



### **Carcinoma Adrenocortical**

Es una neoplasia maligna, poco frecuente y generalmente agresiva, que requiere enfoque interdisciplinario para el óptimo manejo. Tiene una incidencia de 1 a 2 casos por millón por año. Se presenta a cualquier edad, con picos antes de los 5 años y entre la cuarta y quinta década de la vida; en los adultos es más agresivo que en los niños.

Se ha observado incidencia inusualmente mayor de carcinoma adrenocortical (CAC) en niños en el sur de Brasil, posiblemente relacionada con una mutación específica de la línea germinal en el gen que codifica el p53, muy común en esta población.

Es más frecuente en mujeres. Si bien es en general esporádico, puede formar parte de afecciones hereditarias con predisposición al cáncer, como el síndrome de Li-Fraumeni (mutación TP53) y el síndrome de Beckwith Wiedemann (sobreexpresión de IGFII). La supervivencia global es pobre (menor a 15% en 5 años).

### **Presentación Clínica**

El 60% de los adultos se presentan con evidencia clínica de hipersecreción hormonal (tumores funcionantes). Los signos y síntomas más frecuentes son los del síndrome de Cushing (45%). Con menor frecuencia se presentan con hiperandrogenismo asociado o no asociado con síndrome de Cushing (25%), virilización sola (10%) o hiperaldosteronismo (10%). Los casos de síndrome de Cushing usualmente se relacionan con rápida evolución en pocos meses.

Los pacientes con tumores no funcionantes se pueden presentar con dolor abdominal o dorsal, causado por efecto local de la masa de rápido crecimiento, o como incidentaloma adrenal.

### **Evaluación Diagnóstica: Identificar el CAC**

#### **Estudios por Imágenes**

- **Tomografía computada (TAC):** usualmente permite distinguir entre adenoma adrenal y CAC. El tamaño medio de CAC es de  $11.6 \pm 4.7$  cm, con altos valores de unidades Hounsfield (mayores a 10), atenuación postcontraste menor a 50% y con ciertas características (heterogéneo, con bordes irregulares, calcificaciones, presencia de invasión local y adenopatías). Puede presentar evidencia de necrosis o hemorragia intratumoral.
- **Resonancia magnética (RMN):** mejor para identificar invasión local y de vena cava inferior. Es hiperintenso en relación al hígado en imágenes ponderadas en T2.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<b><u>Revisó</u></b>	<b><u>Aprobó</u></b>
<b><u>Nombre</u></b>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<b><u>Firma</u></b>		
<b><u>Fecha</u></b>	08/11	23/11

- **Tomografía por emisión de positrones (PET-FDG):** útil para identificar imágenes que son de dudoso diagnóstico por TAC. El umbral (punto de corte) SUV (*standard uptake value cutoff*) de 3.1 tiene índices de sensibilidad y especificidad para diferenciar adenomas de malignidad de 99% y 92% respectivamente (no distingue entre CAC, feocromocitoma y metástasis).
- Ante la sospecha de CAC se realiza TAC de tórax y abdomen, así como centellograma óseo. La RMN de cerebro se efectúa en caso de presentar síntomas. Los sitios más comunes de metástasis son hígado, pulmón, ganglios linfáticos y hueso.

### Evaluación Hormonal

Aún en pacientes asintomáticos se recomienda realizar las pruebas diagnósticas (tabla 1). La evaluación del cortisol libre urinario (CLU) permite el diagnóstico del 100% de los casos de hipercortisolismo y permite el seguimiento posterior. Cuando el exceso de cortisol es acentuado, es necesario controlarlo previo a la cirugía para evitar complicaciones (infecciones, tromboembolismo, mala cicatrización).

Tabla 1. Evaluación hormonal en pacientes con sospecha de CAC. Recomendaciones ENSAT 2005.	
Exceso de glucocorticoides (mínimo 3 de 4 tests)	Test de Nugent (dexametasona 1 mg 23 h)
	CLU (orina de 24 h)
	Cortisol sérico basal
	ACTH plasmática basal
Esteroides sexuales y precursores	DHEAS
	17 OH progesterona
	Androstenediona
	Testosterona
Exceso de mineralocorticoides	Potasio sérico
	Aldosterona/Actividad de renina plasmática (sólo en pacientes con hipertensión y/o hipopotasemia)
Exclusión de feocromocitoma (1 de 2 tests)	Excreción de catecolaminas urinarias
	Metanefrinas plasmáticas

### Diagnóstico Histopatológico

Para diferenciar entre adenoma y CAC se han utilizado diferentes puntajes diagnósticos. El más utilizado es el llamado *Weiss score* (tabla 2) que consiste en la evaluación de la estructura tumoral, la citología y la evidencia de invasión. La presencia de 3 ó más criterios positivos correlaciona con comportamiento maligno.

Otros criterios inmunohistoquímicos incluyen el índice de proliferación Ki67 con límites de corte entre lesiones malignas y benignas que varían entre 1.5% a 10% en la bibliografía. Este índice se asocia con menor supervivencia. En pacientes con CAC se describe sobreexpresión de p53, IGF II y ciclina E, pero estos marcadores no tienen suficiente valor diagnóstico.

Constituye un mejor factor predictivo pronóstico la definición del estado de resección quirúrgica:

- R0: resección completa
- R1: tumor residual microscópico
- R2: tumor residual macroscópico.

Es importante a su vez conocer si la cápsula fue seccionada, ya que esto se asocia con recurrencia temprana y mayor necesidad de reoperar.

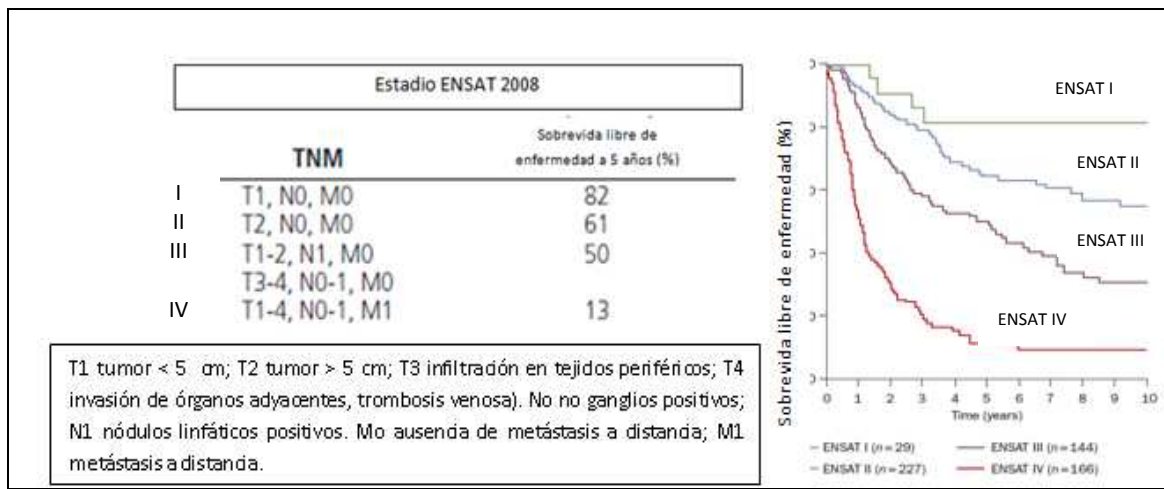
***Tabla 2. Hallazgos histológicos (score de Weiss para CAC)***

1. Grado nuclear alto (grado III y IV según los criterios de Fühman)
2. Índice de mitosis superior a 5/50 campos de gran aumento
3. Mitosis atípicas
4. Células tumorales con citoplasma eosinófilo (más del 75% de las células)
5. Patrón de crecimiento difuso
6. Necrosis
7. Invasión venosa
8. Invasión de sinusoides
9. Invasión de la cápsula

### **Estadificación**

Se recomienda el sistema TNM propuesto por la ENSAT (*European Networks for the Study of Adrenal Tumors*), que representa una modificación del sistema clásico utilizado, el cual no discriminaba los estadios I y II.

Se define a los estadios I y II estrictamente localizados, de tamaño menor o mayor a 5 cm, respectivamente. El estadio III se caracteriza por invasión de tejidos periféricos, nódulos linfáticos regionales o trombos en la vena renal o en la cava inferior. El estadio IV se define por la presencia de metástasis a distancia.



## Tratamiento

### Cirugía

Es el único tratamiento potencialmente curativo para el CAC. Se estima una supervivencia de 3 a 9 meses en aquellos pacientes que no son tratados. Debe ser realizada por un cirujano con experiencia, evitando la resección incompleta y la siembra de células tumorales. Los pacientes con síndrome de Cushing deben recibir reemplazo de glucocorticoides luego de la cirugía, para evitar la insuficiencia adrenal secundaria a la supresión del eje adrenal.

En la mayoría de los pacientes en estadios I-III es posible la resección completa. A pesar de esto, presentan una alta tasa de recurrencia local y metástasis. Se recomienda la cirugía por laparotomía en grandes tumores, con criterios de malignidad en las imágenes, o cuando hay evidencia de invasión. Sin embargo, en algunos estudios se ha observado que la adrenalectomía laparoscópica tiene resultados similares a la laparotomía en tumores menores a 10 cm. Esto aún es motivo de debate y continúa siendo recomendada la laparotomía.

### Terapias Adyuvantes

### Mitotano

- La alta tasa de recurrencia del CAC (40% a 50%) sugiere la necesidad de tratamientos adyuvantes. El mitotano es una droga adrenolítica que tiene eficacia en pacientes con CAC. Debido a la falta de datos prospectivos, los beneficios de este tratamiento son controvertidos. Algunos estudios retrospectivos sugieren que el mitotano puede retrasar o prevenir las recurrencias, pero otros estudios no llegan a los mismos resultados.
- La mejor evidencia surge del análisis de un estudio retrospectivo realizado en centros de Italia y Alemania. Se evaluaron 177 pacientes con CAC en estadios III y IV luego de la resección completa. Cuarenta y siete recibieron terapia adyuvante con mitotano durante una media de 29 meses. El grupo de tratamiento con mitotano tuvo mayor supervivencia libre de recurrencia (media de 42 meses contra 10 y 25 meses en los 2 grupos control). Se registraron menos muertes por CAC en el grupo de mitotano (25% contra 55% y 41%). La supervivencia global fue de 110 meses en el grupo de mitotano, comparada con 52 meses y 67 meses en los grupos control. Actualmente se está realizando un estudio prospectivo (ADIUVO), con seguimiento a 6 años; los resultados se esperan para 2014.
- Se recomienda administración a todos los pacientes luego de la cirugía. Se inicia la terapia con 0.5 g, 2 veces al día, con las comidas. Se aumenta hasta 2 g/día dentro de las 2 semanas. Los niveles deseados de concentración sérica de mitotano son de 14 a 20 µg/ml. Estos valores se correlacionan con la eficacia antitumoral. Se alcanzan en varias semanas (por la prolongada vida media plasmática y la acumulación en tejido adiposo). Se debería monitorear la mitotanemia cada 2 a 3 semanas al inicio de la terapia para ajustar la dosis según la tolerabilidad y el valor de concentración sérica; luego, los controles se hacen cada 4 a 6 semanas. Si no se alcanza una concentración de mitotano > 7 mg/l se deberá considerar inicio de quimioterapia.
- En los pacientes con tumores de alto riesgo, se incrementa en forma rápida la dosis hasta alcanzar 6 g/día (pacientes en estadio III, o estadio I o II con Ki67 > 10%), con monitoreo de los niveles sanguíneos cada 2 a 3 semanas.
- La duración de terapia adyuvante deberá ser de al menos 2 años para pacientes en estadios I y II; y es razonable tratar durante más de 5 años a enfermos de mayor riesgo.
- Se deberá iniciar terapia corticoidea cuando se alcanza 2 g/día. En pacientes con CAC residual e incremento de niveles de cortisol, el reemplazo corticoideo no se inicia hasta que no se logre control con mitotano o inhibidores de enzimas esteroides (ketoconazol).
- *Efectos adversos:* se evalúan en cada visita. Si se presentan síntomas gastrointestinales, se usan antieméticos y/o loperamida. Ante efectos adversos neurológicos (ataxia, confusión, alteraciones del habla o visuales), se interrumpe la

terapia o se disminuye la dosis. Los efectos adversos generalmente ocurren con dosis superiores a 20 µg/dl, pero pueden aparecer a dosis menores.

- *ACTH*: evaluar ante sospecha de insuficiencia o exceso de glucocorticoides. El objetivo es un nivel normal o apenas elevado. Dado que el mitotano aumenta las concentraciones de las proteínas de transporte y el metabolismo del cortisol, pueden ser necesarias dosis más altas para lograr el adecuado reemplazo.
- *Hepatograma*: se realiza cada 4 semanas los primeros 6 meses, luego cada 8 meses. Cuando aumentan las enzimas hepáticas x 3, se discontinúa la terapia para evitar el riesgo de falla hepática.
- *Perfil tiroideo*: se evalúa cada 3 a 4 meses por las frecuentes alteraciones de la función tiroidea.
- *Testosterona*: cada 3 a 4 meses. Es frecuente el hipogonadismo primario. Se inicia tratamiento cuando el paciente refiere síntomas.
- *Renina*: se mide cada 6 meses; si se eleva, se agrega fludrocortisona. La zona glomerulosa es más resistente al efecto adrenolítico, por lo que puede no ser necesario el reemplazo mineralocorticoideo.
- *Perfil lipídico y hemograma*: cada 3 a 4 meses.

#### **Tratamiento del Hiperkortisolismo**

- Ketoconazol: se inicia con 200 mg, 3 veces por día. La dosis máxima es de 1200 mg. Los controles se efectúan con CLU o niveles séricos de andrógenos.

#### **Radioterapia Adyuvante**

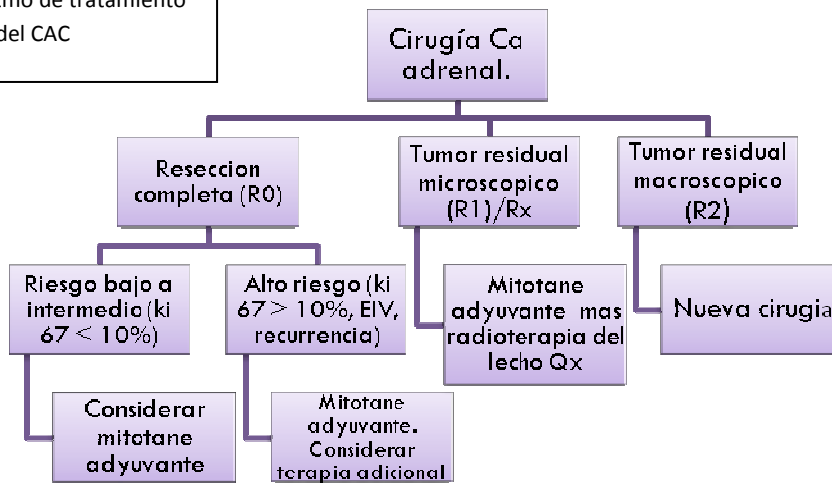
- Se trata de una neoplasia considerada durante mucho tiempo radiorresistente, pero se ha demostrado en varios estudios buena respuesta a la radioterapia, con disminución del riesgo de recidiva local. Por lo tanto, las guías lo recomiendan como tratamiento adyuvante.
- Se propone en pacientes con resección incompleta microscópica (R1) o resección incierta (Rx), en sujetos con estadio III, en tumores mayores a 8 cm, con invasión de vasos sanguíneos y Ki67 > 10%.
- Existe mucha controversia en cuanto al tratamiento combinado con radioterapia y mitotano. Algunos estudios no demuestran diferencias significativas en los resultados luego de tratamiento sólo con mitotano o bien mitotano combinado con radioterapia (Salboch et al: 25% contra 20%, respectivamente). Otros ensayos observan mayor efecto inhibitorio sobre las células tumorales.
- La dosis de mitotano en estos casos no deben superar los 3 g/día para prevenir la hepatotoxicidad (hepatograma cada 2/3 semanas).



### Quimioterapia

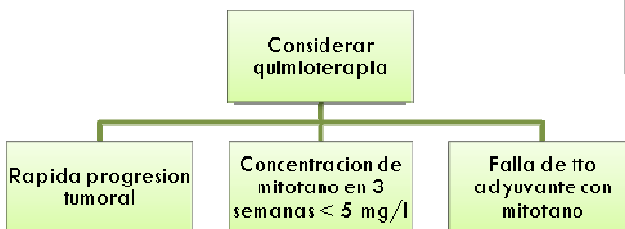
- Las drogas usadas en forma individual o combinada en estadios avanzados del CAC son cisplatino, etopósido, doxorubicina, vincristina, fluorouracilo y estreptomina.
- Los resultados en la bibliografía son variables y las experiencias son limitadas: Bukowski *et al* evaluaron una eficacia de 30% para la asociación de mitotano y cisplatino. Bonacci *et al* describieron una eficacia de 33% usando cisplatino, etopósido y mitotano. Burges *et al* verificaron una eficacia de 46% al combinar cisplatino y etopósido sin mitotano. Williamson *et al*, con el mismo régimen en pacientes con tumor irreseccable o con metástasis, tuvieron una respuesta de 11%.
- Uno de los trabajos más importantes fue el realizado por Berruti *et al*. En ese estudio prospectivo multicéntrico en el que evaluó la combinación de etopósido y mitotano en 72 pacientes con tumores en estadios avanzados sin posibilidad de cirugía, se observó respuesta de 48.6% (5 enfermos con respuesta completa, 30 sujetos con respuesta parcial).
- Khan *et al* evaluaron en 22 pacientes la efectividad de combinar estreptomina con mitotano. La respuesta fue de 36.4% (1 enfermos con respuesta completa, 7 pacientes con respuesta parcial).
- En vista de estos resultados mencionados, desde 2003, se recomienda el uso de estos protocolos como primera línea (*International Consensus Conference on Adrenal Cancer of Ann Arbor*).
- Por otra parte, el estudio *First International Randomized Trial in Locally Advanced and Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment* (FIRMACT) se inició en 2004 con intención de comparar los 2 esquemas propuestos por Berruti y Khans, para establecer el *gold standard* en la terapia del CAC avanzado (estadios III y IV) en 304 pacientes con mal pronóstico. Los resultados fueron recientemente publicados y demuestran que los pacientes que realizaron tratamiento con etopósido y mitotano combinado tienen respuesta significativamente mayor que aquellos tratados con estreptomina y mitotano, sin diferencias significativas en la supervivencia global. Se confirmó así el mal pronóstico de los pacientes con CAC.
- En los últimos años, el conocimiento de las bases genéticas y moleculares del tumor adrenal, ha permitido identificar nuevos potenciales agentes terapéuticos. Basados en la sobreexpresión tumoral de IGF2 está en investigación un anticuerpo monoclonal (IMC-A12) antagonista de receptores IGF1. Otros agentes, como los inhibidores de tirosina quinasa, mostraron resultados desalentadores en los primeros informes, lo que podría deberse a que el mitotano reduce las concentraciones plasmáticas de sunitinib. Se esperan importantes avances para el tratamiento del CAC avanzado en la próxima década.

Fig. 3 Algoritmo de tratamiento del CAC



Se considera bajo riesgo: tumor < 8 cm, sin evidencia de invasión microscópica de vasos sanguíneos ni capsula tumoral

Seguimiento imágenes (TAC tórax y abdomen, PET) y marcadores tumorales: cada 3 meses el primer año, cada 6 meses los 5 años posteriores, anual si no hay evidencia de recurrencia tumoral.



### **Conclusiones**

A pesar de todos los progresos en el conocimiento de la patogénesis, diagnóstico y tratamiento del CAC, el pronóstico global de los pacientes sigue siendo malo. Varios estudios clínicos continúan en seguimiento con resultados prometedores para aportar datos para nuevas terapéuticas. Son necesarios aún más estudios prospectivos.



### **Bibliografía**

1. Fassnacht M, Libe R, Kroiss M, Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a cliniclas update. Nat Rev. Endocrinol.7:323-335. 2011.
2. Lacroix A. arpoach to the patient with Adrenocortical Carcinoma. J Clin Endocrilol Metab. 95(11):4812-4822. 2010.
3. Stigliano A, Cerquetti L, Sampaoli C, Bucci B, Toscano V . Current and emerging therapeutic options in adrenocortical cancer treatment. [J Oncol](#). Epub 2012.
4. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. N Engl J Med; 356(23):2372-80. 2007.
5. Berruti A, Terzolo M, Pia A, Angeli A, Dogliotti L. Mitotane associated with etoposide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma. Cancer; 83:2194-200. 1998.
6. Khan TS, Imam H, Juhlin C, et al. Streptozocin and o,p'DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: longterm survival in its adjuvant use. Ann Oncol; 11:1281-1287. 2000.
7. Fassnacht M, Terzolo, et. al. Combination Chemotherapy in Advanced Adrenocortical Carcinoma. N Engl J Med 366:2189-97. 2012.
8. Fassnacht M et. al. Adrenocortical Carcinoma. N Engl j Med 366;23. 2012.
9. Antonio Stigliano, Lidia Cerquetti, Camilla Sampaoli, Barbara Bucci, Vincenzo Toscano.Current and Emerging Therapeutic Options in Adrenocortical Cancer Treatment. Journal of Oncology. 2012,