

❖ CARCINOMA ADRENOCORTICAL

María Laura Iglesias (Servicio de Endocrinología)

Fernando Carrizo (Departamento de Anatomía Patológica)

Sergio Quildrian (Departamento de Cirugía de Partes Blandas)

Mariano Brzezinski (Departamento de Urología)

Mariano Dioca (Unidad Funcional de Tumores Digestivos)

➤ INTRODUCCIÓN

El carcinoma adrenocortical es un tumor maligno primitivo de la corteza adrenal. Se trata de un tumor raro, con una incidencia anual de 1-2 casos por millón de habitantes, predomina en el sexo femenino y se presenta en dos picos de edad, en la primera década de la vida y entre los 40 y 50 años ⁽¹⁾.

Es un tumor en la mayoría de los casos esporádico; puede presentarse excepcionalmente en forma congénita (Beckwith-Wiedemann) y/o hereditaria (Síndrome de Li-Fraumeni, NEM1, síndrome de Gardner, síndrome de Lynch).

Los síntomas secundarios a masa ocupante (dolor abdominal) y los de hipersecreción hormonal (más frecuentemente cortisol y andrógenos) suelen ser el principal motivo de consulta. Ocasionalmente puede manifestarse como incidentaloma adrenal⁽²⁾.

Es un tumor muy agresivo, con tasas de recurrencias elevadas y una sobrevida a 5 años reportada entre 15 y 44%^(3,4). La principal causa de muerte en estos pacientes se debe al crecimiento tumoral.

Dada la baja incidencia de esta patología, la estandarización de tratamiento y el consenso en el manejo de estos pacientes es controvertido. Se recomienda el manejo multidisciplinario caso por caso, principalmente en tumores de alto riesgo de recurrencia y metastásicos al diagnóstico.

➤ EVALUACIÓN INICIAL

➤ Clínica

En la evaluación clínica, es importante determinar los signos de hipersecreción hormonal esteroidea (hipercortisolismo, hiperandrogenismo en la mujer, hiperestrogenemia en el hombre, hipertensión arterial con hipopotasemia) y la presencia de síntomas relacionados con el síndrome tumoral (masa palpable, dolor abdominal, entre otros).

➤ **Bioquímica**

Dentro de las determinaciones bioquímicas debe considerarse el laboratorio general (Hemograma, función renal, ionograma, hepatograma) y las determinaciones hormonales a fin de evaluar la funcionalidad de la lesión:

Exceso de glucocorticoides: Test de supresión de dexametasona (1 mg de dexametasona a las 23 hs el día previo a la determinación de cortisol basal a las 8hs).

Exceso de esteroides sexuales: S-DHEA, 17 OH progesterona, androstenediona, testosterona total, estradiol.

Exceso de mineralocorticoides: actividad de renina plasmática (ARP), aldosterona, aldosterona/ARP (solo en caso de hipertensión arterial y/o hipopotasemia).

Exceso de catecolaminas (para descartar feocromocitoma como diagnóstico diferencial): metanefrinas y normetanefrinas urinarias (orina de 24 hs) ⁽¹⁾.

➤ **Diagnóstico por imágenes**

Los estudios por imágenes permiten evidenciar la extensión de la enfermedad y la posibilidad de reseca la lesión en forma completa.

Los estudios por imágenes indicados en la evaluación del carcinoma adrenocortical son la tomografía computada (TC) de tórax-abdomen y pelvis y/o la resonancia magnética (RMN).

La TC permite orientar hacia la malignidad de la lesión adrenal y evaluar la presencia de invasión loco regional o de metástasis a distancia (hígado; pulmón, ganglios mediastinales y sub claviculares más frecuentemente, hueso y peritoneo más raramente).

Una lesión con una densidad tomográfica (sin contraste) superior a 10 UH, y/o un wash-out absoluto menor al 60% o relativo menor al 40% (durante la fase de inyección del contraste) orientan hacia la malignidad de la lesión adrenal. Del mismo modo, en la RMN, la presencia de la lesión en secuencia de oposición de fase orienta hacia malignidad ⁽⁵⁾.

Una herramienta útil, en caso de lesiones adrenales de difícil caracterización, es el PET/FDG, el cual discrimina lesiones potencialmente malignas de tumores benignos.

Otros estudios por imágenes como el centellograma oseo, pueden utilizarse para evaluar la extensión de la enfermedad.

➤ **ANATOMÍA PATOLÓGICA**

El diagnóstico diferencial entre lesión adrenal adenomatosa y carcinoma adrenocortical suele ser dificultoso, siendo herramientas fundamentales la inmunohistoquímica y el score diagnóstico de Weiss.

Los carcinomas adrenocorticales muestran marcación positiva para el factor esteroideogénico 1 (SF 1) y melanA, siendo negativos para citoqueratina y cromogranina A.

El informe anatomopatológico debe contar con los nueve parámetros del score de Weiss, tres de ellos relacionados con las características arquitecturales (arquitectura difusa, presencia de células claras, necrosis), tres con las características nucleares (atipia nuclear, mitosis, mitosis atípicas) y tres se relacionan con las características invasivas del tumor (capsular, venosa, sinusoidal)⁽⁶⁾.

Es diagnóstico de carcinoma adrenocortical cuando un tumor localizado presenta un score de Weiss de 3 o superior y/o en caso de invasión local o de metástasis a distancia.

El índice de proliferación (Ki-67), los márgenes de resección y el estatus ganglionar aportan información importante respecto al pronóstico de la enfermedad. El estatus de resección "R", también debe ser especificado.

A fin de evaluar el estadio de la enfermedad se proponen el estatus TNM (Tabla 1)⁽⁷⁾ y la clasificación modificada de la Red Europea para el estudio de tumores adrenales (mENSAT)⁽⁸⁾ y de la AJCC 2018 (Tabla 2).

Tabla1. TNM carcinomas adrenocorticales. AJCC 8va edición – 2018

TNM AJCC 8VA EDICIÓN (2018)

T0	No evidencia de tumor primario
T1	Tumor =< 5 cm sin evasión extra adrenal
T2	Tumor > 5 cm sin evasión extra adrenal
T3	Tumor de cualquier tamaño que infiltra tejido adiposo
T4	Tumor de cualquier tamaño que infiltra órganos vecinos, vena renal y/o vena cava inferior.
N0	No adenopatías
N1	Adenopatías locoregionales
M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Tabla 2. Estadificación carcinomas adrenocorticales AJCC-mENSAT

Estadio	AJCC (2018)	Estadio	m ENSAT
Estadio I	T1 N0 M0	Estadio I	T1 N0 M0
Estadio II	T2 N0 M0	Estadio II	T2 N0 M0
Estadio III	T1-T2 N1 M0	Estadio III	T3-T4 N0 M0
	T3-T4 N0-N1 M0		
Estadio IV	Todo T Todo N M1	Estadio IV	Todo T Todo N M1
		IV a	2 órganos afectados
		IV b	3 órganos afectados
		IV c	>3 órganos afectados

➤ EVALUACIÓN PRONÓSTICA

Tres criterios principales participan en la evaluación del riesgo de recidiva luego de una cirugía con resección completa del carcinoma adrenocortical y de la sobrevida global de los carcinomas avanzados, a priori no resecables (8,9).

- Estadificación TNM. Es un factor pronóstico mayor de los carcinomas adrenocorticales.
- Estatus de resección "R"
- El índice de proliferación Ki-67 y el número de mitosis por campo de gran aumento. Un Ki-67 superior al 10% presenta un riesgo de recidiva de alrededor del 70%, mientras que un número de mitosis >20/50 tiene un pronóstico peyorativo.

De acuerdo con estos parámetros, se ha propuesto una estratificación de riesgo de recidiva de carcinomas adrenocorticales y la necesidad de tratamiento adyuvante. (Tabla 3) ⁽¹⁰⁾.

En caso de carcinomas avanzados, no resecables, los criterios GRAS (Ki-67 e índice mitótico, estatus de resección "R", edad > o < a 50 años y la presencia de síntomas tanto secretorios como tumorales), son considerados factores pronósticos de sobrevida global (SG).

Se interpreta como GRAS favorable a aquellos carcinomas con un Ki-67 <20%, R0, edad < 50 años y ausencia de síntomas al diagnóstico.

Los criterios GRAS han sido incluidos en la estratificación de SG a 5 años en los carcinomas adrenocorticales no resecables (Tabla 4) ⁽¹⁰⁾.

Tabla 3. Estratificación de riesgo de recidiva de carcinomas adrenocorticales localizados - Estadios I-III

Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo elevado	Riesgo muy elevado
Ki-67 2-5%	Ki-67 5-10%	Ki-67 10-20%	Ki-67 > 20%
	Weiss > 2	Weiss > 2	Weiss > 2
	R0	R0	Estadio III o R1
Tiempo libre de recurrencia a 3 años >90%	Tiempo libre de recurrencia a 3 años >50%	Tiempo libre de recurrencia a 3 años <=50%	Tiempo libre de recurrencia a 3 años <=30%
No tratamiento adyuvante	No tratamiento adyuvante	Tratamiento adyuvante	Tratamiento adyuvante

Tabla 4. Estratificación pronóstica (SG) de carcinomas adrenocorticales avanzados- Estadios III-IV (incluye recidivas)

Favorable SG (SG a 5 años > 50%)	Intermedia SG (Sobrevida a 5 años, 25-50%)	Baja SG (Sobrevida a 5 años 10-25%)	Muy baja SG (Sobrevida a 5 años <10%%)
Estadio I-III y	Estadio I-III y GRAS desfavorable o	Estadio III y GRAS desfavorable o	Estadio IV C o
Gras favorable o no	Estadio IV AB y GRAS favorable	Estadio IV AB y GRAS desfavorable	Estadio IV A-B y GRAS desfavorable

➤ **TRATAMIENTO**

➤ **Cirugía**

La cirugía con resección completa de la lesión es el único tratamiento curativo en pacientes con carcinoma adrenocortical. Se recomienda la misma sea realizada por cirujanos especializados, (tasas de R0 entre 76 a 89%) ⁽¹¹⁾. Considerando la vía de abordaje, puede realizarse la resección por vía laparoscópica en caso de lesiones menores a 8 centímetros, que no comprometan estructuras vecinas, con resultados similares a aquellos tumores resecados por vía convencional. (12). Otros grupos recomiendan la cirugía a cielo abierto ^(4,13). La linfadenectomía podría mejorar la supervivencia de estos pacientes, por el contrario, no se recomienda la nefrectomía sistemática.

En caso de recidiva local, puede plantearse la resección de lesión en pacientes con un periodo libre de enfermedad de entre 6-12 meses luego de la primera cirugía, y con posibilidad de R0.

En caso de pacientes metastásicos, la cirugía de reducción tumoral y de las metástasis puede plantearse caso por caso, con el fin de reducir los síntomas relacionados con la secreción hormonal y con el volumen tumoral⁽¹⁴⁾.

➤ **Tratamiento adyuvante y de enfermedad irreseccable.**

El carcinoma adrenocortical es una neoplasia agresiva. En pacientes con resección completa de la lesión, la recurrencia se presenta en casi el 50% de los casos, frecuentemente con metástasis a distancia (pulmón, hígado, hueso)⁽¹⁾. La recurrencia se da con mayor frecuencia en los primeros tres años luego de la cirugía inicial.

La agresividad de la enfermedad plantea la necesidad de tratamiento adyuvante en aquellos pacientes con alto y muy alto riesgo de recurrencia y también en pacientes irreseccables de inicio como 1ra línea de tratamiento.

Las opciones de tratamiento actuales son la radioterapia, el mitotano y la quimioterapia.

➤ **Radioterapia**

La radioterapia se reserva para aquellos casos R1/Rx y para tratamiento de metástasis cerebrales y oseas, mejorando los síntomas locales y reduciendo las complicaciones dadas por el gran volumen tumoral ⁽¹⁵⁾.

➤ **Mitotano**

El mitotano constituye el tratamiento sistémico de elección en pacientes con alto riesgo de recurrencia y en pacientes con enfermedad metastásica, asociada a otros tratamientos loco-regionales y sistémicos. El mitotano es un citotóxico de la corteza adrenal, cuyo mecanismo de acción antitumoral es todavía desconocido ⁽²⁾.

Esta droga presenta efectos adversos frecuentes, desde intolerancia digestiva, por el efecto directo sobre la mucosa intestinal, como náuseas vómitos y diarrea (principalmente al inicio del tratamiento), hasta alteraciones neurológicas (de aparición tardía), como vértigo, somnolencia, visión borrosa, ideación lenta y cefaleas. Es de suma importancia la educación del paciente durante el tratamiento.

Dado que el mitotano tiene un efecto citotóxico sobre la corteza adrenal, con disminución de la esteroideogénesis, la insuficiencia suprarrenal es un efecto adverso frecuente, requiriendo el reemplazo con hidrocortisona en dosis fisiológicas como así también de mineralocorticoides ⁽¹⁰⁾.

El mitotano es también un inductor de las enzimas hepáticas, incluyendo la CYP3A4, por lo que debe tenerse en cuenta ante la dosificación de hidrocortisona, la administración de anticoagulantes orales o los tratamientos anticonceptivos. Durante el tratamiento, debe realizarse control con laboratorio frecuentes, solicitando hemograma, evaluación de función renal y hepática y ionograma. De manera óptima los niveles de mitotano en sangre deberían poder medirse para conocer si los niveles se encuentran del rango terapéutico, pero de momento no es posible hacerlo en nuestro país.

➤ **Quimioterapia**

Esta opción terapéutica se reserva para pacientes con enfermedad avanzada ⁽⁴⁾. El tratamiento sistémico standard combina mitotano con EDP (etopósido-doxorrubicina-cisplatino), evidenciando una tasa de respuesta de 23%, con una supervivencia libre de progresión de 5 meses y una supervivencia global de 14.8 meses. El tratamiento con estreptozocina asociada a mitotano, no ha mostrado mejores resultados ⁽¹⁶⁾.

• **SEGUIMIENTO**

No existen normas estandarizadas en el seguimiento de estos pacientes, sin embargo, las guías internacionales recomiendan:

Pacientes R0: seguimiento cada 3 meses con evaluación funcional y por imágenes, considerando TC/ RMN de abdomen y TC de tórax los métodos de elección. Luego de

este periodo, se sugiere disminuir la frecuencia de los controles, manteniendo el control por al menos 5 a 10 años ^(2,13).

Enfermedad localmente avanzada o metastásica: los tiempos de evaluación son individualizados, se sugieren controles cada 12 semanas o menos de acuerdo con la terapéutica instaurada ⁽²⁾.

- **CONSIDERACIONES FINALES**

El carcinoma adrenocortical es una patología que requiere imperiosamente el manejo multidisciplinario y la toma de decisiones en conjunto. Dada la baja frecuencia de la enfermedad, la mayor parte de los estudios son retrospectivos, existiendo una necesidad de estudios estandarizados que permitan mejorar las opciones terapéuticas y la sobrevida de estos pacientes.

- **Bibliografía**

1. Fassnacht M, Libé R, Kroiss M, Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Jun;7(6):323–35.
2. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Poriglia F, Fassnacht M, et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii131-138.
3. Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, Bentrem DJ, Winchester DJ, Kebebew E, et al. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer*. 2008 Dec 1;113(11):3130–6.
4. Ayala-Ramirez M, Jasim S, Feng L, Ejaz S, Deniz F, Busaidy N, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical outcomes and prognosis of 330 patients at a tertiary care center. *Eur J Endocrinol*. 2013 Dec;169(6):891–9.
5. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, 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 Aug;175(2):G1–34.
6. Jain M, Kapoor S, Mishra A, Gupta S, Agarwal A. Weiss criteria in large adrenocortical tumors: a validation study. *Indian J Pathol Microbiol*. 2010 Jun;53(2):222–6.
7. American Joint Committee of Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition*. Springer; 2017. 911-918 p.
8. Libé R, Borget I, Ronchi CL, Zaggia B, Kroiss M, Kerkhofs T, et al. Prognostic factors in stage III-IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015 Oct;26(10):2119–25.

9. Beuschlein F, Weigel J, Saeger W, Kroiss M, Wild V, Daffara F, et al. Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Mar;100(3):841–9.
10. Baudin E, Endocrine Tumor Board of Gustave Roussy. Adrenocortical carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015 Jun;44(2):411–34.
11. Dy BM, Wise KB, Richards ML, Young WF, Grant CS, Bible KC, et al. Operative intervention for recurrent adrenocortical cancer. *Surgery*. 2013 Dec;154(6):1292–1299; discussion 1299.
12. Mpaili E, Moris D, Tsilimigras DI, Oikonomou D, Pawlik TM, Schizas D, et al. Laparoscopic Versus Open Adrenalectomy for Localized/Locally Advanced Primary Adrenocortical Carcinoma (ENSAT I-III) in Adults: Is Margin-Free (R0) Resection the Key Surgical Factor that Dictates Outcome?-A Review of the Literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018 Jan 10;
13. NCCN Guidelines Verion 3.2017, Adrenal Gland Tumors. 13/06/2017.
14. Datrice NM, Langan RC, Ripley RT, Kemp CD, Steinberg SM, Wood BJ, et al. Operative management for recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. *J Surg Oncol*. 2012 Jun 1;105(7):709–13.
15. Ho J, Turkbey B, Edgerly M, Alimchandani M, Quezado M, Camphausen K, et al. Role of radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer J Sudbury Mass*. 2013 Aug;19(4):288–94.
16. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2012 Jun 7;366(23):2189–97.