RAEM
REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Trabajo Original

Carcinoma de la Corteza Adrenal (CCA): Estudio multicéntrico de una serie de 40 pacientes de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires

LEAL REYNA M[1*], CHERVÍN R[2], PARDES E[3], GÓMEZ RM[2(†)], LUPI SN[3], DE MIGUEL VC[4], MARTÍNEZ M[5], GARCÍA ML[6], TKATCH J[7], PAISSAN AL[4], ANGEL M[8], BELLI SH[7,8].

Departamento de Suprarrenal. Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM).
[1]Complejo Médico Churruca-Visca. [2]Hospital de Clínicas José de San Martín. [3]Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía. [4]Hospital Italiano de Buenos Aires. [5]Unidad Asistencial Dr César Milstein. [6]Sanatorio Dr. Julio Méndez. [7]Hospital General de Agudos Carlos G. Durand. [8]Instituto Alexander Fleming.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido: 23 de agosto de 2020
Revisión: 23 de marzo de 2021
Aceptado: 20 de julio de 2021

Palabras clave:
Estudio multicéntrico
Carcinoma cortico adrenal

R E S U M E N

El carcinoma de la corteza adrenal (CCA) es una neoplasia maligna, agresiva y de pronóstico ominoso. Este es el primer estudio argentino, retrospectivo y multicéntrico de 40 pacientes con CCA (30 mujeres, 10 hombres) seguidos durante un período prolongado. La mediana de edad fue de 43 años. El 64% de los tumores eran mayores de 100 mm, 28% fueron incidentalomas, 63% hiperfuncionantes; de estos el 40% exhibían secreción exclusiva de cortisol y el 56% co-secretaba andrógenos y/o estrógenos; una paciente presentó hiperaldosteronismo primario. Se realizó adrenalectomía en 39/40 pacientes, 18% por laparoscopía y la resección quirúrgica fue completa en el 72%. El 72.5%de los tumores eran estadio I-ll, 12.5% en estadio III y 15% en estadio IV. El 50% de los pacientes con resección completa presentó recurrencia y en el 25%, la primera recidiva fue locorregional. La supervivencia global (SG) fue de 103.2 meses (95% IC 32-240) y la supervivencia libre de recurrencia (SLR) de 12 meses (95% IC 10-15). La SG de los pacientes sin recurrencia fue significativamente mayor que la de los que recurrieron (6-288 vs 2-84 meses; p=0.023). Los pacientes con hipercortisolismo tuvieron una SG significativamente menor (p=0.0001) que la de aquellos con CCA no funcionantes. La SG de los pacientes en los estadios I-II (2-288 meses) fue significativamente mayor que la de los estadlos III (6-66 meses) y IV (3-20 meses) (p=0.003). En nuestra experiencia la mayoría de los pacientes se hallaban en estadios I-II, lo cual correlacionó con la larga SG de nuestra serie. El CCA es una enfermedad maligna, compleja, rara y de evolución errática; por lo tanto, la atención debe ser individualizada y a cargo de equipos médicos multidisciplinarios para brindarle al paciente las mejores posibilidades en su manejo diagnóstico, terapéutico y evolutivo.

*Autor para correspondencia: marielalealr@gmail.com

Keywords:
Multicenter study
Adrenal cortical carcinoma

ABSTRACT

Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare endocrine neoplasm originated in cortical adrenal cells with an incidence of 1-2 per million/year and a bimodal age distribution. It is often very aggressive, with a heterogeneous course and a dismal prognosis. The clinical presentation is variable, mostly due to hypersecretory symptoms or to mass effect complaints or as an adrenal incidentaloma. Complete surgical removal is the only potentially curative treatment, although recurrence is common. The most important prognostic factors are tumor stage, resection status, proliferation markers (Ki67, mitotic index) and hypercortisolism. In the present study, we report the first multicenter, retrospective study performed in Argentina with the aim of evaluating ACC clinical presentation, diagnostic methods, therapeutic approach, evolution and predictive parameters in our population. Furthermore, we aimed to find out the correlation between these items and the overall survival (OS) and recurrence-free survival (RFS) periods. Data of 40 patients (F-30 M-10) followed up between 1996 and 2016 was recorded. Median age was 43 years (22-69). Tumor size was 31-200 mm, with 64% being larger than 100 mm. 28% of them were incidentalomas and abdominal pain was the most common symptom. Tumors were hyperfunctioning in 63% of the cases. Cushing syndrome (CS) was the most frequent: 40% with cortisol hypersecretion only and 56% with androgen and/or estrogen co-secretion. One patient presented a primary hyperaldosteronism. An increase of DHEAS, Androstenodione (Δ4A) and testosterone levels was observed in 71%, 100% and 83% of women with hyperandrogenism, respectively; this increase was also observed in 30%, 57% and 50% of women without hyperandrogenism, respectively. In men, 50% had high levels of DHEAS and Δ4A. Adrenalectomy was performed in 39/40 patients, and 18% were operated by laparoscopy. Complete surgical resection was performed in 72% of patients with ENSAT I, II and III. As for staging, 72.5% of patients were in ENSAT stages I and II, while the remaining 12.5% and 15% were in stages III and IV, respectively. Recurrence occurred in 50% of patients with complete surgical removal and 25% presented a locoregional relapse (despite adjuvant treatment with mitotane, EDP, thalidomide or radiotherapy in half of them); 88% of relapsed patients were re-operated and/or treated with the above-mentioned therapies. Mean OS was 103.2 months (95% IC 32-240) and RFS 12 months (95% IC 10-15). Patients without recurrence showed a significantly longer OS than those who recurred (6-288 vs 2-84 months; p=0.023). OS in patients with hypercortisolism was significantly shorter (p=0.0001) tan in those with non-functional ACC. ENSAT I and II patients had a significantly longer OS (2-288 months) than those in stage III (6-66 months) and IV (3-20 months), p=0.003. As for Ki 67, it was determined in less than 50% of the patients. In summary, and in accordance with international reports, the majority of patients presented functional tumors, predominantly CS alone or with androgen/estrogen co-secretion. Androgens were elevated in women either with or without hyperandrogenism. OS was significantly shorter in patients with hypercortisolism. We would like to point out that in our study population, the average OS was relatively long possibly due to the high proportion of ENSAT I- II patients. In conclusion, ACC is a very complex, aggressive and rare malignant disease, with a variable and sometimes unpredictable course. Therefore, these cases must be discussed in a multidisciplinary expert team, consisting of endocrinologists, oncologists, radiologists, surgeons and pathologists in order to offer the best diagnostic, prognostic and therapeutic management in an individualized approach to the ACC patient.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de la corteza suprarrenal (CCA) es una neoplasia maligna originada en las células esteroidogénicas, cuyo comportamiento clínico suele ser muy agresivo. Es una enfermedad con una incidencia de 1-2 por millón de habitantes y corresponde al 0.05-2% de todos los tumores malignos. La distribución por edad es bimodal, con un primer pico en la primera infancia en menores de 5 años, habitualmente formando parte de los síndromes hereditarios, por ejemplo, Li-Fraumeni y Beckwith-Wiedemann. El segundo pico se encuentra entre la cuarta y la sexta década de la vida[1].La frecuencia es mayor en mujeres (55-60%)[2].

La presentación clínica es variable pudiendo manifestarse por sintomatología local relacionada con la masa tumoral y/o por signos de hipersecreción hormonal; puede también presentarse como incidentaloma[2]. A menudo, los CCA hipersecretan tanto hormonas esteroideas como sus precursores debido a la perturbación de la función de las enzimas esteroideogénicas. Aunque los tumores funcionantes representan aproximadamente el 50-60% de todos los casos de CCA, los síntomas causados por la hipersecreción hormonales se manifiestan en aproximadamente el 40%de los pacientes[3].

Para el diagnóstico histológico del CCA se utilizan los criterios de Weiss[4],en tanto que el índice mitótico y la inmunohistoquímica para Ki67 constituyen indicadores de pronóstico[1,2]. La Red Europea para el Estudio de los Tumores Suprarrenales (ENSAT) ha propuesto un sistema de estadificación que proporciona un valor pronóstico al asociar el Score de Weiss con el estadio tumoral post-resección[5].

En el Departamento de Suprarrenal de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM) realizamos por primera vez en nuestro país un estudio multicéntrico retrospectivo de pacientes con CCA con un seguimiento de hasta 20 años cuyo objetivo es evaluar la presentación clínica, diagnóstico, tratamiento y evolución. Comparamos los resultados con la bibliografía internacional e interpretamos su implicancia en nuestro medio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo y multicéntrico. Se analizaron los datos clínicos, bioquímicos, anatomopatológicos y terapéuticos, obtenidos de las historias clínicas de una población de 40 pacientes con diagnóstico confirmado de CCA asistidos entre los años 1996 y 2016 en seis centros especializados en endocrinología de la Ciudad de Buenos Aires: los hospitales de Clínicas, Churruca-Visca, Durand, Italiano, Ramos Mejía y el Instituto A. Fleming. La condición funcional de los tumores fue establecida sobre la base de criterios clínicos y bioquímicos.

Se registraron las siguientes determinaciones: concentración de testosterona sérica total (To) y libre (ToL), delta 4 androstenediona (Δ4A), dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS), 17 α-hidroxiprogesterona (17α-OH-P), estradiol, adrenocorticotrofina (ACTH), aldosterona y actividad de renina plasmática, cortisol salival nocturno, cortisol libre urinario y catecolaminas urinarias de 24 h. Se registraron los resultados de las pruebas de inhibición con dexametasona 1 y 8 mg en el procedimiento diagnóstico de hipercortisolismo, así como las pruebas confirmatorias frente a la sospecha de hiperaldosteronismo primario. Por tratarse de un estudio multicéntrico, se consideró hipersecreción hormonal cuando los valores de las determinaciones se encontraban por encima del límite superior de referencia (UNL) según el método empleado en cada centro. Se determinó el porcentaje de pacientes en cual se hallaba elevada la 17α-OH-P, Δ4A, DHEAS y To y el incremento porcentual en varones y en mujeres con y sin hiperandrogenismo.

Se consignaron las características de las imágenes realizadas. En la tomografía computada (TAC) las características compatibles con CCA son: tamaño habitualmente mayor de 4 cm, bordes irregulares, aspecto heterogéneo, algunos con áreas de necrosis, calcificaciones, invasión de tejido circundante, órganos vecinos y/o vascular, densidad basal >10 UH y post contraste endovenoso con un lavado <50% a los 15 minutos. En la resonancia magnética: ausencia de caída de la señal en el desplazamiento químico; y rápido crecimiento tumoral en ambas[1].

En lo referente al estatus de resección quirúrgica calificamos: R0 a todos los pacientes con resección completa y márgenes libres de lesión, microscópica (R0mi) y macroscópica (R0ap) cuando consideramos el informe quirúrgico con criterio oncológico: R1 con invasión microscópica de los márgenes; R2 con invasión macroscópica y Rx cuando se desconocía el resultado. La supervivencia global (SG) fue definida como el período transcurrido entre la fecha del diagnóstico y la fecha del óbito o de la última consulta. La supervivencia libre de recurrencia (SLR) fue definida como el tiempo transcurrido entre la resección completa y la manifestación de la primera recurrencia.

Se registró la información referida al score de Weiss que valora nueve criterios histológicos: índice mitótico, mitosis atípica, grado nuclear, porcentaje de células claras, necrosis, arquitectura tumoral, invasión capsular, invasión sinusoidal e invasión venosa. Cada parámetro tiene un valor de 1 punto y se considera un score ≥3 como diagnóstico de carcinoma[4]. Se realizó por inmunohistoquímica la determinación del marcador de proliferación nuclear Ki67. Se consideraron como factores con alto riesgo de recurrencia un Ki67 ≥10% y un índice mitótico ≥20/50 campos de alto poder (HPF)[2,6,7].

Para los fines de la estadificación pre- y post-operatoria fue utilizada la clasificación propuesta por la ENSAT, que define los estadios de acuerdo al tamaño y a la extensión tumoral en Estadio I (E-I): CCA ≤5 cm de diámetro mayor y confinado a la glándula adrenal; Estadio II (E-II): CCA >5 cm sin invasión extra-adrenal; Estadio III (E-III): CCA de cualquier diámetro con al menos una de las siguientes lesiones: adenopatías, infiltración locorregional o invasión vascular y Estadio IV (E-IV) definido por la presencia de metástasis a distancia[5].

Para el análisis estadístico se utilizó el Statistix 8.0. Se calculó la SG y SLR utilizando el método de Kaplan Meier. La

comparación entre los distintos grupos se realizó mediante Log-ranktest. La relación entre variables fue analizada mediante el coeficiente de correlación de Spearman no paramétrico (ρ) y su prueba correspondiente para determinar si la correlación era significativamente diferente de cero. La significación se fijó en $\rho<0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 40 pacientes con diagnóstico histopatológico de CCA, 30 mujeres (75%) y 10 hombres (25%) con una mediana de edad de 43años (22-69 años). Todos los tumores eran heterogéneos y el 64% mayores de 100 mm (31-200). El 28% se presentó como incidentaloma. Los síntomas clínicos inespecíficos más frecuentes fueron el dolor abdominal (n=17) y la hipertensión arterial (n=15); síntomas oncológicos clásicos, por ejemplo, fiebre (n=1) y pérdida de peso (n=5). En casos aislados la presentación fue con amenorrea secundaria (n=2), metrorragia (n=1), hipoglucemia (n=1), depresión (n=1). El 37% de los tumores fueron no funcionantes. El 63% fueron hiperfuncionantes con neto predominio de hipercortisolismo (96%), a saber: 40% con hipersecreción exclusiva de cortisol y 56 % con co-secreción de andrógenos y/o estrógenos. Cabe destacar que en el total del grupo hipersecretante de cortisol, un 38% presentó Síndrome de Cushing clínico. El 4% restante de tumores funcionantes de nuestra serie corresponde a una paciente con hiperaldosteronismo primario que fue operada por imagen adrenal sospechosa, confirmándose luego el diagnóstico de CCA. La Tabla I muestra el porcentaje de la hipersecreción hormonal de nuestra serie de pacientes con CCA. La 17α-OH-P, Δ4A, To y DHEAS estuvieron elevadas en el 77%, 63%, 66% y 63% de los pacientes, respectivamente.

Tabla I. Hipersecreción de cortisol, testosterona, estradiol y aldosterona de una serie de 40 pacientes con carcinoma de la corteza adrenal.

TUMORES NO FUNCIONANTES	**37%**
TUMORES FUNCIONANTES	**63%**
Cortisol	40%
Cortisol y testosterona	36%
Cortisol y estradiol	8%
Cortisol, testosterona y estradiol	12%
Aldosterona	4%

La Figura 1 muestra el incremento porcentual de cada analito en varones y en mujeres con y sin hiperandrogenismo. La hipersecreción hormonal se encontró por encima del UNL de 2 a 24 veces para 17α-OHP; 1.5 a 10 veces para Δ4A; 1.5 a 7 veces para DHEAS y 1.2 a 10 veces para testosterona. Se realizó adrenalectomía en 39/40 pacientes, utilizando la vía laparoscópica en 7 pacientes (18%) con tumores menores de 8 cm.

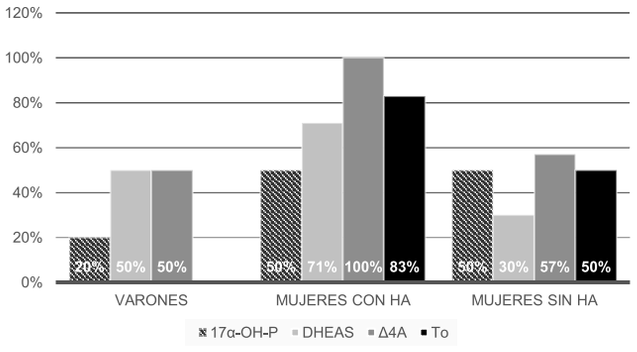


Figura 1. Concentración aumentada de 17α-hidroxiprogesterona (17α-OH-P), dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS), delta 4 androstenodiona (Δ4A) y testosterona sérica (To) en 40 pacientes con carcinoma de la corteza adrenal: en varones y en mujeres con y sin hiperandrogenismo (HA).

La evaluación histológica de los bordes de resección fue informada en el 62% de los pacientes. El 72.5% de los tumores se hallaban en estadio I-ll, el 12.5% en estadio III y el 15% en estadio IV (Figura 2).

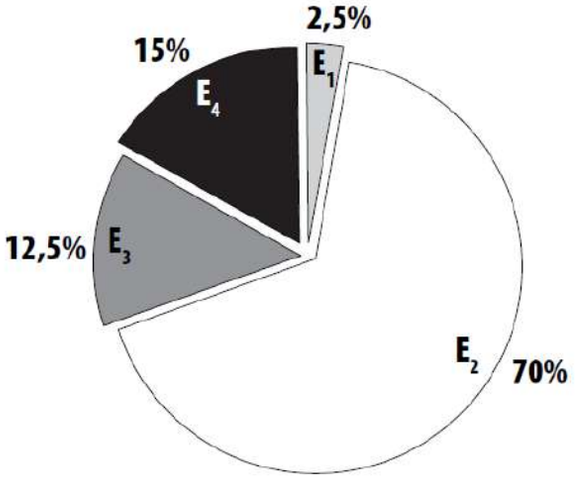


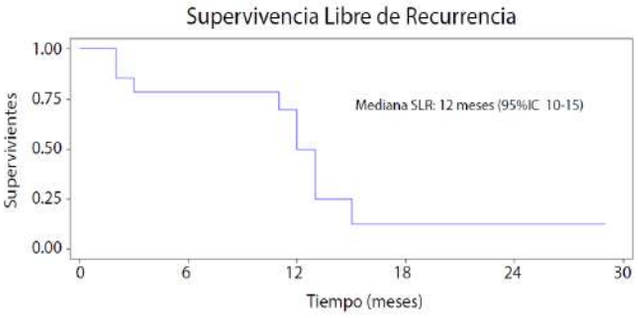
Figura 2. Distribución por Estadios (E) según ENSAT en 40 pacientes con carcinoma de la corteza adrenal: E-I, tumor ≤ 5 cm de diámetro mayor y confinado a la glándula adrenal; E-II, tumor >5 cm sin invasión extra-adrenal; E-III, tumor de cualquier diámetro con al menos uno de los siguientes parámetros: adenopatías, infiltración locorregional, invasión vascular; E-IV, presencia de metástasis a distancia(5).

La resección quirúrgica fue completa en el 72% de los pacientes en los estadios I, II y III (R0mi 64.3%; R0ap 35.7%). En 5/7 de los pacientes operados por vía laparoscópica (E-I-II), la resección fue R0 y ninguno presentó recurrencia. De los dos pacientes restantes, uno (E-III y R1) presentó progresión de enfermedad y el otro (E-IV, R2) tenía enfermedad persistente. En cuanto a los pacientes operados por laparotomía, 24 eran E-II; 4 E-III y 4 E-IV. En 4 no existían datos de resección. En una paciente se obtuvo muestra para biopsia mediante laparatomía exploradora. Catorce pacientes con R0 (8 de los cuales eran R0mi), presentaron recurrencia tanto en E-II (n=11), como en E-III (n=3). La mediana de SLR fue 12 meses (95% IC 10-15) (Figura3), la primera recurrencia se presentó entre 2-15 meses en E-II y 4-29 meses en E-III (Tabla II).

Tabla II. Estadio tumoral y supervivencia libre de recurrencia (SLR) en pacientes con resección completa (R0). R0mi: resección completa microscópica; R0ap: resección completa macroscópica; R1: resección con invasión microscópica de los márgenes; R2: resección con invasión macroscópica; Rx: resección cuyo resultado se desconoce.

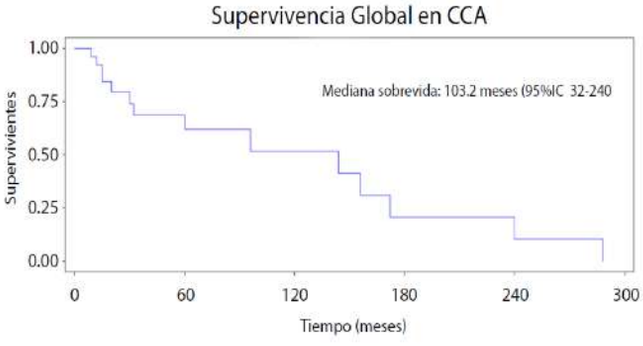
Paciente	Sexo	Edad	R 0,1,2,x	Estadio tumoral	SLR
1	M	51	RX	II	
2	F	38	RX	II	
3	F	65	R0mi	II	11 meses
4	F	46	RX	II	
5	M	53	R0mi	II	12 meses
6	F	38	R2	III	
7	M	36	R0ap	III	29 m
8	F	54	R0ap	II	11 m
9	F	69	R0ap	II	No recurre
10	F	40	R0mi	II	13 meses
11	F	33	R0 mi	II	No recurre
12	F	66	Biopsia	IV	
13	F	47	R0ap	II	No recurre
14	F	25	R0ap	II	3 meses
15	F	37	R0ap	II	No recurre
16	F	28	R0ap	II	2meses
17	F	42	R0mi	II	No recurre
18	F	30	R0ap	II	2 meses
19	F	64	R0mi	I	No recurre
20	F	44	R0mi	II	No recurre
21	F	41	R0mi	II	13 meses
22	M	58	R2	IV	
23	F	52	R0mi	II	No recurre
24	M	52	RX	II	
25	F	41	R1	III	
26	F	68	R0mi	II	No recurre
27	F	37	R0mi	II	12 meses
28	M	65	R0mi	II	No recurre
29	M	42	R0mi	II	No recurre
30	F	33	R0ap	II	No recurre
31	F	66	R0ap	II	12 meses
32	M	42	R2	IV	
33	F	55	R2	IV	
34	F	61	R2	IV	
35	F	58	R0mi	II	No recurre
36	M	39	R2	IV	
37	M	40	R0mi	III	10 meses
38	F	40	R0mi	III	4 meses
39	F	67	R0mi	II	15 meses
40	F	22	R0mi	II	No recurre

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier que muestra la Supervivencia Libre de Recurrencia (SLR) en los pacientes con resección completa.



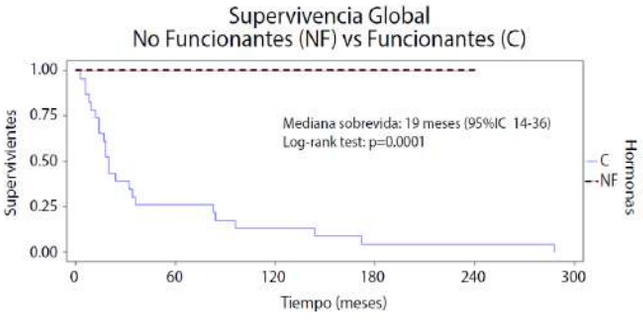
En el 25% de los pacientes, la primera recidiva fue exclusivamente local y los restantes presentaron metástasis a distancia con o sin recidiva local concomitante. La mediana de SG fue 103.2 meses (95% IC 32-240) (Figura 4).

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier que muestra la Supervivencia Global (SG) en pacientes con carcinoma de la corteza adrenal.



La SG de los pacientes sin recurrencia fue significativamente mayor que en aquellos con recurrencia (6-288 vs 2-84 meses; p=0.023). La SG de los pacientes en los estadios I y II (2-288 meses) fue significativamente mayor que la de los estadios III (6-66 meses) y IV (3-20 meses) (p=0.003). Los pacientes con hipercortisolismo tuvieron una SG significativamente menor que aquellos con CCA no funcionantes (19 meses; 95% IC 14-36; p=0.0001) (Figura 5). La supervivencia a los 5 años fue del 40%.

Figura 5. Curva de Kaplan-Meier que muestra la Supervivencia Global (SG) en los pacientes con Tumores Funcionantes Productores de Cortisol (C) vs Tumores No Funcionantes (NF).



La inmunomarcación de Ki67 fue realizada en 18/39 pacientes, hallándose un rango de 2 a 45%. De los 14 pacientes con R0, ocho presentaron recurrencia: 6 eran secretores de cortisol y 2 no funcionantes. De los secretantes de cortisol, 4 tenían Ki67 ≥10% y 2 tenían Ki67 <10%. Respecto de los no funcionantes, ambos tenían Ki67 >10%. En la Tabla III se muestran los pacientes en cuyos CCA el Ki67 fue analizado.

El 88% de los pacientes que presentaron recidiva/progresión de la enfermedad recibieron tratamiento quirúrgico, quimio y/o radioterapia, mitotano, talidomida, y/o radio-embolización hepática. El 41%, 24% y 6% de estos pacientes presentaron 2da, 3ra y 4ta recurrencia, respectivamente. Quince pacientes fueron tratados con mitotano: como adyuvancia en 6 pacientes y en 9 con finalidad terapéutica por tratarse de E-IV desde el inicio, o ante la progresión de enfermedad. Las dosis administradas fueron entre 0.5 y 12 g/día, con una duración de tratamiento entre 10 días y 32 meses. La totalidad de los pacientes tratados presentaron progresión de enfermedad. En ningún paciente se pudo determinar la mitotanemia. Seis pacientes con estadios avanzados y/o progresión de enfermedad fueron tratados con quimioterapia: cisplatino-etopósido-doxorrubicina (EDP); doxorrubicina-5FU-Dtic; carboplatino-paclitaxel. Tres pacientes recibieron talidomida. Se observó reducción de volumen tumoral en un paciente y estabilización en otro con tratamiento combinado con mitotano, radio y quimioterapia. Siete pacientes E-II R0 recibieron radioterapia: en dos como adyuvante, uno de los cuales recurrió. A los cinco pacientes restantes se les indicó por recidiva local y todos presentaron progresión de la enfermedad.

Tabla III. Ki67 en 18/39 pacientes con carcinoma de la corteza adrenal operados y su evolución respecto de la producción hormonal, estatus de resección (R), estadio tumoral, supervivencia libre de recurrencia (SLR) en meses (m) y supervivencia global (SG). NF: no funcionante; C: cortisol; E: estrógenos; A: andrógenos; Aldo: Aldosterona; R0mi: resección completa microscópica; R0ap: resección completa macroscópica; R1: resección con invasión microscópica de los márgenes; R2: resección con invasión macroscópica; Rx: resección cuyo resultado se desconoce. Los pacientes con Rx y R2 presentaron progresión o persistencia de enfermedad

Paciente	Edad (años)	Secreción hormonal	R 0,1,2,x	Estadio tumoral	Ki67	SLR / Progresión	SG
1	51	NF	RX	II	10%	Progresión	50 m
3	65	C / E	R0ap	II	10%	11 m	32 m
5	53	C	R0mi	II	6%	12 m	14 m
6	38	C / A	R2	III	11%	Progresión	6 m
10	40	C	R0mi	II	14%	13 m	83 m
11	33	NF	R0mi	II	2%	No recurre	15 m
19	64	C	R0mi	I	2%	No recurre	9 m
21	41	NF	R0mi	II	20%	13 m	15 m
22	58	NF	R2	IV	45%	Progresión	7 m
23	52	NF	R0ap	II	10%	No recurre	32 m
27	37	C / A	R0mi	II	10%	12 m	34 m
28	65	NF	R0mi	II	30%	No recurre	30 m
29	42	C / E	R0mi	II	2%	No recurre	20 m
32	42	C	R2	IV	28%	Progresión	8 m
35	58	Aldo	R0mi	II	10%	No recurre	15 m
37	40	C	R0mi	III	5%	10 m	24 m
38	40	C / A	R0mi	III	10%	4 m	6 m
39	67	NF	R0mi	II	15%	15 m	18 m

DISCUSIÓN

Es reconocido que el CCA es una neoplasia muy infrecuente, variable en su presentación clínica, de evolución heterogénea, de gran agresividad tumoral y con un pronóstico generalmente desfavorable. En nuestros pacientes, la edad al diagnóstico, la prevalencia en el género femenino, los síntomas clínicos inespecíficos más frecuentes y el tamaño tumoral mayormente superior a 10 cm, coinciden con lo publicado[1,2]. La presentación fue incidental en el 28% de los casos, un porcentaje mayor al publicado que es del 10-15 %[2]; este es un dato importante a destacar de nuestra experiencia, ya que las características de la imagen deben alertar desde el inicio sobre la posibilidad de hallarse frente a un CCA, efectuar la consulta endocrinológica y realizar un diagnóstico precoz.

En concordancia con lo reportado, la mayoría de nuestros pacientes presentaron tumores funcionantes[1-3]. La hipersecreción de cortisol aislada o con co-secreción de andrógenos (con o sin expresión clínica) fue la disfunción hormonal más frecuente[2]; la SG fue significativamente menor que en aquellos con CCA no funcionante (p=0,0001)[8,9]. Los mecanismos propuestos para considerar a la hipersecreción de cortisol como factor pronóstico adverso de recurrencia y mayor morbimortalidad son: una mayor agresividad y un efecto inmunosupresor que podría favorecer el desarrollo de micrometástasis y la recurrencia tumoral[10,11]. Destacamos también que la hipersecreción de 17α-OH-P, Δ4A, To y DHEAS en un elevado porcentaje de nuestros pacientes representó un dato relevante para sospechar CCA, independientemente del número de veces por encima del UNL: lo importante es la presencia de co-secreción por sí misma, dado que estos tumores en su mayoría, presentan una biosíntesis esteroidea alterada.

Frente a la sospecha de CCA se recomienda completar estudios de imágenes pre-quirúrgicos (TAC de tórax, abdomen y pelvis) y laboratorio hormonal ya mencionado para la correcta estadificación, tratamiento y seguimiento. No está recomendada la realización de punción biopsia adrenal, dado que no es útil para su diagnóstico y conlleva el riesgo de siembra tumoral[1,2].

En cuanto a la estadificación, en el 2004 la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y la OMS publicaron la primera clasificación para carcinoma adrenocortical, basada en criterios TNM[12]. Luego en el 2008, la ENSAT reconoció al estadio tumoral como un predictor independiente de supervivencia global a 5 años para E-I 82%; E-II 61%; E-III 50% y E-IV 13%. Nuestra experiencia confirmó la larga sobrevida de los pacientes con E-l-II comparados con los E-III-IV y refuerza el concepto del importante valor predictivo del estadio tumoral[5,13].

La cirugía con resección completa constituye la única posibilidad de curación en la enfermedad localizada y debe respetar los principios de la cirugía oncológica, ser efectuada en centros especializados por cirujanos con experiencia en cirugía adrenal y oncológica. El abordaje quirúrgico recomendado frente al CCA sospechado o confirmado es la laparotomía porque permite un campo amplio, la evaluación minuciosa de los tejidos adyacentes, con resección del tejido adiposo peritumoral y la remoción en bloque de los órganos comprometidos, disminuyendo el riesgo de fragmentación del tumor, de ruptura capsular y de siembra tumoral; por otro lado, se destaca que requiere más días de internación y puede presentar mayor morbilidad. La vía laparoscópica podría reservarse para tumores menores de 6 cm sin evidencia de invasión locorregional[2] y ser efectuada por cirujanos experimentados. La laparoscopía aunque es menos invasiva y requiere menos días de internación presenta mayor riesgo de siembra tumoral, ya sea por el instrumental utilizado o porque el cirujano carece de una visualización amplia del campo[1,2]. Los pacientes con márgenes de resección libres de enfermedad presentan mejor pronóstico[14,15]. En nuestro estudio, la totalidad de los pacientes operados fueron intervenidos en centros hospitalarios experimentados en cirugía adrenal. A pesar de ello, el 50% de los pacientes con resección completa presentó recidiva; ello podría deberse a micrometástasis no detectables al momento de la cirugía, a un índice de proliferación elevado, al hipercortisolismo y a la biología molecular de cada tumor[16,17].

Los estudios recientes de genómica tumoral están dirigidos a dilucidar la heterogeneidad en la agresividad tumoral individual del CCA, lo cual permitiría prever el pronóstico y la selección de pacientes para aplicar una terapéutica dirigida[16-18]. En pacientes con riesgo de recurrencia locorregional y de metástasis a distancia a pesar de una resección completa, se plantea una terapia adyuvante[19,20]. Mitotano (op'DDD) es la única droga con acción adrenolítica disponible para su uso en humanos desde 1960 y hasta la actualidad. Las últimas Guías Europeas de Endocrinología Clínica en colaboración con ENSAT apoyan la indicación de mitotano en pacientes con alto riesgo de recurrencia[2]: E-III, resección R1 o Ki67 >10%. Para alcanzar la efectividad terapéutica es necesario iniciar el mitotano dentro de los tres primeros meses de la cirugía y que el nivel plasmático de la droga alcance un rango terapéutico adecuado (14 a 20 mg/L), ya que una mitotanemia ≥14 mg/L predice una mejor respuesta al tratamiento adyuvante y una SLR más prolongada[21]. En nuestros pacientes, el mitotano no modificó el curso de la enfermedad. La complejidad para acceder a la droga en nuestro medio, el retraso en su administración (recomendada antes del tercer mes posoperatorio) y el hecho de no contar con la determinación de mitotanemia podrían explicar la falta de respuesta, dado que desconocemos si se alcanzó el rango terapéutico.

La indicación de radioterapia adyuvante postquirúrgica es controvertida y en las Guías 2018[2], no se llegó a un consenso definitivo para su indicación. Los autores sugieren considerar la radioterapia asociada con mitotano en pacientes con R1 o Rx o E-III sobre una base individualizada. En nuestra casuística, debido al número limitado de pacientes y a las diversas técnicas de radioterapia utilizadas a través del tiempo, no podemos extraer conclusiones al respecto.

Respecto de la quimioterapia, el Primer Ensayo Randomizado Internacional para el Tratamiento del Cáncer Adrenal Avanzado o metastático (FIRM-ACT trial) ha propuesto utilizar la asociación etopósido, doxorrubicina, cisplatino y mitotano (EDP-M) como primera línea de tratamiento para los pacientes

con CCA que requieran terapia citotóxica[22]. En nuestra experiencia no hemos podido arribar a conclusiones valederas debido al bajo número de pacientes y la heterogeneidad de los esquemas utilizados.

En el año 2018, Fassnacht y col, proponen establecer estrategias personalizadas de diagnóstico, tratamiento y reconocer parámetros pronósticos. Destacan al estadio tumoral como el factor pronóstico más relevante, seguido por el estatus de resección, el Ki67, la hipersecreción autónoma de cortisol y las condiciones generales del paciente. Plantean escenarios diferentes respecto del riesgo de recurrencia en la enfermedad localizada (E-I-III) y del pronóstico del paciente en el CCA avanzado (E-IV) o, recurrencia no pasible de cirugía completa o R2. En cuanto al riesgo de recurrencia, la conjunción del E-I-II, el Ki67 <10% y una resección completa se considera como indicador de riesgo bajo a moderado; mientras que E-III, R1y Ki67>10% se asocian con riesgo elevado.

Para el CCA avanzado, los factores de peor pronóstico son: una alta carga tumoral, Ki67elevado e hipersecreción hormonal incontrolable[2]. También existe consenso en considerar a la cinética de crecimiento tumoral como un factor relevante. En el mismo año, Jouinot y Bertherat, proponen asociar a los criterios anteriores, la inmunomarcación de p53, β-catenina y la genómica molecular para diferenciar los tumores de buen y mal pronóstico, aunque destacan que estos marcadores no han mostrado ser factores independientes con valor pronóstico individual[17]. Múltiples y progresivas modificaciones cromosómicas, genéticas, epigenéticas y la expresión de vías intra y extracelulares dirigen la capacidad de proliferación, invasión y migración celular. Los genes codificantes para p53 y β-catenina regulan múltiples procesos celulares (proliferación, diferenciación y apoptosis) y en el CCA están mutados frecuentemente[16,17]. Además, tanto la hiperactivación de la vía β-catenina como la pérdida de la función de la proteína p53 son factores tumorales intrínsecos potenciales que pueden alterar la capacidad de las células CCA para reclutar células dendríticas, lo que conduce a la exclusión de células T[18]. En nuestro estudio, la determinación de Ki67 fue realizada en menos del 50 % de los pacientes. De los 8 pacientes con R0 que presentaron recurrencia, seis tuvieron un valor de Ki67 ≥10%. Este dato observacional muestra un mayor riesgo de recurrencia en nuestro grupo con Ki67 ≥10%. Sin embargo, el escaso número de pacientes en los que fue realizado, no nos permite extrapolarlo al total de nuestra población y extraer conclusiones. Por otra parte, la inmunomarcación para p53 no fue efectuada en ninguno de nuestros pacientes.

En relación a los factores pronósticos, Reyniès y col, identificaron dos "clusters" tumorales: C1 (carcinomas) y C2 (adenomas). A su vez, reconocieron dos subtipos de CCA: C1A- con mayor agresividad, porcentaje de recidiva y muerte; y C1B- con mejor evolución, menor recidiva y mayor sobrevida. Estos hallazgos podrían explicar la heterogeneidad observada en la evolución de los pacientes con CCA[16].

Debemos destacar que nuestro trabajo es el primer estudio multicéntrico de CCA realizado en la Argentina. Del análisis de los datos surgen como fortalezas las siguientes: una población de tamaño suficiente para extraer conclusiones, una adecuada evaluación bioquímica y por imágenes, equipos quirúrgicos competentes y el seguimiento prolongado de los pacientes. Reconocemos como debilidades: la información menos precisa en pacientes antiguos; algunos informes histopatológicos incompletos; la determinación de Ki67 en menos de la mitad de la población, los tratamientos heterogéneos, la dificultad para obtener mitotano y la imposibilidad para medir la mitotanemia - lo cual inhabilita la evaluación de su efectividad terapéutica. Enfatizamos que el CCA tiene un comportamiento heterogéneo, generalmente agresivo, cuyo único tratamiento potencialmente curativo es la cirugía completa y precoz. Debemos remarcar la importancia de solicitar un informe anatomopatológico completo, donde conste: el score de Weiss, el valor de Ki67, el índice mitótico y la descripción de los márgenes de resección - datos imprescindibles para establecer el pronóstico y la conducta terapéutica posterior.

Por tratarse de una enfermedad maligna y compleja, altamente infrecuente y de evolución errática consideramos nuestro trabajo como un importante aporte en nuestro medio y concluimos lo siguiente: el 28% de los pacientes se presentó como incidentaloma; la mayoría de los tumores fueron de gran tamaño y de aspecto heterogéneo, funcionantes con neto predominio de la hipersecreción de cortisol exclusiva o asociada a hipersecreción androgénica y se hallaban en estadio II.

Es importante tener en cuenta cuándo sospechar la presencia de un carcinoma adrenocortical, a saber: las características imagenológicas del tumor en la TAC (mayor de 4 cm, bordes irregulares, aspecto heterogéneo, áreas de necrosis, densidad basal >10 UH y un lavado <50% post contraste endovenoso). La hipersecreción plurihormonal y de precursores esteroideos independientemente del nivel de aumento, la progresión rápida de las manifestaciones clínicas y del tamaño tumoral aumentan el índice de sospecha para CCA. A pesar de la resección completa y el abordaje por laparatomía llevado a cabo por cirujanos experimentados en cirugía adrenal y oncológica, el 50% de nuestros pacientes con R0 presentaron recidiva y el hipercortisolismo constituyó un factor predictor clínico de peor evolución con menor sobrevida. Respecto de la supervivencia prolongada observada en un alto porcentaje de nuestros pacientes, es posible que la misma se deba al alto índice de sospecha diagnóstica, a que la mayoría se encontraba en estadios de enfermedad localizada (estadios I y II), al tratamiento quirúrgico precoz, a la resección completa y al seguimiento estricto por equipos multidisciplinarios experimentados en patología adrenal. En relación al mitotano, reiteramos que esta droga no está disponible en nuestro país y es fundamental hallar los mecanismos para su suministro en tiempo y forma, así como también poder contar con la determinación de mitotanemia para el monitoreo del rango terapéutico deseado.

CONCLUSIONES

El diagnóstico, tratamiento y seguimiento de todo paciente con CCA debe ser personalizado y realizado por un equipo multidisciplinario experimentado de endocrinólogos, oncólogos, patólogos, radiólogos y cirujanos para brindarle al paciente con carcinoma adrenocortical las mejores posibilidades en su manejo diagnóstico, terapéutico y evolutivo.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES:
Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, et al.** Adrenocortical Carcinoma. Endocr Rev. 2014; 35:282-326.
2. **Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger R, 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.
3. **Nakamura Y, Yamasaky Y, Felizola SJ, Ise K, Morimoto R, Satoh F, et al.** Adrenocortical Carcinoma Review of the Pathologic Features, Production of Adrenal Steroids, and Molecular Pathogenesis. Endocrinol Metab Clin N Am. 2015; 44:399-410.
4. **Weiss LM.** Comparative Histologic Study of 43 Metastasizing and Nonmetastasizing Adrenocortical Tumors. Am J Surg Pathol. 1984; 8:163-9.
5. **Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucsky P, Willenberg HS, Beuschlein F, et al.** German Adrenocortical Carcinoma Registry Group; European Network for the Study of Adrenal Tumors. 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.
6. **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; 100:841-9.
7. **Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL.** Pathologic Features of Prognostic Significance in Adrenocortical Carcinoma. Am J Surg Pathol.1989; 13:202-6.
8. **Abiven G, Coste J, Groussin L, Anract P, Tissier F, Legmann P, et al.** Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:2650-5.
9. **Berruti A, Fassnacht M, Haak H, Else T, Baudin E, Sperone P, et al.** Prognostic role of overt hypercortisolism in completely operated patients with adrenocortical cancer. Eur Urol. 2014; 65:832-8.
10. **Puglisi S, Perotti P, Pia A, Reimondo G, Terzolo M.** Adrenocortical Carcinoma With Hypercortisolism. Endocrinol Metab Clin North Am.2018; 47:395-407.
11. **Vanbrabant T, Fassnacht M, AssieG, Dekkers O M.** Influence of Hormonal Functional Status on Survival in Adrenocortical Carcinoma: Systematic Review and Meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2018; 179:429-36.
12. **De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C.** Pathology and genetics of tumors of endocrine organs. Lyon (France): IARC; 2004.
13. **Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, Jeldres C, Alasker A, Isbarn H, et al.** The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the international union against cancer-staging system: a North American validation. Eur J Cancer. 2010; 46:713-9
14. **Margonis GA, Kim Y, Prescott JD, Tran TB, Postlewait LM, Maithel SK, et al.** Adrenocortical Carcinoma: Impact of Surgical Margin Status on Long-Term Outcomes. Ann Surg Oncol. 2016; 23:134-41.
15. **Anderson KL Jr, Adam MA, Thomas SM, Youngwirth L, Stang MT, Scheri RP, et al.** Impact of Micro- and Macroscopically Positive Surgical Marginson Surviva lafter Resection of Adrenocortical Carcinoma. Ann Surg Oncol. 2018; 25:1425-31.
16. **de Reyniès A, Assié G, Rickman DS, Tissier F, Groussin L, René-Corail F, et al.** Gene expression profiling reveals a new classification of adrenocortical tumors and identifies molecular predictors of malignancy and survival. J Clin Oncol.2009; 27:1108-15.
17. **Jouinot A, Bertherat J.** Management of Endocrine Disease: Adrenocortical Carcinoma: Differentiating the Good from the Poor Prognosis Tumors. Eur J Endocrinol. 2018; 178:R215-R230.
18. **NovaisAraújo A, Bugalho MJ.** Advanced Adrenocortical Carcinoma: Current Perspectives on Medical Treatment. Horm Metab Res. 2021; 53:285-92.
19. **Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, et al.** Adjuvant Mitotane Treatment for Adrenocortical Carcinoma. N Engl J Med.2007; 356:2372-80.
20. **Terzolo M, Ardito A, Zaggia B, Laino F, Germano A, De Francia S, et al.** Management of Adjuvant Mitotane Therapy Following Resection of Adrenal Cancer. Endocrine.2012; 42:521-5.
21. **TerzoloM, BaudinAE, ArditoA, KroissM, Leboulleux S, Daffara F, et al.** Mitotane Levels Predictthe Outcome of Patients With Adrenocortical Carcinoma Treated Adjuvantly Following Radical Resection. Eur J Endocrinol. 2013; 169:263-70.
22. **Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, et al;** FIRM-ACT Study Group. Combination Chemotherapy in Advanced Adrenocortical Carcinoma. N Engl J Med. 2012; 366:2189-97.