



QUIZ 335

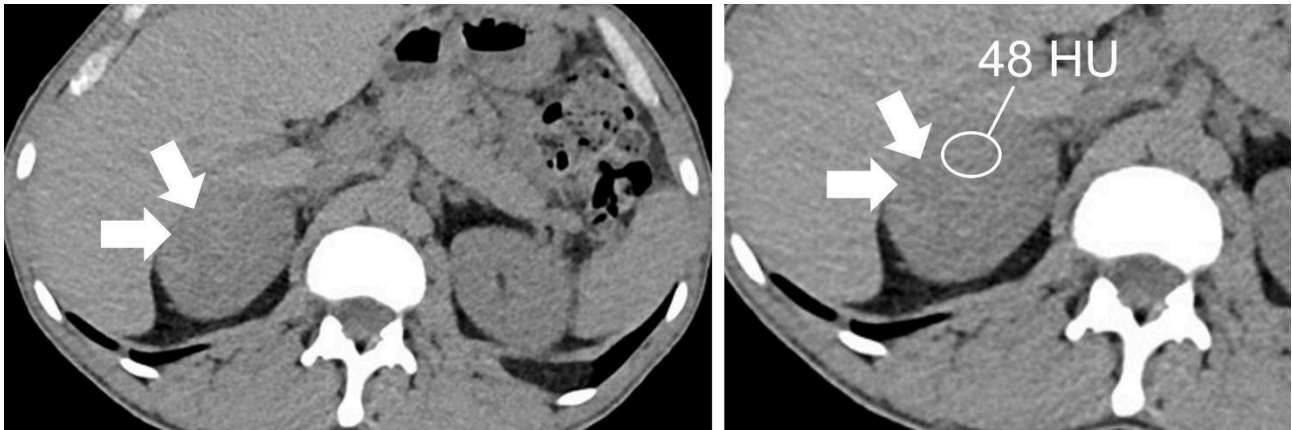
Questione di... rischio: gestione post-operatoria del carcinoma corticosurrenalico localizzato

Il signor Tiziano, di anni 49, giunge a visita ambulatoriale per riscontro incidentale di lesione surrenalica destra ad una TC addome senza mdc eseguita nel contesto di accertamenti per un quadro di nefrolitiasi.

In anamnesi non riferisce patologie di rilievo oltre alla già citata nefrolitiasi, per la quale ha recentemente iniziato terapia con tamsulosina. All'esame obiettivo: ottime condizioni generali, FC 73 bpm, PA 135/85 mmHg, peso 87 kg (stabile), BMI 26 kg/m², non stigmate cushingoidi o altri segni di ipersecrezione surrenalica. La TC addome descrive a carico del surrene di destra una formazione nodulare solida, a margini sostanzialmente regolari, di dimensioni massime pari a 58 × 54 mm, a densità disomogenea (HU max 30-50). Non si apprezzano adenopatie patologiche in sede retroperitoneale. Fegato, milza, pancreas e reni nei limiti. Alla luce delle caratteristiche sospette per malignità si richiedono TC torace di stadiazione pre-operatoria (non descritte lesioni sospette) e valutazione biochimica completa. Quest'ultima documenta: cortisolo 13,2 µg/dL (v.n. 5,0-25,0), ACTH 24 pg/mL (v.n. 7-63), cortisolo post test di Nugent 1,2 µg/dL (v.n. <1,8), aldosterone in ortostatismo 8,9 ng/dL (v.n. 4-31), renina diretta in ortostatismo 12,6 mUI/L (v.n. 4,4-46,1), rapporto aldo/renina 0.7 (< 2.4), potassio 4,3 mmol/L (v.n. 3,5-5,1), metanefrine urinarie 118 µg/24h (v.n. 52-341), normetanefrine urinarie 286 µg/24h (v.n. 88-444), 3-metossitiramina urinaria 209 µg/24h (v.n. 55-247), 17-OH progesterone 1,6 ng/ml (v.n. 0,5-2,1), Δ4-androstenedione 3,0 (v.n. 0,5-3,5), DHEAS 178 mcg/dL (v.n. 60-500), 17b-estradiolo 12,1 pg/mL (v.n. <31,5).

Si pone indicazione a surrenectomia destra presso chirurgo di riferimento. Considerate le dimensioni dell'espanso, l'assenza di secrezione autonoma e di invasione locale, viene effettuata asportazione laparoscopica del surrene en bloc con grasso peritumorale/perisurrenalico e linfoadenectomia perisurrenalica e dell'ilo renale omolaterale. Alla valutazione istologica si conferma la diagnosi di carcinoma corticosurrenalico per: SF-1 diffusamente positivo; Weiss score 5 (alto grado nucleare sec. Fuhrman, mitosi 6/50 HPF, alcune mitosi atipiche, 10% cellule chiare, 35% tumore con architettura diffusa, assenza di necrosi, invasione capsulare e vascolare); Ki-67 8%; resezione R0; negativi tutti i linfonodi esaminati). La valutazione istopatologica e la stadiazione radiologica preoperatoria permettono di definire la neoplasia come di stadio ENSAT II (pT2 pN0 M0).

Alla luce di tali dati e considerando le più recenti evidenze scientifiche, qual è il rischio di recidiva del paziente e che tipo di strategia va adottata?



- 1) Molto alto, è indicato trattamento adiuvante con mitotane, considerando anche introduzione di etoposide e cisplatino
- 2) Basso, può essere proposta la sola sorveglianza attiva
- 3) Standard, è indicato trattamento con mitotane
- 4) Basso, è indicato in ogni caso trattamento con mitotane

La risposta corretta è la n° 2. Rischio basso, può essere proposta la sola sorveglianza attiva
Perché:

Siamo di fronte ad un carcinoma corticosurrenalico (ACC) localizzato con rischio di recidiva basso ed è possibile adottare una strategia di sorveglianza attiva.

Poiché ACC è una neoplasia che tende a recidivare anche dopo asportazione radicale (R0), un trattamento adiuvante con mitotane per almeno 2 anni è generalmente l'approccio suggerito -e regolarmente applicato dai centri di riferimento per tutti i pazienti con ACC R0, eccetto quelli in cui il rischio di recidiva percepito è basso.

Nell'epoca precedente il trial ADIUVO, pur in assenza di evidenze solide per una raccomandazione forte a favore del suo utilizzo, il mitotane aveva mostrato benefici particolarmente evidenti sulla sopravvivenza libera da malattia nei pazienti con ACC R0 di stadio ENSAT III e in quelli con Ki-67 >10%. Per contro, poiché il Ki-67 è il predittore di recidiva più potente per ACC, si ipotizzava che nel sottogruppo di pazienti con Ki-67 ≤10%, considerabile a buona prognosi e di entità non trascurabile (circa il 30% dei pazienti con ACC localizzato), il mitotane potesse rappresentare un overtreatment. Le linee guida ESE-ENSAT del 2018 stratificavano quindi i pazienti con ACC R0 in due categorie di rischio di recidiva: "alto" (ENSAT III-IV oppure Ki-67 >10%), con indicazione ad eseguire trattamento adiuvante con mitotane, e "basso-intermedio" (ENSAT I-II e Ki-67 ≤10%), dove la decisione sull'impiego del mitotane adiuvante era lasciata alla valutazione del clinico sul singolo caso.

Il trial ADIUVO, i cui risultati sono stati pubblicati nel 2023, ha dimostrato come nei pazienti con ACC R0 e caratterizzati da un rischio di recidiva basso-intermedio il trattamento adiuvante con mitotane non comporti un beneficio significativo né in termini di recurrence-free survival né di overall survival rispetto alla sola sorveglianza attiva: in particolare, la 5-year recurrence-free survival a 5 anni era migliore di quanto atteso, attestandosi intorno al 75% sia nel gruppo di pazienti trattati che nel gruppo di pazienti sottoposti a sorveglianza attiva. Alla luce di tali evidenze, gli esperti in materia hanno proposto una nuova stratificazione del rischio di recidiva post-operatoria di ACC R0, che prevede l'assegnazione dei pazienti ENSAT I-II e Ki-67 ≤10% alla categoria di rischio "basso". In questo sottogruppo, in assenza di fattori prognostici sfavorevoli aggiuntivi, è applicabile la sola sorveglianza attiva con monitoraggio del pannello ormonale e TC torace-addome-pelvi ogni 3 mesi nei primi due anni, poi ogni 3-6 mesi fino al quinto anno e a seguire annualmente fino al decimo anno, evitando l'esposizione a una terapia potenzialmente gravata da tossicità e priva di dimostrato beneficio clinico (risposta 4 sbagliata).

Il trattamento adiuvante con mitotane nei pazienti ENSAT I-II è, invece, sempre indicato quando il Ki-67 è >10%, ma questa evenienza non configura una situazione di rischio basso.

La stratificazione proposta post-trial ADIUVO prevede altre due categorie di rischio di recidiva per ACC R0: "standard", in cui rientrano i pazienti ENSAT I-II con Ki-67 11-30% ed i pazienti ENSAT III con Ki-67 <30%, e "molto alto", in cui rientrano i pazienti ENSAT I-III con Ki-67 ≥30%, i pazienti ENSAT IV ed i pazienti con trombo neoplastico in vena cava. Per la classe di rischio "standard" è indicata monoterapia adiuvante con mitotane per 2-5 anni, mentre per la classe di rischio "molto alto" la terapia con mitotane può essere associata a chemioterapia con etoposide + cisplatino. Questa suddivisione è particolarmente importante per i pazienti ENSAT III, che rispetto alle linee guida ESE-ENSAT 2018 vengono distribuiti nelle due diverse categorie di rischio sulla base del Ki-67. Nei pazienti ENSAT III a rischio "standard" l'impiego del mitotane è ancora suscettibile di decisione su base individuale, ed è indicato soprattutto se il paziente ha età inferiore a 50 anni ed in buona forma fisica. Le risposte 1 e 3, pur proponendo strategie terapeutiche coerenti con le rispettive categorie prognostiche, risultano errate in quanto non applicabili al profilo di rischio del caso descritto (ACC R0, stadio ENSAT II, Ki-67 8%).

Bibliografia di riferimento

1. Fassnacht M, Puglisi S, Kimpel O, Terzolo M. Adrenocortical carcinoma: a practical guide for clinicians. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025;13(5):438-452. doi:10.1016/S2213-8587(24)00378-4
2. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(4):G1-G46. Published 2018 Oct 1. doi:10.1530/EJE-18-0608
3. Terzolo M, Fassnacht M, Perotti P, et al. Adjuvant mitotane versus surveillance in low-grade, localised adrenocortical carcinoma (ADIUVO): an international, multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial and observational study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(10):720-730. doi:10.1016/S2213-8587(23)00193-6

AUTORI

Nicola Ambo¹ (nicola.ambo@pm.univpm.it)

Marianna Martino¹ (marianna.martino@ospedaliriuniti.marche.it)

¹Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo A.O.U. delle Marche, Ancona

PROPONENTE

Marianna Martino marianna.martino@ospedaliriuniti.marche.it

Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo A.O.U. delle Marche, Ancona

SIE Società Italiana di Endocrinologia ©Tutti i diritti riservati

Tutti i contenuti sono soggetti alle leggi sulla proprietà intellettuale e protetti da copyright e da diritti d'autore. È vietata, senza il previo consenso scritto di SIE la riproduzione o la trasmissione, anche parziale, del materiale.