



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Presidente: Prof.ssa Cristina Marmorale

**CARCINOMA SURRENALICO: DIAGNOSI E
PROGNOSI IN UNA NOSTRA CASISTICA**

Relatore: Chiar.mo
Dr. Augusto Taccaliti

Tesi di Laurea di:
Beatrice Siroli

A.A. 2019-2020

Ai miei genitori

INDICE

INTRODUZIONE.....	1
--------------------------	----------

1. ANATOMIA DEL SURRENE

1.1 Anatomia Macroscopica.....	3
1.2 Anatomia Microscopica.....	4
1.3 Vascolarizzazione e Innervazione.....	7

2. NEOPLASIE DEL SURRENE

2.1 EPIDEMIOLOGIA.....	8
2.2 CLASSIFICAZIONE.....	9
2.2.1 Incidentaloma.....	10
2.2.2 Adenoma surrenalico.....	11
2.2.3 Carcinoma Surrenalico.....	13
2.2.4 Metastasi surrenaliche.....	14
2.2.5 Feocromocitoma.....	16

3. CARCINOMA SURRENALICO

3.1	EPIDEMIOLOGIA.....	17
3.2	EZIOPATOLOGIA.....	18
3.3	CLINICA.....	21
3.4	DIAGNOSI.....	24
3.5	STADIAZIONE.....	30
3.6	ANATOMIA PATOLOGICA	32
3.7	FATTORI PROGNOSTICI.....	34
3.8	TERAPIA.....	36
3.8.1	Terapia chirurgica.....	37
3.8.2	Chemioterapia.....	39
3.8.3	Radioterapia.....	41
3.8.4	Terapia ormonale.....	42

4. SCOPO DELLO STUDIO

5. STUDIO SPERIMENTALE

5.1. MATERIALI E METODI.....	45
5.2. RISULTATI.....	47
5.3. DISCUSSIONE.....	65

<i>Bibliografia.....</i>	<i>71</i>
--------------------------	-----------

INTRODUZIONE

La presente tesi descrive il carcinoma corticosurrenalico analizzando ogni sfaccettatura di questa patologia e prestando particolare attenzione al percorso diagnostico e alla prognosi dei pazienti.

Il carcinoma corticosurrenalico (ACC) è un tumore che origina a livello della zona corticale delle ghiandole surrenali, noto per essere una patologia estremamente rara nella popolazione.

L'ACC può essere distinto in due forme: secernente e non secernente; in base a questa modalità di presentazione i pazienti possono ricevere una diagnosi più o meno tempestiva. Infatti, i carcinomi corticosurrenali secernenti sono caratterizzati dalla comparsa di un'iperproduzione ormonale, di cui l'ipercortisolismo è la forma riscontrata più frequentemente, che può indurre il paziente a presentarsi all'attenzione di un medico alla comparsa dei primi sintomi. In altri casi la secrezione può riguardare la parte androgenica per cui i pazienti di sesso femminile possono presentare oltre alla oligo-amenorrea anche irsutismo, alopecia ed acne. D'altra parte le forme non secernenti di ACC hanno una difficoltà diagnostica per sintomi aspecifici come dolori lombari o senso di tensione addominale. In questi casi gli accertamenti vengono effettuati tardivamente quando la malattia si è propagata localmente. Una volta effettuato un esame radiologico è opportuno eseguire una diagnosi differenziale con tutte le patologie, benigne e maligne, che potrebbero interessare i surreni.

Alle difficoltà diagnostiche iniziali consegue una prognosi spesso infausta per questi pazienti: il tasso di mortalità viene considerato in base allo stadio di presentazione della malattia che spesso risulta essere avanzato (III-IV stadio). Pertanto i pazienti necessitano di essere sottoposti ad un intervento chirurgico di surrenectomia il cui fine è quello di asportare, nel modo più radicale possibile, tutta la neoplasia. Tuttavia, anche in quei pazienti in cui l'operazione risulti radicale, la possibilità di recidiva locoregionale o a distanza è elevata. Pertanto in questi casi si somministra mitotano e se presenti segni di infiltrazione di malattia o metastasi dei linfonodi locoregionali, si associa la chemioterapia.

Le metastasi metacrone possono comparire a livello di vari organi, ma i più frequentemente colpiti sono il fegato, i polmoni ed il peritoneo e la comparsa di metastasi riduce drammaticamente la sopravvivenza dei pazienti a distanza di cinque anni dalla diagnosi.

ANATOMIA

1.1 ANATOMIA MACROSCOPICA

Le ghiandole surrenali sono organi endocrini pari a forma di piramide a base triangolare, le cui dimensioni sono di cinque centimetri in altezza, tre in larghezza e circa un centimetro in direzione anteroposteriore. Tali ghiandole si trovano situate nella cavità addominale in sede retroperitoneale e sono posizionate lateralmente ai corpi delle prime vertebre lombari e superiormente ai reni. I surreni sono contenuti all'interno della loggia renale, vengono avvolti dal tessuto fibroadiposo della capsula del Gerota e si connettono, tramite addensamenti connettivali, alle pareti della loggia ed al diaframma ⁽¹⁾.

I surreni non risultano essere perfettamente simmetrici e differiscono sia per morfologia che per drenaggio venoso: in particolare, il surrene destro è in rapporto anteriormente con la fascia prerenale e con la fascia viscerale del fegato su cui lascia un'impronta; posteriormente poggia, tramite il foglietto retro-renale, sul pilastro laterale destro del diaframma mentre, medialmente, è in contatto con la vena cava inferiore e con i rami nervosi del plesso celiaco ⁽¹⁾. La ghiandola surrenale di sinistra, invece, è in rapporto anteriormente con la borsa omentale e, tramite questa, con la faccia posteriore dello stomaco; posteriormente prende rapporto con il pilastro laterale sinistro del diaframma e medialmente con l'aorta addominale e con i rami nervosi del plesso celiaco⁽¹⁾. A destra il surrene è orientato più verticalmente e ha forma piramidale, a sinistra è leggermente più caudale in quanto risulta più scivolato lungo il margine mediale del rene in modo da assumere un aspetto semiluna.

1.2 ANATOMIA MICROSCOPICA

È possibile suddividere il surrene in due porzioni: la parte corticale, più esterna, e la parte midollare, interna. Queste regioni differiscono per sviluppo, struttura e funzione.

Embriologicamente la corticale e la midollare possono essere considerate a tutti gli effetti due organi distinti poiché la corticale origina dal mesoderma e la midollare dal neuroectoderma delle creste neurali. L'abbozzo della corticale compare attorno alla fine del primo mese di gestazione originando da un ispessimento dell'epitelio del celoma interposto tra la cresta genitale e la radice del mesentero; il tessuto che si forma aumenta di volume prendendo il nome di "corticale fetale". Attorno al terzo mese si sviluppa la "corticale permanente" che rimane poco sviluppata per tutto il periodo fetale. Dopo la nascita la corticale fetale va gradualmente in involuzione e viene sostituita da quella permanente che completerà la propria istogenesi con differenziazione delle tre zone fra i diciotto e i ventiquattro mesi postnatali.

La midollare si forma attorno al quarantacinquesimo giorno per migrazione di un contingente di cellule delle creste neurali, le stesse che danno origine ai gangli simpatici, verso la bozza della corticale ⁽¹⁾.

Strutturalmente la porzione corticale rappresenta circa 80% del parenchima surrenale: è composta da cordoni di cellule la cui disposizione dà luogo a tre distinte zone ciascuna possedente specifiche caratteristiche ultrastrutturali, istomorfologiche e secretive ⁽²⁾. A partire dagli strati più superficiali verso i più profondi, si riscontrano:

- La zona glomerulare, la regione più superficiale, collocata in prossimità della capsula surrenale, composta da cellule che si organizzano formando strutture simili a gomitoli;

- La zona fascicolata, situata in posizione intermedia, contenente cellule di maggiori dimensioni che si dispongono a palizzata in cordoni a direzione radiale;
- La zona reticolare, più profonda, composta da cellule disposte a formare un reticolo nella parte più prossimale alla midollare ⁽²⁾.

Tali regioni possono essere classificate anche sulla base delle differenti secrezioni ormonali:

- La zona glomerulare è adibita alla produzione di ormoni mineralcorticoidi, di cui il principale esponente è l'aldosterone. La funzione principale di questi ormoni consiste nel mantenere costante la concentrazione di elettroliti del sangue regolando la volemia e, di conseguenza, intervenendo nei meccanismi di regolazione della pressione arteriosa. L'azione dell'aldosterone si svolge a livello renale nel tubulo contorto distale e nel dotto collettore dove promuove il riassorbimento degli ioni sodio a cui segue il riassorbimento di acqua e l'escrezione degli ioni potassio. Il rilascio di aldosterone viene regolato dal sistema renale renina-angiotensina.
- La zona fascicolata possiede cellule che secernono glucocorticoidi di cui il maggior rappresentante è il cortisolo e in minima parte il corticosterone. Il cortisolo noto anche come “ormone dello stress” ha come funzione principale quella di aumentare la glicemia mediante la stimolazione del processo di gluconeogenesi epatica e di glicogenosintesi; inoltre, non meno importanti, sono

anche le sue funzioni antinfiammatorie e antiallergiche. Il rilascio di cortisolo in circolo avviene sotto controllo diretto dell'ormone adrenocorticotropo ipofisario (ACTH).

- La zona reticolata è adibita alla produzione di ormoni steroidei ad attività androgena, di cui il deidroepiandrosterone (DHEA) è il maggior rappresentante e, essendo il precursore di androgeni ed estrogeni, causa una vasta gamma di effetti biologici sull'organismo. Tale regione risponde allo stimolo degli ormoni adrenocorticotropo e luteinizzante ⁽¹⁾.

Data l'importante attività di produzione ormonale di competenza della regione corticale, risulta comprensibile come la distruzione, la rimozione chirurgica o la mancanza di funzionalità di questa porzione sia incompatibile con la sopravvivenza, rendendo necessario instaurare una terapia sostitutiva da mantenere a vita.

La porzione midollare del surrene, di colorito brunastro, è localizzata in posizione centrale nell'organo, circondata dalla parte corticale, tranne la regione in corrispondenza dell'ilo. Essa possiede confini irregolari con la regione corticale ed è composta da cellule cromaffini che secernono catecolamine: adrenalina, in misura maggiore, e noradrenalina, in misura minore. Tali ormoni rappresentano i principali effettori del sistema nervoso simpatico e sono rilasciati in condizioni di stress ⁽¹⁾, determinando incremento della frequenza cardiaca, vasocostrizione periferica, innalzamento della pressione arteriosa, rilascio della muscolatura liscia bronchiale e aumento della glicemia ⁽¹⁾. Diversamente dalla corticale, la midollare del surrene non risulta essere indispensabile per la sopravvivenza.

1.3 VASCOLARIZZAZIONE E INNERVAZIONE

Ciascun surrene è irrorato da tre plessi arteriosi, noti come arterie surrenaliche superiore, media e inferiore.

- L'arteria surrenalica superiore origina dall'arteria frenica inferiore,
- L'arteria surrenalica media origina dalla superficie laterale dell'aorta addominale,
- L'arteria surrenalica inferiore origina dall'arteria renale principale.

Le vene surrenaliche emergono dall'ilo ghiandolare e presentano alcune differenze:

- La vena surrenalica di destra presenta un decorso molto breve, diretto al versante posteriore della vena cava inferiore.
- La vena surrenalica di sinistra, più lunga della vena surrenalica di destra, confluisce nella vena renale di sinistra.

I nervi che pervengono al surrene derivano dal plesso surrenalico e si suddividono in rami postgangliari per l'innervazione vascolare e per la corticale, mentre l'innervazione della midollare è sostenuta da fibre simpatiche pregangliari. Questo è l'unico esempio di innervazione simpatica mediante fibre pregangliari colinergiche, quindi, la midollare del surrene per origini e organizzazione si può considerare equivalente a un ganglio simpatico⁽¹⁾.

NEOPLASIE DEL SURRENE

In questo capitolo verranno trattate le principali caratteristiche delle più frequenti neoplasie surrenaliche, benigne e maligne, con cui il carcinoma adrenocorticale viene posto in diagnosi differenziale.

2.1 EPIDEMIOLOGIA

Le ghiandole surrenali possono essere interessate da diversi processi patologici quali malattie autoimmunitarie, genetiche, infettive e neoplastiche che determinano in genere una compromissione della normale produzione ormonale.

Ponendo l'attenzione sui tumori surrenali si può affermare che sono patologie di comune riscontro nella popolazione, caratterizzate da un'incidenza variabile dal 3% al 10%, di cui la maggior parte sono piccoli adenomi benigni non funzionali che spesso vengono identificati accidentalmente e per tale motivo si definiscono “incidentalomi” surrenali ⁽³⁾, mentre solo il 10% di queste lesioni è un tumore maligno (AIRTUM).

2.2 CLASSIFICAZIONE

È possibile classificare le neoplasie surrenaliche sulla base del comportamento biologico e delle caratteristiche anatomopatologiche in forme benigne, più frequenti, e maligne, più rare; la seconda classificazione considera la capacità di produrre ormoni e distingue le neoplasie in secernenti e non secernenti.

La principale patologia neoplastica benigna è l'adenoma surrenalico, mentre le maligne, in ordine di frequenza, sono: le metastasi da tumori extra surrealici, il feocromocitoma e il carcinoma del surrene.

NEOPLASIE SURRENALI

- **CORTICALI**

- 1) *BENIGNE*

- Adenomi funzionali
 - ❖ Sindrome di Cushing
 - ❖ Sindrome di Conn
 - ❖ Sindrome Surrenogenitale

- Adenomi non funzionali

- 2) *MALIGNA*

- Carcinoma surrenale funzionale
 - Carcinoma surrenale non funzionale

- **MIDOLLARI**

- Feocromocitoma

- **INCIDENTALOMI**

- **METASTASI**

2.2.1 L'incidentaloma

Gli incidentalomi surrenali sono identificati nella popolazione in percentuale variabile dall'1 al 4% con un aumento di incidenza in correlazione all'avanzamento dell'età; si tratta adenomi nell'80% dei casi, mentre l'8% si rivelano carcinomi, pertanto la scoperta accidentale di un tumore surrenale può essere considerata un'opportunità per instaurare una terapia precoce sui pazienti ⁽⁴⁾.

Queste masse surrenaliche vengono riscontrate come reperto occasionale durante l'esecuzione di un'autopsia o di metodiche di diagnostica per immagini non invasive, come TC o RMN, svolte per motivo diverso rispetto al sospetto di una patologia surrenale^(3;5). La prevalenza degli incidentalomi surrenali è del 6% in studi autoptici e del 4% in corso TC addominale ^(2;6).

Una volta riscontrati è opportuno escludere che la massa sia un tumore maligno primitivo del surrene oppure una metastasi da tumore con primitività in altra sede, per via della prognosi spesso infausta che caratterizza queste condizioni ⁽²⁾.

In genere si considera elevato il rischio di malignità per gli incidentalomi che risultano di dimensioni superiori a 4 cm all'imaging strumentale per i quali è indicato l'intervento chirurgico di asportazione radicale. Tuttavia, adoperando esclusivamente le metodiche di diagnostica strumentale e incentrandosi solo sulle caratteristiche morfologiche del tumore non è possibile stabilire la natura, maligna o benigna, della massa incidentale e nemmeno definire la presenza o meno di funzionalità ^(5;7).

Circa il 50% dei pazienti con incidentaloma surrenale presentano almeno un'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, mentre nel 18 - 20% dei casi è stata evidenziata la comparsa di insufficienza surrenale successivamente all'asportazione di un adenoma considerato silente sul piano ormonale. Questi riscontri giustificano l'esecuzione di uno screening completo basale della funzione surrenale mirato a valutare i livelli di cortisolo plasmatico e urinario, test di soppressione, ACTH, aldosterone, PRA, catecolamine e metanefrine urinarie, DHEA-S ^(2;8).

2.2.2 L'adenoma surrenalico

L'adenoma è il tumore benigno surrenalico più frequente nella popolazione. L'incidenza di adenomi incidentali è dello 0,14% nei pazienti di età compresa tra 20 e 29 anni e del 7% in quelli di età superiore ai 70 anni ^(5;9).

Clinicamente gran parte degli adenomi risultano non funzionanti, motivo per cui vengono rilevati accidentalmente con metodiche di imaging svolte per lo studio di altre patologie addominali ⁽¹⁰⁾.

Le forme funzionanti di adenoma si possono associare a quadri di iperaldosteronismo noti anche come “Sindrome di Conn” in cui la renina plasmatica risulta soppressa ed i pazienti manifestano ipertensione e ipopotassiemia ⁽¹¹⁾.

L'ipercortisolismo endogeno ACTH indipendente o Sindrome di Cushing è la manifestazione clinica più frequente negli adenomi funzionali e si associa a sintomi quali irsutismo, facies lunare, obesità del tronco, strie rubre, gibbo a “gobba di bufalo”, ipotrofia muscolare ed ipertensione arteriosa. La conferma diagnostica richiede dosaggi ormonali come la misurazione del cortisolo libero urinario, test di soppressione al desametasone, livelli di cortisolo salivare o sierico alla mezzanotte e livelli plasmatici di ACTH ⁽²⁾. Ogni volta che si identifica una Sindrome di Cushing bisogna tenere in considerazione la possibilità che derivi da un carcinoma surrenale piuttosto che da un adenoma, in quanto l'iperproduzione ormonale di cortisolo costituisce la manifestazione clinica d'esordio più frequente nei pazienti con carcinoma adrenocorticale (ACC). Anche il riscontro di quadri virilizzanti dovuti all'aumentata secrezione di ormoni sessuali steroidei fa propendere per la diagnosi di carcinoma, soprattutto nei casi di ipersecrezione mista ⁽⁵⁾.

Generalmente l'adenoma corticosurrenalico si presenta come una lesione nodulare ben circoscritta che può misurare fino a 2,5 cm di diametro e che può provocare un aumento delle dimensioni del surrene pur non intaccando lo spessore della porzione corticale differentemente da quanto accade negli adenomi funzionanti che rendono atrofica suddetta parte ^(5;12).

Dal punto di vista microscopico gli adenomi sono composti da cellule simili a quelle di una normale ghiandola surrenalica, sebbene possa essere riscontrato un certo grado di polimorfismo anche in tali lesioni benigne denominato “atipia endocrina”. L'attività

mitotica valutata in queste lesioni è generalmente poco rilevante al contrario di quella riscontrata nelle neoplasie maligne ^(5;12).

Nel caso in cui venga evidenziata un'ipersecrezione ormonale è indicato l'intervento chirurgico che consiste nella surrenectomia eseguita per via laparoscopica o laparotomica a seconda delle dimensioni della massa. Qualora l'adenoma risultasse non secernente e le caratteristiche all'imaging deponessero per benignità, il paziente verrebbe sottoposto a follow up con valutazioni ormonali annuali e radiologiche generalmente a 6, 12 e 24 mesi dalla diagnosi ⁽²⁾.

2.2.3 Il carcinoma surrenalico

Il carcinoma surrenalico è una neoplasia estremamente aggressiva gravata da una prognosi infausta, nonostante l'incidenza estremamente bassa nella popolazione pari a 1-2 casi all'anno per milione di abitanti, e caratterizzata da due picchi di insorgenza uno in età pediatrica e uno attorno alla quarta e quinta decade di vita ⁽²⁰⁾.

Analogamente agli adenomi surrenalici, l'ACC può essere distinto a seconda della capacità di produrre o meno ormoni, in due tipologie: secretivo e non secretivo. Tuttavia, anche in questo caso, la maggior parte dei carcinomi risulta essere associata ad una clinica dovuta ad una iperproduzione endogena di cortisolo ACTH indipendente, anche se in alcuni pazienti è riscontrabile un quadro di ipercortisolismo subclinico che viene rivelato grazie agli esami ematochimici ^(21;22).

Contemporaneamente a questa manifestazione, si può associare anche il riscontro di un'aumentata secrezione di androgeni che comporta l'instaurarsi di un quadro virilizzante nei pazienti oppure di un'aumentata secrezione di aldosterone associata allo sviluppo di quadri di ipertensione arteriosa sistemica spesso farmacoresistente ^(21;22).

Meno frequentemente l'esordio di ACC risulta essere paucisintomatico oppure caratterizzato da sintomi aspecifici, come il dolore alla schiena o all'addome, per cui il paziente viene sottoposto ad accertamenti con TC e RMN che segnalano la presenza di una massa surrenalica. Tenzionalmente i carcinomi corticosurrenali hanno dimensioni superiori a 5 centimetri al momento della diagnosi e vengono sempre rimossi chirurgicamente con interventi di surrenectomia o di *debulking*. Successivamente ai pazienti viene somministrato un trattamento adiuvante basato sull'associazione del mitotano a varie linee di chemioterapici per poter ridurre al minimo il rischio di recidiva e/o di comparsa di secondarismi a distanza.

Tuttavia, purtroppo, la sopravvivenza generale per i pazienti affetti da ACC si attesta intorno al 25% ⁽²³⁾.

2.2.4 Le metastasi surrenaliche

Nei pazienti che presentano una neoplasia extra-surrenale spesso viene riscontrata la presenza di una massa in uno o entrambi i surreni durante la stadiazione o nell'imaging eseguito nel follow-up ⁽¹³⁾.

Le metastasi sono le lesioni maligne che coinvolgono più comunemente la ghiandola surrenale e rappresentano il secondo tumore più frequentemente riscontrato dopo gli

adenomi benigni ⁽¹⁴⁾; le metastasi possono derivare da tumori primitivi del polmone (39%), del seno (35%), della cute (melanoma), del tratto gastrointestinale, del pancreas e dei reni ^(14;15;16;17). La diffusione metastatica alle ghiandole surrenali avviene principalmente per via ematogena e può anche essere riscontrato un coinvolgimento bilaterale dei surreni probabilmente a causa dell'elevata quantità di flusso ematico dedicato a questi organi ^(16;14).

Dal punto di vista clinico la maggior parte dei pazienti è asintomatica al momento della diagnosi cioè non vengono riferiti sintomi compatibili con alterazioni surrenaliche, infatti le metastasi solitamente non provocano l'insorgenza di un'insufficienza surrenalica a meno che non sia interessato più del 90% del parenchima ghiandolare. Tuttavia, alcuni pazienti, a causa dell'effetto massa provocato dalle metastasi in rapida crescita, possono presentare sintomi aspecifici quali: dolore lombare, dispepsia, anoressia, perdita di peso, nausea, vomito, dolore addominale, debolezza, affaticamento, letargia, febbre, confusione, squilibri elettrolitici, tutti sintomi che possono essere facilmente confusi con le manifestazioni sistemiche della neoplasia d'origine ⁽¹⁴⁾.

Dopo aver individuato le metastasi con appositi esami strumentali quali TC, RM, PET, la terapia più efficace è innanzitutto quella di trattare il cancro primario che viene aggredito con la chemioterapia e/o la radioterapia, mentre la resezione chirurgica viene considerata solo nei pazienti che presentano metastasi surrenaliche isolate o con metastasi resecabili o potenzialmente curabili in un altro organo ⁽¹⁴⁾.

2.2.5 Il feocromocitoma

Il feocromocitoma noto anche come paraganglioma (PPGL) è un tumore raro, metabolicamente attivo, la cui incidenza è compresa tra 0,2 e 0,9 casi per 100.000 individui all'anno.

Tale tumore origina dalle cellule cromaffini occupanti la midollare del surrene il che giustifica come nei pazienti risultino solitamente aumentati la sintesi e il rilascio di catecolamine. Questa neoplasia si manifesta con sintomi determinati dall'interazione delle catecolamine con i recettori adrenergici, per cui la clinica solitamente comprende la comparsa di ipertensione arteriosa farmacoresistente oppure di attacchi parossistici di mal di testa, diaforesi, palpitazioni e di episodi ipertensivi gravi ^(5;19).

La diagnosi di paraganglioma maligno si pone inizialmente come sospetto in base al quadro clinico ed è confermata successivamente tramite analisi di laboratorio che valutano l'aumentata presenza di catecolamine plasmatiche e urinarie, tuttavia, circa il 4-7% dei pazienti presenta feocromocitomi clinicamente silenti che vengono riscontrati come incidentalomi surrenali ⁽⁸⁾.

Il feocromocitoma può espandersi causando invasione dei tessuti circostanti o metastasi a distanza, di cui i siti più frequenti includono i linfonodi, il fegato, i polmoni e l'osso ^(5;20).

Per quanto riguarda i carcinomi surrenalici, questi verranno trattati approfonditamente nel prossimo capitolo.

CARCINOMA SURRENALICO

3.1 EPIDEMIOLOGIA

Il carcinoma adrenocorticale (ACC) è un tumore maligno e aggressivo che si sviluppa nella corteccia surrenale, spesso gravato da una prognosi infausta.

Il National Institutes of Health Office of Rare Diseases Research definisce le malattie rare in base a una prevalenza di meno di 200.000 pazienti affetti negli Stati Uniti ^(9;20) pertanto, secondo questa definizione, ACC potrebbe essere considerato una malattia ultra rara poiché l'incidenza è di 1-2 casi per milione di abitanti all'anno ⁽²¹⁾. Nel Brasile meridionale è stata dimostrata un'incidenza più elevata di carcinoma surrenalico durante l'infanzia compresa tra 2,9 e 4,2 nuovi casi per milione all'anno rispetto a un'incidenza stimata tra 0,2 e 0,3 per milione di bambini nel mondo all'anno ⁽²²⁾ e ciò si verifica principalmente a causa di una specifica mutazione germinale dell'oncosoppressore p53 ^(24; 25).

In generale si può affermare che la distribuzione per età di ACC è bimodale con un primo picco nell'infanzia (compreso tra 1 e 6 anni) e un secondo picco, più elevato, tra la quarta e la quinta decade di vita ⁽¹⁹⁾ colpendo più frequentemente le donne (55-60%) rispetto agli uomini ⁽²⁶⁾. Sia nella popolazione adulta che in quella pediatrica c'è una predilezione per il genere femminile: il rapporto tra donne e uomini varia da 1,5 a 2,5:1 ^(27;28).

Nessun fattore di rischio è stato stabilito con certezza, ad eccezione del ruolo degli estrogeni che è stato suggerito anche dall'osservazione di un aumento relativo della diagnosi di ACC durante la gravidanza ^(29;30).

Nonostante la maggior parte dei carcinomi surrenalici si verifichi sporadicamente, talvolta possono essere associati ad alcune sindromi genetiche tra cui la malattia di Li-Fraumeni, di Beckwith-Wiedemann, la neoplasia endocrina multipla di tipo I (MEN 1), la poliposi adenomatosa familiare (FAP) e la Sindrome di Lynch. Queste sindromi conferiscono ai pazienti una predisposizione genetica per lo sviluppo di ACC ⁽³¹⁾.

Osservando l'andamento della sopravvivenza in correlazione allo stadio della malattia, diversi studi scientifici hanno riportato che la sopravvivenza a cinque anni è buona per i pazienti in stadio I (82%), mentre, con l'aumentare dello stadio, si riduce fino al 13% in stadio IV; in generale la sopravvivenza dei pazienti a distanza di 5 anni dalla diagnosi è pari al 25% ⁽³²⁾.

3.2 EZIOPATOGENESI

Il carcinoma adrenocorticale è sporadico nella maggior parte dei casi, sebbene possa essere, in minor frequenza, anche associato a sindromi tumorali ereditarie come la neoplasia endocrina multipla di tipo I (MEN 1), la Sindrome di Li-Fraumeni, la Sindrome di Lynch, la Poliposi Adenomatosa Familiare (FAP) e la Sindrome di Beckwith-Wiedeman. Sebbene i meccanismi molecolari alla base della tumorigenesi di ACC in molte delle sindromi ereditarie siano ben caratterizzati, la patogenesi molecolare del carcinoma surrenalico sporadico è meno conosciuta ⁽³³⁾.

La ricerca negli ultimi decenni ha chiarito che le cause del carcinoma adrenocorticale sono dovute a diversi cambiamenti molecolari che includono l'inattivazione dei geni

oncosoppressori e l'attivazione di una miriade di diversi oncogeni con conseguenti mutazioni del DNA e cambiamenti epigenetici. In particolare, a livello del genoma si verificano cambiamenti su larga scala: possono comparire aberrazioni cromosomiche come guadagni o perdite cromosomiche e perdita di eterozigosi, metilazione del DNA e disregolazione del microRNA (miRNA) ⁽³⁴⁾.

Inizialmente, lo studio delle sindromi familiari che predispongono allo sviluppo di ACC ha consentito l'identificazione delle vie coinvolte nella patogenesi dei tumori surrenali. La Sindrome di Li Fraumeni è stata utile per ricercare informazioni su Tp53 e sulle mutazioni somatiche, la Sindrome di Beckwith-Wiedeman sulla sovraespressione di IGF-II e la Poliposi Adenomatosa Familiare sulla via di segnalazione Wnt / β -catenina ^(35;36;37;38). Da ciò è emerso che a livello del DNA somatico la mutazione di TP53, osservabile mediante sequenziamento dell'intero gene, è un evento frequente che si verifica tra il 16% e il 70% di pazienti con carcinoma surrenalico ^(39;40) e che i tumori che esprimono tale mutazione sono associati ad un fenotipo aggressivo e a minore risposta alla terapia ⁽⁴¹⁾. Infatti la proteina p53, considerata “guardiano del genoma”, ha un ruolo fondamentale nel controllo dei danni al DNA regolando il ciclo cellulare e l'apoptosi. Trattandosi di un gene oncosoppressore, nel tessuto tumorale entrambi gli alleli di P53 risultano mutati con perdita di funzione; la perdita di eterozigosi (LOH) situata nel locus 17p13 si presenta nell'85% di ACC. Tuttavia esistono anche altri meccanismi che possono portare all'inattivazione di TP53 poiché si è riscontrato che la perdita di funzione e le mutazioni non compaiono in tutti i casi di carcinoma surrenalico ⁽⁴²⁾.

Altri fattori possono svolgere un ruolo di rilievo nella tumorigenesi di ACC, tra questi è inclusa la sovra espressione del gene “Pituitary Tumor Transforming Gene” (PTTG1), che codifica per la proteina securina, un regolatore negativo di p53, che i ricercatori hanno

identificato come un indicatore di scarsa sopravvivenza dei pazienti. Degna di nota è anche la mutazione per perdita di funzione che coinvolge la proteina del retinoblastoma (Rb) poiché è stata riscontrata nel 27% dei carcinomi surrenalici con comportamento aggressivo ⁽⁴³⁾.

L'ACC si può verificare anche in percentuale variabile tra il 7% e il 13% dei pazienti con Poliposi Adenomatosa Familiare. La FAP è il risultato di una mutazione germinale di APC (Adenomatous Polyposis Coli), gene oncosoppressore implicato nell'inibizione del *signalling* di Wnt / β -catenina. Secondo il modello di Knudson, tra i pazienti affetti da FAP, coloro che manifestano anche il carcinoma surrenalico subiscono una mutazione descritta con l'“ipotesi del doppio colpo”, secondo la quale entrambi gli alleli di APC devono essere mutati affinché si verifichi un'eccessiva proliferazione cellulare. L'attivazione della via del segnale Wnt / β -catenina si verifica in un terzo dei casi di ACC e, meno comunemente, viene osservata anche nell'adenoma surrenalico. L'attivazione della β -catenina è principalmente correlata alla mutazione del gene CTNNB1 ⁽⁴⁴⁾.

Quindi, si può affermare che, a livello somatico, le mutazioni inattivanti di TP53 e le mutazioni attivanti il protooncogene β -catenina (CTNNB1) sono le alterazioni più frequenti identificate nei pazienti con ACC ⁽⁴⁴⁾.

Recentemente, grazie agli approcci genomici come il sequenziamento, non solo TP53 e CTNNB1 sono stati confermati come geni implicati nella tumorigenesi di ACC, ma anche il gene ZNRF3 (Zinc and ring finger protein 3) è stato spesso riscontrato alterato (21%) in questi pazienti ⁽⁴³⁾. Infine è interessante notare che ZNRF3 e CTNNB1, nonostante siano entrambi implicati nel *signalling* di WNT, sono colpiti da mutazioni che si escludono a vicenda ⁽⁴⁵⁾.

3.3 CLINICA

Il carcinoma surrenalico può essere classificato in due tipologie distinte in base alla capacità di produzione ormonale: secernente o non secernente.

Sono dunque delineabili tre differenti scenari clinici che possono condurre alla diagnosi: dal 40% al 60% dei pazienti presentano sintomi dovuti ad una ipersecrezione ormonale da ACC secernenti ^(21;22;28), mentre circa il 20-30% degli ACC non funzionali possono essere diagnosticati incidentalmente tramite l'esecuzione di esami strumentali eseguiti per indagare altre condizioni mediche ⁽⁴⁶⁾. Nei restanti pazienti, gli ACC possono esordire con sintomi aspecifici dovuti alla crescita tumorale locale, come dolore addominale o al fianco, pienezza addominale, sazietà precoce che inducono il medico a svolgere degli approfondimenti diagnostici ^(22;28).

In presenza di carcinomi aggressivi e in rapida crescita, l'esordio clinico può essere caratterizzato dai sintomi tumorali classici delle neoplasie come cachessia o sudorazione notturna ^(21,28) e, sebbene i sintomi paraneoplastici siano rari, l'ipoglicemia mediata da IGF-2 denominata "Sindrome di Anderson" può essere riscontrata sovente in questa patologia. In aggiunta, è stato osservato in alcuni studi che la produzione di chemochine da parte del tumore può causare la comparsa di iperaldosteronismo iperreninemico, leucocitosi e policitemia ⁽⁴⁷⁾; inoltre l'ACC può presentarsi anche con la comparsa improvvisa di una trombosi venosa profonda ed embolia polmonare ^(48;49;50).

Come precedentemente accennato, nella maggior parte dei pazienti l'eccesso di secrezione ormonale rappresenta l'esternazione più frequente del carcinoma e potrebbe essere dovuto a ipercortisolismo, iperandrogenismo o entrambi. L'ipercortisolismo endogeno ACTH indipendente, meglio noto come Sindrome di Cushing, è la clinica

d'esordio che compare dal 50% all' 80% degli ACC secernenti e può presentarsi con sintomi classici quali: pletora, diabete mellito, osteoporosi, strie viola sulla parete addominale e alla radice degli arti dette strie rubre, debolezza muscolare pronunciata, obesità del tronco e atrofia muscolare. L'eccesso di glucocorticoidi, inoltre, può associarsi anche alla comparsa di ipopotassiemia ed ipertensione arteriosa. È possibile sottolineare anche una relazione tra la gravità dei sintomi, se sono rapidamente progressivi, e l'aggressività biologica del tumore tanto che il riscontro della Sindrome di Cushing viene considerato un fattore prognostico negativo ^(3;14).

Il carcinoma surrenalico con iperproduzione ormonale può coinvolgere anche gli androgeni: l'iperandrogenismo isolato, nei pazienti di sesso maschile, spesso non viene riconosciuto a causa della mancanza di segni e sintomi significativi. Tuttavia, quando il livello di androgeni aumenta eccessivamente, si possono apprezzare i seguenti sintomi: calvizie e virilizzazione, mentre nella donna si può assistere alla comparsa di oligomenorrea, acne e irsutismo.

Nel momento in cui si verifica la conversione periferica degli androgeni in estrogeni e/o la secrezione di estrogeni direttamente da parte del carcinoma, questo induce l'esternazione di sintomi significativi. La produzione eccessiva di estrogeni si verifica in percentuale variabile da 1% al 3% dei pazienti maschi con ACC, causando un quadro di femminilizzazione caratterizzato dalla comparsa di ginecomastia, atrofia testicolare, impotenza e calo della libido. Durante la valutazione dei tumori surrenali, indipendentemente dalle dimensioni, la presenza di un'iperproduzione di androgeni o estrogeni dovrebbe sempre far sorgere il sospetto di un tumore maligno ⁽⁵¹⁾.

È fondamentale considerare anche che circa la metà dei pazienti che presentano un eccesso di secrezione ormonale hanno quadri di ipersecrezione mista con ipercortisolismo

e iperandrogenismo concomitanti, anche se non sempre entrambi sono evidenti dal punto di vista clinico, ma vengono riscontrati con l'esecuzione degli esami ematochimici ^(3;14).

Infine, l'ultimo quadro di ACC con una ipersecrezione endogena riguarda l'aumentata sintesi di aldosterone che classicamente si manifesta con quadri di ipertensione arteriosa sistemica e di ipopotassiemia, tuttavia tale modalità di presentazione si riscontra raramente ^(45;52;53). Più comunemente, gli effetti dei mineralcorticoidi sono mediati da alti livelli di cortisolo o dai precursori degli ormoni steroidei dotati di attività mineralcorticoide come l'11-deossicorticosterone ^(54;55).

Al momento della presentazione, gli ACC sono generalmente tumori di grandi dimensioni, che misurano in media da 10 a 13 cm ^(23;35;52), una minoranza di pazienti presenta tumori di grandezza inferiore a 6 cm e solo nel 3% dei casi si individuano lesioni di dimensioni inferiori a 4 cm ^(23;56). I tumori non funzionali, in genere, sono di dimensioni maggiori alla presentazione rispetto a quelli funzionali poiché vengono scoperti tardivamente, infatti alcuni pazienti con tumori non secretivi restano asintomatici fino a quando non presentano segni o sintomi di malattia metastatica (ad esempio ittero o dolore osseo). I siti metastatici più comuni sono il polmone (dal 40% all'80%), il fegato (dal 40% al 90%) e l'osso (dal 5% al 20%) ^(57;58), inoltre può essere riscontrato, in circa il 5% dei pazienti, un tumore surrenalico controlaterale sebbene sia difficile differenziarlo dalle metastasi metacrone o sincrone, mentre altre sedi come il cervello e la pelle sono molto meno colpite dalla diffusione del tumore (<5%). Dopo la resezione chirurgica iniziale, i pazienti vengono strettamente osservati nel follow up per indagare la comparsa di una eventuale recidiva locoregionale caratterizzata da con metastasi locali, pelviche, peritoneali o retroperitoneali ⁽⁴⁷⁾.

3.4 DIAGNOSI

Un team multidisciplinare in grado di fornire cure di alto livello e composto da endocrinologi, chirurghi endocrini, oncologi, patologi, radiologi, medici di medicina nucleare e consulenti genetici è fondamentale per la gestione del paziente affetto da carcinoma adrenocorticale ⁽³⁾.

La diagnosi di ACC generalmente viene formulata dall'endocrinologo mediante un'accurata analisi combinata della clinica, degli esami di laboratorio e strumentali.

DIAGNOSI DI LABORATORIO

Tutti i pazienti con un sospetto carcinoma surrenalico devono essere sottoposti a un pannello di esami di base composto da un esame emocromocitometrico completo, elettroliti, glucosio, BUN e test di funzionalità epatica e renale, a cui si aggiunge una valutazione ormonale approfondita che è essenziale per formulare la diagnosi di ACC. Tutti i pazienti vengono sottoposti ad una misurazione dei livelli di cortisolo, di mineralcorticoidi, di androgeni ed estrogeni ⁽³⁴⁾. Le motivazioni per cui questo screening ormonale viene richiesto sono molteplici ⁽⁴⁸⁾:

- in primo luogo, il rilievo di una ipersecrezione ormonale permette di eseguire una diagnosi differenziale con altri tumori, ad esempio i sarcomi o i linfomi;
- in secondo luogo, qualora emergessero dalle analisi un eccesso di estradiolo nei pazienti di sesso maschile e alte concentrazioni di deidroepiandrosterone solfato

(DHEAS) o di precursori steroidei, il profilo steroideo potrebbe essere indicativo dell'aggressività di ACC;

- inoltre, la dimostrazione dell'eccesso di steroidi prodotti dalla neoplasia può essere considerata come un marker tumorale da tenere sotto stretta osservazione poiché potrebbe essere utile per rilevare la persistenza o la recidiva della malattia nel periodo postoperatorio ^(47;59);
- infine, anche nei pazienti in cui non è evidente la sovrapproduzione di steroidi e che vengono considerati inizialmente affetti da ACC non secernenti, in realtà può essere evidenziata un'aumentata secrezione ormonale sotto forma di metaboliti urinari di precursori di androgeni, glucocorticoidi o mineralcorticoidi ^(60;61).

Tab.1: Endocrine Assesment in patients with suspected or proven adrenocortical carcinoma. ⁽⁴⁸⁾

CONDITION	TESTS
CORTISOL EXCESS	Serum cortisol following 1 mg DST If > 1.8 µg/dL: Urinary free cortisol (24h collection) Morning plasma ACTH Night-time salivary cortisol
ALDOSTERONE EXCESS	Serum potassium If hypokaliemia and/or arterial hypertension: Plasma aldosterone and plasma renin activity (PRA) or direct renin
SEX STEROID EXCESS	Androstenedione Testosterone (in women) 17 β-estradiol (in men and postmenopausal women)
STEROID PRECURSORS EXCESS	DHEAS 17 OH-progesterone
CATECHOLAMINE EXCESS	Urinary fractionated metanephrines (24h collection) or free plasma metanephrines

La “*European Network for the Study of Adrenal Tumours*” (ENSAT) suggerisce di attuare un workup ormonale preoperatorio per lo studio di un possibile ACC che includa la valutazione di: ACTH, cortisolo basale, test di soppressione del desametasone e cortisolo libero urinario per la valutazione dei tumori ipersecernenti cortisolo ⁽⁶²⁾; DHEAS, 17-idrossiprogesterone, testosterone totale, androstenedione ed estradiolo vanno altresì valutati per escludere una eventuale ipersecrezione di ormoni sessuali concomitante. Utile potrebbe essere anche l’analisi dei livelli sierici di aldosterone e la misurazione dell’attività della renina plasmatica poiché spesso si può riscontrare una soppressione isolata della renina che, in assenza di livelli elevati di aldosterone, può attribuirsi alla semplice deplezione di volume o all’azione patologica dei mineralcorticoidi, del cortisolo e dei precursori steroidei con attività mineralcorticoida ⁽⁵²⁾.

Oltre alle misurazioni degli ormoni steroidei, si raccomanda di escludere un feocromocitoma quando non è evidente la produzione di ormoni steroidei oppure quando la clinica del paziente induce questo sospetto, attraverso la raccolta delle urine delle 24 ore in cui si dosano le catecolamine, valutate anche a livello plasmatico ⁽⁶³⁾.

Analizzando nel dettaglio gli esami richiesti, si raccomanda di eseguire un test standard di soppressione notturna con desametasone a bassa dose 1mg (Overnight Suppression Test) per escludere la presenza di ipercortisolismo: questo test ha una sensibilità maggiore rispetto alla valutazione di cortisolo libero urinario delle 24 ore, che non distingue i casi di ipercortisolismo lieve ⁽⁶⁴⁾. Se, a seguito del test, i livelli di cortisolo non risultano soppressi, può essere diagnosticata una Sindrome di Cushing subclinica, in un paziente che non manifesti segni e sintomi da ipercortisolismo ⁽⁶⁵⁾. La secrezione autonoma di cortisolo è certa per livelli di cortisolo superiori a 5 mg/dL dopo l’assunzione

di 1 mg di desametasone, mentre valori compresi tra 1,8 mg/dL e 5 mg/dL richiedono ulteriori indagini per confermare la diagnosi. Queste includono la misurazione dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) plasmatico e i livelli di cortisolo libero urinario, nonché una valutazione approfondita delle condizioni cliniche potenzialmente associate all'eccesso di cortisolo (ad esempio, ipertensione arteriosa, diabete o obesità). Il riconoscimento dell'eccesso di secrezione di cortisolo in un paziente asintomatico permette di identificare, in epoca preoperatoria, coloro che trarranno beneficio dalla terapia sostitutiva con glucocorticoidi dopo l'intervento di surrenalectomia ⁽⁶⁶⁾.

DIAGNOSI STRUMENTALE

Attualmente, nessuna metodica di imaging può autonomamente definire una massa surrenale localizzata come ACC, per questo, nel percorso diagnostico l'esecuzione degli esami strumentali viene sempre affiancata alla valutazione clinica e laboratoristica.

Tuttavia, si può affermare che la probabilità di essere di fronte ad un carcinoma è correlabile alle dimensioni del tumore: il sospetto aumenta per i tumori che risultano maggiori di 4 centimetri (sensibilità, 97%; specificità, 52%) e maggiori di 6 centimetri (sensibilità, 91%; specificità, 80%) ⁽⁵⁶⁾. Più problematiche da inquadrare sono le masse da 1 a 4 centimetri di diametro che rappresentano una vera sfida diagnostica ⁽⁴⁵⁾. La maggior parte degli ACC si presenta con dimensioni notevolmente grandi, con aspetto eterogeneo e margini irregolari, inoltre all'interno della massa si può notare la comparsa di necrosi, emorragia o calcificazioni ⁽⁴⁵⁾.

Per quanto riguarda l'imaging tradizionale, la tomografia computerizzata addominale (TC) è obbligatoria in caso di sospetto di ACC, inoltre, tutti i pazienti devono essere

sottoposti a una TC torace addome per rilevare la presenza di eventuali metastasi a distanza, polmonari ed addominali, prima che si intervenga chirurgicamente⁽⁶⁷⁾.

Molti studi hanno stabilito che le lesioni benigne osservabili alla TC risultano di densità minore o uguale a 10 unità nella scala Hounsfield (HU), viceversa, quando la densità basale è maggiore di 10 HU, bisognerebbe valutare il washout del mezzo di contrasto, utile per discriminare le lesioni surrenali benigne dall'ACC, poiché un washout surrenale assoluto superiore al 50% suggerisce che la massa sia benigna^(45;67;68).

In ultima analisi, non va sottovalutato il fatto che la TC sia fondamentale per la stadiazione clinica del carcinoma surrenalico, nonché per le rivalutazioni dei pazienti durante il follow up^(69;70). Quando la TC non è in grado di caratterizzare perfettamente la lesione surrenalica ma vi è il sospetto di ACC si può ricorrere all'uso della risonanza magnetica⁽⁷¹⁾.

La tomografia a emissione di positroni (PET) con fluorodeossiglucosio o metomidato è utile per confermare la diagnosi di una lesione maligna o per stabilire l'origine corticosurrenale di un tumore. Tipicamente l'ACC si presenta alla PET come una massa eterogenea di grandi dimensioni e con un intenso assorbimento di FDG, maggiore del fondo epatico. Tuttavia, l'analisi della PET / CT con fluorodeossiglucosio non è in grado di distinguere l'ACC dalle metastasi, dai linfomi o dai feocromocitomi poiché anch'essi mostrano un'elevata attività metabolica⁽⁷²⁾. Negli ultimi anni, un nuovo tracciante, il metomidato ([11C] MTO), si è dimostrato utile per determinare l'origine corticosurrenale dei tumori perché si lega specificamente agli enzimi surrenali CP450 11B (CYP11B), che catalizzano le fasi finali della sintesi degli steroidi⁽⁷³⁾.

Queste metodiche di diagnostica strumentale, in particolare la TC torace addome, vengono anche utilizzate durante il follow up dei pazienti con carcinoma surrenalico.

3.5 STADIAZIONE

La stadiazione TNM del carcinoma surrenalico è uno strumento ampiamente utilizzato per valutare la prognosi nei pazienti con cancro; attualmente, il sistema di stadiazione ENSAT è il più impiegato nella valutazione dei carcinomi adrenocorticali poiché è il sistema che stratifica più chiaramente la prognosi dei pazienti in base allo stadio ⁽⁷⁴⁾.

Tale sistema distingue 4 fasi:

- I tumori in I stadio (≤ 5 cm) e II stadio (> 5 cm) sono limitati alla ghiandola surrenale,
- Il III stadio comprende i tumori che si estendono nel tessuto circostante (come tessuto adiposo para-surrenale e organi adiacenti), che coinvolgono i linfonodi locoregionali oppure che causano trombi di cellule tumorali nella vena cava e/o nella vena renale,
- Il IV stadio è riservato ai pazienti con metastasi a distanza.

L'elevato potenziale prognostico del sistema di stadiazione ENSAT è stato stabilito dagli studi eseguiti nell'ampia coorte di pazienti del registro di ACC tedesco ⁽⁷⁵⁾ e confermato nella coorte SEER ⁽⁷⁶⁾, il che dimostra la superiorità di questo sistema rispetto alla stadiazione pubblicata dall' International Union Against Cancer (UICC).

Tabella 1: confronto tra stazione ENSAT e le precedenti (3)

(UICC, International Union Against Cancer

WHO, World Health Organization)

	UICC/WHO	ENSAT
<i>I stadio</i>	T1, N0, M0	T1, N0, M0
<i>II stadio</i>	T2, N0, M0	T2, N0, M0
<i>III stadio</i>	T1-2, N1, M0 T3, N0, M0	T1-2, N1, M0 T3-4, N0, M0
<i>IV stadio</i>	T1-4, N0-1, M1 T3-4, N1, M0 T4, N0, M0	T1-4, N0-1, M1

La sopravvivenza dei pazienti a cinque anni dalla diagnosi è stata valutata del 66-82% per pazienti in stadio I, 58-64% per lo stadio II, 24-50% per lo stadio III e 0-17% per lo stadio IV, secondo diversi studi scientifici ^(22;33;76). Inoltre la maggior parte degli ACC viene diagnosticata in stadio avanzato, sebbene studi precedenti trovassero il 49% dei pazienti con malattia metastatica (stadio 4) alla presentazione, attualmente solo il 25-30% dei pazienti presenta una malattia metastatica nel momento della diagnosi ^(32;35;45;46).

3.6 ANATOMIA PATOLOGICA

Macroscopicamente il carcinoma surrenalico appare di grandi dimensioni con margini irregolari e di colore variabile dal marrone, all'arancione, al giallo a seconda del contenuto di lipidi all'interno delle cellule, inoltre la necrosi è un reperto apprezzabile nella maggior parte degli ACC. È importante sottolineare che piuttosto frequentemente si può apprezzare anche l'invasione tumorale della capsula, del tessuto molle extra-surrenalico o dei vasi sanguigni e linfatici ⁽⁴⁵⁾.

Per valutare il carcinoma surrenalico dal punto di vista microscopico, il punteggio di Weiss resta il punteggio più affidabile. Esso si compone di nove item (tre riguardanti l'architettura, tre il nucleo e tre la presenza di qualsiasi tipo di invasione).

I criteri includono quanto segue:

- Grado nucleare (III o IV)
- Indice mitotico elevato (più di cinque mitosi per 50 campi ad alta potenza -HPF-)
- Presenza di mitosi atipiche
- Percentuale di cellule chiare inferiore o uguale al 25% del tumore
- Architettura disorganizzata
- Necrosi microscopica
- Invasione venosa
- Invasione sinusoidale
- Invasione capsulare

Ad ogni parametro è attribuito un punteggio pari a 1, quindi la somma degli item evidenziabili nel tumore definisce il punteggio finale. È stato stabilito che un punteggio di Weiss ≥ 3 definisce un ACC, mentre un punteggio compreso tra 0 e 2 caratterizza l'adenoma surrenale, anche se a volte un punteggio di Weiss pari a 2 può essere ritenuto sospetto ⁽⁷⁷⁾. La limitazione principale di questo score è la riproducibilità e in particolare la riproducibilità interindividuale, per questo negli ultimi anni il punteggio di Weiss è stato revisionato e migliorato da 12 patologi del network francese per il cancro surrenale “COMETE” ⁽⁷⁸⁾ che hanno introdotto la valutazione dell'indice proliferativo, Ki67 in quanto può meglio definire la diagnosi e la prognosi dell'ACC. Studi recenti hanno dimostrato che Ki67 è un potente marker prognostico nel carcinoma surrenalico sia localizzato che metastatico, utile anche per guidare la decisione sul tipo di trattamento da far intraprendere al paziente ^(75;79;80). L'ACC ha generalmente un valore di Ki67 $\geq 5\%$. La conta mitotica >20 mitosi / 50 HPF definisce un ACC di alto grado con una prognosi peggiore rispetto a ACC di basso grado con ≤ 20 mitosi / 50 HPF ⁽⁸¹⁾.

Oltre al carcinoma surrenalico convenzionale, l'ultima classificazione dell'OMS ha riconosciuto anche alcune varianti istologiche che, in ordine di frequenza decrescente, sono: carcinomi oncocitici, mixoidi e sarcomatoidi.

I carcinomi mixoidi surrenali e i carcinomi sarcomatoidi sono rari; il carcinoma mixoide ha come caratteristica la presenza di abbondante mucina nello stroma ma, utilizzando il punteggio di Weiss, un paziente con questo tipo di carcinoma surrenale potrebbe essere sottodiagnosticato ⁽³⁴⁾. Nel carcinoma sarcomatoide, invece, si viene a perdere la differenziazione della parte corticale e pertanto deve essere differenziato dal sarcoma retroperitoneale che potrebbe coinvolgere la ghiandola surrenale. In questi casi vengono sfruttate le metodiche di immunocolorazione per evidenziare la differenziazione

corticosurrenale ⁽⁸²⁾, includendo, ma non limitandosi alle seguenti proteine, che sono espresse nella maggior parte degli ACC: alfa inibina ⁽⁸³⁾, calretinina, sinaptofisina, melan A e SF-1 ^(84;85).

L'SF-1 (steroidogenic factor) è un recettore nucleare che viene espresso nella ghiandola surrenale, nelle gonadi, nella milza, nell'ipotalamo ventromediale, nelle cellule gonadotropiche ipofisarie e ha un ruolo nella steroidogenesi e nello sviluppo. Tale fattore ha un'elevata sensibilità e specificità nell'identificare l'origine corticale della massa surrenale, inoltre l'espressione di SF-1 si correla anche con una prognosi peggiore e per questo si è dimostrato il marker più valido ^(4;45).

La sinaptofisina è comunemente espressa nel carcinoma corticale surrenale, ma questo dato deve essere interpretato con cautela poiché può essere riscontrata anche nei feocromocitomi allo stesso modo della cromogranina A.

Solitamente la maggior parte dei tumori corticosurrenali viene facilmente identificata con la colorazione a base di ematossilina ed eosina e sono richieste colorazioni aggiuntive per documentare la differenziazione corticosurrenale ⁽⁴⁵⁾.

3.7 FATTORI PROGNOSTICI

La prognosi dei pazienti con carcinoma adrenocorticale è determinata dalle caratteristiche cliniche, molecolari e patologiche della neoplasia ⁽⁸⁶⁾.

Lo stadio ed i margini di resezione chirurgici sono considerati come i fattori prognostici più importanti e sono stati convalidati da molti studi ^(35;59,87). Attualmente il sistema di stadiazione ENSAT è il più utilizzato, infatti permette di stratificare in modo chiaro la prognosi per ogni stadio di malattia⁽⁵⁹⁾ ed è stata dimostrata una sopravvivenza decrescente a 5 anni dalla diagnosi dell'81%, 61%, 50% e 13%, considerando rispettivamente dallo stadio I allo stadio IV⁽⁷⁴⁾.

A seguito dell'escissione chirurgica del tumore, lo stato di resezione dei margini (R) può essere distinto in tre tipologie, ciascuna associata ad una sopravvivenza progressivamente ridotta restando all'interno dello stesso stadio: Rx (sconosciuto), R1 (margini microscopicamente positivi) e R2 (margini macroscopicamente positivi) ^(59;87).

Anche l'attività proliferativa del tumore è considerata un importante fattore prognostico in quanto può influire sul rischio di recidiva a seguito dell'intervento chirurgico, pur risultando i margini liberi da malattia (R0); tale attività viene studiata mediante la valutazione immunoistochimica dell'indice Ki-67 ⁽⁷⁵⁾. La valutazione dell'indice mitotico conduce alle stesse conclusioni del Ki-67; è stato stabilito un cut off per valori maggiori di 20 mitosi per 50 campi ad alta potenza (HPF) per definire i tumori di alto grado ⁽⁸⁸⁾.

Non meno importante, è il ruolo dell'eccesso di cortisolo come fattore prognostico negativo che è stato confermato da numerosi studi retrospettivi in cui i pazienti con ipercortisolismo manifestavano una riduzione della sopravvivenza globale sia nei casi di ACC avanzato ^(52;89) sia nei casi di resezione completa (R0) ⁽⁹⁰⁾.

Pertanto, l'aumentata produzione di cortisolo è considerabile un fattore prognostico negativo indipendente associato a una sopravvivenza libera da recidiva più breve.

Ci sono diversi meccanismi attraverso i quali l'eccesso di cortisolo influenza la prognosi nei pazienti con ACC: in primo luogo, l'ipercortisolismo è associato ad una maggiore morbilità e mortalità complicando l'approccio terapeutico ai pazienti ⁽⁹¹⁾. In secondo luogo, si può sostenere che i tumori con produzione di cortisolo siano più aggressivi, ciò è stato dimostrato da uno studio francese che valuta il ruolo dell'espressione della proteina SGK1 nell'ACC. SGK1 è una chinasi inducibile dai glucocorticoidi coinvolta nella progressione del ciclo cellulare ed agisce come un fattore antiapoptotico. Lo studio ha dimostrato un'associazione inversa tra l'espressione di SGK1 e la sovrapproduzione di cortisolo ⁽⁹¹⁾. Quindi un basso livello di proteina SGK1 è stato identificato come un fattore prognostico negativo nei pazienti ACC.

Terzo, gli effetti immunosoppressivi dovuti all'eccesso di cortisolo, prima dell'intervento chirurgico, possono favorire lo sviluppo di micrometastasi e di recidive successive.

Quindi si può affermare che, i pazienti che manifestano l'ipercortisolismo come clinica d'esordio, necessitano di una sorveglianza attiva e di trattamenti quanto più efficaci per il controllo della malattia.

3.8 TERAPIA

La gestione del carcinoma adrenocorticale rappresenta una sfida a causa della rarità che caratterizza questa neoplasia e dell'esiguo numero di pazienti che fanno parte degli

studi clinici, i quali spesso vengono condotti retrospettivamente, pertanto non esistono linee guida universali e consolidate a cui attenersi ⁽³⁴⁾.

Attualmente le indicazioni riguardanti il trattamento e la gestione dei pazienti con ACC ⁽⁹²⁾ sostengono che il migliore approccio terapeutico attuabile contro questa patologia sia la resezione completa del tumore che si identifica con la presenza di margini microscopicamente e macroscopicamente liberi da malattia (R0). Le terapie adiuvanti attuate successivamente all'intervento chirurgico mirano a diminuire la frequenza di comparsa delle recidive, ma anche nei casi di resezione completa, il tasso di recidiva locale varia tra il 19% e il 34% in base allo stadio del tumore. Per questo motivo, la terapia adiuvante dopo l'intervento chirurgico è comunque utilizzata, indipendentemente dallo stato dei margini, e include l'uso di mitotano e irradiazione tumorale ⁽⁴⁵⁾. Nei pazienti con ACC avanzato metastatico tale trattamento deve essere considerato palliativo e mira al miglioramento della loro qualità di vita attraverso il controllo del dolore, la prevenzione delle fratture causate da metastasi ossee e un adeguato controllo dei sintomi ormonali nonché la riduzione al minimo degli effetti collaterali delle terapie antineoplastiche.

3.8.1 Terapia Chirurgica

L'approccio terapeutico nell'ACC varia a seconda dello stadio e del performance status del paziente, ma attualmente la chirurgia è il cardine del trattamento nei pazienti con carcinoma surrenalico senza evidenza di malattia metastatica (stadi I – III) ⁽⁹³⁾. Sfortunatamente, anche quando è possibile mettere in atto una resezione completa, il tasso di sopravvivenza a 5 anni è circa del 55% ⁽⁹⁴⁾; talvolta, a causa delle dimensioni eccessive

del carcinoma, l'escissione completa è raramente possibile. Dunque, per i carcinomi metastatici tutte le terapie devono essere considerate palliative e la chirurgia può essere considerata un'opzione se sono presenti due soli siti di malattia, incluso il surrene ⁽⁴⁵⁾.

Il ruolo del debulking nei pazienti con ACC è controverso e questo approccio ora è utilizzato meno frequentemente rispetto al passato, tuttavia può essere indicato nei casi di ipercortisolismo grave per ridurre la massa delle cellule secernenti ^(35;59;95).

La tecnica chirurgica consiste nello svolgimento di una asportazione radicale del surrene malato nota come surrenectomia, che viene eseguita per via open (laparotomica) in pazienti con tumori infiltranti o invasione dei linfonodi mentre l'ACC localizzato in stadio I-II può essere rimosso mediante surrenectomia laparoscopica con l'obiettivo di ottenere una resezione R0 (margini microscopicamente liberi) ^(35,65).

Negli ultimi anni è stata posta crescente enfasi sull'esecuzione della linfadenectomia regionale associata alla resezione poiché questo intervento comporta tassi di recidiva e mortalità ridotti ⁽⁹⁶⁾. Inoltre, nell'ultimo decennio, i progressi tecnici nella chirurgia mininvasiva hanno portato a un maggiore utilizzo di procedure laparoscopiche, talvolta anche robotiche, per rimuovere le masse surrenali. Sebbene la resezione minimamente invasiva possa ridurre la durata della degenza ospedaliera postoperatoria, è considerata da molti inferiore ad una procedura di laparotomia perché compromette la capacità del chirurgo di eseguire una dissezione completa dei linfonodi regionali, riduce la possibilità di avere margini di resezione R0 e aumenta il rischio di conseguente comparsa di cancerosi peritoneale ^(97,98).

La chirurgia per casi palliativi e metastatici può essere presa in considerazione a seconda dei fattori prognostici e valutando le condizioni del paziente. Solitamente i

pazienti che presentano malattia metastatica a distanza diffusa in più organi non sono candidati alla surrenectomia.

Il rischio di recidiva è contenuto nei pazienti che vengono operati da chirurghi esperti⁽⁹⁹⁾, ma non può essere completamente prevenuto: più del 50% dei tumori che sono stati completamente estirpati è destinato a manifestare recidive ⁽⁵⁸⁾ e la maggior parte dei pazienti con recidiva di ACC sperimenta un'ulteriore progressione del tumore che conduce al decesso. Questi risultati e la significativa propensione dell'ACC a ripresentarsi rappresentano la base per l'utilizzo razionale delle terapie adiuvanti ⁽¹⁰⁰⁾.

Qualunque metodica chirurgica venga impiegata, la resezione radicale del surrene induce una carenza temporanea di cortisolo nei pazienti per cui va somministrata una terapia sostitutiva a base di glucocorticoidi ⁽⁴⁸⁾.

3.8.2 Chemioterapia

Il mitotano è un farmaco adrenolitico che rappresenta l'unica opzione terapeutica approvata dalla Food and Drug Administration statunitense e dalla European Medicine Executive Agency per il trattamento adiuvante dell'ACC ^(101,102). Il Mitotano è un farmaco citotossico che esercita un'azione adrenolitica portando alla distruzione delle zone interne della corteccia surrenale, della zona fascicolata e della zona reticolare. Questo farmaco agisce secondo modalità non ancora completamente comprese, anche se si è notato che è in grado di inibire l'espressione genica di una varietà di enzimi mitocondriali, dipendenti dal citocromo P450, della via steroidogenetica, tra cui: desmolasi (CYP11A1), 11b-idrossilasi (CYP11B1) e 18b-idrolasi (CYP11B2) ^(103,104). L'effetto finale è un'inibizione della produzione di steroidi surrenali, quindi il mitotano può migliorare i segni e i sintomi

dell'eccesso di cortisolo e per questo motivo è stato ampiamente usato come trattamento farmacologico nei pazienti con ACC in presenza di sindrome di Cushing ⁽¹⁰⁵⁾.

Diversi studi hanno valutato l'efficacia del mitotano come trattamento adiuvante adottato singolarmente o in combinazione con altri chemioterapici, tuttavia la maggior parte degli studi che sono stati condotti sono retrospettivi e monocentrici e spesso includevano un numero relativamente piccolo di pazienti.

È raccomandato eseguire un monitoraggio plasmatico del mitotano poiché esso ha un volume di distribuzione elevato e una clearance ridotta, pertanto bisogna somministrare dosi di farmaco adeguate alle caratteristiche del paziente (età, sesso, indice di massa corporea, massa corporea magra e funzionalità renale) ^(106;107). Gli effetti collaterali del mitotano includono patologie gastrointestinali e neurologiche e durante il periodo di trattamento vanno adottati alcuni accorgimenti come la contraccezione, l'integrazione di antagonisti della vitamina K, le terapie antitumorali combinate e l'integrazione con Cortisone Acetato ⁽¹⁰⁶⁾.

Per quanto riguarda la gestione dei pazienti in fase avanzata, questa è incentrata sulla somministrazione di una terapia sistemica che include il mitotano singolarmente oppure in combinazione con la chemioterapia. L'approccio farmacologico adiuvante è fondamentale per curare i pazienti affetti da ACC poiché circa il 50% dei pazienti con ACC presenta malattia metastatica o non resecabile alla diagnosi ⁽¹⁰⁸⁾ e, come detto in precedenza, la maggior parte degli ACC che sono stati sottoposti a resezione completa iniziale sono condannati a sviluppare malattie ricorrenti o metastatiche ^(87;108).

Il regime chemioterapico standard per l'ACC avanzato è la combinazione di etoposide, doxorubicina e cisplatino (EDP) più mitotano (EDP-M) che costituisce la terapia di prima

linea. Nei pazienti che hanno controindicazioni all'EDP o hanno uno scarso performance status, il cisplatino o il carboplatino potrebbero essere somministrati singolarmente.

L'EDP viene solitamente somministrato per un massimo di 6-8 cicli mentre il mitotano viene mantenuto più a lungo. Come terapia di seconda linea, adottata in pazienti non rispondenti alla chemioterapia di prima linea, il regime più utilizzato è l'associazione della gemcitabina alla capecitabina metronomica ⁽¹⁰⁹⁾. Il paziente con carcinoma surrenalico metastatico, sottoposto al regime EDP-M, ha una prospettiva di sopravvivenza di 18 mesi, come dimostrato dai risultati dello studio FIRM-ACT ⁽¹¹⁰⁾. Questi dati dimostrano che l'efficacia della chemioterapia associata al mitotano è nel complesso modesta, ma un piccolo sottogruppo di pazienti è destinato ad ottenere un controllo della malattia a lungo termine.

3.8.3 Radioterapia

Nel carcinoma adrenocorticale localizzato, la radioterapia, in combinazione con la chirurgia, è stata utilizzata solo in pochi pazienti registrati nel National Cancer Data Base. Attualmente non è possibile definire con precisione il ruolo della radioterapia adiuvante nell'ACC poiché l'uso del mitotano ha superato ampiamente quello radioterapico. Inoltre, sebbene la radioterapia postoperatoria in alcuni studi abbia dimostrato di ridurre i tassi di recidiva locale, questa non è un'osservazione confermata in altri lavori scientifici^(34;111;112). Non è stato dimostrato alcun beneficio in termini di sopravvivenza, sottoponendo i pazienti alla radioterapia adiuvante, pertanto, sulla base di questi dati, non ci sono raccomandazioni che invitino all'uso della radioterapia adiuvante a seguito

dell'intervento chirurgico. Tuttavia, alcuni pazienti che mostrano un pattern di recidiva locale senza evidenza di malattia a distanza potrebbero trarre beneficio da questa terapia dopo l'intervento chirurgico, allo stesso modo i pazienti con ACC avanzato o metastatico potrebbero sottoporvisi per trattare i siti di metastasi sintomatiche o ad alto rischio.⁽¹¹³⁾

3.8.4 Terapia Ormonale

Nei pazienti affetti da ACC vengono spesso somministrati i farmaci per il trattamento della sindrome di Cushing come ketoconazolo, metirapone e mifepristone, con la speranza di ridurre la morbidità causata da questa condizione.

Il ketoconazolo inibisce CYP17A1, CYP11A1 e, in misura minore, CYP11B1⁽³⁾. Durante il trattamento con questo farmaco, gli enzimi epatici devono essere attentamente monitorati poiché è un inibitore di diversi enzimi ed esiste la possibilità che si verifichino gravi interazioni farmacologiche.

Il metirapone è un inibitore della steroidogenesi che agisce a livello di CYP11B1⁽³⁾. A causa dell'inibizione del CYP11B1, può verificarsi un aumento degli androgeni surrenali, che causa o peggiora l'iperandrogenismo se presente nel paziente.

Il mifepristone è un antagonista diretto del recettore dei glucocorticoidi altamente efficace nel controllare le comorbidità cliniche, principalmente l'intolleranza al glucosio⁽¹¹⁴⁾.

Lo spironolattone e l'eplerenone sono antagonisti dei recettori minerali dei corticosteroidi che possono essere utilizzati per contrastare l'edema e l'ipertensione associati alla sovrapproduzione di cortisolo o aldosterone. Lo spironolattone può essere utilizzato per gestire gli effetti degli androgeni nelle pazienti di sesso femminile con

tumori secernenti androgeni così come gli effetti mineralcorticoidi in quei pazienti con tumori secernenti i mineralcorticoidi ⁽³⁾.

Poiché l'aumentata produzione di cortisolo è un fattore prognostico negativo, dovrebbe essere fatto ogni tentativo per normalizzare i livelli ormonali visto che l'ipercortisolismo non solo influenza la sopravvivenza, ma peggiora anche la qualità della vita.

SCOPO DELLO STUDIO

Il carcinoma adrenocorticale è una patologia gravata da una prognosi infausta (il tasso di sopravvivenza generale a 5 anni dalla diagnosi si attesta intorno al 25%) ed anche estremamente rara, la cui incidenza si aggira intorno a 1-2 casi all'anno su un milione di abitanti il che giustifica l'esigua quantità di pazienti coinvolti.

Pertanto, lo scopo del presente studio è stato quello di analizzare retrospettivamente il decorso della malattia in pazienti affetti da carcinoma surrenalico soffermandosi in particolare sugli aspetti diagnostici e prognostici.

Sulla base delle attuali conoscenze riguardo l'andamento della neoplasia, abbiamo valutato la distribuzione dei parametri clinici, anatomopatologici e terapeutici nei pazienti appartenenti alla nostra casistica, ricercando la presenza di eventuali associazioni statisticamente significative tra tali parametri per meglio delineare la diagnosi e la prognosi nei pazienti affetti da ACC.

STUDIO SPERIMENTALE

5.1 MATERIALI E METODI

Nel presente studio sono stati esaminati retrospettivamente i dati di 10 pazienti (4 uomini e 6 donne) affetti da carcinoma surrenalico e ricoverati presso la Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo degli Ospedali Riuniti di Ancona.

Il gruppo di pazienti è stato individuato nel periodo compreso tra Aprile 2010 e Aprile 2019 escludendo tutti coloro che avevano età inferiore a 20 anni e che presentavano espansi surrenalici di natura indefinita.

Lo studio si è svolto sulla base dei dati ottenibili dalle cartelle cliniche dei pazienti: le cartelle dei ricoveri effettuati nel periodo compreso tra il 2010 ed il 2018 ci sono pervenute, previa richiesta scritta, dall'archivio di Perugia, mentre quelle relative all'anno 2019 erano disponibili all'interno del reparto.

Per tutti i pazienti sono stati valutati gli stessi parametri che hanno condotto alla diagnosi tra cui: l'età, il genere e la clinica d'esordio della malattia. In aggiunta è stata valutata anche la tipologia di indagine strumentale (TC o RMN) mediante la quale è stato possibile localizzare il carcinoma e stabilirne la dimensione, oltre ad indagare l'eventuale presenza di metastasi sincrone al momento della diagnosi.

Per ciascuno dei pazienti in studio è stata eseguita la valutazione del tipo di intervento chirurgico a cui sono stati sottoposti e, grazie ai referti istopatologici, sono stati tenuti in

considerazione i criteri come il grado (valutato in base alla conta mitotica) e lo stadio della neoplasia.

Nella valutazione postchirurgica dell'andamento della malattia, si è tenuto conto della linea di chemioterapia che è stata somministrata ai pazienti nonché della comparsa, durante il follow up, di eventuali metastasi metacrone e/o di recidiva locoregionale della malattia.

Infine, in merito alla prognosi, si è valutato quanti pazienti sono stati considerati liberi da malattia, quanti sono deceduti e quanti, seppur ancora in vita, presentano metastasi in corso di trattamento, considerando un follow up della durata media di 24 mesi.

Sulla base della natura dei dati, l'analisi statistica è stata condotta utilizzando il test del chi-quadro (χ^2 test) al fine di valutare la presenza o assenza di associazione statistica tra le diverse variabili nominali. Pertanto, partendo dalla costruzione di tabelle di contingenza 2x2, si è proceduto al calcolo del test, impostando un livello di significatività pari al 5% ($\alpha=0.05$). Successivamente si è proceduto ad un'analisi della sopravvivenza tramite curve costruite con il metodo di Kaplan-Meier e tramite il test di log-rank, che si approssima ad una distribuzione χ^2 , per valutare eventuali differenze tra i due generi. Il valore di significatività statistica è stato nuovamente fissato al 5% ($\alpha=0.05$) ⁽¹¹⁵⁾.

5.2 RISULTATI

Al momento della diagnosi i 10 pazienti della nostra casistica, di cui 6 donne e 4 uomini, presentavano un'età variabile da 40 a 65 anni, con una media pari a 49,6 e una mediana pari a 52; lo scostamento di tali valori risulta giustificato dalla presenza di un paziente di 20 anni. L'età media donne alla diagnosi è 52,3, mentre quella degli uomini 45,5.

Tab.1 Confronto per genere ed età dei pazienti

Id_paziente	Genere	Età all'esordio	Classe d'età
1	M	67	≥ 65
2	F	49	40-50
3	F	33	< 40
4	M	55	50-65
5	M	40	40-50
6	F	63	50-65
7	F	44	40-50
8	F	66	≥ 65
9	M	20	< 40
10	F	59	50-65

All'esordio della malattia in 8 pazienti è stato riscontrato un ipercortisolismo endogeno ACTH indipendente (Sindrome di Cushing) manifestato dall'habitus cushingoide dei pazienti. Tra i segni e i sintomi più frequentemente osservati vi erano: irsutismo, strie

rubre ai fianchi e alla radice degli arti, aumento ponderale, facilità alle ecchimosi, osteoporosi severa, ipertensione arteriosa sistemica e, talvolta, associazione con un'aumentata produzione di androgeni. Solo in 2 casi la presentazione è stata aspecifica, con comparsa di dolore lombare e all'addome, per cui il carcinoma è stato diagnosticato sotto forma di incidentaloma.

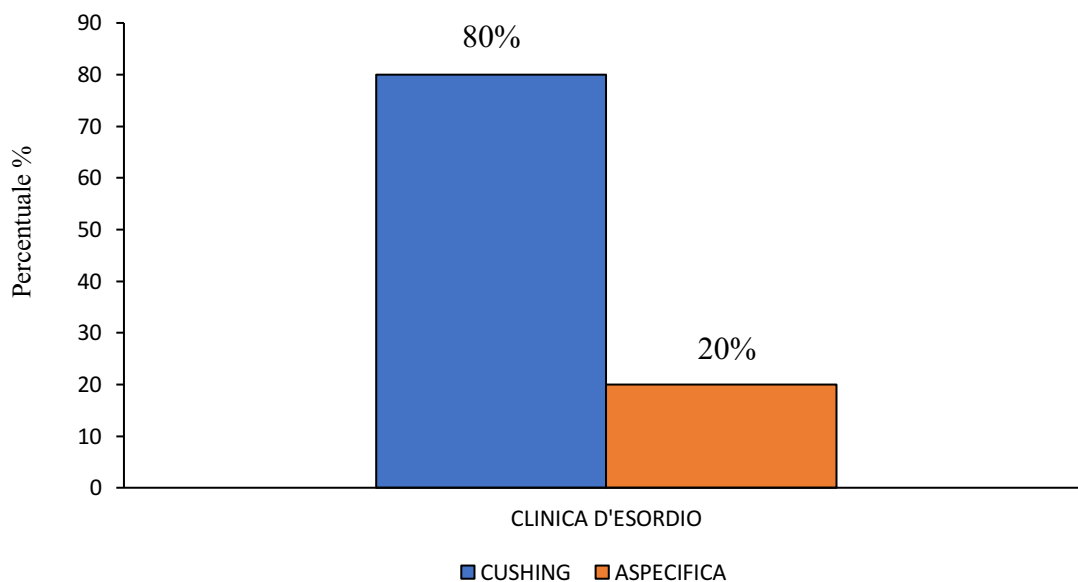


Grafico 1: distribuzione dei pazienti in base alla clinica d'esordio

Essendo la presentazione clinica così eloquente nella maggior parte dei casi, per indagare l'eventuale presenza di masse surrenaliche, 6 pazienti sono stati sottoposti ad una TC addominale e 2 ad una RMN addominale, mentre per i 2 pazienti con clinica

aspecifica il carcinoma è stato scoperto come reperto incidentale mediante l'esecuzione di una TC addominale.

Gli esami strumentali hanno rivelato la presenza di lesioni corticosurrenali superiori a 5 centimetri nell'80% dei casi, mentre solo due pazienti hanno presentato lesioni di dimensioni inferiori a 5 centimetri.

I pazienti osservati non avevano metastasi sincrone in fase diagnostica, ad eccezione di un caso che presentava un quadro clinico alquanto compromesso.

Tab. 2: Demografia e percorso diagnostico

(C= Cushing;

A= Aspecifica)

Id	Genere	Età all'esordio	Anno esordio	Clinica	Dimensioni (cm)
1	M	67	2018 Gen.	C	>5
2	F	49	2013 Sett.	C	<5
3	F	33	2015Apr.	C	<5
4	M	55	2018 Lug.	A	>5
5	M	40	2013 Ott.	C	>5
6	F	63	2019 Apr.	C	>5
7	F	44	2010 Apr.	C	>5
8	F	66	2014 Feb.	C	>5
9	M	20	2014 Mag.	C	>5
10	F	59	2014 Ago.	A	>5

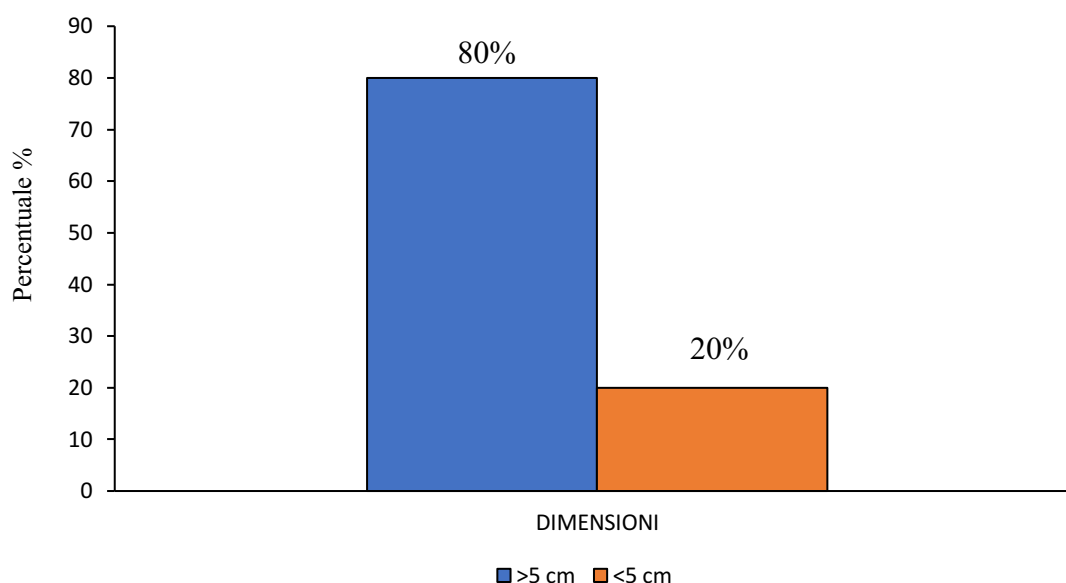


Grafico 2: distribuzione dei pazienti in base alle dimensioni della neoplasia al momento della diagnosi

È stato osservato anche il tempo intercorso tra l'affermazione della diagnosi di ACC e l'esecuzione dell'intervento, che risulta essere eseguito entro un mese per la metà dei pazienti.

L'intervento chirurgico che è stato eseguito nei nostri pazienti è la surrenectomia: 1 caso è stato trattato in robotica, 2 in laparoscopia, 5 in laparotomia, un paziente ha subito una resezione parziale e un altro è stato sottoposto alla sola biopsia. Gli approcci chirurgici diversi dalla surrenectomia sono stati dovuti alla eccessiva estensione della malattia (dimensioni maggiori di 20 centimetri).

Successivamente all'intervento chirurgico, è stato valutato il "grading" del carcinoma in base all'indice mitotico espresso nella neoplasia ed è risultato che il grado delle lesioni è alto (indice mitotico > 20x50 HPF) in 7 casi e basso nei restanti 3 (indice mitotico < 20x50 HPF).

È stata valutata anche la stadiazione patologica (pTNM) che dimostra come la maggior parte di ACC (60%) nella nostra casistica facciano parte dello stadio pT3 a cui segue il pT1 con il 20%, pT2 e pT4 con il 10% rispettivamente.

Tab. 3: Valutazione pre e post chirurgica

Id	Metastasi Sincrone	Stadio	Grado
1	No	pT3	Basso
2	No	pT1	Basso
3	No	pT1	Alto
4	No	pT3	Alto
5	No	pT2	Alto
6	No	pT3	Alto
7	No	pT3	Alto
8	No	pT3	Alto
9	No	pT3	Alto
10	Si	pT4	Basso

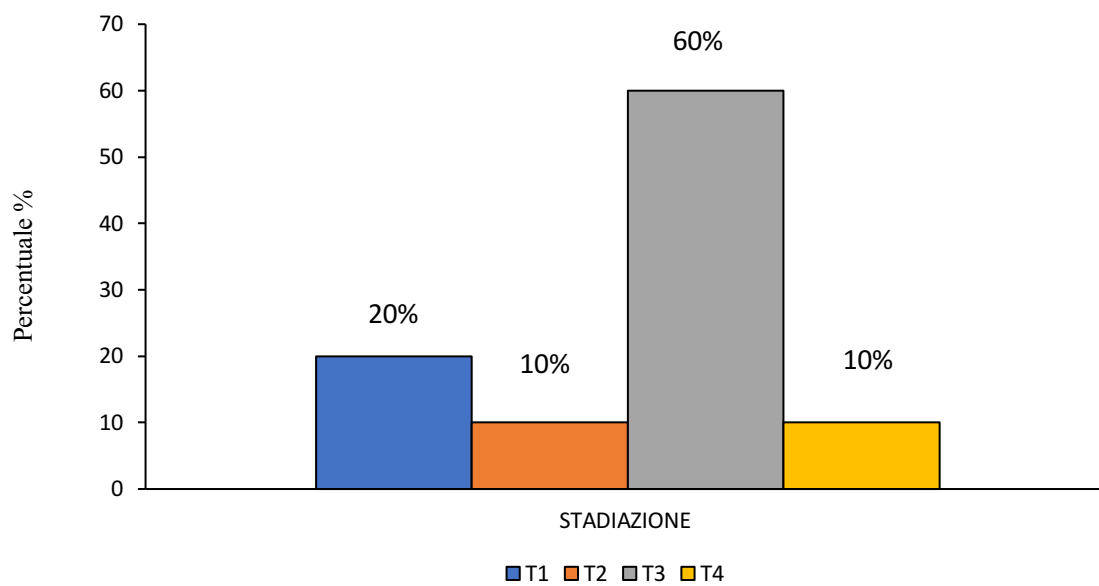


Grafico 3: distribuzione in base alla stadiazione

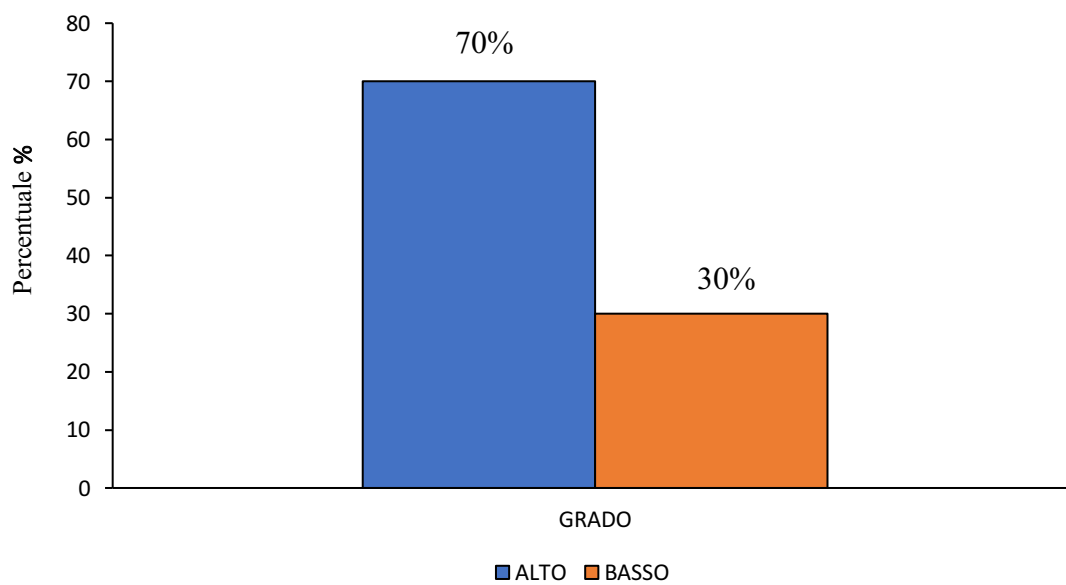


Grafico 4: distribuzione in base al grado della neoplasia

Sulla base dell'estensione della neoplasia osservata durante l'intervento chirurgico e dell'esame istologico, è stato stabilito il percorso terapeutico a cui sono stati sottoposti i pazienti: al 90% degli assistiti è stato assegnato un trattamento chemioterapico adiuvante composto da mitotano associato alla terapia oncologica di prima linea costituita da cisplatino, etoposide, doxorubicina. Oltre a questi farmaci sono stati somministrati anche gemcitabina e capecitabina, come terapia di seconda linea, utilizzato nei pazienti che hanno mostrato una progressione dopo o durante la terapia con chemioterapici di prima linea; per un paziente si è arrivati alla somministrazione della terapia di terza linea composta da ciclofosfamide e taxolo. In un unico caso di ACC in stadio pT1 di basso grado, il paziente non è stato trattato farmacologicamente con la chemioterapia, ma è stato sottoposto, a cadenza regolare, ad esami strumentali durante il follow up in quanto, essendo la lesione molto contenuta (3 cm di diametro), è stato possibile effettuare una terapia chirurgica radicale.

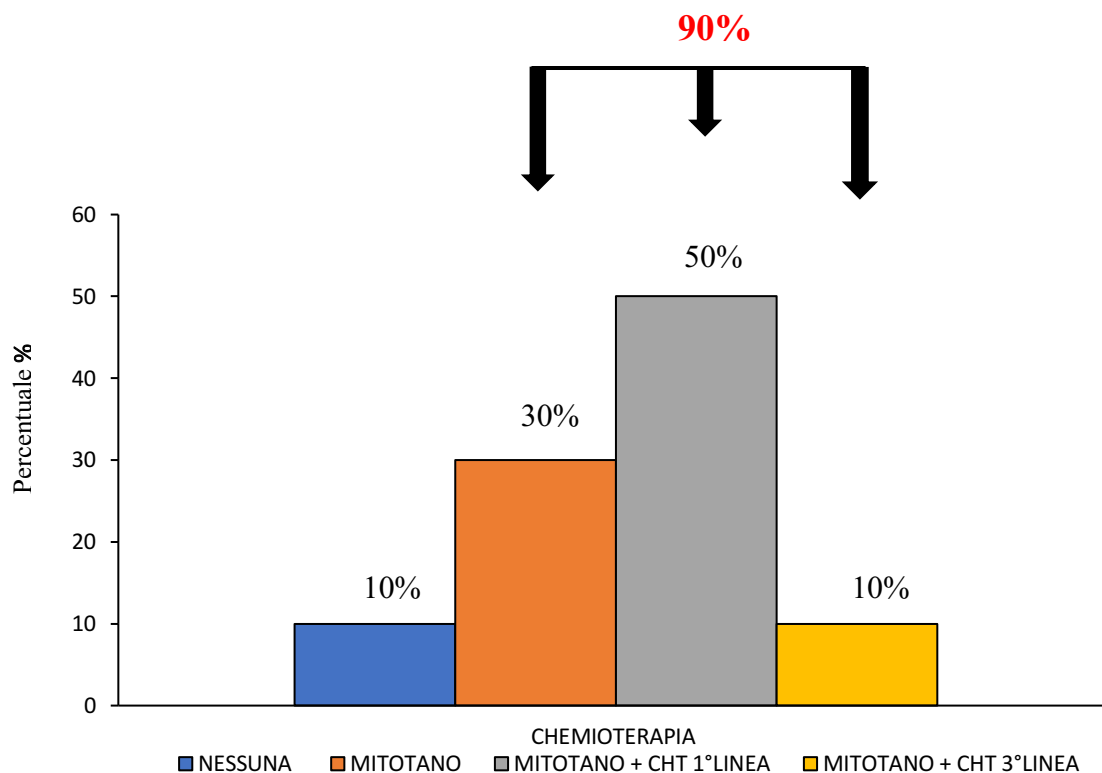


Grafico 5: distribuzione in base alla terapia

Durante il follow-up sono state registrate metastasi metacrone addominali e polmonari a 5 dei nostri pazienti (50%), associato in 3 anche ad una recidiva locoregionale, 2 hanno sviluppato esclusivamente una recidiva locoregionale e 2 pazienti sono risultati liberi da metastasi a distanza. Un solo paziente non è stato sottoposto ad intervento di surrenectomia ma ad una laparoscopia con biopsia che ha permesso di porre la diagnosi di ACC.

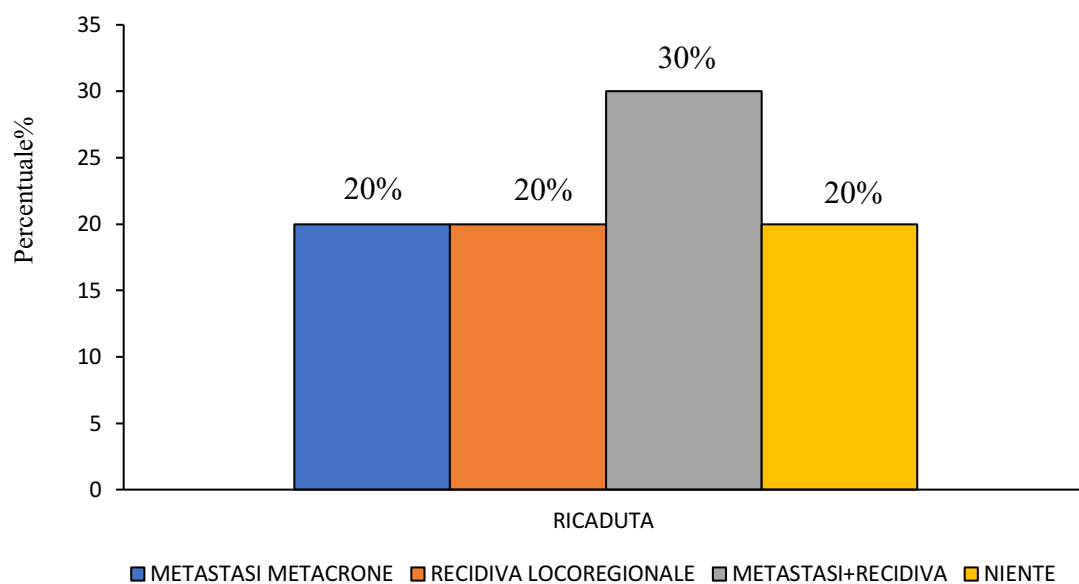


Grafico 6: distribuzione dei pazienti in base allo sviluppo di lesioni ripetitive

Per ciascun paziente della nostra casistica è stato valutato lo stato di salute aggiornato a Settembre 2020 ed è emerso che: 2 pazienti sono stati dichiarati liberi da malattia a distanza di 5 anni dalla diagnosi, 3 pazienti presentano ancora oggi metastasi metacrone e/o recidiva locoregionale e 5 pazienti sono deceduti ad una distanza media di 9 mesi dalla diagnosi.

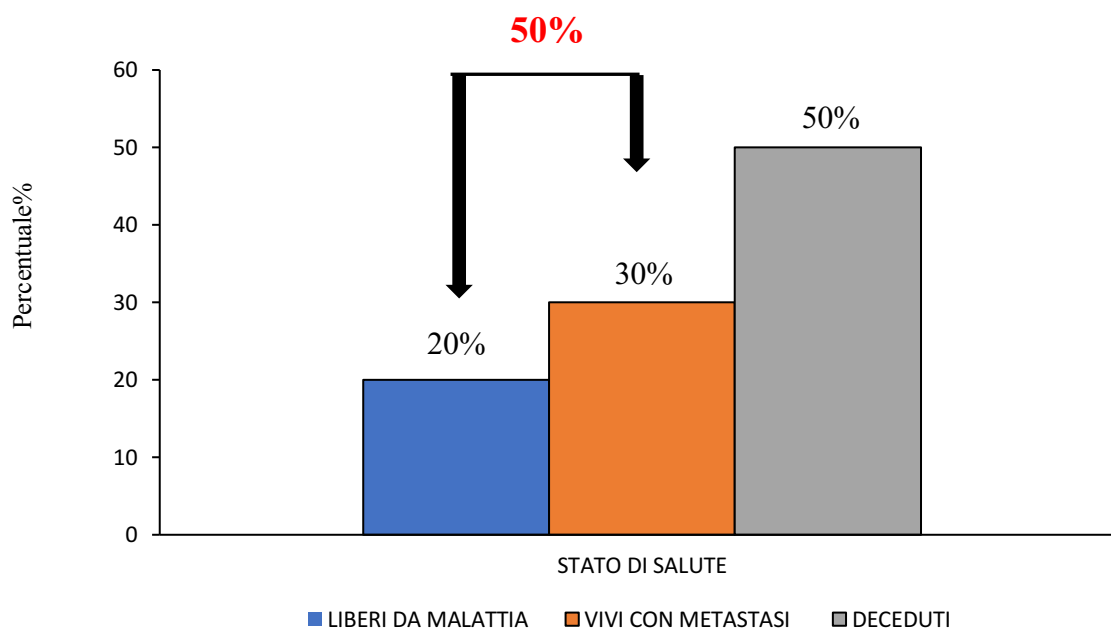


Grafico 7: distribuzione della ripresa di malattia nei pazienti durante il follow up

Tab 4: Chemioterapia e analisi dell'andamento della malattia durante il follow up

Id	Chemio	Metastasi metacrone	Recidiva locoregionale	Data insorgenza	Stato finale
1	Mitotano	Sì	No	2018 Ago.	Deceduto
2	Nessuna	No	No	/	Vivo
3	Mitotano	No	Sì	2018 Giu.	Vivo
4	Mitotano+1°linea	Sì	Sì	2019 Giu.	Vivo
5	Mitotano	No	No	/	Vivo
6	Mitotano+1°linea	No	Sì	2019 Dic	Deceduto
7	Mitotano+3°linea	Sì	Sì	2010 Ago	Vivo
8	Mitotano+1°linea	No	No	/	Deceduto
9	Mitotano+1°linea	Sì	Sì	2014 Ott.	Deceduto
10	Mitotano+1°linea	Sì	no	2015 Mar.	Deceduto

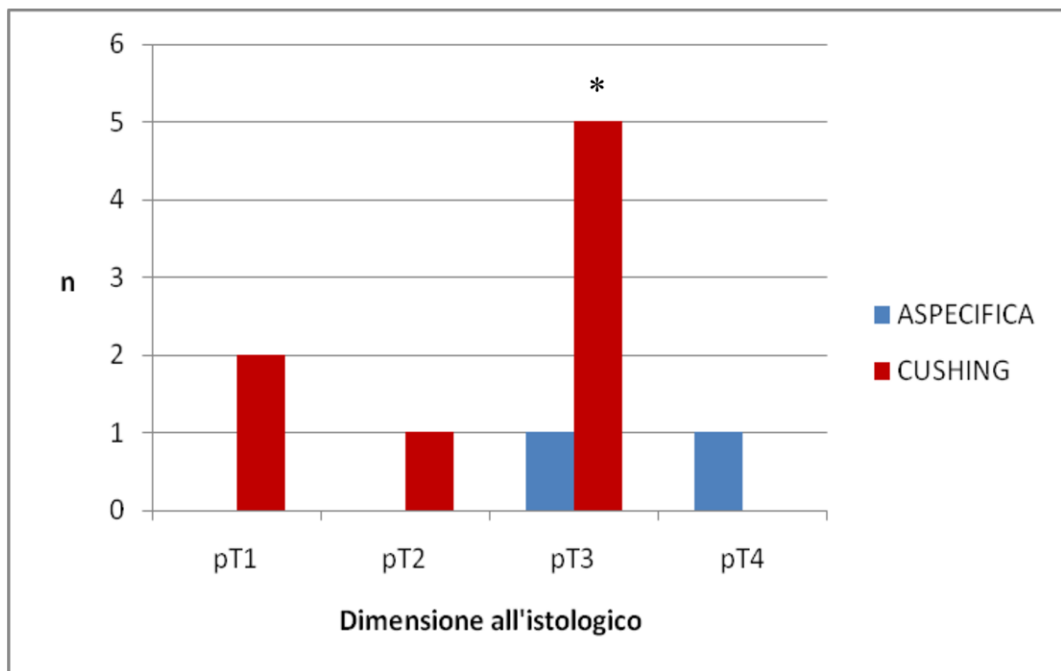
ANALISI STATISTICA

Nel nostro studio abbiamo indagato, mediante un'analisi statistica, se l'impatto di fattori come la clinica d'esordio, i criteri anatomopatologici e le caratteristiche intrinseche dei pazienti possa risultare statisticamente significativo nel porre la diagnosi di ACC. Per quanto riguarda la prognosi abbiamo ricercato quali fossero le eventuali correlazioni statisticamente significative tra i parametri clinici, terapeutici e lo stato finale dei pazienti che potessero definire al meglio la sopravvivenza.

In primo luogo, analizzando il percorso diagnostico, è risultato che è presente una correlazione statisticamente significativa, in accordo con quanto affermato in letteratura, tra la clinica d'esordio (sintomi aspecifici o ipersecretivi) e lo stadio della neoplasia. Infatti, come si può notare nel grafico numero 8, 5 pazienti presentano la Sindrome di Cushing all'esordio correlata con uno stadio avanzato di malattia pari a pT3.

La significatività statistica è caratterizzata da un p-value di 0,0286 che è stato ottenuto mediante l'utilizzo del test del chi-quadro (χ^2 test), impostando un livello di significatività pari al 5% ($\alpha=0.05$).

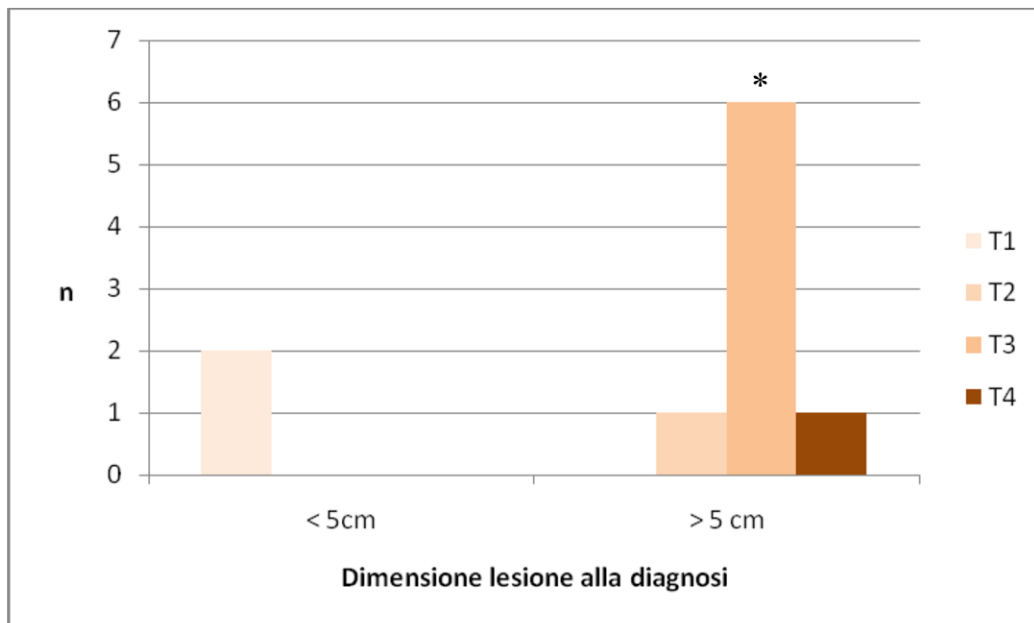
Grafico 8: Numero di pazienti per tipo di esordio clinico e stadio



*p value = 0,0286

In aggiunta è stato possibile sottolineare la presenza di un'ulteriore correlazione statisticamente significativa (p-value = 0,0185) tra la dimensione del carcinoma, ottenuta con gli esami strumentali, e la stadiazione patologica in quanto, tra gli 8 pazienti che possedevano una massa surrenalica maggiore di 5 centimetri di diametro alla diagnosi, 6 si correlavano anche ad uno stadio avanzato (pT3).

Grafico 9: Numero di pazienti per dimensioni valutate alla diagnosi e all'esame istologico



* p-value = 0,0185

Per quanto riguarda l'analisi della sopravvivenza, si può notare che, tra i 4 pazienti di sesso maschile, 2 sono deceduti mentre tra le 6 pazienti di sesso femminile si sono verificati 3 decessi, avvenuti in entrambi i casi ad distanza una distanza media di 9 mesi dalla diagnosi. È stata, quindi, ricercata l'esistenza di una correlazione statisticamente significativa tra il genere e lo stato di salute dei pazienti mediante il metodo di Kaplan-Meier (tabella 5). Va tenuto conto del fatto che, dal punto di vista metodologico, il parametro di stato di salute non distingue coloro che, pur essendo ancora in vita, presentano metastasi da coloro che sono considerati liberi da malattia.

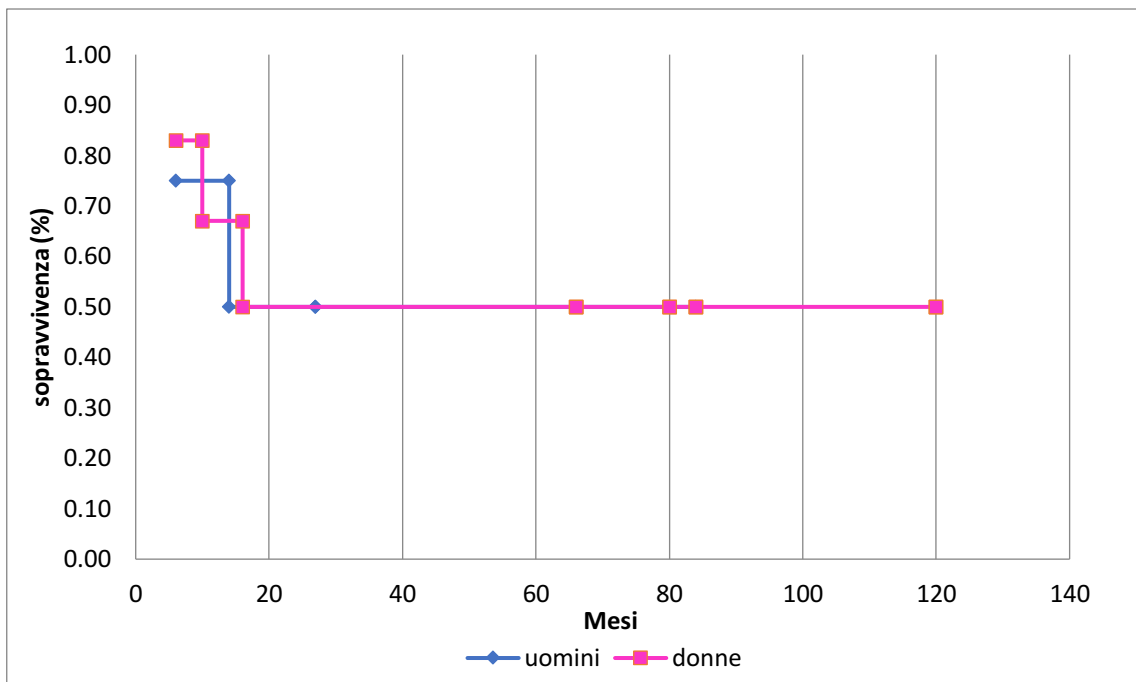
Tab 5: Tavole del calcolo della sopravvivenza divise per genere con il metodo di Kaplan-Meier

Uomini				
Tempo (in mesi)	Deceduti	Pop a rischio	Sopravvivenza	Soprav. Cumulata
6	1	4	0,75	0,750
14	1	3	0,67	0,500
27	0	2	1,00	0,500
84	0	2	1,00	0,500

Donne				
Tempo (in mesi)	Deceduti	Pop a rischio	Sopravvivenza	Soprav. Cumulata
6	1	6	0,83	0,833
10	1	5	0,80	0,667
16	1	4	0,75	0,500
66	0	4	1,00	0,500
80	0	4	1,00	0,500
84	0	4	1,00	0,500
120	0	4	1,00	0,500

Per meglio valutare la prognosi, la sopravvivenza cumulativa è stata tradotta in grafico (Grafico 10) da cui si può constatare un andamento simile tra i due generi. Tuttavia, analizzando le curve di sopravvivenza con il log-rank test, basato sul confronto tra le morti effettive e quelle attese, risulta che non emergono differenze significative ($p\text{-value}=0.154$) probabilmente a causa dell'esiguo campione di pazienti a nostra disposizione, pertanto le variabili possono considerarsi indipendenti tra loro.

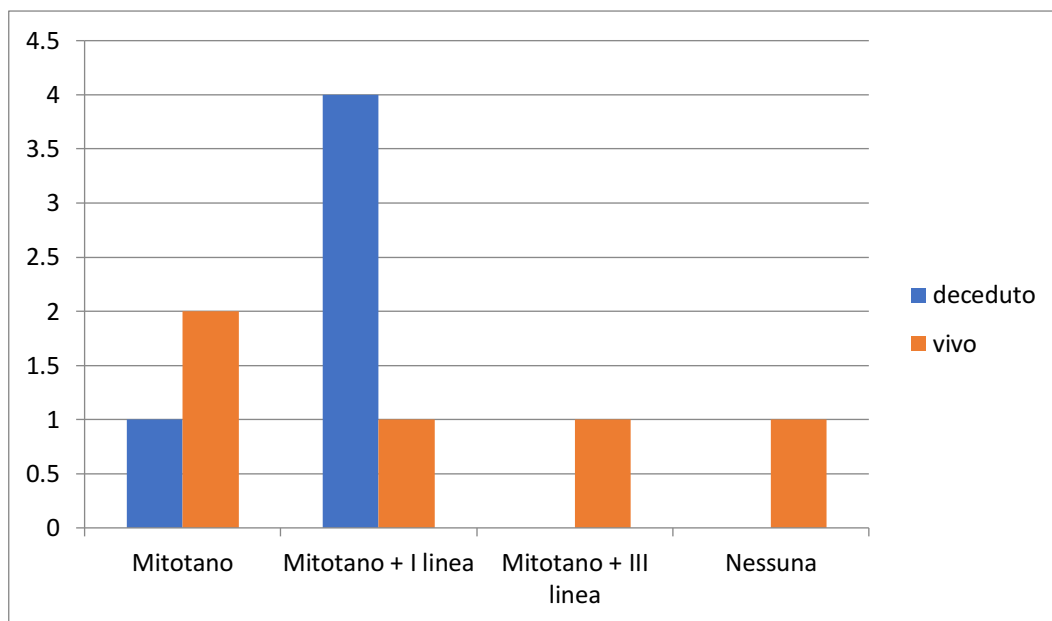
Grafico 10: curve di sopravvivenza eseguite con il log-rank test.



Oltre a queste valutazioni, sono state analizzate anche altre correlazioni che, tuttavia, non hanno presentato una significatività statistica a causa del campione ristretto di pazienti su cui è stato condotto lo studio.

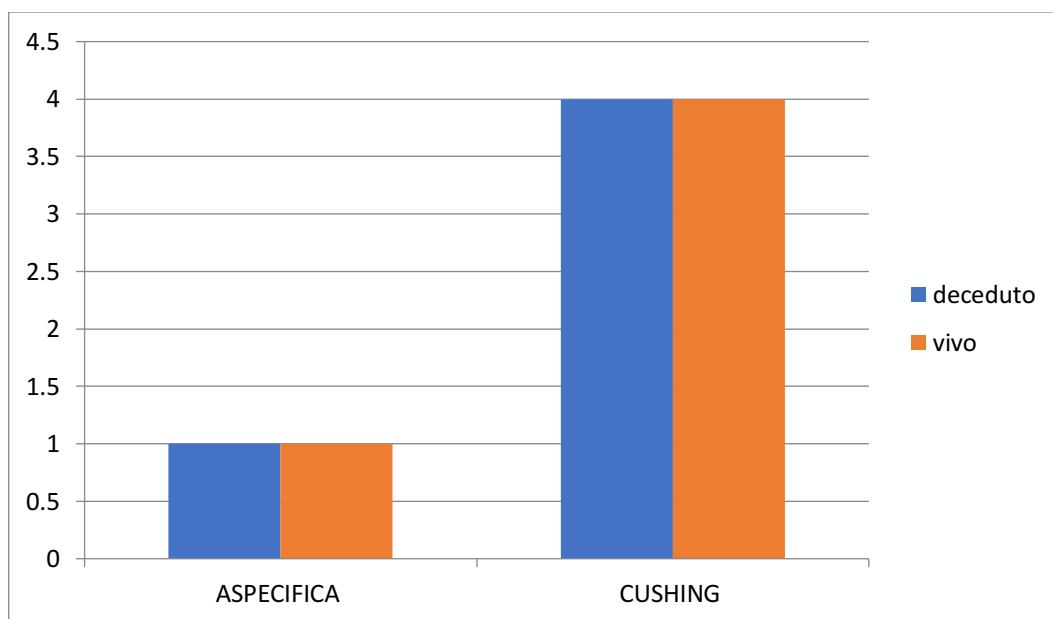
Per quanto concerne la valutazione prognostica, una di queste analisi ha preso in considerazione la tipologia di chemioterapia assunta dal singolo paziente (mitotano, mitotano con chemioterapia di prima linea e mitotano con chemioterapia di terza linea) e lo stato finale (vivo o deceduto) ma, ponendo il livello di significatività al 5% ($\alpha=0.05$), il p-value è risultato pari a 0,527.

Grafico 11: tra stato finale e chemioterapia non è presente una correlazione statisticamente significativa.



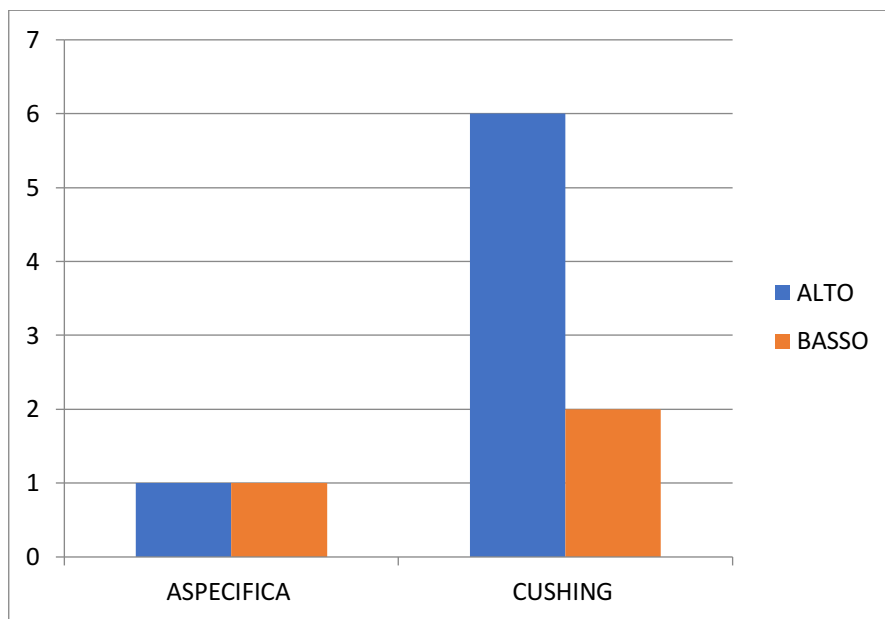
Lo stesso vale per la correlazione tra la manifestazione clinica (Sindrome di Cushing o aspecifica) e lo stato di salute del paziente (vivo o deceduto) che è risultata assente con un valore non statisticamente significativo di p- value pari a 0,746.

Grafico 12: tra manifestazione clinica e stato di salute non è presente una correlazione statisticamente significativa.



D'altra parte, per quanto riguarda l'aspetto diagnostico, la correlazione tra la clinica all'esordio (Sindrome di Cushing o aspecifica) e il grado della neoplasia (alto o basso) risultato dall'indagine istopatologica, si è rivelata non significativa dal punto di vista statistico affermandosi con un valore di p-value pari a 0,49.

Grafico 13: tra manifestazione clinica e grado della neoplasia non è presente una correlazione statisticamente significativa.



5.3 DISCUSSIONE

Nel nostro studio abbiamo valutato retrospettivamente i dati di 10 pazienti affetti da ACC durante un periodo di osservazione tra gli anni 2010 e 2019. L'estrema rarità di questo carcinoma (interessa circa 1-2 casi su milione di abitanti l'anno) giustifica il numero contenuto di pazienti entrati a far parte del nostro lavoro ⁽²⁷⁾.

L'ACC è una neoplasia altamente aggressiva che interessa la popolazione adulta intorno alla quarta e quinta decade di vita ed è gravata da una prognosi sfavorevole con una sopravvivenza globale a 5 anni che varia dal 60-80% nei pazienti allo stadio I, al 13% nei pazienti con malattia allo stadio IV ^(27;74).

Analogamente a quanto affermato in letteratura, la nostra analisi ha confermato che l'età di insorgenza di ACC all'interno della nostra casistica varia da 40 a 65 anni, con una media pari a 49,6 anni ed il campione è risultato composto prevalentemente da soggetti di sesso femminile (F: n°6, M: n°4). I dati ottenuti sono sovrapponibili a quelli di numerosi lavori scientifici che attestano un maggiore coinvolgimento di pazienti di sesso femminile dal 55 al 60% dei casi ⁽²⁷⁾.

La Sindrome di Cushing rappresenta la clinica d'esordio per quasi la totalità dei nostri casi (80%) in accordo con i dati della letteratura secondo cui le manifestazioni iniziali della neoplasia sono caratterizzate da segni di eccessiva produzione ormonale nel 60% dei casi ^(27;116). Tuttavia, all'interno del nostro campione di studio, non è stato possibile riscontrare differenze significative in merito alla sopravvivenza tra i due sessi. Questo dato potrebbe essere in parte inficiato dall'esiguità del nostro campione, nonostante si possano riscontrare casistiche poco numerose anche in diversi studi.

In linea con i precedenti lavori scientifici, anche nel nostro caso abbiamo potuto constatare la presenza di una correlazione statisticamente significativa tra i pazienti che

manifestavano quadri clinici di ipersecrezione ormonale e uno stadio avanzato (pT3) di malattia la quale presenta, in questi casi, un comportamento più frequentemente aggressivo.

Un altro dato clinico interessante emerso dalla nostra ricerca riguarda le dimensioni del carcinoma, ottenute con esami strumentali quali TC e RMN eseguiti in fase diagnostica, che hanno rivelato la presenza di lesioni superiori a 5 centimetri nell'80% dei casi, mentre solo due pazienti hanno presentato lesioni inferiori a 5 centimetri. In linea con la letteratura, è stato altresì possibile delineare una associazione statisticamente significativa tra la dimensione e lo stadio avanzato (pT3) di ACC.

All'interno della nostra casistica si è notato anche come il 90% dei pazienti non presentasse metastasi sincrone al momento della diagnosi ma, nonostante questo, l'aggressività della malattia emergesse dall'insorgenza su 7 pazienti di recidiva locoregionale (dovuta a margini di resezione chirurgici infiltrati da tessuto neoplastico) e/o da metastasi metacrone sviluppate durante il follow up causando una riduzione della sopravvivenza a lungo termine ^(117;118).

Per quanto concerne la terapia chirurgica, l'intervento che è stato più eseguito nei pazienti è la surrenectomia (nel nostro campione 1 caso è stato effettuato in robotica, 2 in laparoscopia, 5 in laparotomia) in accordo con i precedenti lavori scientifici. Solo ad un paziente è stata eseguita una resezione parziale mentre un altro è stato sottoposto alla sola biopsia poiché risultava inoperabile. Gli approcci chirurgici diversi dalla surrenectomia, vengono raramente descritti in letteratura, tuttavia sono stati impiegati nel nostro studio a causa dell'eccessiva estensione della malattia in due pazienti che presentavano all'esordio una massa surrenalica di dimensioni pari a circa 20 centimetri. Secondo la letteratura, anche qualora la malattia fosse molto estesa, se le condizioni del paziente lo

permettono, la si dovrebbe aggredire per via chirurgica fino a mettere in pratica interventi altamente demolitivi di “*debulking*” che mirano ad asportare tutto il carcinoma e gli organi coinvolti, evitando di lasciare residui neoplastici. Anche questi risultati osservabili all’interno della nostra casistica sono in accordo con la letteratura in cui si afferma che la laparotomia è ritenuta tuttora la metodica più utilizzata per il trattamento di ACC (di dimensioni maggiori di 5 centimetri) in quanto associata ad una maggiore radicalità, ad un ridotto rischio di disseminazione delle cellule tumorali e ad un miglioramento della sopravvivenza media ^(119;120).

Dall’analisi dei referti anatomopatologici sono emersi dati coerenti con la letteratura riguardo al “grading” del carcinoma, valutato nel nostro studio in base all’indice mitotico, che è risultato alto (indice mitotico > 20x50 HPF) in 7 casi e basso nei restanti. Pur non essendo stato possibile dimostrare statisticamente una correlazione tra il grado o lo stadio e la prognosi, dalla letteratura, così come dal nostro lavoro, emerge che i pazienti con valori più elevati di questi parametri sono gravati da una mortalità più elevata.

In particolare, per quanto riguarda la stadiazione, questa viene ritenuta un fattore prognostico di importanza fondamentale, infatti il nostro studio dimostra come la maggior parte dei tumori appartenenti alla nostra casistica sia in stadio pT3 (60%) a cui segue il pT1 con il 20% e poi pT2 e pT4 con un caso rispettivamente.

Per quel che riguarda le terapie, al 90% degli assistiti è stato assegnato un trattamento chemioterapico composto da mitotano associato alla terapia oncologica adiuvante di prima linea costituita da cisplatino, etoposide e doxorubicina. Oltre a questi farmaci sono stati somministrati anche gemcitabina e capecitabina come terapia di seconda linea da utilizzare in caso di fallimento della terapia di prima linea e ad un solo paziente è stata fornita un’associazione di terza linea composta da ciclofosfamide e taxolo. Secondo

quanto affermato in letteratura, infatti, il mitotano può essere considerato il caposaldo della terapia per tutti i pazienti affetti da ACC. In aggiunta a questo farmaco solitamente si associano cicli di chemioterapia di prima linea laddove i pazienti abbiano un alto rischio di sviluppare una recidiva locoregionale per via di margini chirurgici non liberi da malattia (R1 o R2) oppure anche qualora la neoplasia fosse originariamente molto estesa pur essendo i margini puliti. Nel nostro studio, probabilmente a causa della ristretta casistica di pazienti, non è stato possibile affermare la presenza di una relazione prognostica significativa tra la tipologia di terapia farmacologica e la sopravvivenza.

Durante il follow-up i siti metastatici più frequentemente rilevati nei pazienti, in accordo con i precedenti studi, sono: i polmoni, il fegato, il peritoneo, il rene omolaterale, i linfonodi locoregionali e para-aortici.

Nella nostra casistica 7 pazienti su 10 hanno sviluppato metastasi metacrone e/o recidiva locoregionale. Tale osservazione è in accordo con quanto espresso in letteratura secondo cui, alcuni fattori come le estese dimensioni della malattia, lo stadio avanzato (pT3 o pT4), il grado elevato, i margini chirurgici non liberi da malattia e una mancata risposta alla chemioterapia siano tutti considerabili fattori prognostici indicativi di un probabile sviluppo di metastasi.

In merito alla prognosi abbiamo potuto notare dati discordanti tra il nostro studio e quanto espresso in letteratura poiché tra i 10 pazienti considerati, 5 sono deceduti entro 9 mesi, 3 sono attualmente in vita e presentano una prosecuzione di malattia ad una distanza media di 36 mesi e 2 pazienti, all'interno della nostra casistica, sono stati considerati liberi da malattia ad una distanza media di 44 mesi dall'intervento. In questo caso i dati dei precedenti studi scientifici, che attestano una sopravvivenza generale a 5 anni dalla

diagnosi del 25%, non sono stati confermati dai risultati emersi all'interno della nostra casistica probabilmente a causa dell'esiguo campione di pazienti a nostra disposizione.

In conclusione, risulta chiaro che la clinica d'esordio, le dimensioni della neoplasia, lo stadio e il grado possono notevolmente influire sulla sopravvivenza dei pazienti affetti da ACC. In genere sono proprio i carcinomi con dimensioni maggiori di 5 centimetri, di alto grado, associati a Sindrome di Cushing come principale manifestazione clinica e classificabili in uno stadio pT3, quelli associati ad una prognosi peggiore. Nonostante ciò, nella maggior parte dei pazienti, indipendentemente da queste caratteristiche, resta possibile attuare una terapia chirurgica quanto più radicale possibile, purché le condizioni del paziente lo permettano, seguita da una terapia chemioterapica adiuvante di attacco.

In generale è possibile affermare che i nostri dati, seppur limitati, riflettono quelli della letteratura scientifica e ci inducono a concludere che l'ACC è una neoplasia tanto rara quanto aggressiva, carente di segni e sintomi riscontrabili esclusivamente all'interno di questa patologia e gravata da un alto tasso di mortalità. Pertanto, dal punto di vista diagnostico, il rilievo di un espanso surrenalico, specialmente se associato a sintomi da iperproduzione ormonale riferiti dal paziente o riscontrati durante l'esame obiettivo, dovrebbe sempre essere guardato con sospetto e debitamente studiato con metodiche di imaging ed esami di laboratorio, al fine di escludere la possibilità che si tratti di un carcinoma surrenalico.

La prognosi spesso infausta ancora oggi permane come tratto tipico di questa neoplasia, infatti negli ultimi anni non si è osservato un miglioramento significativo della sopravvivenza nei pazienti. La ricerca tuttora in corso è volta principalmente allo studio

e alla comprensione dei meccanismi molecolari e genetici alla base delle alterazioni neoplastiche che caratterizzano i pazienti con ACC sporadico e, di conseguenza, allo sviluppo di nuovi farmaci mirati che si spera possano comportare un aumento della sopravvivenza per questi pazienti.

Bibliografia

- 1) Anastasi, G.; et al., *Trattato di Anatomia Umana*, Milano, Edi-Ermes, 2010.
- 2) Rugarli, C; et al., *Medicina Interna Sistemica*, Milano, Edra, 2015.
- 3) Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, Jolly S, Miller BS, Giordano TJ, Hammer GD. *Adrenocortical carcinoma*. Endocr Rev. 2014 Apr;35(2):282-326.
- 4) Almeida M.Q., Bezerra-Neto J.E., Mendonça B.B., Latronico A.C., Fragoso M.C.B.V. *Primary malignant tumors of the adrenal glands*. Clinics(Sao Paulo) 2018; 73(suppl. 1):e756s.
- 5) Robbins e Cotran, *Le basi patologiche delle malattie*, Milano, Elsevier, 2009.
- 6) Young WF Jr. *Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass*. N Engl J Med, 2007; 356(6):606-10.
- 7) Brunt LM, Moley JF. *Adrenal incidentaloma*. World J Surg, 2001; 25(7): 905- 913.
- 8) Arnaldi G, Boscaro M. *Adrenal incidentaloma*. Best practice Res Clin Endocrinol Metab 2012; 26(4): 405- 19.
- 9) Park JJ, Park BK, Kim CK. *Adrenal imaging for adenoma characterization: imaging features, diagnostic accuracies and differential diagnoses*. Br J Radiol 2016; 89:20151018.
- 10) Burke BA, et al. *Congenital adrenal hypoplasia and selective absence of pituitary luteinizing hormone: a new autosomal recessive syndrome*. Am J Med Genet, 1988; 31(1):75-97.

- 11) Parmar M.S., Singh S. *Conn Syndrome*. StatPearls Publishing; 2020.
- 12) Wenig BM, Heffess CS, Adair CF. *Neoplasms of the adrenal gland*. Atlas of Endocrine Pathology. Philadelphia, WB Saunders, 1997; pp 288- 329.
- 13) Kyeong-Hyeon Byeon MD, Yun-Sok Ha MD, PhD et al. *Predictive factors for adrenal metastasis in extra-adrenal malignancy patients with solitary adrenal mass*. Jurnal of surgical oncology, 2018.
- 14) Shashank R. Cingam, Shiva Kumar R. Mukkamalla, Harsha Karanchi. *Review. Cancer, Adrenal Metastasis*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
- 15) Almeida M.Q., Bezerra-Neto J.E., Mendonça B.B., Latronico A.C., Fragoso M.C.B.V. *Primary malignant tumors of the adrenal glands*. Clinics (Sao Paulo) 2018;73(suppl. 1):e756s.
- 16) Klikovits T, Lohinai Z, Fábián K, Gyulai M, Szilasi M, Varga J, Baranya E, Pipek O, Csabai I, Szállási Z, Tímár J, Hoda MA, Laszlo V, Hegedűs B, Renyi-Vamos F, Klepetko W, Ostoros G, Döme B, Moldvay J. *New insights into the impact of primary lung adenocarcinoma location on metastatic sites and sequence: A multicenter cohort study*. Lung Cancer, 2018, 126:139-148.
- 17) Blažeković I, Jukić T, Granić R, Punda M, Franceschi M. *An Unusual Case of Papillary Thyroid Carcinoma Iodine-131 Avid Metastasis to the Adrenal Gland*. Acta Clin Croat. 2018; 57(2):372-376.
- 18) Elsayes KM, Emad-Eldin S, Morani AC, Jensen CT. *Practical Approach to Adrenal Imaging*. Urol. Clin. North Am, 2018;45(3):365-387.

- 19) Thompson LD. *Pheocromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases*. Am. J. Surg. Pathol. 2002; 26 (5): 551- 66.

- 20) Madson Q Almeida, Joao Evangelista Bezerra-Neto, Berenice B Mendonça, Ana Claudia Latronico, Maria Candida B V Fragoso. *Primary malignant tumors of the adrenal glands*. 2018; 73(suppl 1): e756s.

- 21) Allolio B, Fassnacht M. *Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update*. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:2027–2037.

- 22) Fassnacht M, Allolio B. *Clinical management of adrenocortical carcinoma*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009 Apr; 23(2):273-89.

- 23) Paton BL, Novitsky YW, Zerey M, Harrell AG, Norton HJ, Asbun H, Kercher KW, Heniford BT. *Outcomes of adrenal cortical carcinoma in the United States*. Surgery, 2006; 140(6):914-20.

- 24) Pianovski MA, Maluf EM, de Carvalho DS, Ribeiro RC, Rodriguez-Galindo C, Boffetta P, Zancanella P, Figueiredo BC. *Mortality rate of adrenocortical tumors in children under 15 years of age in Curitiba, Brazil*. Pediatr Blood Cancer. 2006; 47(1):56-60.

- 25) Figueiredo BC, Sandrini R, Zambetti GP, Pereira RM, Cheng C, Liu W, Lacerda L, Pianovski MA, Michalkiewicz E, Jenkins J, Rodriguez-Galindo C, Mastellaro MJ, Vianna S, Watanabe F, Sandrini F, Arram SB, Boffetta P, Ribeiro RC. *Penetrance of adrenocortical tumours associated with the germline TP53 R337H mutation*. J Med Genet. 2006; 43(1):91-6.

- 26) Pinto EM, Billerbeck AE, Villares MC, Domenice S, Mendonça BB, Latronico AC. *Founder effect for the highly prevalent R337H mutation of tumor suppressor*

p53 in Brazilian patients with adrenocortical tumors. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2004; 48(5):647-50.

- 27) Jasim S., Habra M.A. *Management of Adrenocortical Carcinoma.* Curr Oncol Rep 21, 20 (2019).
- 28) Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guilhaume B, Bertagna X, Laudat MH, Louvel A, Chapuis Y, Blondeau P. *Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy.* N Engl J Med. 1990; 322(17):1195-201.
- 29) Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, et al. *Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry.* J Clin Oncol. 2004; 22:838–845.
- 30) Luton JP, Cerdas S, Billaud L, et al. *Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy.* N Engl J Med. 1990; 322:1195–1201.
- 31) Lerario AM, Moraitis A, Hammer GD. *Genetics and epigenetics of adrenocortical tumors.* Mol Cell Endocrinol. 2013; 386:67–84.
- 32) Wooten MD, King DK. *Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature.* Cancer. 1993; 72:3145–3155.
- 33) Icard P, Goudet P, Charpenay C, et al. *Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group.* World J Surg. 2001; 25:891–897.
- 34) Torti JF, Correa R. *Cancer, Adrenal.* [Updated 2020 Aug 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

- 35) Fassnacht M, Libé R, Kroiss M, et al. *Adrenocortical carcinoma: a clinician's update*. Nat Rev Endocrinol 2011; 7(6):323–35.
- 36) Rodriguez-Galindo C, Figueiredo BC, Zambetti GP, Ribeiro RC. *Biology, clinical characteristics, and management of adrenocortical tumors in children*. Pediatr Blood Cancer. 2005; 45(3):265-73.
- 37) Varley JM, McGown G, Thorncroft M, James LA, Margison GP, Forster G, Evans DG, Harris M, Kelsey AM, Birch JM. *Are there low-penetrance TP53 Alleles? evidence from childhood adrenocortical tumors*. Am J Hum Genet. 1999 Oct;65(4):995-1006.
- 38) Wagner J, Portwine C, Rabin K, Leclerc JM, Narod SA, Malkin D; *High frequency of germline p53 mutations in childhood adrenocortical cancer*. J. Natl. Cancer Inst. 1994; 86(22):1707-10.
- 39) Herrmann LJ, Heinze B, Fassnacht M, Willenberg HS, Quinkler M, Reisch N, Zink M, Allolio B, Hahner S; *TP53 germline mutations in adult patients with adrenocortical carcinoma*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012; 97(3):476-85.
- 40) Raymond VM, Else T, Everett JN, Long JM, Gruber SB, Hammer GD; *Prevalence of germline TP53 mutations in a prospective series of unselected patients with adrenocortical carcinoma*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013; 98(1):119-25.
- 41) Ragazzon B, Libé R, Gaujoux S, Assié G, Fratticci A, Launay P, Clauser E, Bertagna X, Tissier F, de Reyniès A, Bertherat J; *Transcriptome analysis reveals that p53 and {beta}-catenin alterations occur in a group of aggressive adrenocortical cancers*. Cancer Res. 2010; 70(21):8276-81.
- 42) Espiard S, Bertherat J. *The genetics of adrenocortical tumors*. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2015; 44(2):311-34.

- 43) Assié G, Letouzé E, Fassnacht M, Jouinot A, Luscap W, Barreau O, Omeiri H, Rodriguez S, Perlemoine K, René-Corail F, Elarouci N, Sbiera S, Kroiss M, Allolio B, Waldmann J, Quinkler M, Mannelli M, Mantero F, Papathomas T, De Krijger R, Tabarin A, Kerlan V, Baudin E, Tissier F, Dousset B, Groussin L, Amar L, Clauser E, Bertagna X, Ragazzon B, Beuschlein F, Libé R, de Reyniès A, Bertherat J. *Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma*. Nat. Genet. 2014; 46(6):607-12.
- 44) Assie G, Giordano TJ, Bertherat J. *Gene expression profiling in adrenocortical neoplasia*. Mol. Cell. Endocrinol. 2012; 351(1):111-7.
- 45) Rossella Libé. *Adrenocortical carcinoma (ACC): diagnosis, prognosis, and treatment*. Department of Endocrinology, French Network for Adrenal Cancer, Cochin Hospital, Paris, France, 2015.
- 46) Fassnacht M., Allolio B. *Epidemiology of Adrenocortical Carcinoma*. In: Hammer G., Else T. (eds) *Adrenocortical Carcinoma*. Springer, New York, NY. (2009)
- 47) Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, Jolly S, Miller BS, Giordano TJ, Hammer GD. *Adrenocortical carcinoma*. Endocr. Rev. 2014; 35(2):282-326.
- 48) Puglisi S, Perotti P, Pia A, Reimondo G, Terzolo M. *Adrenocortical Carcinoma with Hypercortisolism*. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2018; 47(2):395-407.
- 49) Ishikura K, Takamura T, Takeshita Y, Nakagawa A, Imaizumi N, Misu H, Taji K, Kasahara K, Oshinoya Y, Suzuki S, Ooi A, Kaneko S. *Cushing's syndrome and big IGF-II associated hypoglycaemia in a patient with adrenocortical carcinoma*. BMJ Case Rep., 2010.

- 50) Rustin MH, Bowcock SJ, Coomes EN. *Adrenocortical carcinoma with tumour-induced hypoglycaemia*. J R Soc Med. 1983; 76(1):74-5.
- 51) Ribeiro RC, Sandrini Neto RS, Schell MJ, Lacerda L, Sambaio GA, Cat I. *Adrenocortical carcinoma in children: a study of 40 cases*. J. Clin. Oncol. 1990; 8(1):67-74.
- 52) Abiven G, Coste J, Groussin L, Anract P, Tissier F, Legmann P, Dousset B, Bertagna X, Bertherat J. *Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients*. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(7):2650-5.
- 53) Seccia TM, Fassina A, Nussdorfer GG, Pessina AC, Rossi GP. *Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma: an unusual cause of Conn's syndrome with an ominous clinical course*. Endocr Relat Cancer. 2005; 12(1):149-59.
- 54) Egoshi K, Masai M, Nagao K, Ito H. *11-Deoxycorticosterone-producing adrenocortical carcinoma*. Urol Int. 1998; 61(4):251-3.
- 55) Müssig K, Wehrmann M, Horger M, Maser-Gluth C, Häring HU, Overkamp D. *Adrenocortical carcinoma producing 11-deoxycorticosterone: a rare cause of mineralocorticoid hypertension*. J Endocrinol Invest. 2005; 28(1):61-5.
- 56) Sturgeon C, Shen WT, Clark OH, Duh QY, Kebebew E. *Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: how much does tumor size predict the likelihood of malignancy?* J Am Coll Surg. 2006; 202(3):423-30.
- 57) Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M. *Management of adrenocortical carcinoma*. Clin Endocrinol (Oxf). 2004; 60(3):273-87.
- 58) Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, Lombardi CP, Crucitti P, Crucitti F, Favia G, Borrelli D, Boffi L, Capussotti L, Carbone G, Casaccia M, Cavallaro A, Del

Gaudio A, Dettori G, Di Giovanni V, Mazziotti A, Marrano D, Masenti E, Miccoli P, Mosca F, Mussa A, Petronio R, Piat G, Marazano L. *Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma*. *Surgery*. 1997; 122(6):1212-8.

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

60) Arlt W, Biehl M, Taylor AE, et al. *Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors*. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(12): 3775–84.

61) Arlt W, Biehl M, Taylor AE, Hahner S, Libé R, Hughes BA, Schneider P, Smith DJ, Stiekema H, Krone N, Porfiri E, Opocher G, Bertherat J, Mantero F, Allolio B, Terzolo M, Nightingale P, Shackleton CH, Bertagna X, Fassnacht M, Stewart PM. *Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96(12):3775-84.

62) Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. *The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(5):1526-40.

63) Song G, Joe BN, Yeh BM, Meng MV, Westphalen AC, Coakley FV. *Risk of catecholamine crisis in patients undergoing resection of unsuspected pheochromocytoma*. *Int Braz J Urol.* 2011; 37(1):35-40.

64) Terzolo M, Bovio S, Pia A, et al. *Management of adrenal incidentaloma*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23(2):233–43.

- 65) Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. *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, 2016; 175(2):1–34.
- 66) Eller-Vainicher C, Morelli V, Salcuni AS, et al. *Accuracy of several parameters of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in predicting before surgery the metabolic effects of the removal of an adrenal incidentaloma*. Eur J Endocrinol, 2010; 163(6):925–35.
- 67) Ilias, I., Sahdev, A., Reznek, R. H., Grossman, A. B., and Pacak, K. *The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods*. Endocr. Relat. Cancer, 2007; 14, 587–599.
- 68) Libé R. *Clinical and molecular prognostic factors in adrenocortical carcinoma*. Minerva Endocrinol. 2019; 44(1):58-69.
- 69) Young, W. F. Jr., Zhang, H. M., Perrier, N. D., Grubbs, E. G., Sircar, K., Ye, Z. X Horm. *Conventional imaging in adrenocortical carcinoma: update and perspectives*. Cancer 2011; 2, 341–347.
- 70) Lee, J. E., et al. *CT features and quantification of the characteristics of adrenocortical carcinomas on unenhanced and contrast-enhanced studies*. Clin. Radiol. 2010; 67, 38–46.
- 71) Bharwani N, Rockall AG, Sahdev A, Gueorguiev M, Drake W, Grossman AB, Reznek RH. *Adrenocortical carcinoma: the range of appearances on CT and MRI*. AJR Am J Roentgenol. 2011; 196(6):706-14.
- 72) Sundin A. *Imaging of adrenal masses with emphasis on adrenocortical tumors*. Theranostics 2012; 2(5):516-22.

- 73) Hahner S, Stuermer A, Kreissl M, Reiners C, Fassnacht M, Haenscheid H, Beuschlein F, Zink M, Lang K, Allolio B, Schirbel A. *[123 I]Iodometomidate for molecular imaging of adrenocortical cytochrome P450 family 11B enzymes*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008; 93(6):2358-65.
- 74) Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucskey P, Willenberg HS, Beuschlein F, Terzolo M, Mueller HH, Hahner S, Allolio B. *Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification*. German Adrenocortical Carcinoma Registry Group, European Network for the Study of Adrenal Tumors. Cancer, 2009; 115(2):243-50.
- 75) Beuschlein, F., Weigel, J., Saeger, W., Kroiss, M., Wild, V., Daffara, F., et al. *Major prognostic role of ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2015; 100, 841–849.
- 76) Lughezzani, G., Sun, M., Perrotte, P., Jeldres, C., Alasker, A., Isbarn, H., et al. *The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the international union against cancer- staging system: a North American validation*. Eur. J. Cancer, 2010; 46, 713–719.
- 77) Weiss, L. M. *Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors*. Am. J. Surg. Pathol., 1984; 8, 163–169.
- 78) Tissier, F., Aubert, S., Leteurtre, E., Al Ghuzlan, A., Patey, M., Decaussin, M., et al. *Adrenocortical tumors: improving the practice of the Weiss system through virtual microscopy: a National Program of the French Network INCa-COMETE*. Am. J. Surg. Pathol. 2012; 36, 1194–1201.

- 79) Berruti, A., Fassnacht, M., Baudin, E., Hammer, G., Haak, H., Leboulleux, S., et al. *Adjuvant therapy in patients with adrenocortical carcinoma: a position of an international panel*. J. Clin. Oncol. 2010; 28, e401–e402.
- 80) Libé, R., Borget, I., Ronchi, C. L., Zaggia, B., Kroiss, M., Kerkhofs, T., et al. *Prognostic factors in Stage III-IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study*. ASCO Annu. Meet. J. Clin. Oncol., 2014; 35:55.
- 81) Miller, B. S., Gauger, P. G., Hammer, G. D., Giordano, T. J., and Doherty, G. M. *Proposal for modification of the ENSAT staging system for adrenocortical carcinoma using tumor grade*. Langenbecks Arch. Surg. 2010; 395, 955–961.
- 82) Zhang H, Bu H, Chen H, Wei B, Liu W, Guo J, Li F, Liao D, Tang Y, Zhang Z. *Comparison of immunohistochemical markers in the differential diagnosis of adrenocortical tumors: immunohistochemical analysis of adrenocortical tumors*. Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. 2008;16(1):32-9.
- 83) Arola J, Liu J, Heikkilä P, Ilvesmäki V, Salmenkivi K, Voutilainen R, Kahri AI. *Expression of inhibin alpha in adrenocortical tumours reflects the hormonal status of the neoplasm*. J. Endocrinol. 2000; 165(2):223-9.
- 84) Sbiera S, Schmull S, Assie G, Voelker HU, Kraus L, Beyer M, Ragazzon B, Beuschlein F, Willenberg HS, Hahner S, Saeger W, Bertherat J, Allolio B, Fassnacht M. *High diagnostic and prognostic value of steroidogenic factor-1 expression in adrenal tumors*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95(10):E161-71.
- 85) Duregon E, Volante M, Giorcelli J, Terzolo M, Lalli E, Papotti M. *Diagnostic and prognostic role of steroidogenic factor 1 in adrenocortical carcinoma: a validation study focusing on clinical and pathologic correlates*. Hum. Pathol. 2013; 44(5):822-8.

- 86) Ayahallah A. Ahmed, Aaron J. Thomas, Dhakshina Moorthy Ganeshan, Katherine J. Blair, Chandana Lallames T. Lee, Ali I. Morshid, Mouhammed A. Habra, Khaled M. Elsayes. *Adrenal cortical carcinoma: pathology, genomics, prognosis, imaging features, and mimics with impact on management*. Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature, 2020.
- 87) Terzolo M, Daffara F, Ardito A, et al. *Management of adrenal cancer: A 2013 update*. J Endocrinol Invest 2014; 37(3):207–17.
- 88) Berruti A, Terzolo M, Sperone P, et al. *Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial*. Endocr Relat Cancer 2005; 12(3):657–66.
- 89) Assié G, Antoni G, Tissier F, et al. *Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(1):148–54.
- 90) Berruti A, Fassnacht M, Haak H, et al. *Prognostic role of overt hypercortisolism in completely operated patients with adrenocortical cancer*. Eur Urol 2014; 65(4): 832–8.
- 91) Ronchi CL, Sbiera S, Leich E, et al. *Low SGK1 expression in human adrenocortical tumors is associated with ACTH-independent glucocorticoid secretion and poor prognosis*. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(12): E2251–60.
- 92) Varghese J, Habra MA. *Update on adrenocortical carcinoma management and future directions*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2017; 24(3):208-214.
- 93) Kendrick ML, Lloyd R, Erickson L, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Rowland C, Young WF, van Heerden JA. *Adrenocortical carcinoma: surgical progress or status quo?* Arch Surg. 2001; 136(5):543-9.

- 94) Schulick RD, Brennan MF. *Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma*. Ann Surg Oncol 1999; 6(8): 719–26.
- 95) Veytsman I, Nieman L, Fojo T. *Management of endocrine manifestations and the use of mitotane as a chemotherapeutic agent for adrenocortical carcinoma*. J Clin Oncol 2009; 27(27):4619–29.
- 96) Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I, Nies C, Rayes N, Dralle H, Behrend M, Allolio B, Fassnacht M., German ACC study group. *Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma*. Ann. Surg. 2012; 255(2):363-9.
- 97) Cooper AB, Habra MA, Grubbs EG, Bednarski BK, Ying AK, Perrier ND, Lee JE, Aloia TA. *Does laparoscopic adrenalectomy jeopardize oncologic outcomes for patients with adrenocortical carcinoma?* Surg Endosc. 2013; 27(11):4026-32.
- 98) Maurice MJ, Bream MJ, Kim SP, Abouassaly R. *Surgical quality of minimally invasive adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: a contemporary analysis using the National Cancer Database*. BJU Int. 2017; 119(3):436-443.
- 99) Hermesen IGC, Kerkhofs TMA, den Butter G, et al. *Surgery in adrenocortical carcinoma: Importance of national cooperation and centralized surgery*. Surgery 2012; 152(1):50–6.
- 100) Dy BM, Wise KB, Richards ML, Young WF, Grant CS, Bible KC, Rosedahl J, Harmsen WS, Farley DR, Thompson GB. *Operative intervention for recurrent adrenocortical cancer*. Surgery, 2013; 154(6):1292-9.
- 101) Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, et al. *Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference*. Endocr Relat Cancer, 2005; 12:667–80.

- 102) Paragliola, R. M., Torino, F., Papi, G., Locantore, P., Pontecorvi, A., & Corsello, S. M. (2018). *Role of Mitotane in Adrenocortical Carcinoma - Review and State of the art*. *European Endocrinology*, 14(2), 62-66.
- 103) Cai W, Counsell RE, Schteingart DE, Sinsheimer JE, Vaz AD, Wotring LL. *Adrenal proteins bound by a reactive intermediate of mitotane*. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1997; 39(6):537-40.
- 104) Lindhe O, Skogseid B, Brandt I. *Cytochrome P450-catalyzed binding of 3-methylsulfonyl-DDE and o,p'-DDD in human adrenal zona fasciculata/reticularis*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87(3):1319-26.
- 105) Trainer PJ, Besser M. *Cushing's syndrome. Therapy directed at the adrenal glands*. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23(3):571–84.
- 106) Miller BS, Else T., *AACE Adrenal Scientific Committee. Personalized care of patients with adrenocortical carcinoma: a comprehensive approach*. *Endocr Pract.* 2017; 23(6):705-715.
- 107) Terzolo M, Ardito A, Zaggia B, Laino F, Germano A, De Francia S, Daffara F, Berruti A. *Management of adjuvant mitotane therapy following resection of adrenal cancer*. *Endocrine.* 2012; 42(3):521-5.
- 108) Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, et al. *Adrenal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol.* 2012; 23(suppl. 7):131-8.
- 109) Soraya Puglisi, Paola Perotti, Deborah Cosentini, Elisa Roca, Vittoria Basile, Alfredo Berruti & Massimo Terzolo, *Decision-making for adrenocortical carcinoma: surgical, systemic, and endocrine management options*. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2018.

- 110) Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. *Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma*. N Engl J Med. 2012; 366:2189-2197.
- 111) Habra MA, Ejaz S, Feng L, Das P, Deniz F, Grubbs EG, Phan A, Waguespack SG, Ayala-Ramirez M, Jimenez C, Perrier ND, Lee JE, Vassilopoulou-Sellin R. *A retrospective cohort analysis of the efficacy of adjuvant radiotherapy after primary surgical resection in patients with adrenocortical carcinoma*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013; 98(1):192-7.
- 112) Sabolch A, Else T, Griffith KA, Ben-Josef E, Williams A, Miller BS, Worden F, Hammer GD, Jolly S. *Adjuvant radiation therapy improves local control after surgical resection in patients with localized adrenocortical carcinoma*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2015; 92(2):252-9.
- 113) Ho J, Turkbey B, Edgerly M, Alimchandani M, Quezado M, Camphausen K, Fojo T, Kaushal A. *Role of radiotherapy in adrenocortical carcinoma*. Cancer J. 2013; 19(4):288-94.
- 114) Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. *The Treatment of Cushing's Disease*. Endocr. Rev. 2015; 36(4):385-486.
- 115) G. Tripepi, F. Catalano. *L'analisi di sopravvivenza con il metodo di Kaplan-Meier*. Giornale Italiano di Nefrologia / Anno 21 n. 6, 2004.
- 116) Datta J, Roses RE. *Surgical management of adrenocortical carcinoma: an evidence-based approach*. Surg Oncol Clin N Am. 2016; 25(1):153–70
- 117) Bodie B, Novick AC, Pontes JE, et al. *The Cleveland Clinic experience with adrenal cortical carcinoma*. J Urol. 1989; 141:257–260.

- 118) Didolkar MS, Bescher RA, Elias EG, et al. *Natural history of adrenal cortical carcinoma: a clinicopathologic study of 42 patients*. Cancer. 1981; 47:2153–2161.
- 119) Donatini G, et al. *Long-term survival after adrenalectomy for stage I/II adrenocortical carcinoma (ACC): a retrospective comparative cohort study of laparoscopic versus open approach*. Ann Surg Oncol. 2014;21(1):284–91
- 120) Lombardi CP, et al. *Open versus endoscopic adrenalectomy in the treatment of localized (stage I/II) adrenocortical carcinoma: results of a multiinstitutional Italian survey*. Surgery. 2012;152(6):1158– 64