

LINFOMA SURRENALICO PRIMITIVO

Il linfoma surrenalico primitivo (PAL), caratterizzato da una prognosi spesso sfavorevole, è un linfoma extra-nodale che coinvolge primariamente il/i surrene/i (1). In letteratura si contano all'incirca 250 casi descritti fino ad oggi e la diagnosi viene posta spesso in ritardo, con conseguenze negative per il paziente.

Recentemente è stato pubblicato uno **studio di coorte retrospettivo** (2), che ha visto coinvolti 14 centri universitari in Europa, Canada e USA. Sono stati inclusi **97 pazienti** con diagnosi accertata di PAL tra il 1994 e il 2017.

Scopo dello studio: definire caratteristiche cliniche, biochimiche, immuno-istochimiche e radiologiche del PAL e far luce su strategie terapeutiche e prognosi.

Localizzazione alla diagnosi: coinvolgimento extra-surrenalico nel 77% (PAL+), più frequente a carico di encefalo e milza, seguiti da polmone, rene e vena cava inferiore; bilaterale nel 49% delle forme con interessamento surrenalico isolato (iPAL); dati non disponibili in 16 pazienti.

Dimensioni: note in 68 pazienti, con diametro mediano di 80 mm (*range* 27-180 mm).

Epidemiologia: età mediana alla diagnosi 66 anni (*range* 25-79), netta prevalenza del sesso maschile (70%), sebbene sia stata documentata un'associazione statisticamente significativa tra sesso femminile e iPAL (*odds ratio* – OR – 3.8, IC95% 1.29–11.21, P = 0.01).

Caratteristiche cliniche:

- riscontro: incidentale alla TC in 10/71 casi (14%) durante *imaging* dell'addome eseguito per altre patologie;
- comorbidità: anamnesi positiva per alterazione del sistema immunitario in 5 pazienti (2 HIV, 2 artrite reumatoide e 1 sindrome di Evans); neoplasia concomitante o pregressa in 13/71 casi (18%), in particolare neoplasia prostatica (7/51 maschi), mammaria (1/24 donne), cutanea (non melanoma, n = 3) e leucemia linfatica cronica (n = 2);
- quadro clinico all'esordio: febbre, sudorazione notturna, calo ponderale (cioè i sintomi sistemici più comuni, convenzionalmente definiti sintomi B) nel 55%, astenia nel 45% e dolore addominale nel 35%; in percentuali minori anoressia, dolore lombare, sintomi gastro-intestinali, dolore al fianco, sintomi neurologici, dispnea, ipotensione e prurito. Alcuni dei pazienti erano completamente asintomatici alla diagnosi. La forma iPAL era associata meno frequentemente ai sintomi B (OR 0.16, P = 0.004).

Caratteristiche biochimiche: LDH aumentato in 53/65 pazienti testati (82%), con valore mediano 850 UI/L; DNA circolante per EBV presente in 22/30 pazienti (73%). Circa un terzo dei pazienti sono stati sottoposti a dosaggio sierico di ACTH e cortisolemia basali e solo 13 ad ACTH test, con riscontro di insufficienza surrenalica nel 70% dei pazienti con iPAL bilaterale e in nessuno dei 17 pazienti testati con iPAL unilaterale.

Quadro radiologico: disponibile TC per 81 pazienti e PET con ¹⁸F-FDG per 18, con "*standard uptake value*" (SUV max) delle ghiandole surrenaliche elevato (mediana 17, *range* 3.5-48). L'ausilio della PET ha permesso di evidenziare localizzazioni a distanza in 9/18 pazienti (50%), laddove la TC non documentava lesioni extra-surrenaliche.

Istotipo: linfoma non-Hodgkin a cellule B nel 91%, sottotipo più frequente linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), in concordanza con altri studi presenti in letteratura (3). Il restante 9% era costituito da linfomi a cellule T (6/97), linfomi a cellule NK/T (2/97) e linfoma di Hodgkin (1/97), di cui in letteratura sono stati descritti solo 4 casi (4).

Strategie terapeutiche (dati disponibili solo in 69 casi): 64 pazienti hanno eseguito un trattamento chemioterapico (4 sono stati sottoposti successivamente a radioterapia e 6 hanno ricevuto chemioterapia adiuvante dopo surrenectomia), mentre 5 sono deceduti senza ricevere chemioterapia.

Prognosi: *follow-up* mediano 42 mesi;

- risposta alla prima linea di trattamento (valutabile in 62 pazienti): remissione parziale nel 34% e completa nel 44%;
- progressione durante o subito dopo la prima linea di terapia: circa 23%;
- recidiva di malattia: 30%;
- sopravvivenza libera da progressione (PFS): mediana 10.5 mesi (*range* 0-120), raggiunta dal 36% dei pazienti;



- sopravvivenza complessiva (OS): mediana 16 mesi (*range* 0-120), raggiunta dal 39%;
- migliore PFS e OS nel DLBCL (analisi univariata);
- minore PFS e OS nell'iPAL (rispettivamente HR 2.7, IC95% 1.28–5.79, P = 0.009 e HR 1.93, P = 0.11).

Commento

La casistica dello studio è tra le più ampie finora pubblicate e fornisce informazioni utili per la gestione del linfoma surrenalico.

In questi pazienti sarebbe consigliabile integrare durante la stadiazione della malattia le informazioni morfologiche della TC con quelle funzionali della PET con ¹⁸F-FDG, in quanto quest'ultima appare superiore nel rilevare localizzazioni di malattia a distanza.

Dal punto di vista isto-patologico, è auspicabile che, come già avvenuto per il linfoma primario del sistema nervoso centrale e del testicolo, venga identificato uno specifico *pattern* mutazionale e isto-chimico, che consenta di utilizzare terapie personalizzate. È necessario identificare nuovi e specifici fattori prognostici, in quanto a questa patologia non sono applicabili il sistema di *staging* generale dei linfomi e i punteggi prognostici: il coinvolgimento bilaterale dei surreni e le dimensioni della lesione principale non sembrano, infatti, influenzare la prognosi.

Uno dei **limiti** dello studio è la mancata esecuzione di un'accurata valutazione endocrinologica iniziale, eseguita solo in un piccolo gruppo di pazienti. Sebbene sia noto che l'insufficienza surrenalica compaia clinicamente quando oltre il 90% delle cellule surrenaliche è ormai danneggiato, l'iposurrenalismo subclinico può essere presente precocemente. Si ipotizza che nel PAL l'iposurrenalismo non sia dovuto tanto alla sostituzione del parenchima surrenalico con tessuto tumorale, come nel caso di metastasi di tumori solidi, ma a un effetto paracrina delle cellule linfomatose su quelle surrenaliche, mediato da citochine. Cruciale è pertanto l'esecuzione di ACTH test e non solamente di una misurazione basale di ACTH e cortisolemia. La mancata diagnosi di iposurrenalismo potrebbe influire sulla prognosi del paziente in caso di severe patologie concomitanti, interventi chirurgici o nel contesto della sospensione dei corticosteroidi dopo chemioterapia.

In conclusione, è possibile che l'iPAL sia un sottotipo di linfoma con insolito rapporto M/F, minor frequenza di sintomi B alla presentazione clinica e prognosi peggiore.

Bibliografia

1. Kim YR, et al. Prognostic factors in primary diffuse large B-cell lymphoma of adrenal gland treated with rituximab-CHOP chemotherapy from the Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL). *J Hematol Oncol* [2012, 5: 49](#).
2. Majidi F, et al. Clinical spectrum of primary adrenal lymphoma: results of a multicenter cohort study, *Eur J Endocrinol* [2020, 183: 453-62](#).
3. Rashidi A, Fisher SI. Primary adrenal lymphoma: a systematic review. *Ann Hematol* [2013, 92: 1583-159](#).
4. Haykal T, Zayed Y. Primary adrenal Hodgkin lymphoma. *Clin Case Rep* [2019, 7: 568-9](#).