

CARCINOMA ADRENOCORTICAL

María Laura Iglesias, Médica endocrinóloga, Servicio de Endocrinología

Fernando Carrizo, Médico Patólogo, Departamento de Anatomía Patológica

Sergio Quildrian, Médico Cirujano Oncológico, Departamento de Cirugía de Partes Blandas

Mariano Dioca, Médico Oncólogo, Unidad Funcional de Tumores Digestivos

A. Epidemiología. Generalidades.

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.

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 síndromes de hipersecreción hormonal (más frecuentes cortisol y andrógenos) suelen ser el principal motivo de consulta (50-60% de los casos), seguidos de síndrome tumoral y el incidentaloma adrenal.

Es un tumor muy agresivo, con tasas de recurrencias elevadas y una sobrevida a 5 años reportada entre 15 y 44%. 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.

B. Diagnóstico

Bioquímica:

Dentro de las determinaciones bioquímicas debe considerarse el laboratorio general (Hemograma, función renal, ionograma, hepatograma) y los dosajes 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 (solicitar únicamente en caso de hipertensión arterial y/o hipocalcemia).

Estudios por imágenes

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

En la evaluación del carcinoma adrenocortical son de elección 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.

Una herramienta útil, en caso de lesiones adrenales de difícil caracterización, es la tomografía por emisión de positrones con

fluordesoxiglucosa (^{18}F -FDG PET/TC), que discrimina lesiones potencialmente malignas de tumores benignos.

En el estudio de masas adrenales, no se recomienda la biopsia sistemática, por el riesgo de diseminación y por el escaso rédito en la diferenciación entre lesiones malignas y benignas. Podría, sin embargo, indicarse biopsia ante la presencia de masas adrenales, en pacientes con historia de tumor extra-adrenal a fin de descartar o confirmar presencia de metástasis o en aquellos pacientes en quienes se desea realizar secuenciación.

Para evaluar la extensión de la enfermedad puede solicitarse el ^{18}F -FDG PET/TC y el centellograma óseo.

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).

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.

C. Cuadro clínico

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

Debe descartarse también la presencia de otros carcinomas, principalmente la feocromocitoma.

D. Estadificación. Factores pronósticos

A fin de estadificar la enfermedad se proponen el TNM y la clasificación modificada de la Red Europea para el estudio de tumores adrenales (mENSAT)(7) y de la AJCC 2018 (ambas descritas en el apéndice correspondiente).

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.

- 1) Estadificación TNM. Es un factor pronóstico mayor de los carcinomas adrenocorticales.
- 2) Estatus de resección "R"
- 3) 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 localizados que permite determinar la necesidad de tratamiento adyuvante. (**Tabla 1**).

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 2).

F. Tratamiento de enfermedad localizada

Cirugía

La cirugía con resección en block de la lesión es el único tratamiento curativo en pacientes con carcinoma adrenocortical (**Figura 1**). Se recomienda la misma sea realizada por cirujanos especializados, (tasas de R0 entre 76 a 89%). Considerando la vía de abordaje, la vía convencional es el abordaje standard en estadios I-III resecables. Algunos autores postulan que 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. La linfadenectomía podría mejorar la sobrevida 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 con enfermedad avanzada, 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.

G. Tratamiento adyuvante y de enfermedad irreseccable

El carcinoma adrenocortical es una neoplasia agresiva. En pacientes con resección completa del tumor primario, la recurrencia se presenta en casi el 50% de los casos, frecuentemente con metástasis a distancia (pulmón, hígado, hueso). 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 irresecables de inicio como 1ra línea de tratamiento.

En casos con enfermedad avanzada (**Figura 1**), el tratamiento sistémico standard combina mitotano con EDP (etopósido-doxorrubicina-cisplatino), evidenciando una tasa de respuesta de 23%, con una sobrevida libre de progresión de 5 meses y una sobrevida global de 14.8 meses. El tratamiento con estreptozocina asociada a mitotano, no ha mostrado mejores resultados. En casos seleccionados, con enfermedad de bajo volumen o enfermedad indolente, puede plantearse la indicación de mitotano como monodroga.

El mitotano es un citotóxico de la corteza adrenal, cuyo mecanismo de acción antitumoral es todavía desconocido.

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 (30 mg/día) como así también de mineralocorticoides (0,1-0,2 mg/día).

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.

Se recomienda administrarlo en dosis variables de 1 a 6 g/d, en 2 a 4 dosis diarias, con recomendación de no embarazo y pautas de alarma en caso de insuficiencia adrenal.

Un factor predictor importante de respuesta al mitotano, es el dosaje de mitotano en plasma (mitotanemia), con valores óptimos entre 14-20 mg/l, observándose respuestas parciales entre el 13 y el 33 % de los casos con duración de respuesta variable entre 2 y 190 meses. Sin embargo, estos valores son alcanzados en alrededor del 50% de los pacientes. En centros de referencia europeos, actualmente se utiliza la dosis máxima tolerable por el paciente, con el objetivo de obtener mitotaneemias entre 10 y 30 mg/l, durante al menos 4-6 meses y regulando la dosis de acuerdo con la respuesta tumoral obtenida.

Una dificultad importante en el manejo de esta patología en nuestro país es que Argentina no cuenta hasta el momento con centros que realicen mitotanemia, por lo que las muestras deben ser derivadas a laboratorios en el exterior. En nuestra práctica diaria, ante la falta de acceso al dosaje de mitotano en plasma, se sugiere titular la dosis de este fármaco hasta la máxima tolerada por el paciente, evaluando la toxicidad de esta droga y reduciendo la dosis ante necesidad.

Otra herramienta terapéutica individualizada es la radioterapia, que se reserva para aquellos casos R1/Rx o estadios III y para tratamiento de metástasis cerebrales y óseas.

Del mismo modo, se sugiere evaluar en el contexto de cada caso, la indicación de tratamientos locales de metástasis como radiofrecuencia, crioablación, quimiembolización, entre otras, para control de síntomas y reducción de complicaciones dadas por el volumen tumoral.

H. Seguimiento

La periodicidad de los controles dependerá del estadio y estatus de resección tumoral.

Pacientes R0: seguimiento cada 3 meses durante 2 años 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 cada 3-6 meses, manteniendo el control por al menos 3-5 años.

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.

Mensajes Clave:

Estudio inicial por tomografía computada (TC).

Evaluar secreción hormonal con laboratorio descartando hipercortisolismo, hiperandrogenismo e hiperladosteronismo (si HTA).

La cirugía con resección en block de la lesión es el único tratamiento curativo.

Evaluar indicación de mitotano de acuerdo con estadio ENSAT en pacientes resecables.

En enfermedad avanzada, decisiones multidisciplinarias. Considerar tratamiento local de MTS y tratamiento sistémico con mitotano o mitotano + EDP.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Baudin E, Endocrine Tumor Board of Gustave Roussy. Adrenocortical carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015 Jun;44(2):411–34.
2. Beuschlein F, Weigel J, Saeger W, et al. Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Mar;100(3):841–9.
3. Dy BM, Wise KB, Richards ML, et al. Operative intervention for recurrent adrenocortical cancer. *Surgery.* 2013 Dec;154(6):1292–9; discussion 1299.
4. Fassnacht M, Libé R, Kroiss M, Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol.* 2011 Jun ;7(6):323–35.
5. 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 Oct 1;179(4):G1–46.
6. Fassnacht M, Assie G, Baudin E, Eisenhofer G, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2020 Nov;31(11):1476–90.

- 7 Ho J, Turkbey B, Edgerly M, Alimchandani M, et al. Role of radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer J Sudbury Mass.* 2013 Aug;19(4):288–94.
8. Libé R, Borget I, Ronchi CL, Zaggia B, 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.