



Cancerul glandelor suprarenale: Ghidurile ESMO de practică clinică pentru diagnostic, tratament și urmărire[†]

A. Berruti¹, E. Baudin², H. Gelderblom³, H. R. Haak⁴, F. Porpiglia⁵, M. Fassnacht⁶ și G. Pentheroudakis⁷ din partea Grupului de lucru ESMO pentru ghidurile clinice*

¹Medical Oncology, Department of Clinical and Biological Sciences, University of Torino, Azienda Ospedaliero, Universitaria San Luigi, Orbassano, Italia; ²Service de Médecine Nucléaire et de Cancerologie Endocrinienne, Institut Gustave-Roussy, Université Paris XI, Villejuif, Franța; ³Department of Clinical Oncology, Leiden University Medical Center, Leiden, Olanda; ⁴Department of Internal Medicine, Máxima Medisch Centrum, Eindhoven, Olanda; ⁵Urology, Department of Clinical and Biological Sciences, University of Torino, Azienda Ospedaliero, Universitaria San Luigi, Orbassano, Italia; ⁶Department of Internal Medicine I, Endocrine Unit, University Hospital, University of Würzburg, Germania; ⁷Department of Medical Oncology, Medical School, University of Ioannina, Grecia

Incidență și epidemiologie

La nivelul glandelor suprarenale pot să apară două tipuri diferite de tumori maligne primare: carcinomul corticosuprarenalian (CCS) la nivelul zonei corticale a glandelor suprarenale și feocromocitomul malign la nivelul regiunii medulare a glandelor suprarenale. Ambele tumori maligne sunt extrem de rare. CCS are o incidență estimată de ~0,5–2 cazuri noi la un milion de persoane pe an. Prezintă o distribuție bimodală pe grupe de vârstă, cu vârfuri ale incidenței în copilărie și în deceniile 4–5 de viață. CCS este mai frecvent la femei decât la bărbați (raport 1,5:1). Majoritatea cazurilor de CCS sunt sporadice; totuși, uneori, aceste afecțiuni maligne constituie o parte a sindroamelor ereditare, de exemplu sindromul Li-Fraumeni, sindromul Beckwith-Wiedeman, neoplazia endocrină multiplă (MEN) 1, hiperplazia congenitală a glandelor suprarenale, polipoza colonică familială și mutațiile cateninei B[1]. Mutațiile liniei germinale p53 în absența sindromului Li-Fraumeni sunt frecvente la copiii din sudul Braziliei.

Frecvența cazurilor sporadice de CCS este semnificativ mai mare în populațiile de pacienți cu incidentalom

suprarenalian (2% în seriile cele mai conservatoare) și, din experiența noastră, proporția CCS descoperite accidental este în creștere.

Feocromocitoamele sunt tumori neuroendocrine care produc catecolamine și își au originea în celulele cromafine ale medulosuprarenalei sau ale paraganglionilor non-suprarenalieni. La acest ultim nivel, este preferat termenul de paragangliom. Incidența acestora este de ~2–8 la un milion de adulți pe an[2]. Incidența feocromocitomului crește până la 0,5% în cazul pacienților cu simptome hipertensive și poate fi chiar și de 4% la pacienții cu incidentalom suprarenale. Până la 30% dintre feocromocitoame sunt asociate cu o varietate de afecțiuni moștenite genetic, printre care MEN2, boala Von Hippel-Lindau (VHL), neurofibromatoza de tip 1 și sindroamele de paragangliom ereditar. Numai o proporție mică a feocromocitoamelor (10%–17%) au un caracter malign. Deși probabilitatea malignității variază între diferite fonduri genetice, aceasta este sub 10% în majoritatea cazurilor sporadice de feocromocitom, cu excepția pacienților cu mutații ale genei succinat dehidrogenazei B (SDHB) și/sau cu localizări extra-suprarenaliene, dintre care peste 30%–50% pot dezvolta o tumoră malignă.

Diagnostic și histopatologie/biologie moleculară

Mutațiile somatice ale genei supresoare tumorale TP53 sunt observate la o treime dintre CCS. În plus, în >85% dintre CCS sunt observate pierderi alelice (LOH)

*Adresă de corespondență: Grupul de Lucru ESMO pentru întocmirea ghidurilor terapeutice, Sediul Central ESMO, Via L. Taddei 4, CH-6962 Viganello-Lugano, Elveția; E-mail: clinicalguidelines@esmo.org

[†]Aprobat de Grupul de Lucru pentru Ghidurile ESMO: iunie 2012

Tabelul 1. Evaluare diagnostică pentru cancerul glandelor suprarenale

Teste hormonale
Exces de glucocorticoizi (minimum 3 din 4 teste)
Test de supresie la dexametazonă (1 mg, la ora 23:00)
Excreția de cortizol liber urinar (urina pe 24 h)
Cortizol bazal (ser)
ACTH bazal (plasmă)
Steroizi sexuali și precursorii steroizilor
DHEA-S (ser)
17-OH-progesteron (ser)
Androstendion (ser)
Testosteron (ser)
17-beta-estradiol (ser, numai la bărbați și la femeile în postmenopauză)
Examinarea metaboliților steroizilor în urina pe 24 de ore
Exces de mineralocorticoizi
Potasiu (ser)
Raportul aldosteron/renină (numai la pacienții cu hipertensiune arterială și/sau hipotensiune)
Exces de catecolamine
Normetanefrină, metanefrină și metoxitiramină (plasmă)
Alternativ: excreția fracționată de metanefrine (urina pe 24 de ore)
Tehnici imagistice
CT sau RMN abdominală și CT toracică
Scintigrafie osoasă (când sunt suspectate metastaze la nivelul sistemului osos)
FDG-PET (opțional)

Scintigrafie MIBG, DOTA-TATE-PET, PET Dopa/Dopamină sau FDG-PET dacă este demonstrat un feocromocitom

Adaptat conform recomandărilor grupului de lucru pentru CCS al *European Network for the Study of Adrenal Tumors* (www.ensat.org/acc.htm), mai 2005.

În cazul pacienților cu un diagnostic de CCS clar stabilit, pot fi omise testele pentru excesul de catecolamine (și invers, în cazul unui feocromocitom diagnosticat, pot fi omise analizele pentru steroizi). DHEA, dehidroepiandrosteron.

de la nivelul locusului TP53 (17p13). Locusul factorului de creștere asemănător insulinei II (IGF-II) (11p15) este supus imprinting-ului, iar IGF-II este supraexprimat în 90% dintre CCS.

Aproximativ o treime dintre CCS prezintă mutații somatice activatoare ale genei cateninei B[3].

Gena care codifică subunitatea B a complexului SDHB este, de departe, cel mai important factor care contribuie la dezvoltarea unui feocromocitom/paragangliom malign ereditar. În plus, multe feocromocitoame/paraganglioame metastatice sporadice au profiluri moleculare similare celor din tumorile ereditare.

Se consideră că inactivarea mutațiilor SDHB reduce funcția complexului SDHB, ceea ce determină o stare pseudohipoxică și creșterea expresiei factorilor angiogenici, de creștere și mitogeni prin stabilizarea căii induse de hipoxie. Dacă nu sunt identificate mutații ale SDHB, este indicată testarea genetică pentru VHL, SDHD sau succinat dehidrogenaza C (SDHC), care poate oferi perspective viitoare cu privire la cele mai bune opțiuni terapeutice care trebuie să fie dezvoltate pentru acești

pacienți [2]. Rearanjările din timpul transfecției (RET) trebuie să fie testate în cazul secreției de calcitonină și pot fi testate atunci când toate celelalte mutații sunt negative.

O evaluare endocrinologică preoperatorie detaliată este esențială pentru stabilirea originii tumorii (corticală versus medulară versus altele). În toate cazurile de existență a unei mase suprarenale, este puternic recomandată o analiză hormonală completă. În anul 2005, grupul de lucru pentru CCS al *European Network for the Study of Adrenal Tumors* (ENSAT; www.ensat.org) a propus standarde pentru această situație la pacienții cu CCS suspectat sau demonstrat.

(Tabelul 1). Este important să menționăm că, oficial, nivelul de evidențe pentru această propunere este scăzut, deși precizia diagnosticului este înaltă (V, B). În plus, tiparul hormonal preoperatoriu poate avea rol de amprentă tumorală pe parcursul perioadei de urmărire. În timp ce evaluarea metanefrinei și normetanefrinei are un rol clar demonstrat pentru orice feocromocitom, nivelurile plasmatică și urinare ale metoxitiraminei oferă informații utile pentru evaluarea probabilității caracterului malign [4]. Totuși, acest marker nu este încă disponibil pe scară largă.

Metabolomica steroizilor urinari în CCS a indicat un tipar de nouă steroidogeneze în stadiu precoce, predominant imature, care au fost utile în diferențierea adenoamelor de CCS. Utilizarea acestei tehnici în clinică este, totuși, prematură [5].

Pentru cea mai bună îngrijire a pacienților, este esențială vizualizarea adecvată a tumorii și a metastazelor potențiale. În prezent, tomografia computerizată (CT) și rezonanța magnetică nucleară (RMN) sunt considerate la fel de eficiente pentru realizarea diagnosticului diferențial al unei mase suprarenale. CT este mai puțin costisitoare și trebuie să fie recomandată ca primă alegere în cazul unei suspiciuni de CCS. Dimpotrivă, RMN este preferată în cazul suspiciunii de feocromocitom din cauza riscului de criză hipertensivă după infuzia i.v. a substanței de contrast pentru CT. Deși aceste metode nu pot caracteriza cu precizie masa tumorală, ambele pot diagnostica corect tumorile benigne în majoritatea cazurilor—când sunt efectuate conform celor mai recente criterii (de exemplu, unități Hounsfield <10 în CT fără substanță de contrast, eliminare rapidă în CT cu substanță de contrast cu întârziere de 15 minute sau pierderea intensității semnalului la utilizarea RMN cu opoziție de fază sunt puternic sugestive pentru o tumoră benignă).

Majoritatea CCS și a feocromocitoamelor maligne sunt neomogene, cu margini neregulate și captare neregulată la nivelul componentelor solide după infuzia i.v. a substanței de contrast și, în numeroase cazuri, este dificilă diferențierea acestor entități tumorale cu ajutorul tehnicilor imagistice convenționale.

Detectarea invaziei locale sau a extensiei tumorale la nivelul venei cave inferioare, precum și a metastazelor în ganglionii limfatici sau la alte niveluri (plămâni și

Tabelul 2. Sistemul de stadializare a bolii pentru carcinomul corticosuprarenalian

Stadiul ENSAT	TNM	Definiție
I	T1, N0, M0	Tumoră ≤5 cm
II	T2, N0, M0	Tumoră >5 cm
III	T1–T2, N1, M0 T3–T4, N0–N1, M0	Implicarea ganglionilor limfatici și/sau infiltrare tumorală în țesutul înconjurător și/sau un trombotumoral în vena cavă și/sau vena renală
IV	T1–T4, N0–N1, M1	Boală metastatică

ficat) este importantă pentru planificarea intervenției chirurgicale. Tomografia cu emisie de pozitroni cu F-18/flourodeoxiglucoză (FDG-PET) este un instrument util pentru diferențierea leziunilor potențial maligne de tumorile benigne în cazul leziunilor suprarenale incerte radiologic. La pacienții cu feocromocitom diagnosticat, FDG-PET pare a fi superioară metodelor pe bază de metaiodobenzilguanidină (MIBG) și somatostatina sau F-dopamină, în special la pacienții cu mutații ale SDHB și tumori maligne și trebuie să fie indicată ca metodă preferată [6] (IV).

Biopsia cu ac fin a unui CCS suspectat nu este aproape niciodată justificată din cauza diseminării anticipate a tumorii, iar în cazurile cu suspiciune de feocromocitom este contraindicată.

Diagnosticul diferențial histopatologic al neoplaziilor suprarenale încă se bazează în mare parte pe caracteristicile morfologice și necesită un anatomopatolog cu experiență. Au fost introduși mai mulți markeri pentru stabilirea originii adrenocorticale a masei suprarenale, dintre care o utilitate specială o are imunohistochemia factorului de steroidogeneză 1 [7], deși aceasta nu este încă disponibilă pe scară largă. Diagnosticul diferențial dintre carcinom și adenom reprezintă o provocare, deoarece nu există un anumit marker care să indice malignitatea. Cel mai utilizat scor diagnostic a fost introdus de Weiss et al. [8] și include următorii parametri: mitoză, mitoză atipică, necroză, invazie venoasă, invazie sinusală, invazie capsulară, atipie nucleară, arhitectură difuză și celulă clară. Un scor ≥3 sugerează malignitate. De asemenea, Ki67 poate fi util în această privință ca marker al activității proliferative.

În cazul feocromocitoamelor, situația este la fel de dificilă. Mai multe caracteristici histologice (caracterul invaziv local, modalitatea de creștere, prezența necrozei, celularitatea, morfologia fusiformă, pleiomorfismul și hiperromazia nucleară, activitatea mitotică și mitozele atipice) alcătuiesc *Pheochromocytoma Adrenal gland Scaled Score* (Scorul dimensional pentru feocromocitomul glandelor suprarenale). Totuși, în prezent nu există un consens cu privire la adoptarea unui sistem de evaluare oficial pentru aceste tumori [2]. Conform clasificării actuale a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), caracterul malign este definit prin prezența metastazelor într-o regiune

în care țesutul din feocromocitom/paragangliom nu este prezent în mod normal, de exemplu ficat sau țesut osos, pentru a evita confuzia cu tumorile primare multiple. Nu există un anumit rezultat histologic care să poată prezice boala metastatică. Totuși, pacienții cu tumori de dimensiuni mari (>5 cm), localizare în afara glandelor suprarenale sau cu mutații SDHB au un risc mai mare de malignitate.

Stadializare și evaluarea riscului

Stadiul bolii și rezecția cu margini libere reprezintă cei mai importanți factori de prognostic în CCS. În evaluarea stadiului bolii, recomandăm clasificarea tumoră-ganglionimetastaze (TNM) propusă de rețeaua ENSAT (Tabelul 2) [9] (IV, A), deoarece acest sistem pare a fi superior sistemului de stadializare publicat de *Union Internationale Contre le Cancer* în anul 2004. Vârsta, numărul de mitoze, markerul de proliferare Ki67 și excesul de glucocorticoizi reprezintă parametri suplimentari de prognostic pentru îmbunătățirea stratificării prognosticului [10]. Recent, au fost propuși markeri moleculari noi pentru agresivitate și supraviețuire, însă utilizarea acestora în clinică necesită validare [11]. Nu există niciun sistem de stadializare pentru feocromocitomul malign și, spre deosebire de alte tumori neuroendocrine, nu este recunoscută nicio categorie slab diferențiată. Rata supraviețuirii depinde în principal de dimensiunea tumorii, de localizarea tumorii primare (localizarea în afara glandei suprarenale este asociată cu prognostic nefavorabil) [12] și de statusul mutațiilor SDHB (mutațiile SDHB reprezintă un factor predictor al unui prognostic nefavorabil) [13]. Rata supraviețuirii globale la 5 ani este între 34% și 60%; totuși, supraviețuirea heterogenă este o caracteristică esențială a acestei tumori [12]. Un număr semnificativ de pacienți decedază în urma complicațiilor asociate modificărilor hormonale (hipertensiune arterială, constipație) [12].

Managementul bolii regionale locale

Intervenția chirurgicală are o importanță majoră în tratamentul CCS și al feocromocitomului. Intervențiile chirurgicale la nivelul glandei suprarenale trebuie să fie efectuate numai în centre selecționate în care se practică >10 adrenalectomii pe an pentru cancer de glande suprarenale [14] (IV, A).

Intervenția chirurgicală deschisă cu acces transperitoneal reprezintă tratamentul standard al tuturor pacienților cu CCS localizate (stadiul I–II) și avansate local (stadiul III) în cazul în care poate fi obținută rezecția completă. Adrenalectomia laparoscopică este o procedură sigură și eficientă în feocromocitom și pentru un grup selecționat de pacienți cu CCS mici (<8 cm) fără dovezi preoperatorii de invazivitate și mase suprarenale (de exemplu, incidentalome) care sunt considerate doar potențial maligne. Această tehnică trebuie să fie efectuată numai în centre cu o experiență consolidată în chirurgia laparoscopică suprarenaliană, în care sunt

respectate cu strictețe principiile tratamentului chirurgical oncologic [15] (IV, B).

Statusul rezecției (R0, R1, R2) reprezintă un factor predictor major al prognosticului CCS. De fapt, o rezecție completă cu margini libere (rezecție R0) reprezintă singura modalitate de a obține supraviețuirea pe termen lung [16] (V, A). Pentru obținerea unei rezecții R0 a unui CCS avansat local, adesea este obligatorie rezecția (parțială a) organelor adiacente, de exemplu peretele venei cave, ficatul, splina, colonul, pancreasul și/sau stomacul (V, B). Limfadenectomia locoregională îmbunătățește stadializarea tumorii și pare a determina un rezultat oncologic favorabil [17] (IV, A). Până în prezent, nu sunt disponibile date cu privire la rolul prognostic al intervenției chirurgicale radicale și al limfadenectomiei în cazul feocromocitomului malign.

În cazul tumorilor CCS care nu invadează rinichiul, nefrectomia concomitentă nu pare să îmbunătățească supraviețuirea fără semne de boală și supraviețuirea globală și poate fi evitată, deși sunt necesare date suplimentare (V, B).

În cazul CCS inoperabile infiltrante local sau metastatice, trebuie luată în considerare excizia chirurgicală a tumorii primare și/sau a metastazelor după obținerea unui răspuns obiectiv după chimioterapia neoadjuvantă, atunci când rezecția radicală pare a fi posibilă [16].

Rezecția citoreductivă (R2) în feocromocitomul malign poate îmbunătăți calitatea vieții și supraviețuirea prin reducerea poverii tumorale și prin controlul hipersecreției hormonale [2] (V, B). De asemenea, aceasta este indicată la pacienți selecționați cu CCS cu tumori în stadii avansate și exces hormonal simptomatic sever, în cazurile în care terapia medicală nu poate controla simptomele endocrine, iar speranța de viață este >6 luni [18] (V, B).

Intervenția chirurgicală pentru recurența CCS (locală și/sau cu povară metastatică tumorală scăzută) după tratamentul primar poate fi eficace în îmbunătățirea supraviețuirii dacă este posibilă rezecția R0, iar perioada până la prima recurență a fost >12 luni (IV, B).

Hipersecreția hormonală poate crește riscul de complicații perioperatorii. Pentru pacienții cu CCS, este foarte importantă diagnosticarea unui exces de glucocorticoizi independent de hormonul adrenocorticotrop (ACTH) înaintea intervenției chirurgicale pentru adoptarea măsurilor de prevenire a unei crize sau insuficiențe suprarenaliene postoperatorii. La toți pacienții cu exces de glucocorticoizi, trebuie administrat hidrocortizon pe parcursul intervenției chirurgicale (de exemplu, 150 mg/zi) și postoperatoriu.

La pacienții cu feocromocitom și paragangliom secretant, expunerea la niveluri mari de catecolamine circulante pe parcursul intervenției chirurgicale poate determina crize hipertensive și aritmii cardiace. Prin urmare, toți pacienții cu feocromocitom sau paragangliom trebuie să primească tratament de pregătire preoperatorie

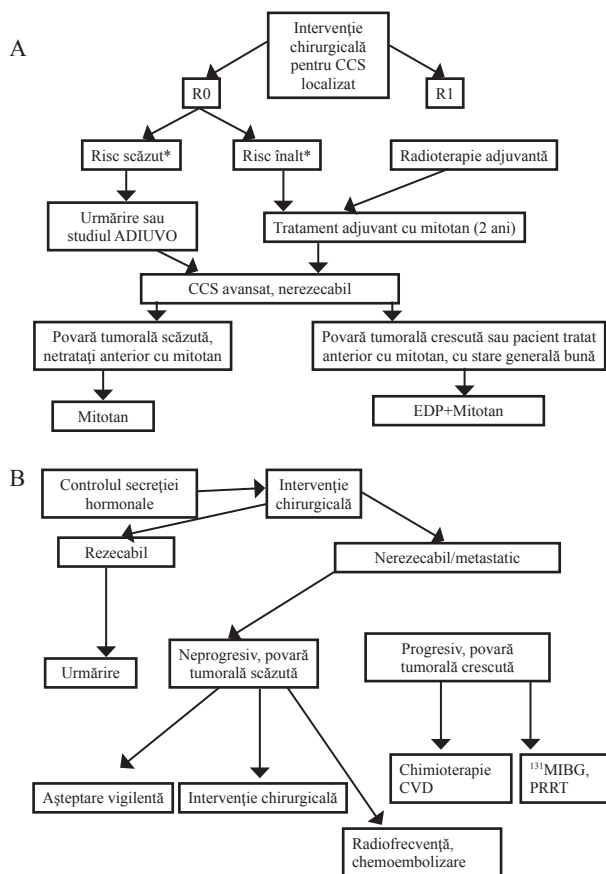


Figura 1. Algoritm de management în funcție de stadiu, de factorii de risc și de caracteristicile bolii în carcinoamele corticosuprenale (CCS) (A) și în feocromocitom (B). *CCS cu risc scăzut este definit prin stadiul I–II și expresia Ki67 în ≤10% dintre celulele neoplazice, CCS cu risc înalt: stadiul III sau expresia Ki67 în >10% dintre celulele neoplazice.

cu cel puțin 10–14 zile înainte de intervenția chirurgicală (V, A) [19]. Țintele tratamentului tensiunii arteriale sunt de <130/80 în poziție culcată, iar tensiunea arterială sistolică trebuie să fie preferabil >90 mmHg în ortostatism. Tradițional, este utilizată frecvent fenoxibenzamina, un antagonist necompetitiv al receptorilor α -adrenergici. O doză standard este de 10 mg de două ori pe zi cu ajustări la fiecare 2-4 zile. Alternativ, doxazosin, un antagonist competitiv și selectiv al receptorilor α 1-adrenergici, poate fi la fel de eficient, cu mai puține reacții adverse. În cazul în care nu este atinsă tensiunea arterială țintă, pot fi utilizați antagoniștii canalelor de Ca (nifedipină cu eliberare lentă) sau metirozina. Blocarea receptorilor β -adrenergici este indicată la pacienții care dezvoltă tahiaritmii, însă nu trebuie să fie inițiată niciodată înainte de blocarea receptorilor α -adrenergici.

Hipertensiunea arterială din timpul intervenției chirurgicale poate fi tratată cu sulfat de magneziu, cu un

Tabelul 3. Regimul de dozaj al mitotanolui, suplimentele cu glucocorticoizi și mineralocorticoizi, monitorizarea nivelurilor plasmaticice și ajustarea dozei în funcție de toxicitate și de monitorizarea nivelului plasmatic

Regimul de dozaj al mitotanolui ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Inițiere cu 1,5 g/zi și creșterea dozei în 4-6 zile până la 6 g/zi • După 3 săptămâni, doza este ajustată în funcție de tolerabilitate și de nivelul plasmatic (vezi mai jos) • Doza maximă de 12 g/zi, însă majoritatea pacienților nu tolerează >8 g/zi • Nivelul plasmatic țintă al mitotan este de 14–20 mg/l. Prin utilizarea acestui regim, ~50% dintre pacienți obțin nivelul țintă în 3 luni 		
Suplimentele de glucocorticoizi și mineralocorticoizi	<ul style="list-style-type: none"> • Poate fi necesară o doză zilnică totală de 50 mg hidrocortizon (împărțită în 20–20–10 mg) sau 75 mg de cortizon acetat sau mai mare. Substituția glucocorticoizilor este cel mai bine monitorizată prin evaluare clinică atentă • Poate fi asociat fludrocortizon în funcție de tensiunea arterială, de nivelurile serice de potasiu și de activitatea reninei plasmatice 		
Teste plasmaticice recomandate pentru monitorizare pe parcursul terapiei cu mitotan	<ul style="list-style-type: none"> • Nivelurile serice de mitotan la fiecare 2–3 săptămâni în primele 3 luni. După atingerea unui platou, acest interval poate fi prelungit (la fiecare 6 săptămâni) • Glutamat-oxaloacetat transaminaza (GOT), glutamat-piruvat transaminaza (GPT), bilirubina, gama-glutamyl transferaza (GGT). Inițial la fiecare 4 săptămâni, după 6 luni la fiecare 8 săptămâni. GGT este invariabil crescută fără consecințe clinice. În cazul în care alte enzime hepatice cresc rapid (>3 ori nivelul inițial), există riscul de insuficiență hepatică: se oprește administrarea mitotanolui • TSH, fT3, fT4 la fiecare 3–4 luni. Este recomandată terapia de substituție a hormonilor tiroidieni în cazul pacienților cu simptome clinice de hipotiroidism • Testosteronul, testosteronul liber și globulina de legare a hormonilor sexuali (SHBG, sexual hormone binding globulin) trebuie să fie testate la pacienții de sex masculin cu simptome de hipogonadism • Renina la fiecare 3 luni. Dacă apare o creștere a reninei în prezența simptomelor sugestive pentru deficitul de mineralocorticoizi, trebuie să fie adăugat fludrocortizon • Colesterolul (lipoproteine cu densitate înaltă (HDL), lipoproteine cu densitate joasă (LDL)), trigliceridele la fiecare 3–4 luni (în context adjuvant). În cazul creșterii semnificative a colesterolului LDL/HDL, trebuie luat în considerare tratamentul cu statine care nu sunt metabolizate prin CYP3A4 (de exemplu, pravastatină, rosuvastatină) • Hemoleucogramă la fiecare 3-4 luni 		
Nivelul plasmatic de mitotan	Reacții adverse SNC (gradul 2)/GI (gradul 3/4)		Reacții adverse SNC de gradul 3/4
	Absente	Prezente	Prezente
<14 mg/l	Se crește doza zilnică cu 1 g ^b	Se reduce doza zilnică cu 1 g	Se oprește mitotanolul ^c
14–20 mg/l	Se menține doza	Se reduce doza zilnică cu 1,5 g	Se oprește mitotanolul ^c
>20 mg/l	Se reduce doza zilnică la 50%–75% din doza cea mai recentă	Se oprește mitotanolul ^c	Se oprește mitotanolul ^c

Ajustarea recomandată a dozei în funcție de reacțiile adverse de la nivelul sistemului nervos central (SNC)/gastrointestinal (GI) și de nivelul plasmatic al mitotanolui. HDL, lipoproteine cu densitate înaltă; LDL, lipoproteine cu densitate joasă; GOT, glutamat-oxaloacetat transaminaza; GPT, glutamat-piruvat transaminaza; GGT, gamaglutamil-transferaza.

^aDe asemenea, este disponibil un regim alternativ cu doze mici, cu eficacitate potențial similară.

^bpână la doza maximă tolerată.

^cPână la rezoluția simptomelor (gradul 0 sau 1)

antagonist al receptorilor α -adrenergici cu administrare intravenoasă (fentolamină), cu un antagonist al canalelor de calciu și/sau nitroprusiat sau nitroglicerină. Tahicardia poate fi tratată cu un blocant al receptorilor β -adrenergici cu administrare intravenoasă (esmolol). Hipotensiunea postoperatorie trebuie să fie prevenită prin perfuzii cu ser fiziologic în ziua de dinaintea intervenției chirurgicale. Atunci când apare, acest eveniment advers trebuie să fie tratat agresiv.

De asemenea, îngrijirea postoperatorie trebuie să se concentreze asupra nivelurilor glicemiei, deoarece poate să apară hipoglicemie după reducerea nivelurilor de catecolamine.

Majoritatea pacienților cu CCS prezintă tumori rezecabile la momentul prezentării, însă peste jumătate dintre pacienții cu excizia completă a tumorii vor avea o

recădere, adesea cu metastaze [1]. De asemenea, rezecția radicală nu reprezintă o garanție nici pentru vindecarea feocromocitomului. Într-o serie de 171 de pacienți urmăriți după rezecția chirurgicală a unei tumori cu celule cromafine, 29 de pacienți (17%) au prezentat tumori recurente sau noi, care au fost maligne în 15 (9%) cazuri [20].

Comportamentul agresiv și rata mare de recurență a CCS justifică utilizarea terapiei adjuvante. Radioterapia adjuvantă la nivelul patului tumoral trebuie să fie luată în considerare în cazul pacienților cu rezecție incompletă/R1 sau cu rezecție Rx [21] (V, A). Mitotan a fost medicamentul de referință pentru managementul CCS timp de mai multe decenii. Într-un studiu caz-control care a implicat 177 de pacienți, evoluția a 47 de pacienți urmăriți în centre de referință din Italia care au adoptat sistematic tratamentul adjuvant cu mitotan pentru toate CCS operate radical a fost

semnificativ mai bună (cu privire la supraviețuirea fără semne de boală și la supraviețuirea globală) în comparație cu evoluția a 55 de pacienți din Italia și a 75 de pacienți din Germania urmăriți în instituții în care nu a fost administrată terapie adjuvantă cu mitotan [22].

Deși aceste date nu pot fi considerate concludente, ele sugerează că tratamentul adjuvant cu mitotan poate întârzia și preveni o recurență a bolii (V, B). Pe această bază, un comitet de experți internaționali a recomandat în unanimitate ca pacienților cu boală reziduală potențială (rezeție R1 sau Rx) și/sau Ki67 peste 10% trebuie să li se ofere tratament adjuvant cu mitotan, în timp ce terapia adjuvantă nu a fost considerată obligatorie în cazul pacienților care îndeplinesc toate criteriile următoare: boală în stadiul I sau II, rezeție R0 demonstrată histologic și expresia Ki67 în $\leq 10\%$ dintre celulele neoplazice [23] (V, B) (Figura 1A). În cazul acestor pacienți, atunci când este posibil, este recomandată participarea la primul studiu randomizat, prospectiv, multinațional care cercetează eficacitatea tratamentului adjuvant cu mitotan (www.adjuvo-trial.org). Mitotan este un medicament greu de controlat, cu un timp de înjumătățire lung, toxicitate care limitează dozele și fereastră terapeutică îngustă. Deși dovezile sunt limitate, comitetul de experți recomandă ca dozele de mitotan să fie orientate în funcție de măsurătorile plasmatiche, cu o concentrație țintă între 14 și 20 mg/ml, deoarece la concentrații < 14 mg/ml activitatea antitumorală este mai mică, iar la concentrații peste 20 mg/ml riscul de toxicitate (gastrointestinală și neurologică) este mai mare (V, A) [24]. Un regim sugerat pentru mitotan este descris în Tabelul 3. Pe parcursul terapiei cu mitotan se recomandă monitorizarea mai multor analize de sânge. Din cauza activității adrenolitice a mitotanolui, toți pacienții trebuie să primească tratament concomitent cu glucocorticoizi pentru reglarea insuficienței suprarenaliene. Din cauza ratei crescute a clearance-ului glucocorticoizilor induse de terapia cu mitotan, este necesară terapie de substituție cu doze mari de glucocorticoizi. Suplimentarea cu mineralocorticoizi este necesară numai la un subset dintre pacienți (Tabelul 3). De asemenea, poate fi necesară suplimentarea testosteronului și a tiroxinei. Mitotanul poate induce și un spectru larg de dereglări hormonale și metabolice și, prin urmare, un endocrinolog experimentat trebuie să fie implicat în urmărirea pacienților pe parcursul tratamentului cu mitotan.

Nu există date cu privire la durata optimă a tratamentului adjuvant cu mitotan; recomandăm ca tratamentul adjuvant cu mitotan să fie administrat timp de cel puțin 2 ani deoarece recidivele bolii au frecvență maximă în acest interval de timp. Trebuie menționat că, deși mitotanul este bine tolerat de către o parte dintre pacienți, majoritatea pacienților consideră că mitotanul este un tratament dificil, care are un impact major asupra calității vieții. Prin urmare, durata tratamentului trebuie să fie evaluată individual, ținând cont cu atenție de raportul cost/beneficiu.

Managementul bolii avansate/metastatice

Prognosticul pacienților cu CCS inoperabil avansat local și metastatic este nefavorabil, cu o supraviețuire globală la 5 ani $< 15\%$. Totuși, studiile recente au indicat o heterogenitate mai mare decât se credea anterior a CCS avansate. A fost raportată o supraviețuire extrem de lungă pentru pacienții cu boală oligometastatică rezecabilă cu intervale de timp considerabile între recurențe [10] (V, B).

Mitotanul este singurul medicament aprobat pentru pacienții cu boală inoperabilă avansată local și cu boală metastatică, deși lipsesc studiile prospective randomizate, controlate (IV, A). Ratele de răspuns variază între 13% și 35%, însă multe dintre aceste rezultate au fost derivate din serii retrospective din anii 1960 cu o variabilitate a criteriilor de răspuns [1, 10]. Pacienții la care nivelurile de mitotan sunt menținute pe termen lung în intervalul terapeutic pot obține beneficii în privința supraviețuirii [25]. Pacienții cu exces hormonal obțin adesea beneficii clinice prin utilizarea acestei strategii și, în cazul acestor pacienți, poate fi indicată continuarea tratamentului cu mitotan chiar și după progresia radiologică a bolii în cazul în care lipsesc strategiile alternative pentru inhibiția excesului hormonal.

Din cauza latenței pe care o are mitotanul în atingerea intervalului terapeutic, monoterapia cu mitotan este indicată în managementul pacienților cu o povară tumorală joasă și/sau boală mai indolentă (Figura 1A). Este recomandată combinația cu terapii locale regionale, cum este ablația prin radiofrecvență (RFA). În cazul bolii metastatice extinse, rapid progresive sau potențial letale și/sau al progresiei radiologice sub tratament cu mitotan, este indicată chimioterapia citotoxică. În ultimii 15 ani, au fost publicate numai 11 studii prospective, cu un singur braț, de evaluare a chimioterapiei, care au inclus un număr total de 239 de pacienți tratați sau nu cu mitotan. Ratele de răspuns variază între 7% și 54%, iar criteriile de răspuns au fost din nou variabile. Asocierea mitotanolui la chimioterapie pare a fi mai activă decât chimioterapia administrată singură [1], deși nu au existat studii randomizate care să demonstreze oficial această superioritate.

În Primul Studiu Internațional Randomizat de evaluare a Tratamentului Carcinomului Corticosuprarenalian Avansat sau Metastatic (studiul FIRM-ACT), pacienții din grupurile cu cele două regimuri de tratament cu cea mai mare activitate, reprezentate de Etoposid, Doxorubicină, Cisplatină și Mitotan (EDP-M) și Streptozotocină și Mitotan (Sz-M), au fost comparați cu 304 pacienți care nu au primit chimioterapie. Pacienții care au suferit progresia bolii au primit regimul alternativ. Rezultatele acestui studiu, publicate recent [26], ne indică faptul că EDP-M este regimul superior.

Deși nu a fost demonstrată o creștere semnificativă statistic a supraviețuirii globale în cazul pacienților care au primit EDP-M ca terapie de linia întâi, au fost obținute

Tabelul 4. Rezumatul recomandărilor

- CCS este definit printr-un scor Weiss egal sau mai mare decât 3. Feocromocitoamele/paragangliomele maligne sunt definite prin prezența metastazelor.
- Pacienții la care este suspectată prezența unor tumori suprarenale primare trebuie să fie supuși unuia din algoritmi diagnostici standardizați alcătuiți din evaluare endocrinologică pentru producția de hormoni în exces și tehnici imagistice moderne (CT/RMN abdominală, CT toracică și, în cazuri selecționate, suplimentate cu metode imagistice funcționale pe bază de izotopi, în principal FDG-PET). Testele diagnostice sunt diferite pentru CCS și feocromocitom.
- Biopsiile ghidate ale tumorilor primare ale glandelor suprarenale potențial rezecabile nu oferă informații în majoritatea cazurilor, însă sunt potențial dăunătoare și trebuie să fie evitate.
- Sistemul de stadializare TNM al ENSAT trebuie să fie utilizat pentru stadializarea CCS.
- Diagnosticul histologic trebuie să fie efectuat de către un anatomopatolog cu experiență și trebuie să fie bazat pe parametrii morfologici, mitotici și imunohistochimici.
- Extirparea chirurgicală completă a CCS sau a feocromocitoamelor localizate și avansate local (rezección R0) reprezintă baza abordărilor potențial curative. În plus, în CCS este sugerată limfadenectomia locoregională.
- În feocromocitom, poate fi luată în considerare intervenția chirurgicală de citoreducție. În CCS avansate, această abordare este rațională numai în cazul pacienților cu exces hormonal sever.
- Managementul perioperatoriu meticolos al modificărilor hormonale, ale glicemiei, electroliților, ale funcției cardiace și ale tensiunii arteriale/fluidelor reprezintă o componentă esențială a îngrijirii pacientului.
- În pofida datelor limitate din literatură, tratamentul adjuvant sistemic cu mitotan este recomandat în cazul pacienților cu CCS și rezección incompletă (R1, Rx stadiul III) sau în prezența caracteristicilor asociate cu un risc înalt ($Ki67 > 10\%$). Rezecciónile R1 și Rx ale CCS pot fi urmate de radioterapie adjuvantă adițională la nivelul patului tumoral.
- Pacienții cu o stare fizică bună cu CCS inoperabil, volum tumoral mare și progresie rapidă a bolii trebuie să fie tratați cu chimioterapie citotoxică combinată plus mitotan (EDP-M). Pacienții cu o stare fizică mai deteriorată și/sau pacienții cu povară tumorală mică și progresie lentă a bolii pot fi gestionați (inițial) prin monoterapie cu mitotan combinată sau nu cu opțiuni locoregionale.
- Controlul simptomelor și al bolii este principalul obiectiv terapeutic în cazul pacienților cu feocromocitom inoperabil și poate fi încercată obținerea acestuia prin metode radiofarmaceutice (^{131}I -MIBG), proceduri de ablație locoregionale și/sau chimioterapie combinată (CVD) în cazuri selecționate.
- Strategia de așteptare vigilentă este recomandată în cazul poverii tumorale scăzute și al feocromocitomului și paragangliomului malign asimptomatic.
- Pacienții cu CCS sau feocromocitom rezecat trebuie să fie urmăriți la intervale regulate prin teste clinice, imagistice și biochimice timp de cel puțin 10 ani. Supravegherea pe toată durata vieții cu un interval de timp crescut este preferată în feocromocitomul/paragangliomul malign.
- Urmărirea pacienților cu boală inoperabilă trebuie să fie efectuată la fiecare 2–4 luni pentru CCS și la fiecare 3–6 luni pentru feocromocitom/paragangliom în primul an de urmărire, după care trebuie să fie ajustată.

rate de răspuns și rate ale supraviețuirii fără progresia bolii semnificativ mai bune cu EDP-M în comparație cu Sz-M. Ratele evenimentelor adverse grave au fost comparabile. Trebuie menționat că rezultatele regimurilor de linia a doua au reprodus ratele observate pentru terapia de linia întâi. Deoarece EDP-M a fost superior față de Sz-M cu privire la supraviețuirea fără progresia bolii, indiferent dacă a fost administrat ca tratament de linia întâi sau de linia a doua,

este posibil ca design-ul încrucișat să fi atenuat avantajul acestuia asupra supraviețuirii globale.

Pe această bază, recomandăm EDP-M ca terapie de linia întâi pentru CCS care necesită terapie citotoxică și ca tratament de referință pentru noi terapii (I, A; Figura 1A).

În cazul pacienților care nu sunt candidați pentru regimul EDP-M, regimul P-M poate reprezenta o alternativă convenabilă [27]. Totuși, studiul FIRM-ACT, cu o supraviețuire globală mediană între 12 și 14,8 luni, a demonstrat clar necesitatea urgentă a unor noi opțiuni terapeutice sistemice; totuși, până în prezent lipsesc rezultatele pozitive în pofida unui număr din ce în ce mai mare de studii prospective, care încorporează și agenți moderni țintiți. Este posibil ca rezultatele studiilor cu medicamente mediate prin CYP3A4 administrate pe cale orală să fie influențate de expunerea sistemică subterapeutică din cauza inducției CYP3A4 de către mitotan [28, 29]. Un studiu clinic multicentric, prospectiv, randomizat, controlat prin placebo, cu scopul de a testa eficacitatea OSI 906–301, un inhibitor al IGR, ca abordare de linia a doua/a treia la pacienții cu CCS a încheiat recent recrutarea pacienților. Totuși, rezultatele acestui studiu nu vor fi disponibile înainte de anul 2013.

În cazul metastazelor dureroase, radioterapia paliativă reprezintă o opțiune, în special la nivelul leziunilor osoase (IV, B). Chemoembolizarea arterială și ablația prin radiofrecvență pot fi benefice la pacienți selecționați (V, C).

Strategia terapeutică în feocromocitomul/paragangliomul metastatic are scopul de a controla secreția excesivă de catecolamine și povara tumorală, însă nu este posibil un tratament curativ. Opțiunile terapeutice includ o strategie de așteptare vigilentă, terapiile locoregionale, chimioterapia sistemică și agenții radiofarmaceutici (Figura 1B) [2], iar acestea trebuie să fie discutate pentru fiecare caz în parte într-un cadru multidisciplinar specializat.

În absența oricărui studii randomizate și a impactului demonstrat asupra supraviețuirii, calitatea vieții pacienților trebuie să fie luată în considerare. Într-adevăr, din cauza evoluției indolente a unor subgrupuri de pacienți, o strategie de așteptare împreună cu o urmărire vigilentă poate fi luată în considerare în cazul pacienților asimptomatici cu o povară tumorală scăzută. Acestor pacienți trebuie să le fie recomandat un tratament antineoplazic în cazul progresiei rapide și/sau la apariția simptomelor. În absența progresiei tumorale, intervenția chirurgicală la nivelul tumorii primare sau al metastazelor poate reduce secreția hormonală și poate preveni complicațiile asociate cu o localizare anatomică critică și poate îmbunătăți eficacitatea terapiei ulterioare [2]. De asemenea, terapia locală prin embolizare și/sau ablație prin radiofrecvență poate reprezenta un tratament paliativ benefic. Terapia cu radionuclizi este un tratament eficient, iar ^{131}I -MIBG, cu niveluri de activitate în intervalul 5,5 - 38 GBq (150–1000 mCi), este utilizat cel mai frecvent.

Aproximativ 50% dintre pacienți sunt eligibili pentru terapia cu 131I-MIBG pe baza captării la scanările efectuate în scop diagnostic. Au fost publicate mai multe studii cu privire la eficacitatea tratamentului cu 131I-MIBG [2]; majoritatea sunt retrospective, și numai unul reprezintă un studiu prospectiv de faza II [30]. Au fost observate răspunsuri obiective în 22–47% dintre cazuri. A fost raportată o supraviețuire pe termen lung a pacienților respondenți de 4,7 ani sau 72 de luni, însă progresia bolii la intrarea în studiu nu a reprezentat o condiție prealabilă în majoritatea studiilor. Răspunsurile obiective au fost observate în principal la pacienții cu metastaze la nivelul țesuturilor moi. A fost raportată o toxicitate de gradul 3–4 la 16%–83% dintre pacienți. Terapia cu 131I-MIBG trebuie să fie considerată o abordare de linia întâi în cazul pacienților cu o captare bună a 123I-MIBG și cu feocromocitom/paragangliom progresiv, nerezekabil sau la pacienții simptomatici (care nu sunt candidați pentru controlul loco-regional), sau la pacienții cu o povară tumorală mare și un număr mic de metastaze osoase. Mai recent, a fost dezvoltată și radioterapia pe bază de peptide marcate radioactiv.

Regimurile pe bază de ciclofosfamidă și dacarbazină combinate cu vincristină (CVD) sau doxorubicină (CVDD sau CDD) sunt regimurile de chimioterapie cel mai bine studiate [2]. În cel mai mare studiu publicat până în prezent (n = 52 de pacienți), 40% dintre pacienții tratați cu CVD, CDD sau CVDD au prezentat beneficii clinice, inclusiv o reducere a dimensiunilor tumorale în 25% dintre cazuri [31]. Chimioterapia sistemică este luată în discuție ca terapie de linia întâi la pacienții cu captare scăzută a 123I-MIBG și cu feocromocitom/paragangliom nerezekabil, rapid progresiv sau la pacienții cu povară tumorală mare sau cu un număr mare de metastaze osoase. Ca și în cazul tumorilor neuroendocrine pancreatice bine diferențiate, există o justificare puternică și unele dovezi inițiale pentru eficacitatea potențială a medicamentelor anti-angiogenetice în feocromocitoamele maligne. Astfel, rețeaua europeană ENSAT inițiază în prezent un studiu randomizat, controlat prin placebo, în care este testat sunitinib în cazul pacienților cu feocromocitom și paragangliom malign (studiul FIRST-MAPPP).

Urmărire

Lipsește recomandările internaționale cu privire la urmărirea CCS și a feocromocitomu/paragangliomului, iar aceasta reprezintă o problemă semnificativă. Recomandările din acest ghid au fost formulate pe baza datelor disponibile cu privire la istoria naturală a acestor boli, a experienței personale și a consensului între membrii comitetului.

În cazul pacienților cu CCS după rezecția completă, recomandăm urmărirea regulată la fiecare 3 luni care să includă CT (sau RMN) abdominală, CT toracică și

monitorizarea nivelurilor de steroizi inițial crescute (V, B). După 2 ani, intervalele pot fi crescute treptat. În cazul persistenței pe termen lung a statusului fără semne de boală, urmărirea trebuie să fie continuată cel puțin 10 ani.

Pentru boala avansată local sau metastatică, supraviețuirea globală și timpul până la progresia bolii (TTP) sunt cele mai importante obiective, iar rata de răspuns (RR) este un obiectiv secundar. TTP și RR orientează stabilirea deciziilor clinice pentru fiecare pacient în parte și trebuie să fie evaluate la intervale regulate (la fiecare 12 săptămâni sau mai puțin, în funcție de terapie) cu ajutorul examinărilor prin CT. Rolul examinării prin PET nu este încă clar în CCS.

Pacienții la care a fost efectuată o intervenție chirurgicală de succes pentru un feocromocitom/paragangliom fără metastaze prezintă un risc de recurență malignă și necesită urmărirea clinică pe termen lung (simptomele adrenergice și nivelul tensiunii arteriale) și biochimică (nivelurile plasmatiche și urinare ale metanefrinelor, normetanefrinelor, cromograninei A și metoxitiraminei) [2]. Urmărirea este importantă în special pentru pacienții cu tumoră primară localizată în afara glandelor suprarenale, cu dimensiuni tumorale >5 cm sau mutații SDHB. Testarea biochimică este repetată la ~14 zile după intervenția chirurgicală pentru verificarea bolii restante și apoi la fiecare 3-4 luni timp de 2-3 ani. Ulterior, aceasta trebuie să fie repetată la fiecare 6 luni. Pacienții cu evenimente noi (hipertensiune arterială, simptome adrenergice sau durere) sau cu rezultate patologice la testele endocrine și/sau cu niveluri circulatorii crescute ale cromograninei A trebuie să efectueze teste imagistice care includ CT toracică și abdominală și cele mai bune teste imagistice funcționale (PET FDG în majoritatea cazurilor). În cazul afecțiunilor maligne demonstrate, al existenței mutațiilor SDHB, al tumorii primare în afara glandelor suprarenale și în cazuri rare de feocromocitom/paragangliom fără secreție hormonală preoperatorie relevantă, testele imagistice pot fi repetate cel puțin la fiecare 6 luni în primul an și apoi anual, indiferent de rezultatele negative ale testelor biochimice. La acești pacienți, este recomandată urmărirea pe toată durata vieții [2].

Conflicte de interes

Dr. Berruti a raportat: onorariu pentru comitetul consultativ din partea Astellas. Prof. Fassnacht a raportat: investigator principal al unui studiu finanțat de HRA Pharma, granturi de cercetare: Pfizer, Astellas Pharma.

Ceilați autori au raportat că nu prezintă potențiale conflicte de interes.

Bibliografie

1. Fassnacht M, Libé R, Kroiss M et al. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 323–335.
2. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H et al. International symposium on

- pheochromocytoma. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the first international symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 92–102.
3. Bertherat J, Bertagna X. Pathogenesis of adrenocortical cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 261–271.
 4. Esenhofer G, Lenders JW, Siegert G et al. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1739–1749.
 5. 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: 3775–3784.
 6. Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC et al. Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2262–2269.
 7. Sbiha S, Schmulz S, Assie G et al. High diagnostic and prognostic value of steroidogenic factor-1 expression in adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: E161–E171.
 8. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL, Jr. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 202–206.
 9. Fassnacht M, Johansson S, Quinkler M et al. German adrenocortical carcinoma registry group; European Network for the Study of Adrenal Tumors. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer* 2009; 115: 243–250.
 10. Baudin E, Lebouleux S, Al Ghuzlan A et al. Therapeutic management of advanced adrenocortical carcinoma: what do we know in 2011? *Horm Cancer* 2011; 6: 363–371.
 11. de Reyniès A, Assié G, Rickman DS et al. Gene expression profiling reveals a new classification of adrenocortical tumors and identifies molecular predictors of malignancy and survival. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1108–1115.
 12. Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM et al. Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 717–725.
 13. Amar L, Baudin E, Burnichon N et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3822–3828.
 14. Lombardi CP, Raffaelli M, Boniardi M et al. Adrenocortical carcinoma: effect of hospital volume on patient outcome. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 201–207.
 15. Porpiglia F, Fiori C, Daffara F et al. Retrospective evaluation of the outcome of open versus laparoscopic adrenalectomy for stage I and II adrenocortical cancer. *Eur Urol* 2010; 57: 873–878.
 16. 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.
 17. Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I et al. Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg* 2012; 255: 363–369.
 18. 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: 667–680.
 19. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4069–4079.
 20. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP et al. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2110–2116.
 21. Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L et al. Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2009; 115: 2816–2823.
 22. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2372–2380.
 23. Berruti A, Fassnacht M, Baudin E et al. Adjuvant therapy in patients with adrenocortical carcinoma: a position of an international panel. *J Clin Oncol* 2010; 28: e401–e402.
 24. Haak HR, Hermans J, van de Velde CJ et al. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. *Br J Cancer* 1994; 69: 947–951.
 25. Hermsen IG, Fassnacht M, Terzolo M et al. Plasma concentrations of o,p'DDD, o, p'DDA, and o,p'DDE as predictors of tumor response to mitotane in adrenocortical carcinoma: results of a retrospective ENS@T multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1844–1851.
 26. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2012; 366: 2189–2197.
 27. Bukowski RM, Wolfe M, Levine HS et al. Phase II trial of mitotane and cisplatin in patients with adrenal carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 161–165.
 28. van Erp NP, Guchelaar HJ, Ploeger BA et al. Mitotane has a strong and a durable inducing effect on CYP3A4 activity. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 621–626.
 29. Ayala-Ramirez M, Feng L, Habra MA et al. Clinical benefits of systemic chemotherapy for patients with metastatic pheochromocytomas or sympathetic 675 extra-adrenal paragangliomas: insights from the largest single-institutional experience. *Cancer* 2012; 118: 2804–2812.
 30. Kroiss M, Quinkler M, Lutz WK et al. Drug interactions with mitotane by induction of CYP3A4 metabolism in the clinical management of adrenocortical carcinoma. *665 Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75(5): 585–591.
 31. Gonia S, Goldsby R, Matthay KK et al. Phase II study of high-dose [¹³¹I] metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4162–4168.