

## L'IPERSECREZIONE DI CORTISOLO PEGGIORA LA SOPRAVVIVENZA DEL K CORTICO-SURRENALICO

Il carcinoma corticosurrenalico (CCS) è un tumore raro a prognosi infausta, con sopravvivenza a 5 anni < 50% (< 20% in presenza di metastasi). L'intervento chirurgico radicale è il trattamento di scelta e la terapia adiuvante con mitotane può avere effetti positivi sulla sopravvivenza (1). Poiché il tasso di recidiva è elevato anche dopo resezione chirurgica completa, numerosi studi hanno tentato di individuare possibili fattori prognostici.

Una recente **revisione sistematica e metanalisi** (con modello a effetti casuali) ha esaminato l'**associazione tra stato funzionale** dei CCS (forme "non secernenti" vs forme con iperproduzione conclamata di cortisolo e/o androgeni) e **sopravvivenza** globale e libera da malattia (2).

Gli autori hanno effettuato una ricerca delle principali banche-dati biomediche e, partendo da una selezione iniziale di 1.523 lavori, hanno incluso **19 pubblicazioni** per un totale di **3814 pazienti**. Nell'elaborazione dei dati sono stati considerati i rischi di *bias* per una serie di parametri: ad esempio, la conferma istologica del CCS è stata valutata a basso rischio di *bias*, mentre le pubblicazioni che usavano solo parametri clinici per la valutazione dello stato funzionale erano considerate ad alto rischio di *bias*. La maggior parte dei lavori è stata considerata a rischio di *bias* basso/intermedio.

Il tempo medio di **follow-up** era di **42.5 mesi** e l'età media alla diagnosi variava da 42 a 52 anni.

Tredici pubblicazioni includevano tutti gli stadi tumorali e due solo lo stadio IV, per un totale di 102 pazienti in stadio I, 961 in stadio II, 1.063 in stadio III e 1.138 in stadio IV. La dimensione tumorale media era di 11.5 cm.

La definizione di "stato funzionale" era differente tra i lavori: l'ipersecrezione era definita solo dal punto di vista biochimico in 8 pubblicazioni, solo dal punto di vista clinico (sintomi tipici) in 4, dall'associazione di clinica e biochimica in 3, o criterio clinico o biochimico in 1, mentre nelle rimanenti 3 pubblicazioni la definizione non era presente. Di tutti i CCS, il 50.4% era secernente: era riportata ipersecrezione di cortisolo nel 36%, di androgeni (con o senza altri ormoni) nel 18.5%.

Lo studio ha mostrato che i **CCS secernenti cortisolo si associano a:**

- **peggior sopravvivenza globale:** rischio relativo ponderato di mortalità "aggiustato" per lo stadio della neoplasia = 1.71;
- **maggior rischio di recidiva:** rischio relativo = 1.43.

La **secrezione di androgeni**, invece, **non è chiaramente associata a peggior prognosi**, ma i dati sono limitati e il ruolo prognostico rimane incerto.

### Commento

Sono necessari altri studi per confermare tali risultati e determinare se la ridotta sopravvivenza dei pazienti con CCS secernente cortisolo possa essere dovuta agli effetti negativi dei glucocorticoidi sul sistema immune e cardio-vascolare. Tali effetti non spiegherebbero però l'alto rischio di recidiva, che potrebbe essere dovuto all'associazione tra secrezione di cortisolo e comportamento tumorale più aggressivo.

Come riconosciuto dagli stessi autori, ci sono diversi **limiti** in questa meta-analisi: correlazione statistica non significativa tra secrezione ormonale e stadio del tumore, differenti definizioni di ipersecrezione ormonale nei vari studi, diversa modalità di presentazione dei dati nei vari lavori e difficoltà di identificare (ed eliminare dall'analisi) quei molti pazienti che erano stati inseriti in più pubblicazioni.

Il **merito** di questa revisione della letteratura è aver preso in considerazione **lo stato funzionale del CCS**, che **può essere utile nella stratificazione prognostica** e offre diverse possibilità di speculazione sul piano fisiopatologico. Tuttavia, il diverso impianto metodologico utilizzato nei lavori considerati rende meno robusta la fruibilità dei risultati.

### Bibliografia

1. Fassnacht M, Dekkers O, 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 [2019, 179: G1-G46](#).
2. Vanbrabant T, Fassnacht M, Assie G, Dekkers OM. Influence of hormonal functional status on survival in adrenocortical carcinoma: systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol [2018, 179: 429-36](#).

