

Fare o non fare, questo è il dilemma

Si presenta presso l'ambulatorio specialistico per le patologie surrenaliche una paziente di 37 anni, che vorrebbe una seconda opinione sul suo caso clinico. Nega patologie degne di nota nell'anamnesi familiare e personale, e racconta di aver effettuato circa 6 mesi prima un'ecografia addome a seguito di persistente sensazione di fastidio al fianco sinistro. In tale occasione, riscontro di massa di verosimile pertinenza surrenalica sinistra, di circa 7 cm. Veniva richiesto approfondimento tramite TC addome che confermava la presenza nel surrene sinistro di un espanso di 65x34x35 mm, di aspetto disomogeneo, con segni di necrosi colliquativa suggestiva per lesione maligna. Gli esami ormonali effettuati prima dell'intervento, su richiesta dello specialista endocrinologo consultato, escludevano ipersecrezione ormonale.

Nel sospetto di malignità, veniva richiesta TC torace per completare la stadiazione di malattia, che escludeva presenza di metastasi polmonari. Si raccomandava intervento di surrenectomia sinistra, effettuato lo scorso mese con approccio open, con resezione radicale e margini indenni (R0). L'esame istologico era conclusivo per carcinoma del corticosurrene di 66 x 37 x 36 mm (Weiss 7, Ki67 8%). In dimissione, veniva richiesta TC addome e torace con mezzo di contrasto a distanza di 3 mesi.

La paziente, tornata a casa, aveva effettuato delle ricerche su internet e scoperto così che in alcuni casi ai pazienti con carcinoma del surrene viene somministrata una terapia con un farmaco, chiamato mitotane, allo scopo di prevenire una recidiva del tumore. Poiché questa terapia non le è stata prescritta, vorrebbe sapere se dovrebbe invece iniziarla nella sua situazione.

Quale è la corretta strategia post-intervento in questa paziente?

1. *iniziare il trattamento adiuvante con mitotane*
2. *iniziare il trattamento adiuvante con mitotane ed effettuare radioterapia su letto tumorale*
3. *non è possibile stabilire in questa fase il corretto management perché mancano gli elementi necessari per prendere una decisione*
4. *avviare un percorso di sorveglianza con visite di follow-up ed esami radiologici periodici, spiegando alla paziente che il rischio di recidiva nel suo caso è basso-moderato*

La risposta esatta è la n4

avviare un percorso di sorveglianza con visite di follow-up ed esami radiologici periodici, spiegando alla paziente che il rischio di recidiva nel suo caso è basso-moderato

Perché:

Le linee guida per la gestione del carcinoma del corticosurrene (ACC) [1] suggeriscono l'avvio della terapia adiuvante con mitotane dopo intervento chirurgico radicale nei pazienti ritenuti ad alto rischio di recidiva, identificato dalla presenza di almeno una delle seguenti caratteristiche: stadio ENSAT III, oppure resezione microscopicamente incompleta (R1), oppure Ki67 > 10% [1]. Sono invece considerati a rischio basso-moderato i pazienti che abbiano tutte e tre queste caratteristiche: stadio ENSAT I-II, margini di resezione indenni (R0), Ki67% ≤ 10. Per questi pazienti fino a poco tempo fa non c'erano sufficienti evidenze cliniche relativamente alla terapia adiuvante con mitotane, e l'orientamento del panel delle linee guida era quello di prendere in considerazione la terapia su base individuale, senza raccomandare a favore o contro [1]. Nuove evidenze a supporto di questo suggerimento sono emerse dalla recente pubblicazione di ADIUVO [2], un trial clinico multicentrico, internazionale, prospettico e randomizzato, il cui endpoint primario era valutare se la terapia con mitotane adiuvante rispetto alla sorveglianza attiva determinasse un prolungamento della recurrence-free survival (RFS) nei pazienti con ACC a rischio basso-moderato di recidiva. Dallo studio non è

emerso un significativo miglioramento della RFS (la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni era del 79%, CI95% 67-94, nel gruppo dei 45 pazienti in mitotane e 75%, CI95% 63-90% nel gruppo dei 46 pazienti in sorveglianza, con hazard ratio 0.74, CI95% 0.30-1.85). Pertanto, il trattamento adiuvante con mitotane non dovrebbe essere raccomandato nei pazienti con ACC a rischio basso-moderato, considerando la loro relativa buona prognosi e la tossicità correlata al mitotane [2].

La paziente del caso clinico presentava un ACC di II stadio secondo la classificazione ENSAT (diametro > 5 cm, senza infiltrazioni/invasioni degli organi vicini e/o trombosi in vena renale/cava, senza metastasi linfonodali o a distanza) [3], con margini di resezione indenni dopo chirurgia (R0) e Ki67 8%. Sulla base di queste caratteristiche, il suo tumore viene considerato a rischio basso-moderato di recidiva e quindi non è indicato avviare terapia adiuvante con mitotane (risposta n.1 errata). La risposta n.2 è sbagliata perché le linee guida si esprimono contro l'utilizzo routinario della radioterapia adiuvante nei pazienti con stadio I-II e R0, suggerendo invece di considerarla in aggiunta al mitotane adiuvante su base individuale nei pazienti con resezione microscopicamente incompleta (R1) o non nota (RX) oppure in stadio III [1]. La risposta n.3 non è corretta perché gli elementi necessari a prendere una decisione sulla base di quanto indicato dalle linee guida (stadio, margini e Ki67%) sono tutti presenti [1].

È da sottolineare che il rischio di recidiva, per quanto basso-moderato, non deve essere trascurato in questi pazienti, e per tale motivo è fondamentale che il follow-up venga effettuato regolarmente. In particolare, le visite di follow-up dovrebbero essere effettuate ogni TRE mesi nei primi due anni, poi ogni 3-6 mesi per ulteriori 3 anni [1]. Le visite devono includere un'accurata anamnesi clinica, esame obiettivo, esami di laboratorio ed imaging ad alta risoluzione di addome, torace e pelvi. Dopo 5 anni, la strategia di sorveglianza può essere modulata su base individuale, ma alcuni esperti suggeriscono di continuare il follow-up perché le recidive possono verificarsi fino a 10 anni di distanza dalla chirurgia del tumore primitivo (anche se il rischio è maggiore nei primi anni dopo l'intervento) [4].

Bibliografia di riferimento

1. 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: G1-G46. doi: 10.1530/EJE-18-0608
2. 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; 11:720-730. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00193-6
3. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer.* 2009; 115:243-50. doi: 10.1002/cncr.24030
4. Terzolo M, Fassnacht M. Our experience with the management of patients with non-metastatic adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2022; 187: R27-R40. doi: 10.1530/EJE-22-0260.

Autori

Soraya Puglisi

Medicina Interna 1

A.O.U. San Luigi Gonzaga di Orbassano (TO)

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche

Università di Torino

soraya.puglisi@unito.it