

CARCINOMA ADRENAL: REVISIÓN DE CASOS EN EL ÚLTIMO AÑO

Vallejo Herrera V¹, Vallejo Herrera MJ², Serrano Puche F¹

¹Servicio de Radiodiagnóstico; ²Servicio de
Endocrinología

Hospital Regional de Málaga

Objetivos:

- Se realiza una revisión de los hallazgos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de los carcinomas adrenales, incluidos las pruebas de imagen.
- MATERIAL Y MÉTODOS:
- Realizamos la recogida y evaluación de los casos de carcinomas adrenales diagnosticados en nuestro hospital durante los últimos años para realizar una revisión y descripción detalladas.

DISCUSIÓN

- El carcinoma suprarrenal primario es una patología muy poco frecuente, su tratamiento es fundamentalmente quirúrgico y la adyuvancia con mitotane puede prevenir las recurrencias. El pronóstico varía en función del paciente, el estadio y el diagnóstico histopatológico.
- Presentamos la casuística de pacientes diagnosticados de carcinoma de corteza suprarrenal y revisamos el manejo de esta patología, mediante un estudio retrospectivo en pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma suprarrenal en nuestro centro entre los años 2012-2022. Incluimos estudio hormonal, pruebas de imagen, tratamiento, hallazgos histopatológicos y evolución.
- Incluimos ocho pacientes (**Tabla 1**), cinco mujeres y tres varones, con edad media de 47 años (rango 25-68 años). Tres consultaron por síntomas locorregionales, 4 por síndrome funcional y uno fue diagnosticado incidentalmente. La mayoría presentaban hiperproducción de hormonas sexuales y cortisol y un caso resultó ser no funcionante. La mitad de tumores asentaban sobre la suprarrenal izquierda y la otra mitad sobre la derecha. Dos pacientes presentaron metástasis al diagnóstico y un caso una segunda neoplasia primaria de pulmón concomitante. La localización de las metástasis fueron fundamentalmente hepáticas, pulmonares y óseas.

- De los ocho casos presentados, 6 pacientes fueron sometidos a suprarrenalectomía con intención radical. La cirugía no se realizó en las dos pacientes con enfermedad en estadio IV; en ambos casos se confirmó metástasis de carcinoma suprarrenal por biopsia de metástasis hepática. La paciente con segundo tumor primario pulmonar, se sometió primero a adrenalectomía y después a resección del tumor pulmonar.
- En cuanto al estudio histológico de las piezas quirúrgicas, en todos los casos estaba descrito el Weiss score y el Ki67. Tres eran de bajo grado y otros tres de alto grado.
- Cinco pacientes recibieron tratamiento con mitotane, por ser de alto grado para prevención de recurrencias (3 casos) o por estadio avanzado de la enfermedad (2 casos). Un paciente recibió quimioterápico con EDP (etopósido, doxorubicina y cisplatino) con respuesta parcial.
- En el seguimiento, hasta 2022-2023, cuatro pacientes están en remisión, tres pacientes presentaron recidiva de la enfermedad y 3 pacientes fallecieron (uno tras recidiva y los otros dos -estadio IV- al mes y al año del diagnóstico). El carcinoma suprarrenal primario es una patología muy poco frecuente, su tratamiento es fundamentalmente quirúrgico y la adyuvancia con mitotane puede prevenir las recurrencias. El pronóstico varía en función del paciente, el estadio y el diagnóstico histopatológico.

- Si revisamos la literatura, el carcinoma de corteza adrenal es una enfermedad muy infrecuente, pero la prevalencia de los tumores adrenales está aumentando en la actualidad. Esta patología presenta un pico de incidencia a los 40-50 años, predomina en el sexo femenino y a mayor edad.¹ Su incidencia oscila entre 0.5 y 2 casos nuevos/millón. La mayoría de casos son esporádicos (95%). Los síndromes familiares asociados son los síndromes de Beckwith-Wiedeman, Li-Fraumeni, Lynch, la neoplasia endocrina múltiple tipo 1, poliposis adenomatosa familiar y complejo de Carney. Es aún más infrecuente en la infancia y adolescencia (0.2% cáncer pediátrico), asociándose a mutaciones del gen supresor de tumores TP53. La cifra de incidencia propia en nuestra población de referencia, fue de 8 casos en 10 años, siendo todos esporádicos, a falta de ampliación de estudios del caso con segundo tumor primario.^{2,3}
- El diagnóstico clínico se basa en la evaluación de signos y síntomas de masa local (dolor, edemas por invasión de cava...) así como de hipersecreción hormonal (60% de los casos) como androgenización, disfunción eréctil, ginecomastia, hipercortisolismo o hiperaldosteronismo. Debemos solicitar cribado de hipercortisolismo (corticotropina (ACTH), frenación con dexametasona 1 mg, y si es preciso, ampliar estudio), exceso de hormonas sexuales/andrógenos (folitropina, lutropina, estradiol en varones, testosterona, DHEAS, considerar sólo en casos seleccionados 17 OH progesterona, androstendiona ya que son normales en la mayoría de casos), hiperaldosteronismo primario (potasio, cociente aldosterona/renina); asimismo, aunque la sospecha de carcinoma sea alta, es conveniente descartar feocromocitoma (metanefrinas/catecolaminas urinarias). Un 40% son no funcionantes y un 1% (0,4-4,4%) se descubren de forma incidental al realizar estudio de imagen.³
- Para el diagnóstico diferencial de una masa adrenal procederemos a una primera aproximación mediante TC o RM (la resonancia aporta una mayor aproximación diagnóstica en lesiones malignas mediante el estudio dinámico con contraste y las secuencias de difusión). Ampliaremos el estudio de extensión mediante TC de tórax y abdomen con contraste, para detectar invasión locoregional (cava, adenopatías) y enfermedad a distancia, de cara a una posible resección quirúrgica. El PET-TC ¹⁸F-FDG se realiza en lesiones indeterminadas con sospecha de malignidad o dudas diagnósticas tras la realización de TC/RM.

- Para el estadio, se utiliza el sistema TNM de la ENSAT 2008 (4 estadios); enfermedad localizada (estadios I-III;) y enfermedad metastásica (estadio IV).
- Generalmente no se realiza biopsia de la masa adrenal, ya que es “poco rentable” para el diagnóstico de carcinoma versus adenoma, ya que el score de Weiss se interpreta sobre la lesión completa (la necrosis y la invasión venosa, sinusoidal o capsular pueden no estar en el cilindro concreto, o el índice mitótico ser variables por zonas...). Además, puede desencadenar una crisis hipertensiva en el caso de que se trate de feocromocitoma. Pero excepcionalmente si una lesión presenta aspecto radiológico de malignidad, en el contexto de un paciente oncológico y se quiere hacer diagnóstico diferencial con metástasis se puede realizar biopsia, solicitando catecolaminas previamente.
- El manejo de estos pacientes requiere un enfoque multidisciplinar, por lo tanto, todos los casos con sospecha de carcinoma deben discutirse en un comité para realizar un tratamiento individualizado.^{4,5}
- La cirugía continúa siendo el tratamiento gold estándar. La resección quirúrgica con adrenalectomía abierta en bloque es el único tratamiento curativo en estadios localizados (I-III). Se puede valorar la vía laparoscópica mínimamente invasiva en tumores <6 cm, aunque en nuestro centro, los cirujanos prefieren siempre la vía abierta. La cirugía citorreductora del tumor primario en pacientes con carcinoma metastásico se asocia a un aumento de supervivencia.
- La hidrocortisona perioperatoria debe administrarse siempre que exista secreción autónoma de cortisol.^{4,5}

- El diagnóstico de confirmación histopatológico de carcinoma de corteza suprarrenal incluye el marcador Ki67 (>10% malignidad) y el score de Weiss, escala diagnóstica más usada, basada en criterios histopatológicos como invasión capsular, necrosis tumoral, presencia de invasión venosa o tasa mitótica. Una puntuación >3 sugiere malignidad. En la actualidad, la nueva clasificación de la OMS de 2022 subraya la importancia de la invasión vascular en el diagnóstico y pronóstico de estos tumores. Además de los scores Weiss/Weiss modificado para establecer el potencial maligno, la nueva clasificación de la OMS usa otros algoritmos diagnósticos. Los carcinomas convencionales pueden evaluarse con los esquemas diagnósticos mencionados, mientras que las neoplasias oncocíticas se evalúan con el sistema Lin-Weiss-Bisceglia, el algoritmo de reticulina y el sistema de puntuación de Helsinki (2015). Las neoplasias de la corteza suprarrenal pediátrica se evalúan mediante el sistema de Wieneke y Ki67 > 5%. La nueva clasificación de la OMS de 2022 hace hincapié en la valoración de la proliferación tumoral usando la tasa mitótica y el Ki67. Los carcinomas de bajo grado tienen una tasa mitótica de ≤ 20 mitosis/50 campos de gran aumento, mientras que los carcinomas de alto grado > 20 mitosis/50 campos de gran aumento.⁵
- En cuanto al pronóstico, depende del estadio, de la resección completa, del marcador Ki67 y del estado general del paciente, edad avanzada o presencia de hipersecreción de cortisol.
- Se recomienda terapia adyuvante con mitotane en los casos de alto riesgo de recurrencia (estadio III-IV o Ki-67 > 10%, resección R1 y resección Rx).
- En pacientes con carcinoma metastásico el tratamiento de primera línea es mitotane, sólo o combinado con quimioterapia con etopósido, doxorubicina y cisplatino (EDP).

- Existe una gran variabilidad individual en la efectividad del mitotane, siendo recomendable monitorizar de forma estrecha sus niveles en sangre cada 4-6 semanas (>14 mg/L) y valorar la toxicidad gastrointestinal y neurológica. Se recomienda mantener el tratamiento adyuvante con mitotane durante al menos cinco años en pacientes de alto riesgo. Se debe utilizar terapia anticonceptiva en mujeres en edad fértil durante su uso. La resección y el mitotane pueden generar insuficiencia adrenal, haciendo preciso en muchos casos tratamiento con hidrocortisona, a dosis superiores a las habituales de sustitución en insuficiencia.
- La radioterapia adyuvante se usa en algunos casos determinados tras cirugía, tumores con resección incompleta, estadios avanzados, alto grado y particularmente, en la enfermedad ósea metastásica.⁴
- El seguimiento, se realiza con analítica (DHEAS y marcadores de funcionalidad) y pruebas de imagen cada 3 meses durante 2 años y posteriormente cada 6 meses durante 3 años.
- En la actualidad, para mejorar el tratamiento de los carcinomas suprarrenales avanzados, hay varios ensayos clínicos en marcha con nuevas terapias dirigidas (inhibidores de la tirosina kinasa e inmunoterapia) basados en que el carcinoma de corteza suprarrenal se compone de distintos subtipos celulares y moleculares.
- La supervivencia (SV) a los 5 años desciende del 68% a un 13%. Nuestros pacientes tienen una tasa de supervivencia a los 10 años, relativamente buena y superior a lo descrito en la literatura con una SV del 62,5%, con tres pacientes fallecidos en relación a estadios avanzados y progresión de la enfermedad.

| AÑO | PACIENTE | SEXO | EDAD | CLÍNICA | EXPLORACION DORCIDA | RECEPTOR | TC RM /PET | CIBIOLA | ANATOMÍA PATOLÓGICA | HIPOTIANS | DOCUMENTO |
|------|----------|-------|------|--|---|--|--|---|--|----------------|--|
| 2012 | 1 | Varón | 35 | Insuficiencia | Circos mastia | Estrogénico, GHb y cortisol | CD 3 cm No MTX | Adenocarcinoma derecha 01/13 BB | Bajo grado, WHO 4, Ed7 5% | No | Emisión |
| 2010 | 2 | Mujer | 40 | Diabetes con mal control | Fenotipo Cushingoide | Cortisol | CD 1,7 cm | Adenocarcinoma izquierda 00/13 BB | Bajo grado, WHO 4 Ed7 5% | No | Emisión |
| 2010 | 3 | Varón | 35 | Dolor abdominal súbito y temblores paroxísmicos. Debut con inquietud [neurótica y arterial de miembros inferiores] | Circos mastia e hipoparatiroidismo [distrofia del metabolismo] | GHb | CD 3 cm | Adenocarcinoma izquierda y remoción broncal 01/13 BB | WHO 3, Ed7 2-9% Ed8 1/10 | Si Julio 12 | Emisión Entre 12 [insuficiencia] |
| 2017 | 4 | Varón | 35 | Molestias abdominales | Circos mastia | Estrogénico y GHb | CD 3 cm, afectación de vena cava | Adenocarcinoma derecha 07/17 BB | WHO 3, Ed7 13% | Si | Emisión con implantes peritoneales y metástasis pulmonares (QT) metást. IV Emisión 2020 |
| 2018 | 5 | Mujer | 35 | Hirsutismo y acné | Hirsutismo | GHb y cortisol | CD 31 cm No MTX | Adenocarcinoma derecha 07/18 BB | Bajo grado, WHO 2 ^o Ed7 5% | No | Emisión |
| 2018 | 6 | Mujer | 60 | Hirsutismo, hipertensión e hiperglucemia | Diabetes androgénica, Hirsutismo grave facial, edemas miembros inferiores | GHb y cortisol | CD 31 cm con metástasis pulmonares, hepáticas, óseas | No | Respon. hepática compatible con metástasis de origen suprarrenal | Si | Emisión con ingreso hospitalario 12/2018 (3 meses desde el diagnóstico) |
| 2012 | 7 | Mujer | 25 | Hirsutismo, síndrome androgénico de hiperandrogenismo y dolor abdominal | Hirsutismo facial, acné, edemas miembros inferiores, acné | GHb y cortisol | CD 11 cm con metástasis hepáticas | No | Respon. hepática compatible con metástasis de origen suprarrenal | Si | metást. IV QT ERP + insuficiencia con respuesta parcial. Metástasis hepáticas y masa suprarrenal con insuficiencia de tam a nivel pero con progresión posterior y lesión lumbar de aspecto lisis de nueva aparición Emisión 07/2013 |
| 2012 | 8 | Mujer | 60 | Dolor ocular | Asociada | No | CD 13 cm + nódulo pulmonar maligno | Insuficiencia e insuficiencia 11/22 BB Leucocitosis superior derecha 01/23 | Bajo grado, WHO 3, Ed7 18% Adenocarcinoma pulmonar | Si | Emisión |

Nota al pie: *Fue intervenida por alta sospecha de carcinoma y aunque el patólogo visualizó AP sugerente de carcinoma, terminó describiéndola como ~~Wala 2~~.

Tabla 1. Características clínicas, estudio hormonal, pruebas de imagen, tratamiento, hallazgos histopatológicos y evolución de 8 pacientes adultos con carcinoma suprarrenal.

CONCLUSIONES

- Para el diagnóstico diferencial de una masa adrenal procederemos a una primera aproximación mediante TC o RM (la resonancia aporta una mayor aproximación diagnóstica en lesiones malignas mediante el estudio dinámico con contraste y las secuencias de difusión).
- Ampliaremos el estudio de extensión mediante TC de tórax y abdomen con contraste, para detectar invasión locoregional (cava, adenopatías) y enfermedad a distancia, de cara a una posible resección quirúrgica.
- El PET-TC ^{18}F -FDG se realiza en lesiones indeterminadas con sospecha de malignidad o dudas diagnósticas tras la realización de TC/RM.

BIBLIOGRAFIA

- 1. Jing Y, Hu J, Luo R, Mao Y, Luo Z, Zhang M et al. Prevalence and Characteristics of Adrenal Tumors in an Unselected Screening Population : A Cross-Sectional Study. *Ann Intern Med.* 2022;175(10):1383-1391. doi: 10.7326/M22-1619. Epub 2022. PMID: 36095315.
- 2. Virgone C, Roganovic J, Vorwerk P, Redlich A, Schneider DT, Janic D et al. Adrenocortical tumours in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68 Suppl 4:e29025. doi: 10.1002/pbc.29025. PMID: 34174161.
- 3. Zdrojewska M, Mech-Siebieszuk E, Świątkowska-Stodulska R, Regent B, Kunc M, Zdrojewski Ł et al. Adrenal Tumors in Young Adults: Case Reports and Literature Review. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(6):746. doi: 10.3390/medicina58060746. PMID: 35744009; PMCID: PMC9230179.
- 4. Fasnacht M, Assie G, Baudin E, Eisenhofer G, de la Fouchardiere C, Haak HR, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Nov;31(11):1476-1490. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2099. Epub 2020. Erratum in: *Ann Oncol.* 2023;34(7):631. PMID: 32861807.
- 5. Mete O, Erickson LA, Juhlin CC, de Krijger RR, Sasano H, Volante M et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Adrenal Cortical Tumors. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):155-196. doi: 10.1007/s12022-022-09710-8. Epub 2022. PMID: 35288842; PMCID: PMC8920443.

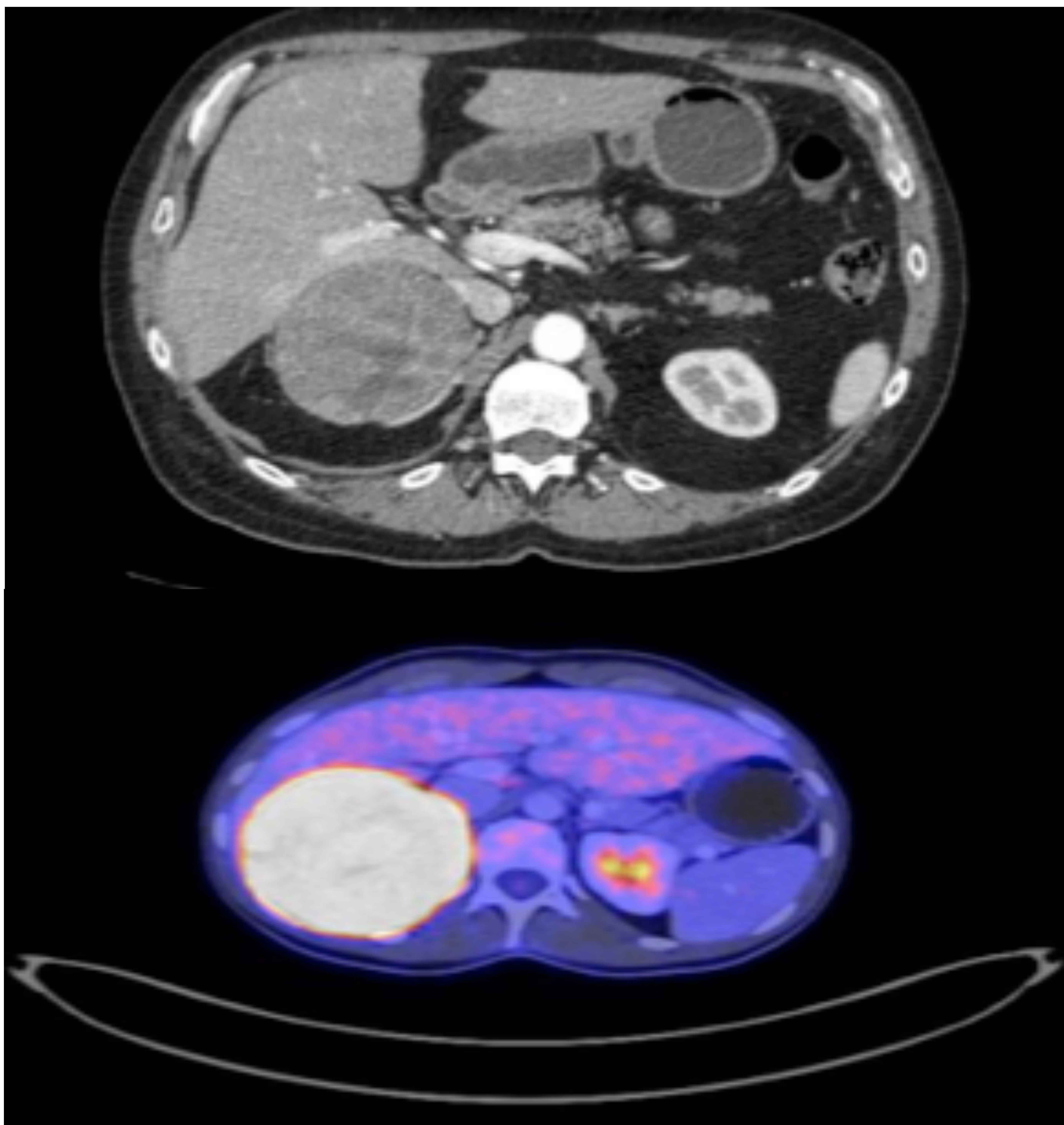


FIGURA 1. Masa suprarrenal derecha de densidad heterogenea con intensa captación en PET-TC, compatible con lesión maligna.

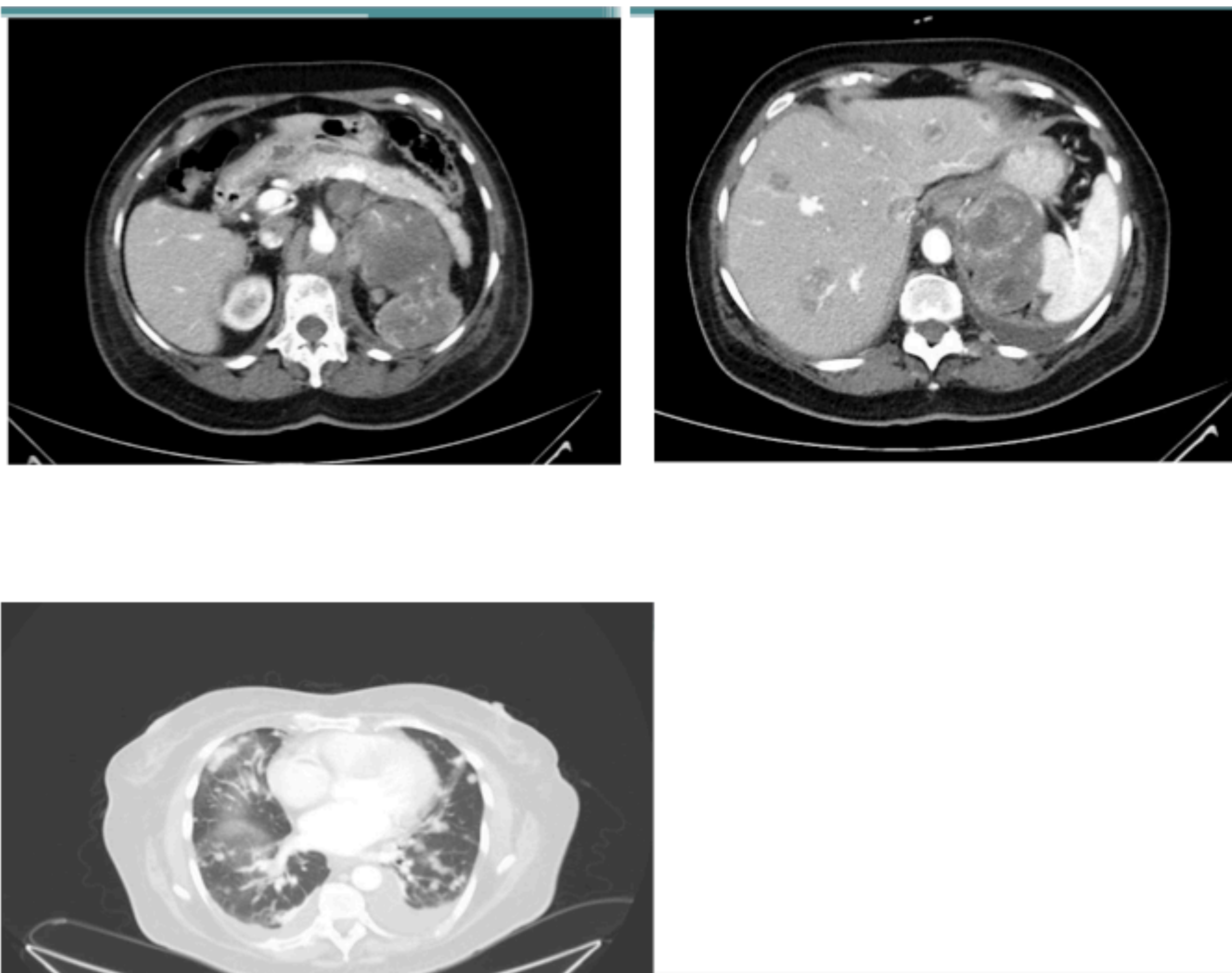


FIGURA 2. Masa suprarrenal izquierda de densidad heterogenea con presencia de metástasis hepáticas y pulmonares, Compatibles con lesión maligna metastásica.



FIGURA 3. Masa suprarrenal izquierda de densidad heterogenea sugestiva de lesión aurrarrenal maligna.