza di produzione ormonale | Pleiomorfismo nucleare |
| <i>Incertezza</i> | 17-chetosteroidi urinari | Invasione capsulare |
| <i>Imprecisione</i> | Iperincretazione cortisolo Iperincretazione aldosterone | Neoplasia a cell. giganti, alterato rapporto cell. chiare/compatte |

Da Page et al. 1998

Tab. II – CLASSIFICAZIONE SEC.MAC FARLANE-SULLIVAN

| | |
|-----------|---|
| Stage I | Tumore di diametro < di 5 cm |
| Stage II | Tumore di diametro > di 5 cm |
| Stage III | Tumore che infiltra localmente o con positività linf. |
| Stage IV | Tumore che presenta metastasi a distanza |

di circa 14 mesi; viceversa i pazienti affetti da neoplasie con un numero inferiore a 5 mostravano una sopravvivenza media di 58 mesi (10).

Da un punto di vista clinico Hajar (11) ha messo in evidenza come sia presente una sintomatologia alquanto aspecifica (dolore, febbre, astenia, calo ponderale, segni da compressione della vena cava, varicocele, ematuria, epatomegalia), non in grado di indirizzare una diagnosi di natura.

La febbre per Shons (12) è una caratteristica costante della malattia.

La "fatigue sindrome" e così tutta da debolezza, malessere, perdita di peso ed anoressia, in genere presente prima della comparsa dei segni o sintomi specifici caratteristici del tumore.

La diagnostica strumentale si basa essenzialmente sulla TC con mdc (13). L'ecografia si dimostra in mani esperte un'eccellente metodica che permette di delineare il tumore surrenalico, i suoi rapporti con la vena cava inferiore, l'aorta e gli organi vicini.

Le neoplasie appaiono come masse solide o cistiche di forma arrotondata, che spesso, indipendentemente dalla loro dimensione, appaiono ben definite, demarcate dagli organi circostanti e provviste di una pseudocapsula a contorni lobulati. Le lesioni di piccole dimensioni (2-3 cm di diametro) mostrano una struttura ecograficamente omogenea al contrario di quelle di maggiori dimensioni.

Alla TC il carcinoma del corticosurrene appare come una massa disomogenea per la presenza di grandi aree di emorragia, necrosi e calcificazione e dopo somministrazione di mezzo di contrasto si evidenzia quindi "enhancement" più accentuato nella porzione periferica della neoplasia (pseudocapsula). La RMN (14) permette una migliore definizione rispetto ai tessuti circostanti ed una visione multiplanare della ghiandola, ma l'alto costo della metodica, il lungo "scan time" e la mancanza di standardizzazione ne limitano ancora l'impiego non offrendo particolari vantaggi rispetto alla TC.

L'esame citologico su agoaspirato (15) trova un'indicazione nella diagnosi di lesioni metastatiche del surrene, mentre è poco attendibile in presenza di neoplasie primitive e secondo alcuni autori è da proscrivere per la possibilità di complicanze (emorragie e pneumotorace).

La pianificazione terapeutica si fonda sull'asportazione "en-bloc" della massa tumorale, allargata in caso di coinvolgimento renale, epatico, diaframmatico o pancreatico. Le curve attuariali di sopravvivenza a 5 anni hanno dimostrato una sopravvivenza del 54% in stage I e II rispetto ai 21,4% in stage III e 6,5% in stage IV dopo chirurgia

od intervento curativo, mentre la sopravvivenza media dopo resezioni palliative è pari a 15,9 mesi; 5,5 mesi per i pazienti non sottoposti ad alcun trattamento (16).

L'analisi dei dati ha dimostrato come una migliore prognosi sia dipendente da alcuni fattori quali: età (migliore prognosi nei pazienti con meno di 35-40 anni), attività funzionale del tumore (tumori secernenti androgeni e precursori), stadio e resecabilità del tumore.

In caso di metastasi a distanza, l'assenza di terapie adiuvanti, di valore statisticamente significativo, comportano ove possibile una resezione chirurgica (17).

Tuttavia i dati relativi ai risultati sulla sopravvivenza a distanza ed intervallo libero da malattia in tali casi sono risultati sfavorevoli e notevolmente eterogenei data l'esiguità delle casistiche presenti in letteratura.

Per quanto attiene alla chemioterapia (18) in linea generale non esistono protocolli caratterizzati da una significatività statistica per la rarità ed esiguità dei casi.

Pur tuttavia l'impiego di op'-DDD (mitotane) (19), somministrato alla dose di 2-3 g/die per os per 2-3 mesi, associato a cortisone acetato e 9-fluorocortisolo, determina una regressione clinica obiettiva in circa il 25% dei pazienti. Tale farmaco sembra risultare più efficace nelle donne, nei bambini con età inferiore a 7 anni e nei pazienti con tumore < di 200 g.

L'utilizzo di questo farmaco dopo surrenectomia si associa ad una sopravvivenza globale che è in genere di 12-16 mesi ed è in relazione al quadro istopatologico (per il tumore anaplastico 5 mesi per il differenziato 40 mesi). L'incidenza della recidiva locale o a distanza è stata osservata nel 23% dei casi dopo chirurgia ad intento radicale (Ro) con intervallo medio libero da malattia di 16,5 mesi, (20).

In presenza di tumori localmente invasivi ed in alcuni casi anche di metastasi epatiche o polmonari è sempre indicato eseguire una surrenectomia allargata. Anche le recidive tumorali richiedono un trattamento molto aggressivo, in quanto anche la semplice riduzione della massa può talvolta consentire una più lunga sopravvivenza determinando una migliore responsività ai protocolli chemioterapici.

Riassunto

Gli autori descrivono un caso clinico caratterizzato da un carcinoma surrenalico di circa 20 cm di diametro max in stadio II trattato con exeresi radicale.

La paziente è stata sottoposta a sei cicli di chemioterapia adiuvante con Mitotane ed allo stato attuale è libera da malattia a distanza di due anni.

Gli autori elaborano un review della letteratura dopo un'accurata analisi dei dati.

I carcinomi del corticosurrene sono neoplasie di raro riscontro ed un trattamento chirurgico ad intento radicale consente ancora oggi i migliori risultati in termini di sopravvivenza a distanza. Peraltro, molto spesso, la

neoplasia viene diagnosticata in fase avanzata permettendo solo un intervento palliativo di citoreduzione. La terapia adiuvante non può dirsi standardizzata, ma il farmaco di più largo impiego è il Mitotane.

Fattori prognostici determinanti vengono ritenuti l'età, lo stadio, l'attività funzionale e la reseccabilità del tumore. Le curve attuariali di sopravvivenza a 5 anni hanno dimostrato una sopravvivenza pari al 54% in stage I e II rispetto ai 21,4 % in stage III e 6,5% in stage IV dopo chirurgia ad intento curativo, mentre la sopravvivenza media dopo resezioni palliative è pari a 15,9 mesi. Allo stato la chirurgia rappresenta il trattamento di elezione anche nei casi di ripresa di malattia loco-regionale.

Parole chiave: Ca surrenalico, surrenectomia.

Bibliografia

- 1) Lewinsky B.S., Grigor K.M., Symington T.: *The clinical and pathological features of "non hormonal" adrenocortical tumors. Report of twenty new cases and review of literature.* Cancer, 33:778, 1974.
- 2) Henley D.J., Van Heerden J.A., Grant C.S.: *Adrenocortical carcinoma: a continuing challenge.* Surg, 94:926, 1983.
- 3) Pommier F.R., Brennam M.F.: *An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma.* Sur, 112:963, 1992.
- 4) Mc Farlane D.A.: *Cancer of adrenal cortex: the natural history, prognosis and treatment in a study of fifty five cases.* Surg Engl, 23:1-55, 1958.
- 5) Rapaport E., Goldberg M.B., Gordon G.S., Hinmion J.: *Mortality in surgically treated adrenocortical tumours. Review of cases reported for 20 years period 1939-49 inclusive.* Postgrad Med, 325-53, 1952.
- 6) Wooten M.D., King D.K.: *Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and review of the literature.* Cancer, 72:3145-55, 1993.
- 7) Sapienza P., Tedesco C.: *Carcinomi del corticosurrene.* Ann Ital Chir, LXVI, 1995.
- 8) Li F.P., Fraumeni J.F.: *Prospective study of a family cancer syndrome.* JAMA, 247:2692-4, 1982.
- 9) Koufos O.A., Hansen M.F., Lampkin B.C.: *Loss of alleles at loci on human chromosome 11 during genesis of Wilm's tumour.* Nature, 309:170-2, 1984.
- 10) Page D.L., De Lellis R.A., Hough A.J.: *Tumors of the adrenal cortical.* Atlas of tumor Pathology. Washington DC, Afip, 1986.
- 11) Haijar R.A., Hickey R.C., Samaan N.A.: *Adrenal cortical carcinoma. A study of 32 patients.* Cancer, 32:549-54, 1975.
- 12) Shons A.R., Gamble W.G.: *Non functioning carcinoma of the adrenal cortex.* Surg Gynecol Obstet, 138:705-8, 1974.
- 13) Kolansko F., Kolbenstvedt A., Brekke I.B.: *CT and angiography in adrenocortical carcinoma.* Acta Radiol, 33:45-9, 1992.
- 14) Doppman J.L., Reinig J.W., Dwyer A.J.: *Differentiation of adrenal masses by magnetic resonance imaging.* Surg, 102:1018-25, 1987.
- 15) Katz R.L., Shirkhoda A.: *Diagnostic approach to incidental adrenal nodules in the cancer patient. Results of a clinical, radiologic and fine needle aspiration study.* Cancer, 55:1995-7000, 1985.
- 16) Crucitti F., Bellantone R., Ferrante A., Boscherini M.: *The Italian Registry for adrenal cortical carcinoma: analysis of a multiinstitutional: series of 129 patients.* Surg, 119, 2:161-70, 1996.
- 17) Proye C., Jatari Maujili M.: *Experience gained from operation of 103 adrenal incidentalomas.* Langenbocks Arch Surg, 383:330, 1998.
- 18) Kasperlik Zaluscka A.A., Migdalska B., Makowska A.: *Impact of adjuvant mitotane on the clinical course of patients with adrenocortical cancer.* Cancer, 73:533-4, 1994.
- 19) Vassilopoulou Sellin R., Guinee V.F., Klein M.J.: *Impact of adjuvant mitotane on the clinical course of patients with adrenocortical cancer.* Cancer, 71:3119-23, 1993.
- 20) Chapuis Y., Icard O., Lourel A.: *Survival rates and prognosis factors in adrenoectical carcinoma.* World J Surg, 16:753-8, 1992.

Autore corrispondente:

Dott. Maurizio GRILLO

Parco Cerasole, Pal. Iris

81100 CATANIA

Tel.: 0823-342034 - 0338-4833553

E-mail: maugri@tin.it