

NUOVE LINEE GUIDA PRATICHE SU GESTIONE DEGLI INCIDENTALOMI SURRENALICI (ESE IN COLLABORAZIONE CON ENSAT)

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

QUESITO 3: INDICAZIONE ALL'INTERVENTO CHIRURGICO

R 4.1. Per i tumori surrenalici unilaterali **con eccesso ormonale clinicamente significativo** (iperaldosteronismo primitivo, sindrome di Cushing e feocromocitoma), è **raccomandata la surrenectomia** (raccomandazione forte).

R 4.2. I pazienti con massa surrenalica unilaterale non funzionante e caratteristiche di benignità all'*imaging* non vanno sottoposti a intervento chirurgico (raccomandazione forte, qualità di evidenza molto bassa).

Commento. *Gli autori concordano sul fatto che tumori non funzionanti di dimensioni ≤ 4 cm con caratteristiche di benignità all'imaging non siano da sottoporre a intervento chirurgico, mentre non vi è accordo sulla gestione delle lesioni di dimensioni maggiori. Sebbene quindi **non venga stabilito un cut-off dimensionale per l'indicazione all'intervento**, viene riconosciuto come tumori di dimensioni maggiori possano essere fonte di preoccupazione per il paziente e per il clinico, e in questi casi è indicato un approccio individualizzato.*

R 4.3, R 4.4, R 4.5. Nei pazienti con masse surrenaliche monolaterali, con caratteristiche sospette per malignità e diametro ≤ 6 cm ma senza evidenza di invasività locale, è da preferire la surrenectomia laparoscopica (raccomandazione debole, qualità di evidenza molto bassa); nei casi di evidenza di invasività locale, viene al contrario raccomandato l'**approccio** laparotomico (raccomandazione forte, qualità di evidenza molto bassa). Per i pazienti che non ricadono in queste categorie, viene consigliato un approccio personalizzato (raccomandazione debole, evidenza di qualità molto bassa).

R 4.6. In tutti i pazienti **sottoposti a intervento** chirurgico per tumore surrenalico **con sospetto di "possibile secrezione autonoma di cortisolo" e di "secrezione autonoma di cortisolo"**, è **raccomandata la terapia con glucocorticoidi** (preferibilmente idrocortisone) nell'immediato periodo post-operatorio, alla dose da *stress* per chirurgia maggiore (raccomandazione forte).

QUESITO 4: QUALE FOLLOW-UP NEI PAZIENTI NON SOTTOPOSTI A SURRENECTOMIA?

R 5.1. Nel caso di incidentalomi di **dimensioni < 4 cm ed evidenti caratteristiche radiologiche di benignità**, viene suggerito di **non eseguire altre indagini di imaging durante il follow-up** (raccomandazione debole, evidenza di qualità molto bassa). Nel caso di lesioni > 4 cm, può essere preso in considerazione un *follow-up* radiologico dopo 6-12 mesi (parere di esperti).

R 5.2. Ai pazienti con **caratteristiche ambigue all'imaging**, nei quali alla valutazione iniziale non segua indicazione all'intervento chirurgico, viene suggerito un *follow-up* radiologico con TC senza mdc o RM dopo 6-12 mesi, per **escludere un aumento significativo delle dimensioni** tumorali (raccomandazione debole, evidenza di qualità molto bassa):

- se la lesione presenta un aumento del diametro $> 20\%$ e almeno di 5 mm, gli autori suggeriscono la surrenectomia;
- se la crescita tumorale è al di sotto di questa soglia, il paziente può essere sottoposto a ulteriore *follow-up* radiologico dopo 6-12 mesi.



R 5.3. Nel *follow-up* dei pazienti con assetto ormonale nella norma, le indagini funzionali non vanno ripetute, a meno che non compaiano nuovi segni clinici o vi sia un peggioramento delle comorbilità (raccomandazione debole, qualità di evidenza molto bassa).

Commento. Deve essere considerato sospetto l'incremento di dimensioni: sul diametro maggiore del tumore, sia un aumento > 5 mm che > 20%. Nei soggetti con incidentaloma non funzionante al momento della diagnosi, il rischio di sviluppare segni clinici da eccesso ormonale è molto basso (0.3%) e lo sviluppo di una "secrezione autonoma di cortisolo" senza sindrome di Cushing si può verificare dallo 0 all'11% dei casi.

R 5.4 Nei pazienti con "secrezione autonoma di cortisolo" senza segni clinici di sindrome di Cushing, viene suggerita la rivalutazione annuale dell'eccesso di cortisolo e delle comorbilità potenzialmente correlate (raccomandazione debole, qualità di evidenza molto bassa).

Commento. Non è necessario il *follow-up* biochimico oltre 2-4 anni nei pazienti che non presentano novità cliniche in questo periodo di tempo.

CIRCOSTANZE PARTICOLARI

Pazienti con incidentalomi bilaterali

R 6.1.1, 6.1.2, 6.1.3. Viene raccomandata una valutazione strumentale e funzionale di ciascuna massa surrenalica secondo lo stesso protocollo precedentemente esposto per gli incidentalomi monolaterali. Per quanto riguarda gli aspetti funzionali, oltre agli esami ormonali precedentemente descritti, dovrebbe essere sempre eseguito il dosaggio del 17-OH-progesterone, per escludere un'iperplasia surrenalica congenita; inoltre, andrebbe effettuata la ricerca di un'eventuale insufficienza surrenalica nel momento in cui si sospetti una malattia infiltrativa o emorragie bilaterali.

Le indicazioni chirurgiche rimangono le stesse degli incidentalomi monolaterali. Gli autori, peraltro, suggeriscono di non eseguire una surrenectomia bilaterale nel caso in cui vi sia una "secrezione autonoma di cortisolo" in assenza di segni clinici di sindrome di Cushing.

Tuttavia, in pazienti selezionati, adottando un approccio personalizzato che prenda in considerazione età, entità dell'eccesso di cortisolo, condizioni generali, comorbilità e preferenze del paziente, può essere presa in considerazione la **surrenectomia monolaterale della lesione dominante**.

Commento. Nella maggior parte dei casi le masse surrenaliche bilaterali sono benigne e comprendono gli adenomi bilaterali, l'iperplasia macronodulare o noduli bilaterali distinti su una corticale normale o atrofica. Deve essere comunque tenuta in considerazione la possibilità di metastasi bilaterali, linfoma surrenalico e feocromocitoma bilaterale.

La "secrezione autonoma di cortisolo" è di più frequente riscontro nei pazienti con incidentaloma bilaterale rispetto a quelli con massa unilaterale, ma non c'è evidenza che questi pazienti debbano essere gestiti in maniera diversa. Il *sampling* venoso surrenalico può aiutare nella lateralizzazione dell'eccesso di cortisolo, ma le evidenze sono molto deboli.

Un eventuale aumento del 17-OH progesterone, eseguito per escludere un deficit di 21-idrossilasi, dovrebbe essere interpretato con attenzione: in caso di iperplasia macronodulare e carcinoma surrenalico, si possono osservare livelli elevati secondari all'aumentata secrezione di precursori steroidei. In questi casi, livelli di ACTH bassi o soppressi possono aiutare nella diagnosi differenziale.

Infine, nei pochi casi in cui è potenzialmente indicata la chirurgia bilaterale (p.e. feocromocitoma bilaterale), può essere preso in considerazione un intervento con risparmio del corticosurrene, per conservare il più a lungo possibile una sufficiente funzione corticosurrenalica.

IS in popolazioni speciali

R 6.2.1, 6.2.2. Gli autori raccomandano una **valutazione urgente** in caso di masse surrenaliche riscontrate in **bambini, adolescenti, donne in gravidanza e adulti < 40 anni**, a causa della più elevata probabilità di malignità. In questi pazienti viene suggerito l'utilizzo della RM piuttosto che la TC.

R 6.2.3. Per i **pazienti anziani**, il *work-up* diagnostico deve tenere conto delle condizioni generali e del grado di fragilità.

Pazienti con massa surrenalica di nuovo riscontro e una storia di neoplasia extra-surrenalica

In questi casi, la **frequenza di malignità sale al 70%**. Il rischio è maggiore per i pazienti più giovani, mentre gli anziani hanno maggiore probabilità di adenoma benigno bilaterale.

R 6.3.1. Anche se vi è un elevato sospetto di malignità, **va comunque eseguito il dosaggio delle metanefrine** plasmatiche o urinarie (raccomandazione forte). Altri dosaggi ormonali devono essere valutati secondo la situazione clinica (raccomandazione debole).

Commento. È molto difficile distinguere il feocromocitoma dalle metastasi con le tecniche di imaging convenzionali (inclusa la FDG-PET/TC). Inoltre, la presenza di un feocromocitoma non riconosciuto può portare a importanti complicanze peri-operatorie.

R 6.3.2. La FDG PET/TC in questi pazienti può sostituire altre tecniche di *imaging* (raccomandazione debole).

R 6.3.3. Se in questi pazienti la massa surrenalica è caratterizzata come benigna alla TC, non è necessario eseguire altre indagini (raccomandazione forte).

R 6.3.4. Nel caso di lesioni indeterminate in pazienti con storia di neoplasia maligna extra-surrenalica, viene raccomandato un *follow-up* radiologico uguale a quello delle lesioni primitive del surrene (raccomandazione forte). In alternativa, possono essere presi in considerazione FDG-PET/TC, intervento chirurgico o biopsia.

R 6.3.5. La **biopsia surrenalica** va eseguita solo nel caso in cui siano soddisfatti tutti i seguenti criteri (raccomandazione debole):

- la lesione non è funzionante;
- la lesione non è stata caratterizzata come benigna all'*imaging*;
- la gestione del paziente è condizionata dal risultato dell'esame istologico.

R 6.3.6. Gli autori raccomandano di **indagare la funzione surrenalica residua in pazienti con metastasi surrenaliche bilaterali**, soprattutto se di grandi dimensioni (raccomandazione forte).

CONCLUSIONI

Dal momento che la maggior parte delle raccomandazioni di queste LG derivano da evidenze deboli, gli autori auspicano che nell'immediato futuro possano essere messi in atto studi per migliorare la gestione dell'IS.

BIBLIOGRAFIA

- 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: G1-34](#).