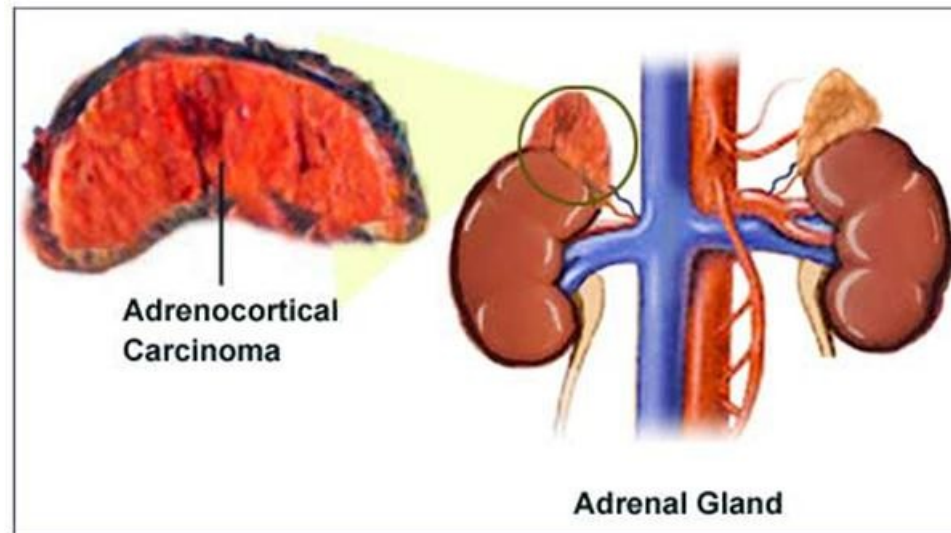


# Tumores del sistema endocrino: CARCINOMA SUPRARRENAL



S<sup>o</sup> Oncología Médica  
Hospital Universitario Central Asturias (Oviedo)  
Miércoles, 28 octubre 2015

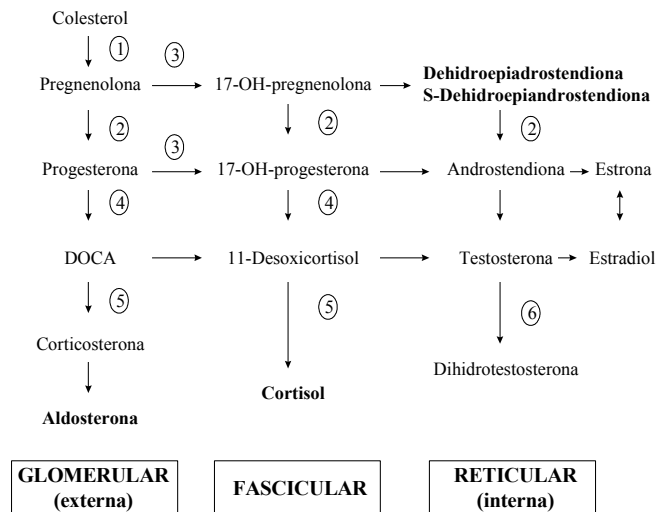
## Índice

---

1. Introducción: epidemiología
2. Diagnóstico patológico
3. Diagnóstico y pronóstico
4. Tratamiento: ¿de donde partimos? Mitotano y quimioterapia
5. Tratamiento: ¿dónde estamos? Biología molecular
6. Tratamiento: ¿hacia donde vamos? Terapia dirigida
7. Conclusión




## Introducción: epidemiología

- **Incidencia:** 0.7-2 casos/millón de habitantes/año.
- **Sexo:** 60% mujeres.
- **Edad:** 2 picos, 1-5 años y adultos 40 - 50 años.
- **Debut (clínica):** 60% estadio IV al diagnóstico. mSG: 32 m
  - **No funcionante:** incidentaloma (15%), síntomas abdominales por compresión (30%).
  - **Funcionante (55%):**
    - Cortisol
    - H. sexuales: DHEA-S
    - Aldosterona



## Diagnóstico histológico

**Diagnóstico histológico: Criterios Weiss, 9 (maligno: >2):**

1. alto **grado nuclear**
2. **mitosis** con atipia  **Núcleo**
3. > 5 mitosis/50CGA
4. **necrosis**
5. Citoplasma: **eosinofilia**  **Arqui-  
tectura**
6. **arquitectura difusa** >1/3 tumor
7. **invasión venosa**
8. **sinusoidal y**  **Invasión**
9. **capsular**

Histological criteria	Weighted value (0 or 1)
High nuclear grade	1 and 2 0
Mitoses	≤ 5 per 50 HPF 0
Abnormal mitosis	absent 0
Clear cells	> 25% 0
Diffuse architecture	≤ 33% surface 0
Necrosis	absent 0
Venous invasion (smooth muscle in wall)	absent 0
Sinusoidal invasion	absent 0
Capsular invasion	absent 0

## Diagnóstico y pronóstico

- **Diagnóstico:** hormonas en sangre y orina 24 h, TC y PET/TC.
- **Radiotrazador específico:** metomidato [<sup>11</sup>C]MTO CYP11B-síntesis esteroides.
- **Pronóstico:**
  - **Estadio:** European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT)
  - **Resección:** R0
  - **Grado:** Ki67 (>10%) e índice mitótico (>20%)

Estadio	T	N	M	Características
I	T1	N0	M0	tumor ≤ 5 cm
II	T2	N0	M0	tumor > 5 cm
III	T3-4	N0-1	M0	invasión e. adyacentes, trombosis vena cava o renal
	T1-2	N1	M0	afectación de ganglios regionales
IV	T1-4	N0-1	M1	metástasis a distancia

## Diagnóstico y pronóstico

- **Diagnóstico:** hormonas en sangre y orina 24 h, TC y PET/TC.
- **Radiotrazador específico:** metomidato [<sup>11</sup>C]MTO CYP11B-síntesis esteroides.
- **Pronóstico:**

- **Estadio:** European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT)
- **Resección:** R0
- **Grado:** Ki67 (>10%) e índice mitótico (>20%)

Estadio	T	N	M	Características
I	T1	N0	M0	tumor ≤ 5 cm
II	T2	N0	M0	tumor > 5 cm
III	T3-4	N0-1	M0	invasión e. adyacentes, trombosis vena cava o renal
	T1-2	N1	M0	afectación de ganglios regionales
IV	T1-4	N0-1	M1	metástasis a distancia

## Tratamiento

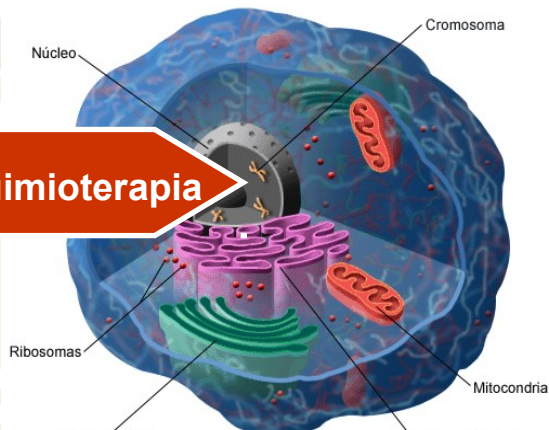
---

¿De dónde partimos?



## Tratamiento

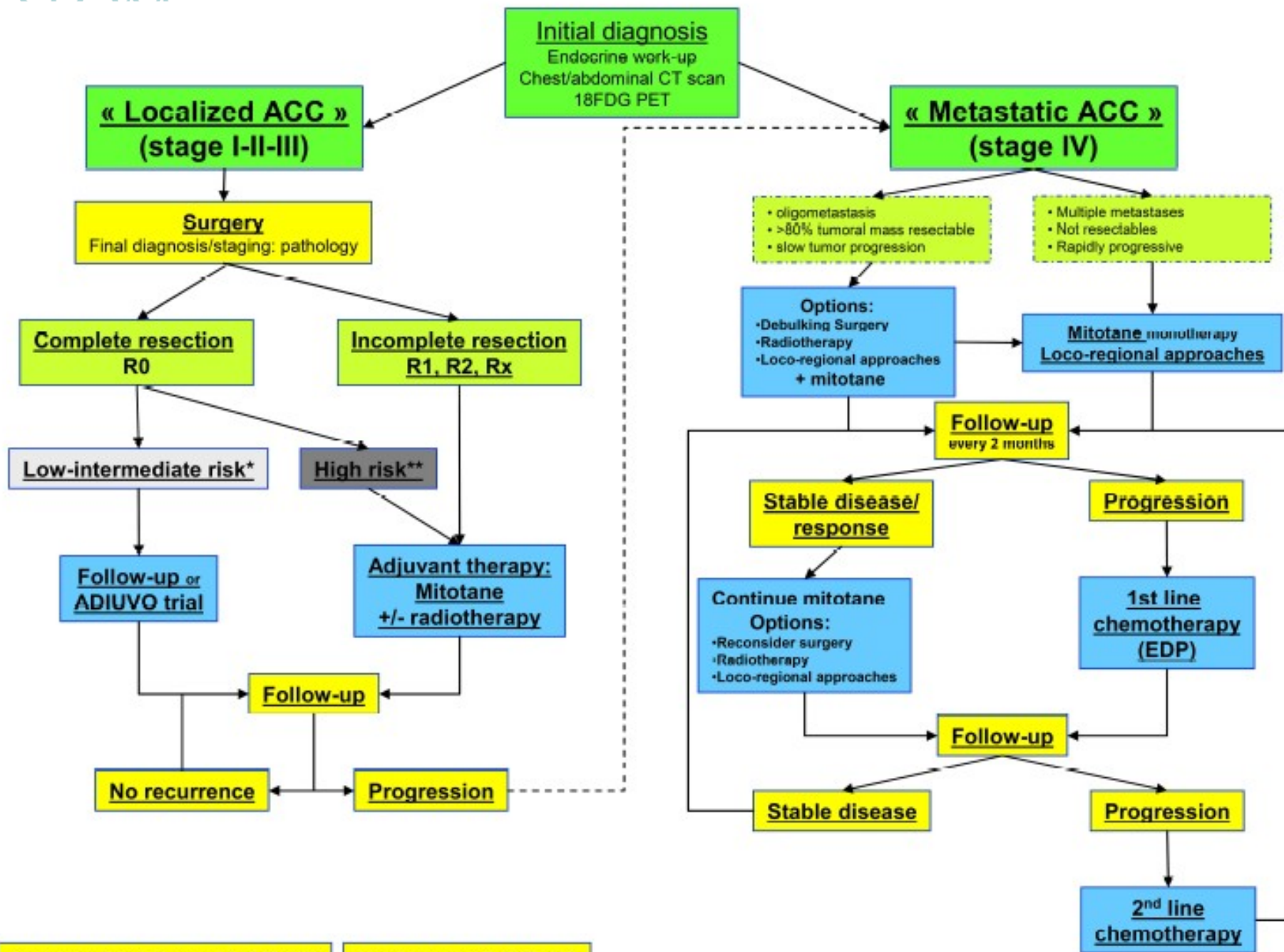
### Sistema endocrino: Mitotano → quimioterapia



Quimioterapia





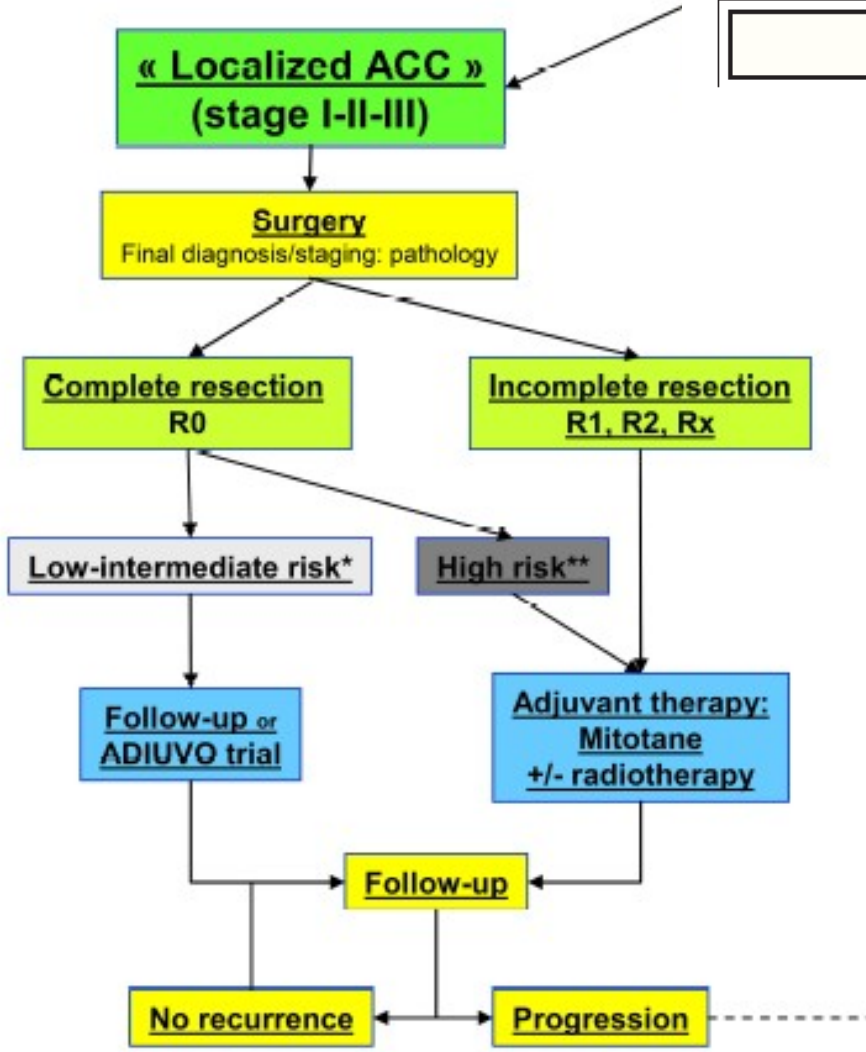


Low-intermediate risk\*: stage I-II, Ki 67 ≤10%

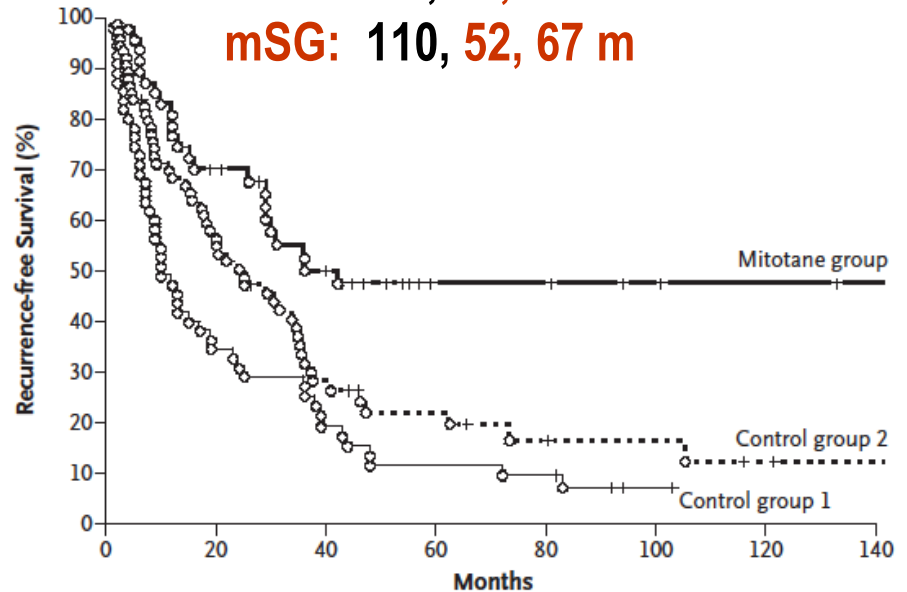
High risk\*\*: stage III, Ki 67 >10%

ORIGINAL ARTICLE

# Adjuvant Mitotane Treatment for Adrenocortical Carcinoma

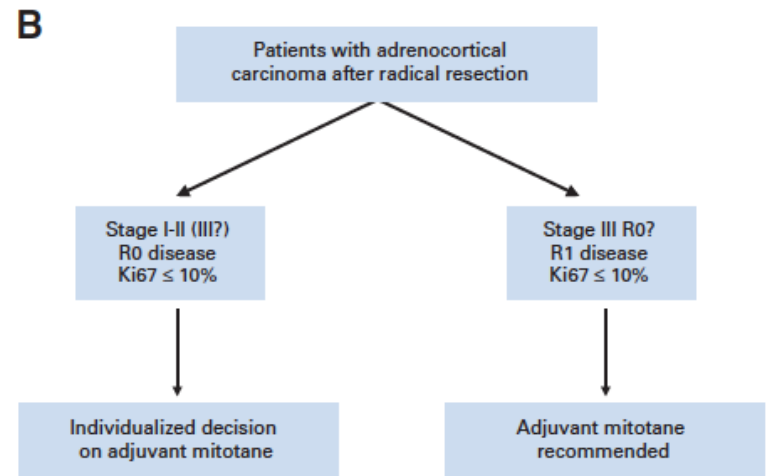
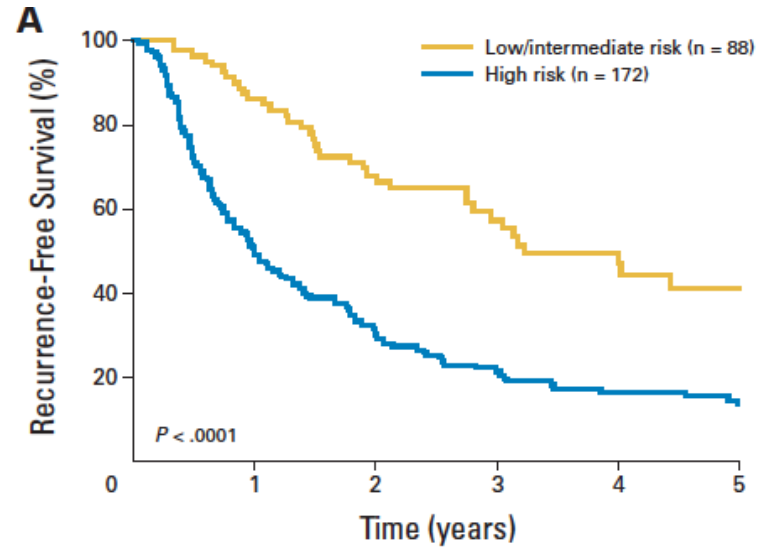
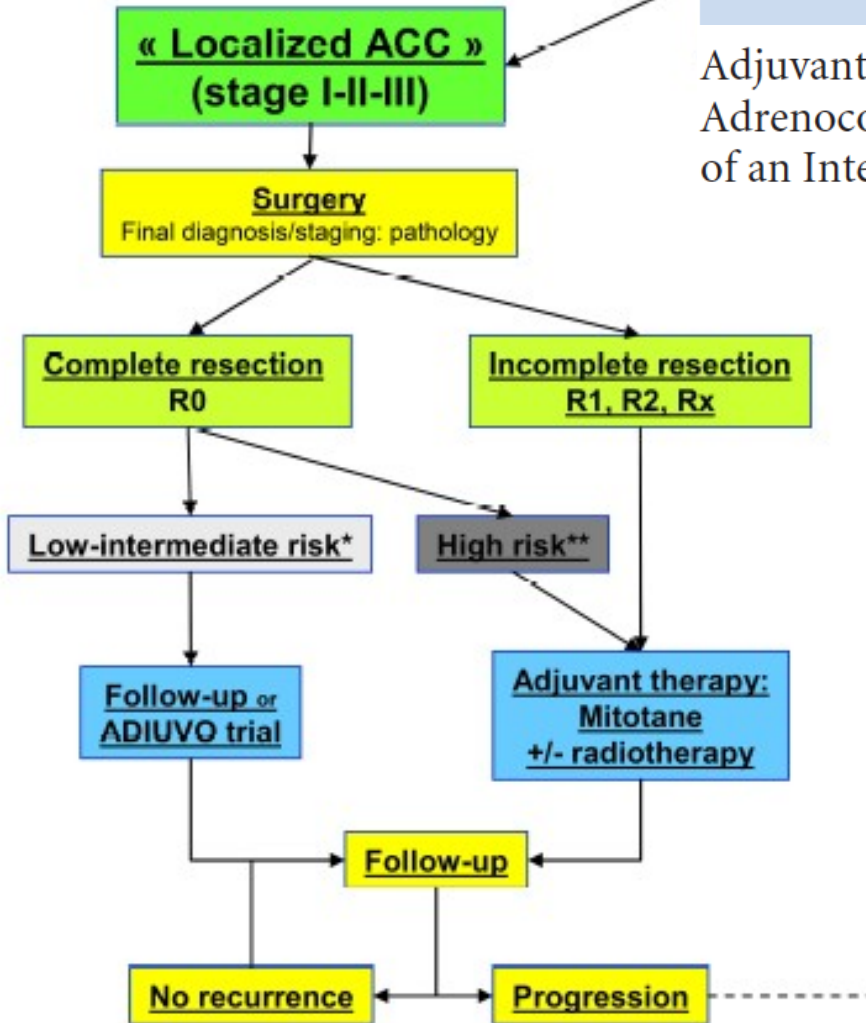


**Recurrence: 48%, 90%, 73%**  
**mSLR: 42, 10, 25 m**  
**mSG: 110, 52, 67 m**

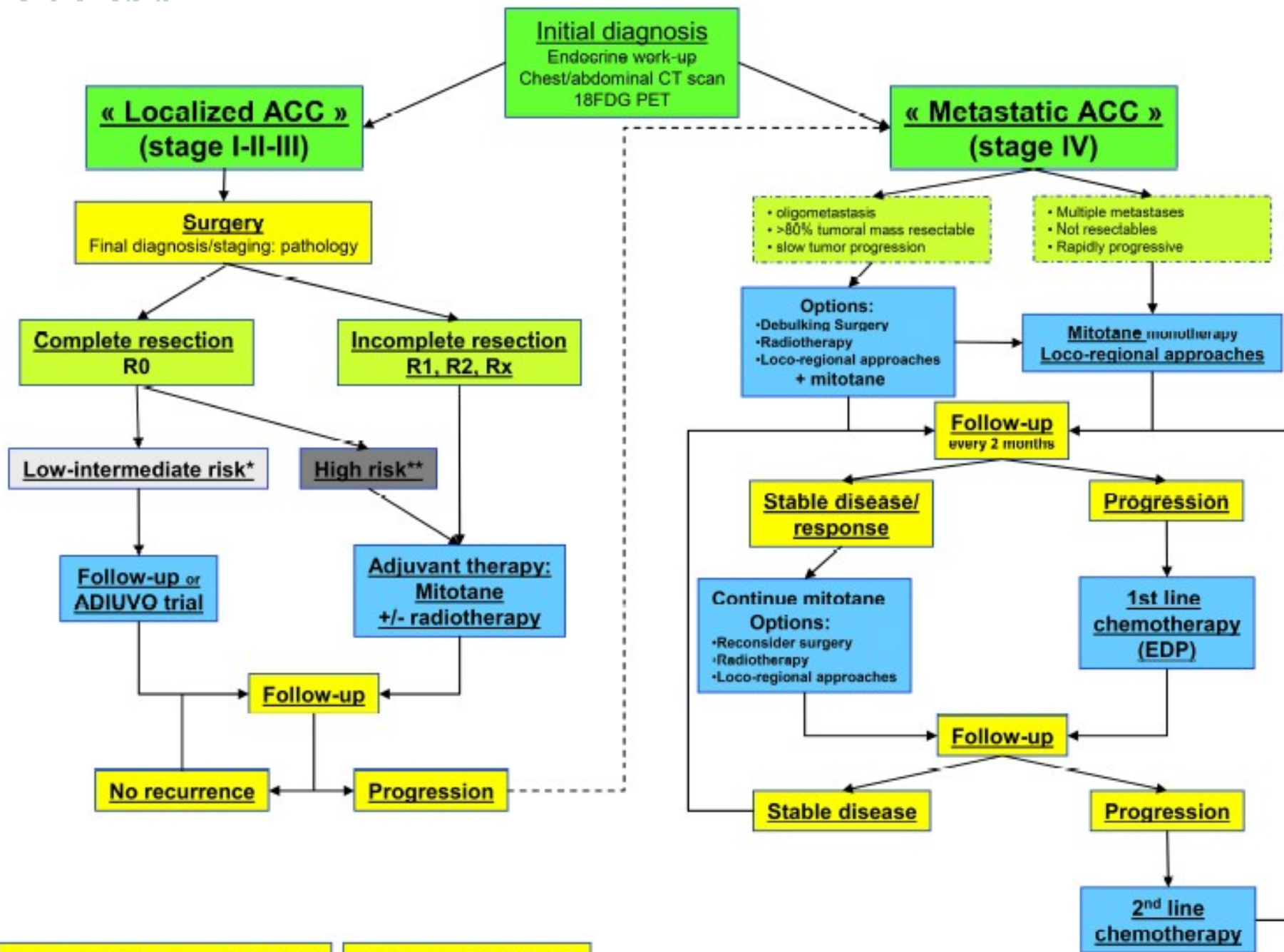


Low-intermediate risk\*: stage I-II, Ki 67 ≤10%      High risk\*\*: stage III, Ki 67 >10%

Adjuvant Therapy in Patients With Adrenocortical Carcinoma: A Position of an International Panel



Fassnacht J y col, J Clin Oncol 2010  
Wangberg y col, 2010

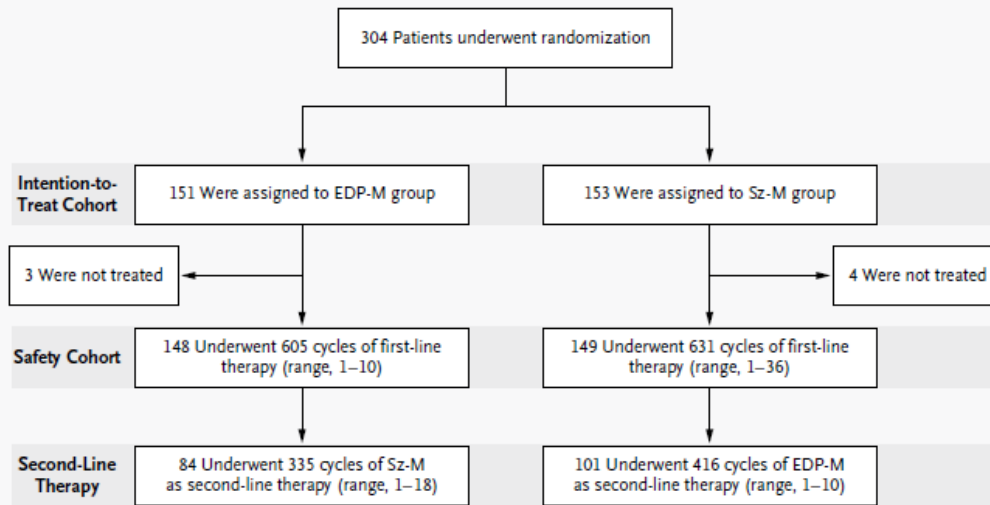


Low-intermediate risk\*: stage I-II, Ki 67 ≤10%

High risk\*\*: stage III, Ki 67 >10%

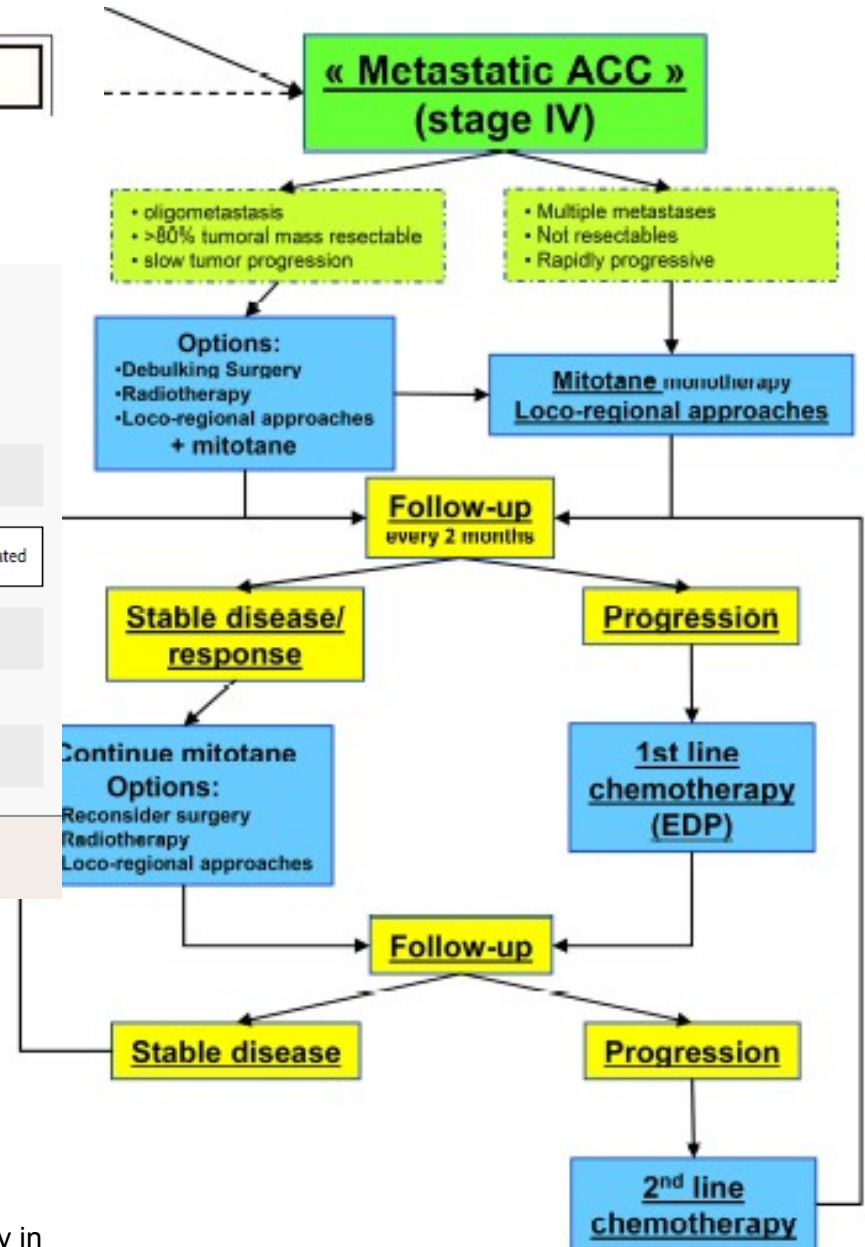
ORIGINAL ARTICLE

Combination Chemotherapy in Advanced Adrenocortical Carcinoma



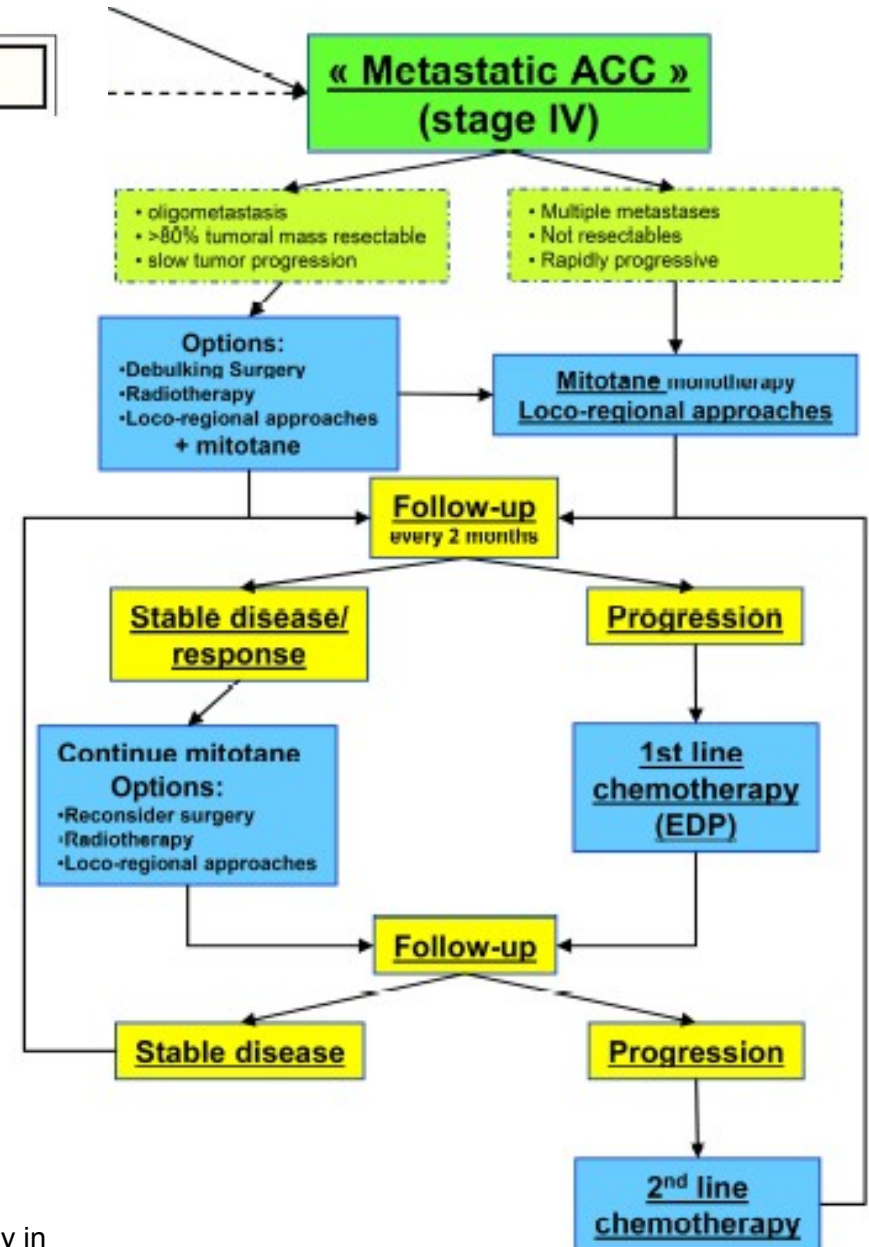
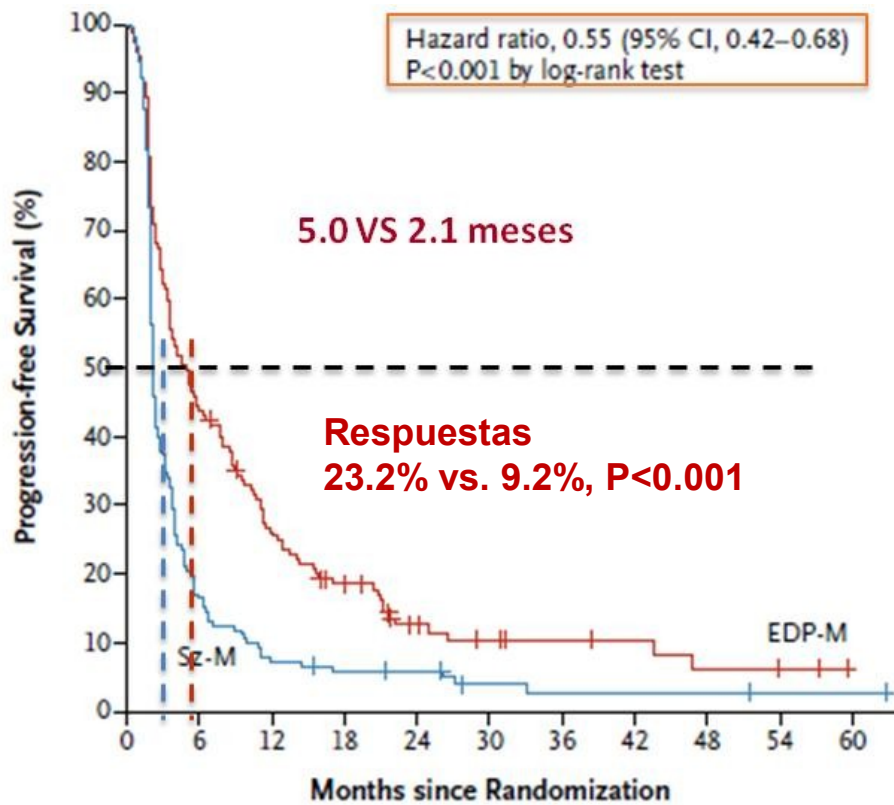
**Figure 1. Enrollment and Treatment.**  
EDP-M denotes etoposide, doxorubicin, and cisplatin plus mitotane, and Sz-M streptozocin plus mitotane.

**EDP:** E 100 d2,3,4, D 40 d1 y P 40 mg/m<sup>2</sup> d3 ,4 c 4 sem  
**Sz** 1 g/d días 1 a 5 1° ciclo seguido de 2 g d1 c 4 sem  
 + **MITOTANO**



ORIGINAL ARTICLE

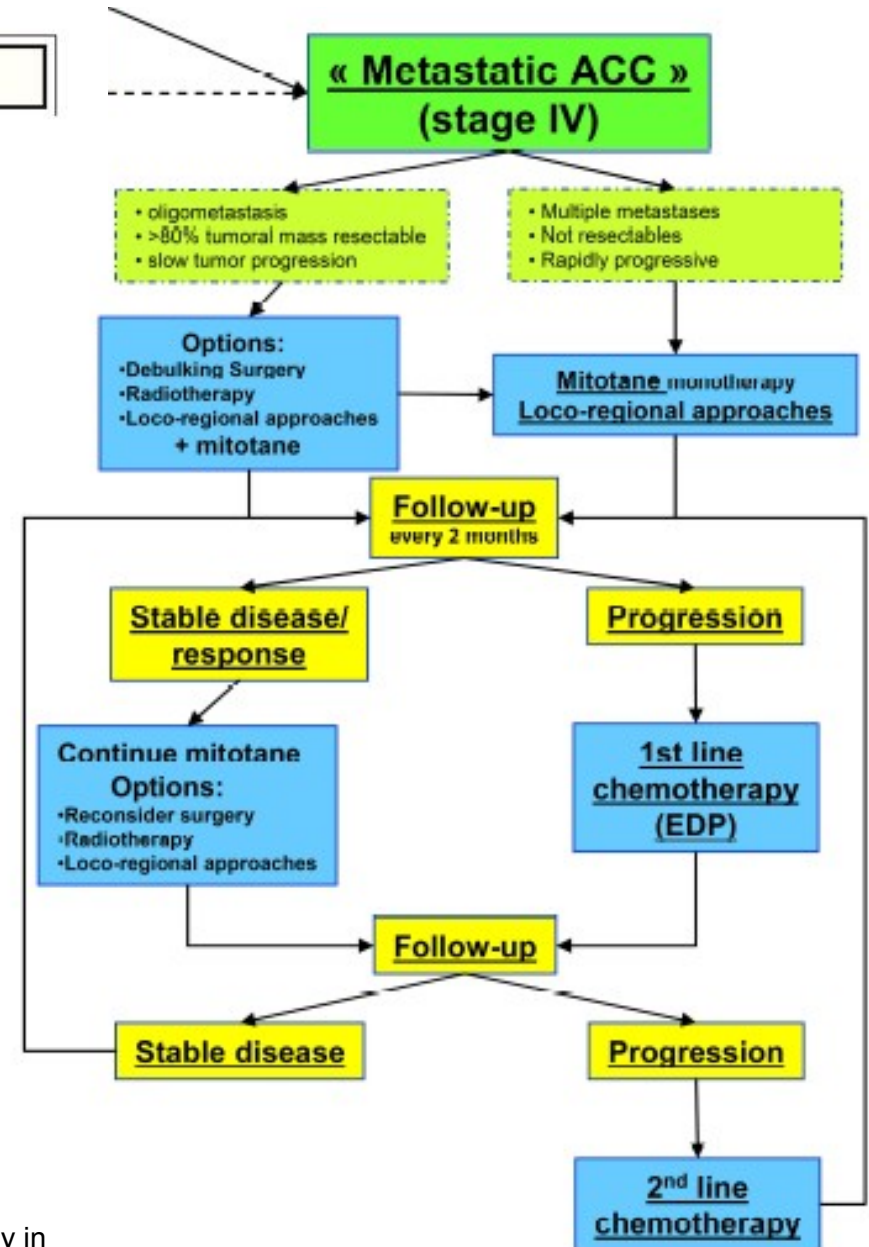
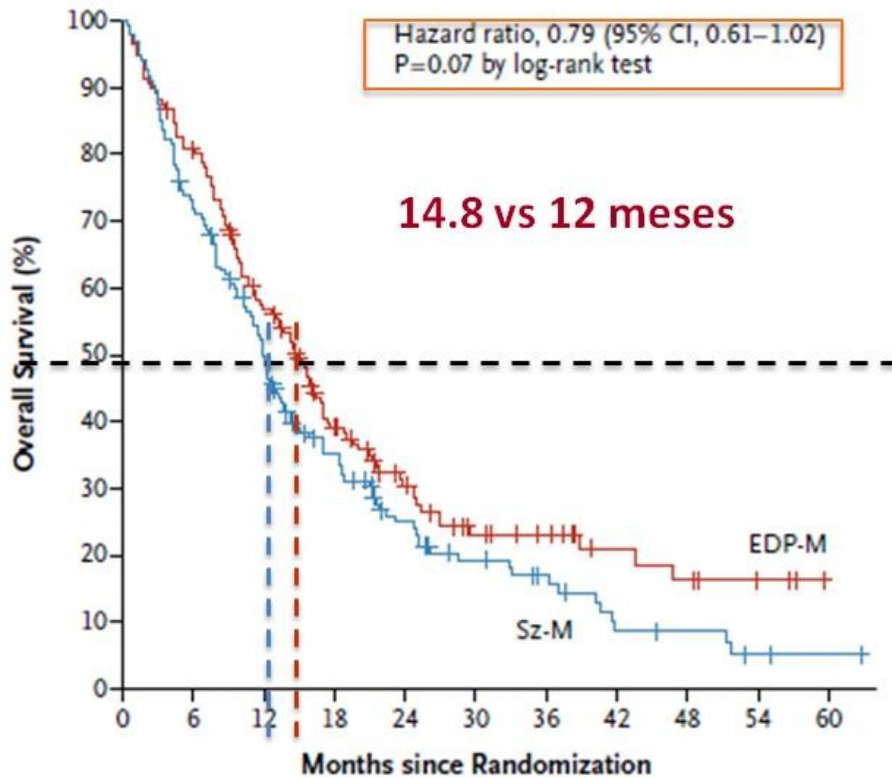
Combination Chemotherapy in Advanced Adrenocortical Carcinoma



ORIGINAL ARTICLE

Combination Chemotherapy in Advanced Adrenocortical Carcinoma

Niveles > 14 mg/l tendencia a ↑ SG  
(HR = 0.76, 95% CI = 0.54-1.08)



## Tratamiento: QUIMIOTERAPIA

Esquema	Publicación	Nº	Línea	Respuestas	SLP (meses)	SG (meses)
Vincristina, Adria, etoposido + M	Abraham J. Cancer 2002 <sup>21</sup>	36	1ª	22%	-	13.5
Vincristina, Pt, ciclofosfamida, tenipósido	Khan TS. Med Oncol 2004 <sup>22</sup>	11	2ª	RO: 18% EE: 64%	6.7	21
Gemcitabina, fluoropirimidina + M	Sperone P. Endocr Relat Cancer 2010 <sup>23</sup>	28	2ª/3ª	RO: 7% EE: 39.3%	5.3	9.8
EDP + M	Fassnacht M. NEJM 2012	151	1ª	23.2%	5.3	14.8
Sz + M	Fassnacht M. NEJM 2012	153	1ª	9.2%	2	12

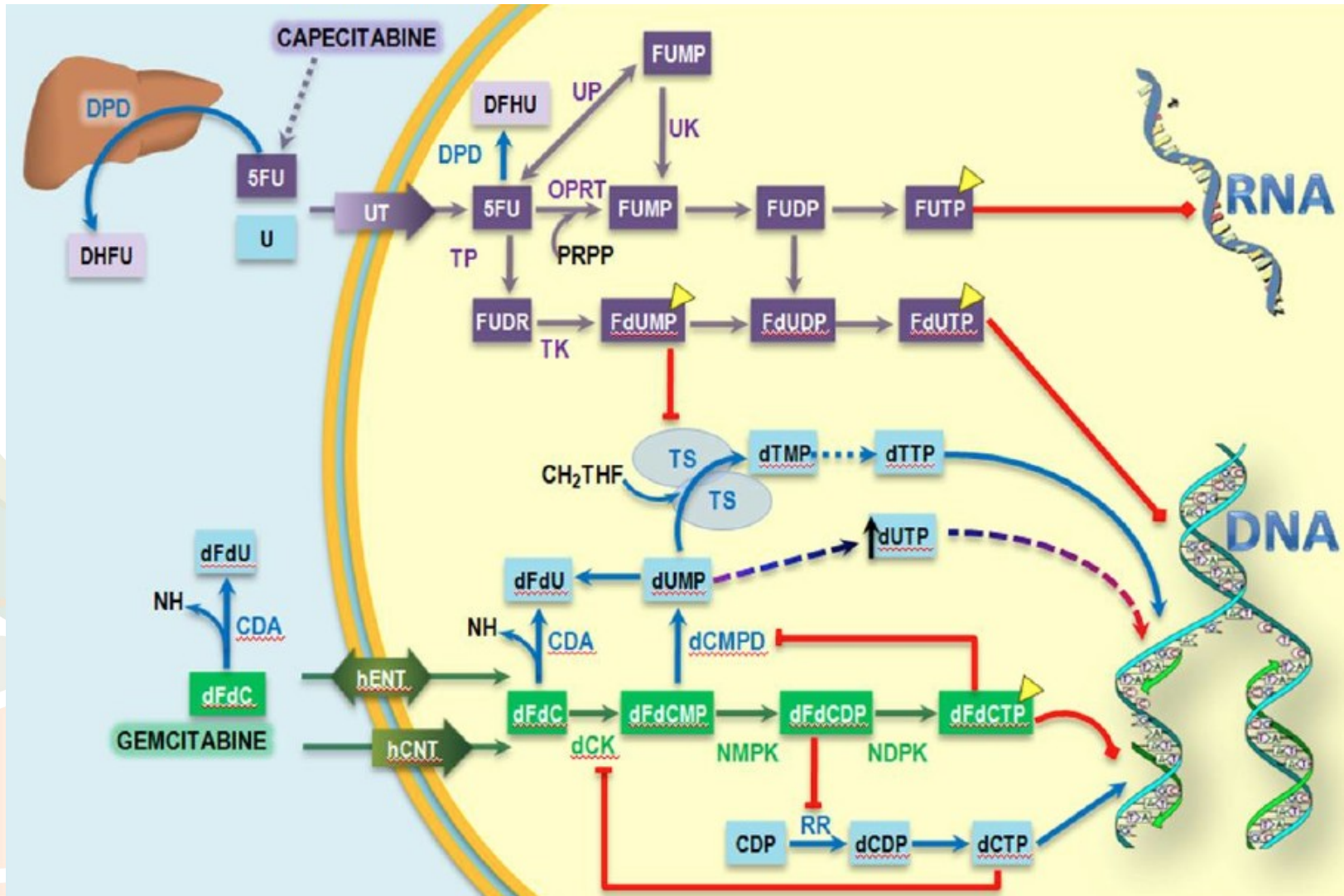


## Tratamiento: QUIMIOTERAPIA

# Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study

*Paola Sperone<sup>1</sup>, Anna Ferrero<sup>1</sup>, Fulvia Daffara<sup>2</sup>, Adriano Priola<sup>3</sup>,  
Barbara Zaggia<sup>2</sup>, Marco Volante<sup>4</sup>, Daniele Santini<sup>5</sup>, Bruno Vincenzi<sup>5</sup>,  
Giuseppe Badalamenti<sup>6</sup>, Chiara Intrivici<sup>6</sup>, Sabrina Del Buono<sup>7</sup>, Silvia  
De Francia<sup>8</sup>, Emmanouil Kalomirakis<sup>9</sup>, Riccardo Ratti<sup>10</sup>, Alberto Angeli<sup>2</sup>,  
Luigi Dogliotti<sup>1</sup>, Mauro Papotti<sup>4</sup>, Massimo Terzolo<sup>2</sup> and Alfredo Berruti<sup>1</sup>*

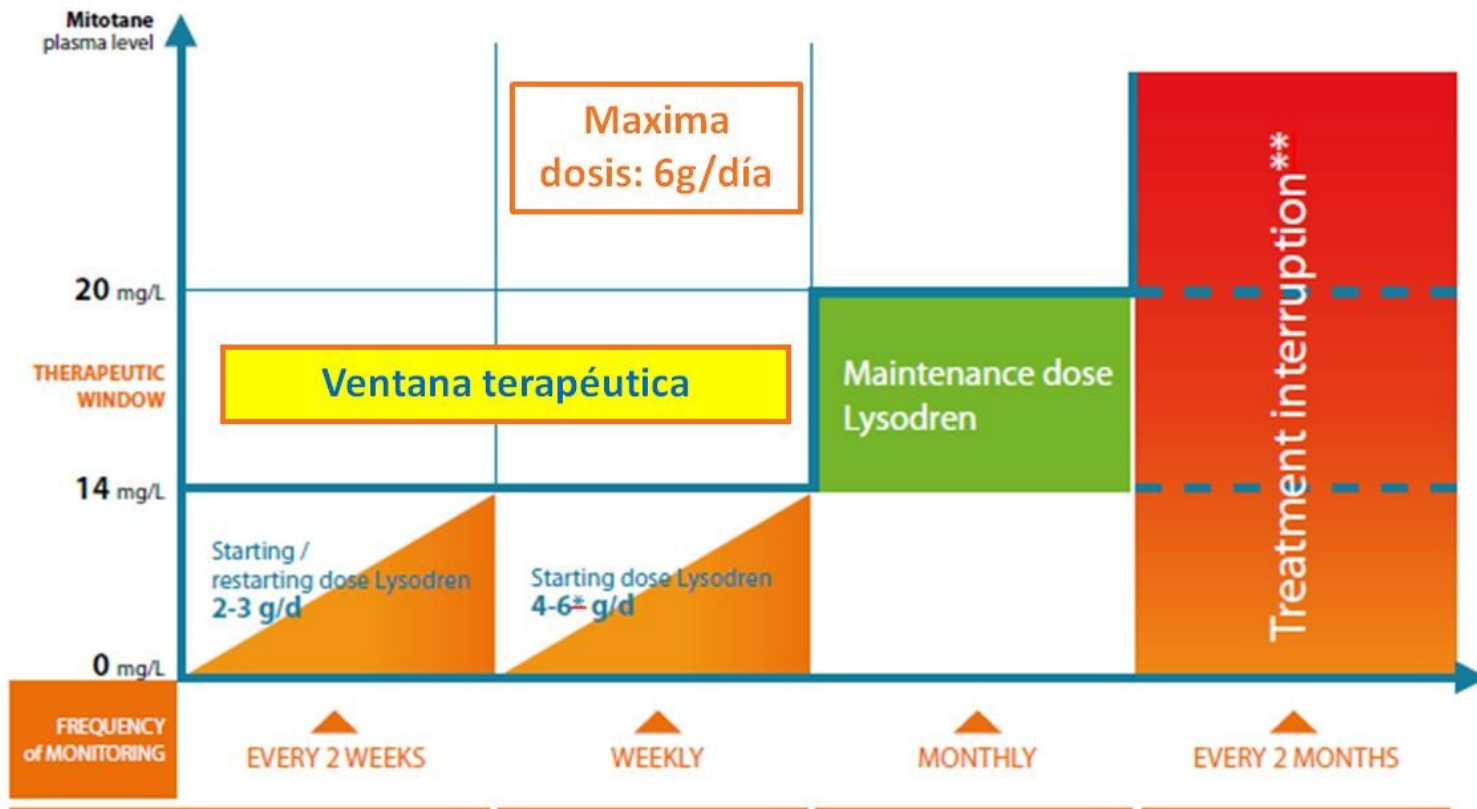
# Tratamiento: QUIMIOTERAPIA



## Tratamiento: MITOTANO

Metabolito activo: efecto adrenolítico cuando alcanza concentraciones en el rango terapéutico

**RO 24%** y control secreción hormonal 90% incluso tras progresión radiológica



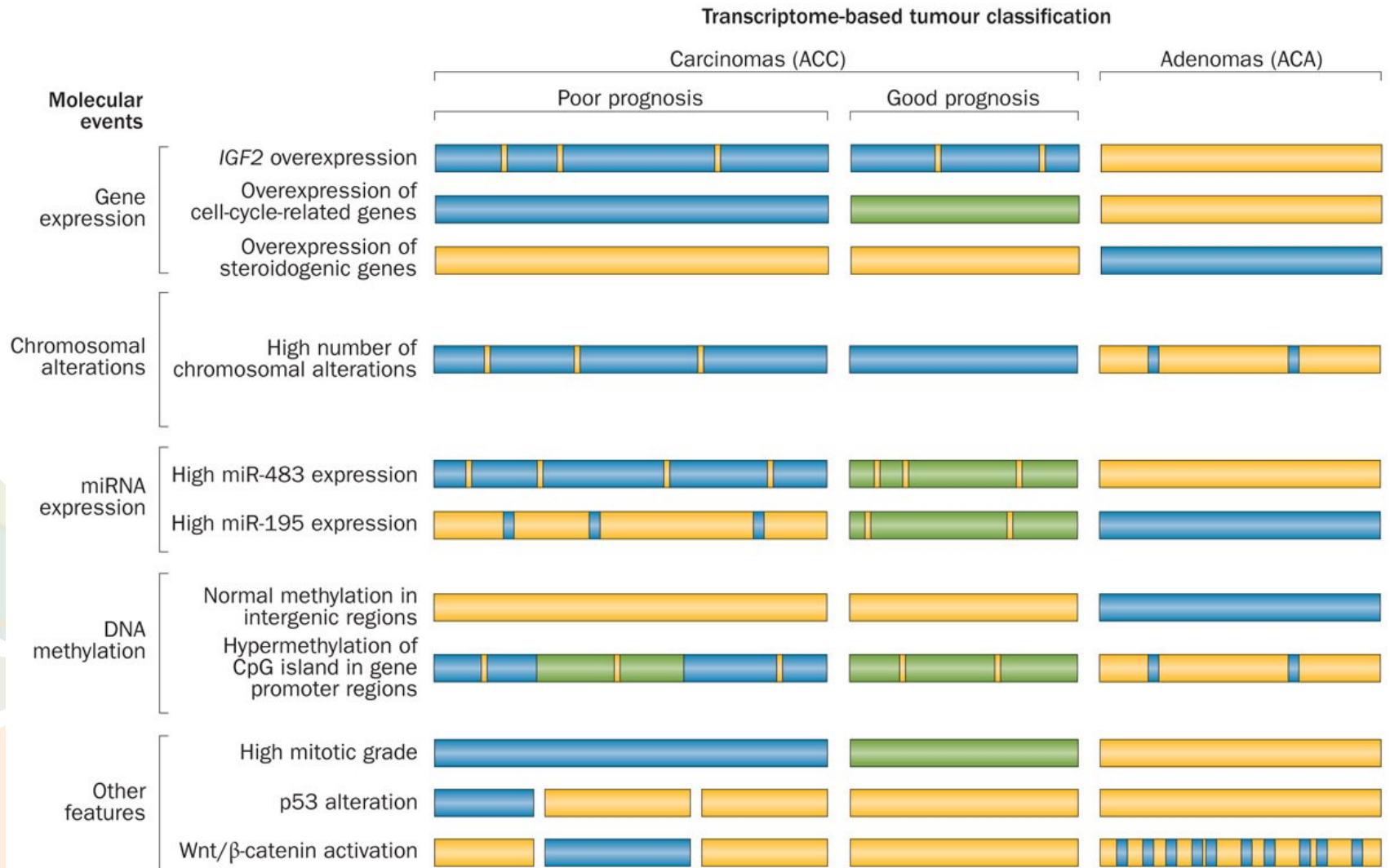
## Tratamiento

---

¿Dónde estamos?



# Biología molecular: Omics



- The feature is strongly present
- The feature is moderately present
- The feature is absent

## Genes implicados: estudio de síndromes familiares

- **Síndrome Li Fraumeni:** múltiples neoplasias en jóvenes, principalmente sarcoma, cáncer de mama, tumores cerebrales, leucemia y **ACC** asociado a **mutación en p53**.
- **Síndrome de Beckwith-Wiedeman:** macroglosia, hernia umbilical, hipoglucemia, tumor de Wilms, hepatoblastoma y **ACC** asociado con **sobreexpresión de IGF-2**.
- **Síndrome de Gardner:** pólipos adenomatosos, cáncer de colon, osteoma, tumor desmoide, lipoma y **ACC** asociado con **mutación de APC**.
- **Síndrome MEN-1:** cáncer de hipófisis, neuroendocrino de páncreas, hiperparatiroidismo y **ACC** con **defecto del gen menina**.
- **Mutaciones más frecuentes:**
  - inactivadora de **p53**: 70%
  - activadora de b-catenina (**CTNNB1**): 30%
  - ZNRF3 (Zinc and ring finger protein 3): 21%

## Genes implicados: estudio de síndromes familiares

- **Síndrome Li Fraumeni:** múltiples neoplasias en jóvenes, principalmente sarcoma, cáncer de mama, tumores cerebrales, leucemia y **ACC** asociado a **mutación en p53**.
- **Síndrome de Beckwith-Wiedeman:** macroglosia, hernia umbilical, hipoglucemia, tumor de Wilms, hepatoblastoma y **ACC** asociado con **sobreexpresión de IGF-2**.
- **Síndrome de Gardner:** pólipos adenomatosos, cáncer de colon, osteoma, tumor desmoide, lipoma y **ACC** asociado con **mutación de APC**.
- **Síndrome MEN-1:** cáncer de hipófisis, neuroendocrino de páncreas, hiperparatiroidismo y **ACC** con **defecto del gen menina**.
- **Mutaciones más frecuentes:**
  - inactivadora de **p53**: 70%
  - activadora de b-catenina (**CTNNB1**): 30%
  - ZNRF3 (Zinc and ring finger protein 3): 21%

## Tratamiento

---

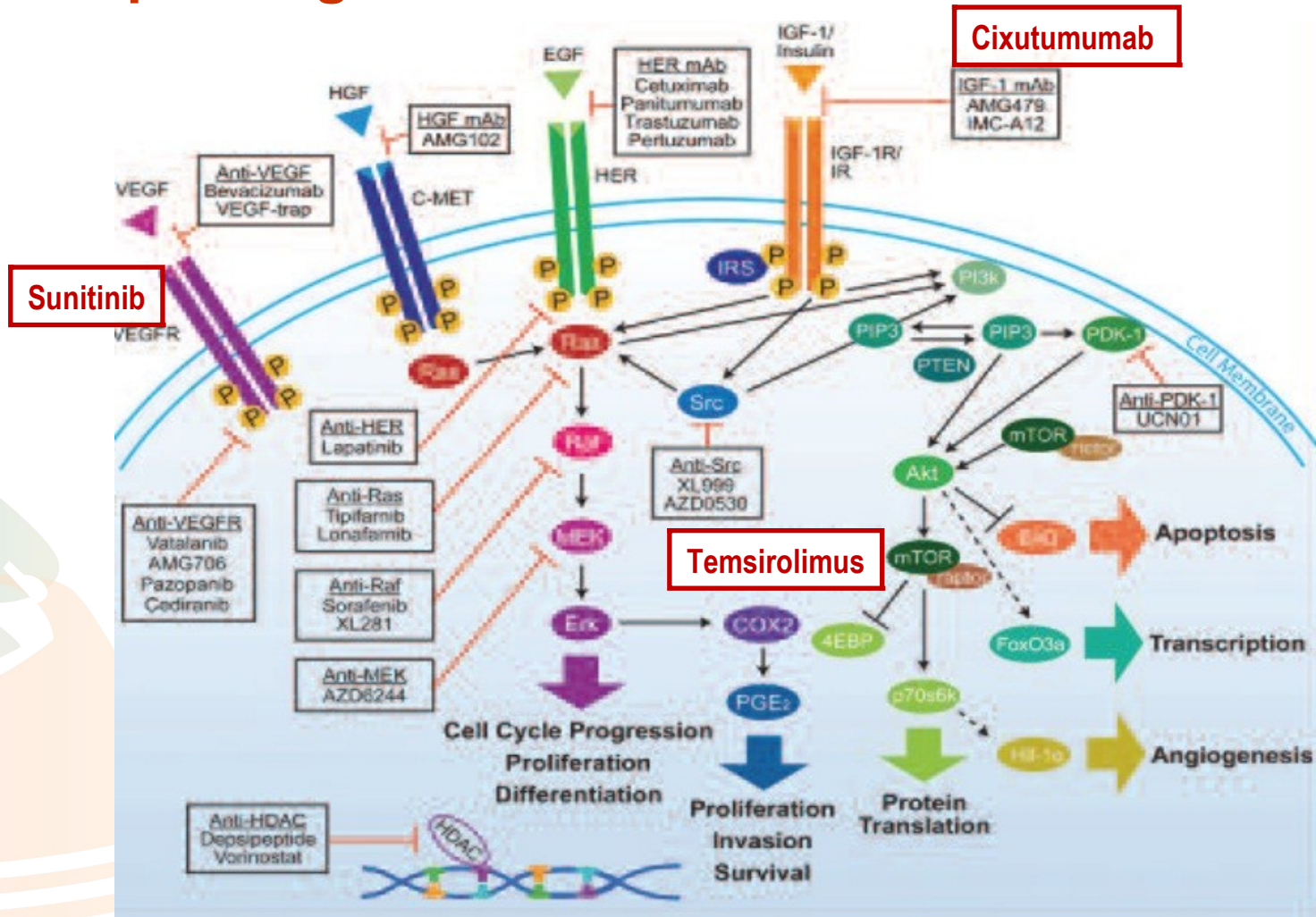
¿Hacia dónde vamos?





# Tratamiento

## Terapia dirigida



## Terapia dirigida: EGFG, VEGF

Agente	Publicación	Diana	N	Control Enf.
<b>Gem + Capecitabina</b>	Sperone. End Relat Ca 2010	Antimetabolito	28	<b>46%</b> (7% RP)
<b>Sunitinib</b>	Kroiss. Endoc 2011	VEGFR, kit, FLT3, RET	35	<b>14%</b>
<b>Erlotinib + Gemcitabina</b>	Quinkler. J Clin Endocrinol Metab 2008	<b>EGFR</b> + Citotóxico	10	10%
<b>Gefitinib</b>		<b>EGFR</b>	19	0
<b>Bevacizumab</b>	Wortmann. Eur. J. Endocrinol. 2010	<b>VEGF</b>	10	0
<b>Bev + Capecitabina</b>		VEGF + Citotóxico	10	0
<b>Sorafenib + Paclitaxel</b>	Barruti. Eur J Endocrinol. 2012	BRAF, VEGFR, C-KIT, PDGFR + Citotóxico	9	0
<b>Imatinib</b>		C-KIT, PDGF	4	0

## Terapia dirigida: IGF, mTOR

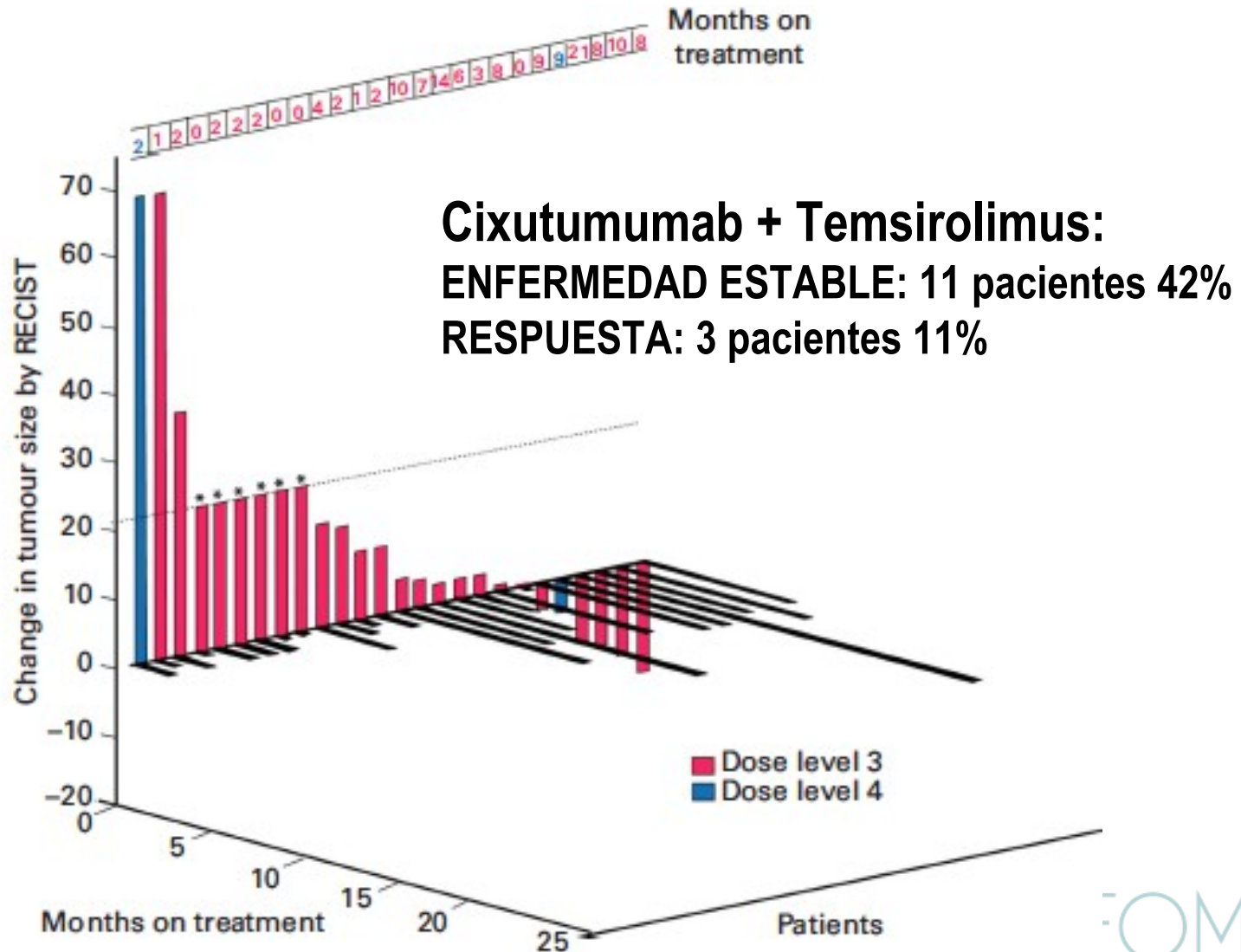
Agente	Publicación	Diana	N	Control Enf.
<b>Gem + Capecitabina</b>	Sperone. End Relat Ca 2010	Antimetabolito	28	<b>46% (7% RP)</b>
<b>Sunitinib</b>	Kroiss. Endoc 2011. Fase II	VEGFR, kit, FLT3, RET	35	<b>14%</b>
<b>Cixutumumab + Temsirolimus</b>	Naing. Br. J. Cancer 2013 <b>FASE II</b>	<b>IGF-1R + mTOR</b>	26	<b>42% (11% RP)</b>
<b>Everolimus</b>		mTOR	4	0
<b>Cixutumumab</b>	Lerario. Horm Cancer 2014	IGF-1R	19	0
<b>Figitumumab</b>	Halusca P. Ca Chemother Pharmacol 2010. FASE I	IGF-1R	14	57 (0 RP)
<b>Linsitinib (OSI-906) vs placebo</b>	Fassnacht M. Lancet Oncol 2015. <b>FASE III</b>	IGF-1R	138	7% (3% RP) = SLP y SG
<b>Dovitinib</b>	Fase II. SOGUG 2011-03. NCT01514526	FGFR, PDGFR, VEGFR	17	24

Case #	1	3	6	13	14	15
PFS (Months)	22,7	9,2	4,4	2,0	1,7	1,6
ABL1			frameshiftDeletion			
AFF3			frameshiftDeletion			
APC		frameshiftDeletion	frameshiftDeletion		frameshiftDeletion	
AR			frameshiftDeletion			
ARID1A	p.Pro912Ser	frameshiftDeletion				
BIRC5			spliceite_3		spliceite_3	
ERCC5		frameshiftDeletion	frameshiftDeletion	frameshiftDeletion	frameshiftDeletion	frameshiftDeletion
CDK8						frameshiftDeletion
COL1A1			frameshiftDeletion			p.Pro384Leu
CSF1R					frameshiftDeletion	
DNMT3A	p.Arg320*	spliceite_5				
EGFR		frameshiftDeletion	frameshiftDeletion	frameshiftDeletion	frameshiftDeletion	frameshiftDeletion
EPHB6	p.Ala662Val	p.Ala316Thr	p.Gln702*			
ERBB2			frameshiftDeletion			
ERBB3		frameshiftDeletion	frameshiftDeletion	frameshiftDeletion	frameshiftDeletion	frameshiftDeletion
ERCC4			frameshift			
ESR1						frameshiftDeletion
EXT1		frameshiftDeletion	p.Ile625Val			
FAM123B			frameshiftDeletion			
FANCD2		frameshiftDeletion	frameshiftDeletion	frameshiftDeletion	frameshiftDeletion	frameshiftDeletion
FANCF		frameshiftDeletion	frameshiftDeletion	frameshift		frameshift
FGFR4		frameshiftDeletion	frameshiftDeletion			
FLT4 (VEGFR3)			frameshiftDeletion			

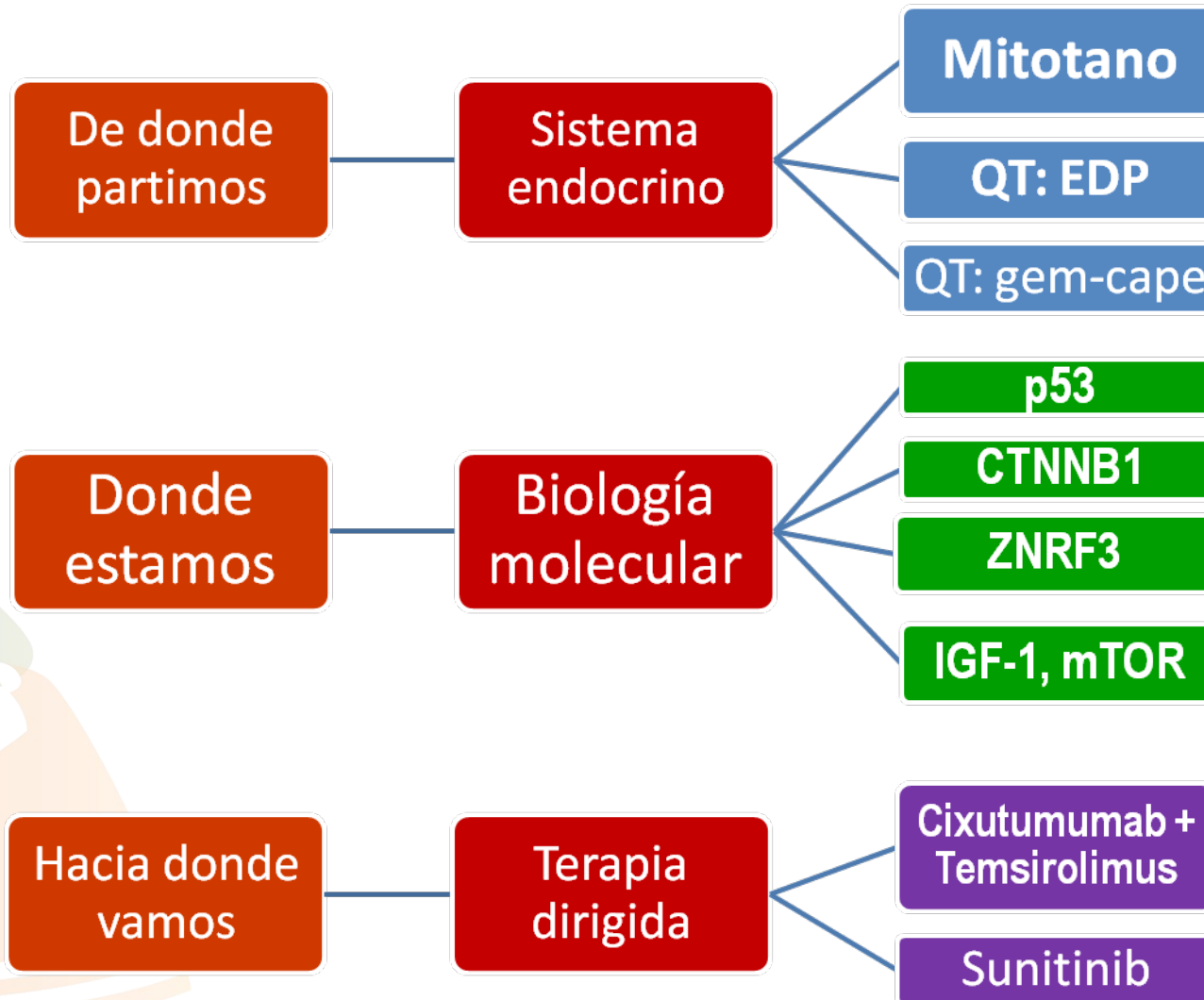
7 genes: **ARID1A, DNMT3A, EPHB6, EXT1, KAT6B, PIK3CD** y **TCF7L2** mutados en paciente con >SLP.

3 genes: **ARID1A, DNMT3A** y **PIK3CD** alterados en 2 “respondedores” y en 1 PE.

## Terapia dirigida: doble bloqueo, IGF + mTOR



## Conclusión



**Initial diagnosis**  
Endocrine work-up  
Chest/abdominal CT scan  
18FDG PET

**« Localized ACC »**  
(stage I-II-III)

**« Metastatic ACC »**  
(stage IV)

**Surgery**  
Final diagnosis/staging: pathology

**Complete resection**  
R0

**Incomplete resection**  
R1, R2, Rx

**Low-intermediate risk\***

**High risk\*\***

**Follow-up or ADIUVO trial**

**Adjuvant therapy:**  
**Mitotane**  
**+/- radiotherapy**

**Follow-up**

**No recurrence**

**Progression**

• oligometastasis  
• >80% tumoral mass resectable  
• slow tumor progression

• Multiple metastases  
• Not resectables  
• Rapidly progressive

**Options:**  
• Debulking Surgery  
• Radiotherapy  
• Loco-regional approaches  
+ mitotane

**Mitotane monotherapy**  
**Loco-regional approaches**

**Follow-up**  
every 2 months

**Stable disease/ response**

**Progression**

**Continue mitotane**  
**Options:**  
• Reconsider surgery  
• Radiotherapy  
• Loco-regional approaches

**1st line chemotherapy (EDP)**

**Follow-up**

**Stable disease**

**Progression**

**2nd line chemotherapy**

Low-intermediate risk\*: stage I-II, Ki 67 ≤10%      High risk\*\*: stage III, Ki 67 >10%



**No hay retos imposibles sino decisiones acertadas**

**La vía del éxito viene de la lucha, esfuerzo y superación.**

**Gracias por  
vuestra atención**