

LINEE GUIDA 2018 SUL CARCINOMA DEL SURRENE

Coordinatore
Vincenzo Toscano
Editors
Marco Caputo & Renato Cozzi

Il carcinoma cortico-surrenalico (CCS) è una **patologia rara**, con incidenza stimata tra 0.7-2 casi per milione di abitanti/anno, picco di incidenza tra i 40 e i 60 anni e maggior prevalenza nel sesso femminile (55-60%) (1). È una patologia **aggressiva e scarsamente responsiva alle terapie convenzionali** (chemioterapia e radioterapia), con **sopravvivenza** a 5 anni che dipende in gran parte dallo stadio di malattia alla diagnosi (2):

- stadio I-II: 60-80%;
- stadio III: 35-50%;
- stadio IV: 28%.

Le prime linee guida (LG) relative alla diagnosi e al trattamento del CCS sono state pubblicate nel 2018 (3) dalla Società Europea di Endocrinologia in collaborazione con il Gruppo Europeo per le Patologie Surrenaliche (ENSAT), allo scopo di fornire a tutti gli specialisti coinvolti nel settore indicazioni pratiche per la gestione dei pazienti adulti con CCS.

Data la rarità di tale patologia, sono pochi gli studi prospettici, randomizzati e controllati disponibili, pertanto la qualità delle evidenze alla base di ogni indicazione è per lo più bassa o molto bassa. Ogni indicazione è definita come “raccomandata” (raccomandazione forte) oppure “suggerita” (raccomandazione debole), in accordo con il sistema GRADE.

1. RACCOMANDAZIONI GENERALI

1.a. Si raccomanda che tutti i casi di CCS vengano discussi da un *team* multi-disciplinare composto da specialisti con esperienza nel settore (endocrinologo, oncologo, patologo, radiologo, chirurgo). Si suggerisce, quando possibile, l’inserimento dei pazienti in registri strutturati e in studi clinici.

Nell’ambito delle LG, viene ribadita più volte l’importanza del *team* multi-disciplinare, essendo il CCS una patologia che può richiedere nelle diverse fasi della malattia approcci differenti, che vanno adattati e discussi caso per caso. Viene, inoltre, sottolineata l’importanza di indirizzare i pazienti in centri di riferimento con specialisti esperti nel trattamento della patologia.

2. DIAGNOSI

2.a. Tutti i pazienti con sospetto CCS devono essere sottoposti ad attenta anamnesi ed esame clinico, al fine di **individuare segni e sintomi di ipersecrezione** ormonale. Si raccomanda inoltre di **sottoporre tutti i pazienti a screening biochimico** (tabella 1).

Tabella 1 Indagini biochimiche in pazienti con sospetto CCS	
Eccesso di	Test
Glucocorticoidi	Test di soppressione con desametasone 1 mg o cortisolo libero urinario 24 ore Livelli basali di ACTH (non necessario se già escluso ipercortisolismo)
Ormoni sessuali e precursori steroidei	DHEA-S 17OH-progesterone Androstenedione Testosterone (solo nelle donne) 17β-estradiolo (solo nei maschi e nelle donne in post-menopausa) 11-desossicortisolo (se disponibile)
Mineralcorticoidi	Potassio Rapporto aldosterone/renina (solo pazienti con ipertensione e/o ipokaliemia)
Catecolamine	Metanefrine frazionate urinarie delle 24 ore o metanefrine libere plasmatiche



- 2.b. Si raccomanda di **sottoporre tutti i pazienti a imaging** mirato al surrene e, in caso di fondato sospetto di CCS, di estendere l'*imaging* al torace (TC) e a tutto l'addome (TC o RM).
- 2.c. Ulteriori esami di *imaging* (mirati all'osso o all'encefalo) sono indicati solo in caso di sospetto clinico di metastasi.
- 2.d. Non è raccomandata la **biopsia surrenalica** per la diagnosi di CCS, a meno che non vi sia evidenza di malattia metastatica non suscettibile di intervento chirurgico e sia quindi necessaria la conferma istologica per avviare un trattamento oncologico mirato, oppure in caso di lesione surrenalica non secernente dubbia se primitiva o secondaria (ad esempio in pazienti con precedente storia di neoplasia maligna).

Il CCS si associa più frequentemente a **ipersecrezione di cortisolo**. In particolare, una sindrome di Cushing rapidamente progressiva, associata a ipokaliemia e quadro cachettico deve aumentare il sospetto di CCS, così come un'ipersecrezione mista, in particolare se coinvolge gli steroidi sessuali (cortisolo + androgeni o secrezione di estrogeni nell'uomo). Il miglior test per valutare l'ipersecrezione di cortisolo è il test di soppressione con 1 mg di desametasone. In caso di mancata soppressione del cortisolo, è indicato il dosaggio dell'ACTH per dimostrare l'ACTH-indipendenza, in quanto metastasi surrenaliche da tumori ectopici secernenti ACTH (ad esempio, i carcinoidi bronchiali) possono talvolta mimare un CCS.

L'**imaging di prima scelta** è la TC basale senza mdc, utile per escludere la malignità di una massa surrenalica (se lesione omogenea con densità < 10 HU). TC con mdc o RM possono essere utili in caso di lesione dubbia. Il ruolo della PET non è stato ben definito, ma dettagli più approfonditi sulle tecniche di *imaging* per le masse surrenaliche sono contenuti nelle ultime LG ENSAT sugli incidentalomi surrenalici (4).

3. CHIRURGIA

- 3.a. Si raccomanda di **inviare** i pazienti con diagnosi di CCS suscettibili di intervento chirurgico radicale **presso centri esperti in chirurgia surrenalica e oncologica. L'intervento chirurgico radicale è l'unica opzione terapeutica in grado di offrire la possibilità di guarigione.** Mancano dati certi, ma gli autori delle LG ritengono che siano necessari almeno 6 casi/anno per avere esperienza nella chirurgia surrenalica e almeno 20 casi/anno per la chirurgia del CCS.
- 3.b. Per quanto riguarda l'**estensione della resezione**, si raccomanda l'asportazione "*en bloc*" della massa surrenalica, del surrene, del grasso peri-surrenalico e di eventuali organi limitrofi con evidenza di invasione tumorale. Si suggerisce la linfadenectomia loco-regionale (linfonodi peri-surrenalici e dell'ilo renale). Non è raccomandata la semplice enucleazione del nodulo o la resezione parziale del surrene, così come non è consigliata l'asportazione di *routine* del rene omolaterale in assenza di evidente infiltrazione.
- 3.c. L'**approccio open** è lo *standard* di riferimento in caso di sospetto CCS. Tuttavia, per le neoplasie con diametro < 6 cm e in assenza di evidente infiltrazione degli organi limitrofi, può essere valutato l'approccio laparoscopico, in base all'esperienza del chirurgo (livello di evidenza basso).
- 3.d. Si raccomanda la terapia sostitutiva peri- e post-operatoria con idrocortisone o equivalenti in tutti i pazienti con ipercortisolismo.

4. ISTOLOGIA

- 4.a. La **diagnosi** di CCS deve essere **confermata istologicamente**. Nei casi dubbi si suggerisce la revisione dei preparati istologici presso un centro di riferimento.
- 4.b. Il referto istologico dovrebbe comprendere almeno:
 - *Weiss score* con l'esatta conta mitotica (tabella 2);
 - Ki67;
 - stato dei margini di resezione (tabella 3);
 - stadiazione patologica (invasione dei tessuti circostanti);
 - stato linfonodale.

Tabella 2 Criteri di Weiss et al (1989)	
Criterio	Punteggio
Atipia nucleare	1
Mitosi > 5/50 campi ad alto ingrandimento	1
Mitosi atipiche	1
< 25% delle cellule tumorali sono cellule chiare	1
Architettura con <i>pattern</i> di crescita diffuso (> 33% del tumore)	1
Invasione venosa	1
Invasione sinusale	1
Invasione capsulare	1
Necrosi	1
Totale	<ul style="list-style-type: none"> • < 3 = benigno • ≥ 3 = maligno

Tra i diversi sistemi di classificazione delle neoplasie del cortico-surrene il **Weiss score** è quello maggiormente utilizzato per distinguere le lesioni benigne da quelle maligne (qualità di evidenza bassa). Tuttavia, non è del tutto adeguato per alcune varianti istologiche di CCS (in particolare la variante oncocitaria), in cui devono essere utilizzati altri sistemi di classificazione (sistema *Lin-Weiss-Bisceglia*).

L'indice **Ki67** è un marcatore di prognosi (qualità di evidenza bassa):

- > 20%: si associa a prognosi peggiore;
- < 10%: si associa a basso rischio di recidiva.

5. STADIAZIONE E PROGNOSI

5.a. I principali **fattori prognostici** sono: stadio di malattia, stato dei margini chirurgici, Ki67 (o conta mitotica, se Ki67 non disponibile), ipersecrezione ormonale e condizioni generali del paziente.

5.b. Si raccomanda l'utilizzo del sistema di **stadiazione** proposto dall'**ENSAT** (tabella 3) (qualità di evidenza moderata).

5.c. Si raccomanda di **ridefinire la prognosi a ogni evento significativo** della storia del paziente per guidare la strategia terapeutica.

Lo stadio di malattia alla diagnosi è il più importante fattore prognostico. Sono stati proposti diversi sistemi di stadiazione, tuttavia gli autori raccomandano di adeguarsi tutti al medesimo per uniformare e rendere maggiormente confrontabili i dati dei diversi centri.

La **presenza di metastasi alla diagnosi** è il più forte indicatore di prognosi negativa e divide i pazienti con CSS in due categorie:

- quelli con malattia localizzata (stadio ENSAT da I a III) possono essere classificati a rischio basso-moderato (stadio I-II, R0, Ki67 ≤ 10%) e a rischio alto (stadio III, R1, Ki67 > 10%);
- per i pazienti con malattia avanzata (stadio IV, R2), la prognosi è determinata dal carico di malattia, dal grado istologico, dal Ki67 e dalla sintomatologia associata.

Nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico radicale, in caso di recidiva di malattia, il più importante fattore prognostico è l'intervallo libero da malattia, insieme al carico di malattia, alla recidiva e alla reseccabilità della stessa.

Tabella 3	
Stadiazione ENSAT, classificazione TNM e margini di resezione	
Stadio ENSAT	Definizione
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T1-2, N1, M0 T3-T4, N0-N1, M0
IV	T1-4, N0-1 M1
Tumore (T)	
T1	Tumore ≤ 5 cm senza invasione extra-surrenalica
T2	Tumore > 5 cm senza invasione extra-surrenalica
T3	Estensione extra-surrenalica (senza coinvolgimento di altri organi)
T4	Invasione organi adiacenti o invasione neoplastica di vena renale o vena cava
Linfonodi (N)	
N0	Nessun linfonodo coinvolto
N1	Presenza di linfonodi regionali metastatici
Metastasi (M)	
M0	Nessuna localizzazione a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza
Stato dei margini di resezione (R)	
R0	Margini non infiltrati
R1	Infiltrazione microscopica
R2	Infiltrazione macroscopica

BIBLIOGRAFIA

1. Kerkhofs TM, Verhoeven RH, Van der Zwan JM, et al. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur J Cancer* [2013, 49: 2579-86](#).
2. Fassnacht M, Libé R, Kroiss M, Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol*. [2011, 7: 323-35](#).
3. Fassnacht M, Dekkers OM, Elsa 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: G1-G46](#).
4. 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: G1-G34](#).