

## Revisiones

### THERAPEUTIC MANAGEMENT OF ADRENOCORTICAL CARCINOMA

The incidence of adrenocortical carcinoma (ACC) is low, approximately 1 or 2 cases/million persons per year. Prognosis is extremely poor and survival is short. Diagnosis should be based on clinical, biochemical, and morphological data. Clinical findings may be fairly innocuous, although hormone overproduction is sometimes found. Computed tomography and magnetic resonance imaging have similar diagnostic yields while positron emission tomography is useful for detecting metastases. ACC are large tumors and pathological study presents diagnostic difficulties. The TNM system is used for staging. Because of the low frequency of these tumors, large, prospective studies are lacking, and published reports consist of isolated cases or small series.

The only curative treatment is surgery. The laparoscopic approach is avoided to preserve the integrity of the tumor and prevent rupture of the capsule. Resection should be as complete as possible, including adjacent organs, if affected, nodes, and metastases. Reoperation is indicated in recurrences.

Surgery is not indicated if tumoral resection cannot remove > 90% of the tumor or if metastases cannot be eliminated. If there is residual tumor, radiotherapy can be used on the tumoral bed. Moreover, medical treatment is used as coadjuvant to surgery and radiotherapy with the aim of controlling tumoral growth and any hormonal overproduction. The most frequently used medical treatment is mitotane therapy, whose mechanism of action works through its adrenolytic effect and reduction of cortisol synthesis due to 11-beta-hydroxylase blockade. However, this drug has multiple secondary effects and its clinical effectiveness is controversial. Chemotherapy can also be associated and the best results have been obtained with the "Italian protocol", which combines mitotane, etoposide, doxorubicin, and cisplatin. Other drugs can be used to inhibit steroidogenesis, such as ketoconazole, metopirone, etomidate, and aminoglutethimide.

Despite these distinct therapeutic possibilities, the prognosis of patients with this tumor remains extremely poor. Consequently, new drugs aimed at influencing distinct aspects of the biochemistry of ACC are being investigated. However, these drugs currently represent a theoretical possibility, without clinical application.

**Key words:** Adrenocortical carcinoma. Surgery in adrenocortical carcinoma. Mitotane. Steroidogenesis inhibitors.

## Tratamiento terapéutico del carcinoma de la corteza suprarrenal

RAMÓN ALBERO, ALEJANDRO SANZ, PABLO TRINCADO Y MARTA MONREAL

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.*

El carcinoma de la corteza suprarrenal (CCS) presenta una incidencia baja, del orden de 1-2 casos por millón y año, con un pronóstico muy malo y una supervivencia corta. El diagnóstico debe realizarse por los datos clínicos, bioquímicos y morfológicos. El cuadro clínico puede ser bastante anodino, aunque en ocasiones hay hiperproducción hormonal. La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son similares en sus rendimientos diagnósticos y la tomografía por emisión de positrones (PET) sirve fundamentalmente para la localización de metástasis. Son tumores de gran tamaño y el estudio anatomopatológico presenta dificultades diagnósticas. Se emplea para su estadificación el sistema TNM. Debido a su baja frecuencia, no existen estudios prospectivos amplios y las publicaciones son de casos aislados o series pequeñas. El único tratamiento curativo del proceso es la cirugía, y se evita la vía laparoscópica para no trocear el tumor ni perforar la cápsula. La exéresis debe ser lo más completa posible e incluir órganos adyacentes, si están afectados, ganglios y metástasis, y en caso de recidiva está indicada la reoperación. Si la resección tumoral no puede eliminar más del 90% del tumor o es imposible eliminar las metástasis, no está indicada la cirugía. Si hay tumor residual, se puede emplear la radioterapia sobre el lecho tumoral. Además, como coadyuvante de la cirugía y la radioterapia, se aplica tratamiento médico con los objetivos de control del crecimiento tumoral y de cualquier hiperproducción hormonal. El más empleado es el mitotano, cuyo mecanismo de acción es su efecto adrenolítico y la disminución de la síntesis de cortisol por bloqueo de la 11-beta-hidroxilasa, pero tiene muchos efectos secundarios y su eficacia clínica es controvertida. Además, se puede asociar a quimioterapia; el "protocolo italiano", que combina mitotano, etopósido, doxorubicina y cisplatino, es el que mejores resultados ha obtenido. Existen otros fármacos que se puede emplear para la inhibición de la esteroidogénesis, como ketoconazol, metopirona, etomidato y aminoglutetimida. A pesar de todas estas diferentes posibilidades terapéuticas, el pronóstico sigue siendo malo, por lo que se está investigando con nuevos fármacos dirigidos a interferir en diferentes puntos de la bioquímica del tumor, pero por el momento son posibilidades teóricas, sin aplicación clínica.

**Palabras clave:** Carcinoma de la corteza suprarrenal. Cirugía en el carcinoma de la corteza suprarrenal. Mitotano. Inhibidores de la esteroidogénesis.

Correspondencia: Dr. R. Albero.  
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Miguel Servet.  
Paseo de Isabel la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza. España.  
Correo electrónico: ralbero@salud.aragon.es

Recibido el 11-2-2006 y aceptado para su publicación el 20-2-2006.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma de la corteza suprarrenal (CCS) es una neoplasia con un comportamiento muy agresivo en el que las diversas opciones terapéuticas tienen bastantes limitaciones o complicaciones, por lo que el pronóstico es malo y la supervivencia, corta. Presenta una baja incidencia, del orden de 1-2 casos por millón y año<sup>1</sup>, lo que significa el 0,02% de todos los carcinomas<sup>2</sup>, aunque en el sur de Brasil la incidencia en niños es 10 veces superior a la del resto del mundo<sup>3,4</sup>. La baja tasa de presentación condiciona que la experiencia terapéutica sea muy escasa en cualquier grupo de trabajo y que no existan estudios prospectivos amplios, por lo que los datos publicados son de casos aislados o pequeñas series, de manera que solamente disponemos de estudios abiertos, no controlados y con diferencias metodológicas, lo cual dificulta un abordaje perfectamente definido con pautas consensuadas y que se hayan demostrado eficaces. En un intento de aportar luz en este sentido, se han elaborado recientemente unas recomendaciones generadas en una conferencia de consenso internacional<sup>5</sup> basada en la literatura disponible, de estudios no aleatorizados y observacionales, y en la opinión de los expertos participantes, con un grado de evidencia de nivel 2-4+.

Debido a las peculiaridades apuntadas, el manejo terapéutico del CCS hay que entenderlo globalmente, valorando toda la historia natural del proceso, ya que sus características clínicas, morfológicas, funcionales, de estadificación y anatomopatológicas sirven de guía terapéutica y de factores pronósticos; incluso la actual investigación de factores genéticos causantes del CCS están sirviendo para diseñar nuevos fármacos.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

El CCS puede ser esporádico y presentarse aislado o formando parte de ciertos cuadros sindrómicos. Los síndromes en los que puede aparecer el CCS son el de Li-Fraumeni, el de Beckwith-Wiedemann, el de Gardner y el MENF-1. En relación con la edad de presentación, tiene una distribución bimodal, con un pico en la infancia y otro, más importante hacia los 45 años<sup>6,7</sup>. Es algo más frecuente en mujeres (59%) que en varones (41%)<sup>8</sup>.

Desde el punto de vista de las manifestaciones clínicas, algunos CCS son asintomáticos, y se llega al diagnóstico de manera indirecta por casualidad, en el estudio del incidentaloma suprarrenal<sup>9,10</sup>. En otras ocasiones<sup>11</sup> la clínica consiste en dolor abdominal (48%), masa abdominal palpable (7%), pérdida de peso (16%), dolor en la espalda (3%) o manifestaciones endocrinas (47%). En otras series los casos funcionantes son el 33-79%<sup>6,12-15</sup>. También se ha descrito, en algunos casos, pérdida de peso, ligera fiebre o sensación de debilidad<sup>9</sup>, pero llaman la atención estos escasos síntomas inespecíficos, aun en casos de tumores muy

grandes, lo cual puede contribuir a su diagnóstico tardío<sup>13</sup>. De entre los casos funcionantes, el 67% corresponde al síndrome de Cushing, el 15% tiene una producción hormonal mixta, el 11% produce hormonas sexuales y solamente el 7% produce un cuadro de hiperaldosteronismo<sup>11</sup>. Se ha descrito un caso de CCS con producción de aldosterona que, al recidivar tras cirugía y quimioterapia, cursó con síndrome de Cushing<sup>16</sup>. En una gran serie francesa de 253 casos<sup>15</sup> presentaba pérdida de peso (26,9%), fiebre (11,1%), masa palpable (19%), embarazo (3,2%), síndrome de Cushing (30,4%), virilización (24,9%), feminización (1,6%) e hipertensión (7,9%). En otra serie más pequeña, con 17 casos<sup>17</sup>, el 12% son incidentalomas, el 41% cursa con producción hormonal, el 47% con clínica de dolor en flanco, pérdida de peso o síntomas de compresión, náuseas, vómitos, sensación de tirantez o plenitud o incluso ictericia. A veces, la primera manifestación clínica es secundaria a las metástasis<sup>18</sup>, que suelen afectar fundamentalmente al hígado y el pulmón<sup>6</sup>. Se ha publicado un caso de CCS con unas características morfológicas estables desde 8 años antes de la presentación clínica como síndrome de Cushing<sup>19</sup>.

En niños, los CCS suelen ser funcionantes con mayor frecuencia (83-90%) que en los adultos<sup>20,21</sup>, y lo más usual es la hiperproducción de esteroides sexuales, con cuadros de virilización o pseudopubertad precoz<sup>4,7,22</sup>.

*Datos del consenso.* En niños, la mayoría de los CCS son funcionantes y con la máxima frecuencia producen virilización y se pueden asociar a diferentes síndromes.

## Diagnóstico

Ante la presencia de una masa suprarrenal, se plantea el dilema de si se trata de un proceso benigno o puede corresponder a un CCS. Obviamente, el diagnóstico debe ser general, pero para afrontarlo se deben analizar 3 aspectos: la clínica, el estudio hormonal y la morfología<sup>10</sup>, con la posterior confirmación anatomopatológica.

Desde el punto de vista clínico, si hay un cuadro típico de neoplasia (astenia, anorexia, pérdida de peso, etc.), es probable que el resto de las maniobras diagnósticas (estudio hormonal y morfológico) confirme que se trata de un CCS. Si la clínica parece apuntar a la presencia de un CCS o si la masa es funcionante, se debe realizar su exéresis quirúrgica<sup>23</sup>, previo estudio morfológico y posterior valoración anatomopatológica.

Es obligatorio realizar estudios hormonales y morfológicos tanto en casos de masas asintomáticas como clínicamente funcionantes<sup>10,13,24</sup>. Se debe determinar las concentraciones de glucocorticoides, mineralocorticoides, andrógenos, estrógenos y catecolaminas. Además de la hiperproducción hormonal característica de los diversos cuadros posibles de los tumores de la

corteza suprarrenal (síndrome de Cushing, hiperaldosteronismo, hiperandrogenismo o hiperestrogenismo), en el CCS suele estar elevada la S-DHEA, mientras que en los adenomas está disminuida<sup>25</sup>. Otro indicador de CCS es la elevación de 17-betaestradiol en varones<sup>26</sup>.

En el estudio morfológico se ha empleado la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM), la gammagrafía, la tomografía por emisión de positrones (PET) y la citología por punción-aspiración con aguja fina (PAAF). En la TC, el CCS se ve como una lesión heterogénea, con márgenes irregulares y refuerzo irregular de los componentes sólidos tras contraste intravenoso<sup>13</sup>, y es sospechoso de malignidad un valor > 10 unidades de Hounsfield (UH) sin contraste, y una atenuación retardada > 35 UH tras contraste<sup>27</sup>. También se obtiene información de la extensión tumoral local, en órganos adyacentes, adenopatías y metástasis<sup>13</sup>. Se estima que la RM tiene la misma efectividad que la TC para discriminar entre lesiones benignas y malignas<sup>28</sup>, pues el CCS es isointenso respecto al hígado en T1 y de intensidad intermedia o aumentada en T2<sup>13</sup>. La RM es superior a la TC en la detección de invasión tumoral en la vena cava inferior<sup>29</sup>. La sensibilidad de la RM para detectar CCS es del orden del 81-89% y la especificidad, del 92-99%<sup>13,30,31</sup>. La gammagrafía con NP-59 no parece ofrecer seguridad diagnóstica<sup>13</sup>. La PET 18F-FDG ha demostrado ser útil en el diagnóstico del CCS y, además, sirve para la detección de metástasis<sup>32</sup>. El tamaño es un dato orientativo importante, ya que la probabilidad de que una masa suprarrenal sea un CCS se incrementa en un 35-98% cuando mide más de 6 cm<sup>33</sup>.

No se aconseja la citología por PAAF, ya que existe el riesgo de diseminación tumoral en el trayecto de la aguja<sup>34</sup>.

**Datos del consenso.** La sospecha se debe basar en datos clínicos, bioquímicos y morfológicos. La TC y la RM tienen el mismo valor para diagnosticar CCS y los datos de FDG-PET son prometedores. La FDG-PET sirve para la localización de metástasis. La citología por PAAF no está indicada actualmente ni en la suprarrenal ni en las metástasis.

## Morfología del tumor

Macroscópicamente, el CCS suele ser de gran tamaño, con un peso de  $689 \pm 822$  g y con unas dimensiones medias de 10 cm; en el 95% de los casos los CCS son > 5 cm<sup>15</sup>.

**Anatomía patológica.** Incluso una vez extirpado el tumor, en el estudio anatomopatológico puede haber algunas dificultades para llegar al diagnóstico. Se aconseja seguir el índice de Weiss<sup>35</sup>, en el que se evalúan 9 aspectos anatomopatológicos: a) tasa mitótica alta; b) mitosis atípicas; c) alto grado nuclear; d) bajo porcentaje de células claras; e) necrosis; f) arquitectura difusa; g) invasión capsular; h) invasión sinusoidal; e i) invasión venosa. Se sospecha la presencia de CCS

cuando este índice es > 2, y es prácticamente seguro el diagnóstico cuando es > 4. Puede ayudar en el diagnóstico del CCS la determinación de marcadores inmunohistoquímicos, como el Ki67, y para definir o excluir el origen suprarrenal, los marcadores D11, melan A y cromogranina A.

**Datos del consenso.** La prevalencia de CCS en incidentalomas suprarrenales es del 2% en masas de menos de 4 cm, el 6% en las de 4-6 cm y el 25% en las mayores de 6 cm. El tamaño medio de los CCS es de 10 cm y el 95% de ellos es > 5 cm. Se debe sospechar CCS en tumores con un índice de Weiss > 2. Los marcadores tumorales son armas de futuro y no se recomienda su empleo habitual en la actualidad.

## Estadificación

Se debe realizar antes de la cirugía, si es posible, o tras ella cuando antes de la exéresis quirúrgica no se conocía con certeza el diagnóstico de CCS. Para ello se emplea los datos aportados por los estudios morfológicos *in vivo*, que nos informan del tamaño del tumor, la posible existencia de adenopatías, la infiltración adyacente al tumor o de las vísceras y, por último, las posibles metástasis a distancia.

Se usa el sistema TNM, descrito por MacFarlane<sup>36</sup> y modificado por Sullivan<sup>11,37,38</sup>. T1 corresponde a tumor < 5 cm y T2, al > 5 cm. N0, ausencia de afección ganglionar; N1, afección ganglionar. M0, ausencia de metástasis; M1, metástasis a distancia. El grado I incluye T1N0M0; grado II, T2N0M0; grado III, T1N1M0 y T2N1M0; grado IV, T1N1M1 y T2N1M1.

**Datos del consenso.** El sistema TNM de MacFarlane modificado por Sullivan es el recomendado, aunque se cree que en el futuro se revisará para incluir implicaciones pronósticas más precisas.

## Pronóstico

En general, el pronóstico es muy malo, con una tasa media de supervivencia sin tratamiento de 3 meses<sup>36</sup>. En tumores tratados, la supervivencia a los 5 años oscila entre el 23 y el 60%, según las series<sup>6,12,15,39</sup>.

Hay varios factores de primer orden que afectan al pronóstico. Son de mal pronóstico un tumor de más de 12 cm, un índice de Weiss > 3, un índice mitótico > 6/10 HPF y, sobre todo, un estadio avanzado<sup>5,11</sup>. Los casos de estadio I tienen una tasa de supervivencia a los 5 años del 60%; los de estadio II, del 58%; los de estadio III, del 24%, y los de estadio IV, del 0%<sup>15</sup>. Según Kendrick et al<sup>11</sup>, la quimioterapia en fases III y IV también es un factor pronóstico significativo.

Hay otros factores pronósticos menos relevantes<sup>5</sup>. Los tumores no funcionantes parecen tener mayor supervivencia. De entre los funcionantes, los productores de andrógenos tienen mejor pronóstico y los de cortisol, peor<sup>40</sup>. Los marcadores moleculares se asocian con agresividad del tumor, pero aún hay que validarlos. La edad y el sexo no influyen en el pronóstico.

**Datos del consenso.** Un tamaño tumoral de más de 12 cm se asocia con mal pronóstico, así como un índice de Weiss > 3 y un índice mitótico > 6/10 HPF. Los datos clínicos e histológicos son factores pronósticos de segundo orden. El estadio es el factor pronóstico más importante y mejor validado. En niños, los menores de 5 años tienen mejor pronóstico que los niños mayores.

## Patogenia

Aún está por aclararse la patogenia, pero se va conociendo algunos datos, como la producción local de factores de crecimiento y citocinas, la expresión aberrante de receptores ectópicos en la corteza suprarrenal y ciertas anomalías genéticas y cromosómicas, en los casos esporádicos de CCS<sup>24</sup>. La porción aminoterminal de la proopiomelanocortina estimula el crecimiento de células de carcinoma de la corteza suprarrenal *in vitro*<sup>41</sup>. También se ha observado inestabilidad cromosómica tanto en tumores benignos como en carcinoma de la corteza suprarrenal<sup>42</sup>. Además de estos y otros factores genéticos que pueden predisponer a la aparición de CCS, es posible que en Brasil estén implicados algunos factores ambientales, ya que, además de que la incidencia es mucho más alta que en otras partes del mundo, la distribución sigue un patrón regional y no familiar<sup>5</sup>.

Asimismo, hay indicios de ciertas alteraciones en síndromes hereditarios asociados con carcinoma de la corteza suprarrenal. El síndrome de Li-Fraumeni<sup>43,44</sup> consiste en aparición de múltiples neoplasias primarias en niños y adultos jóvenes, con predominio de sarcomas de partes blandas, osteosarcoma, cáncer de mama, tumores cerebrales, leucemia y carcinoma de la corteza suprarrenal en el 5% de los casos<sup>45</sup>. En este síndrome se ha descrito mutaciones del gen supresor tumoral p53, localizado en el *locus* 17p13<sup>46</sup>, así como en casos esporádicos de carcinoma de la corteza suprarrenal<sup>47</sup>.

El síndrome de Beckwith-Wiedeman se caracteriza por macroglosia, hernia umbilical, hipoglucemia, tumor de Wilms, hepatoblastoma y CCS<sup>48</sup>. En este síndrome hay una hiperexpresión de IGF-2<sup>49</sup>.

En el síndrome de Gardner, a los pólipos adenomatosos del colon se puede asociar CCS, posiblemente mediado por una mutación del gen supresor tumoral APC<sup>50</sup>.

En el MENF-1 también puede aparecer el CCS<sup>51</sup>. La menina es un gen supresor tumoral y se ha demostrado en CCS la pérdida de heterocigosis de su *locus*<sup>24</sup>.

El conocimiento de estas anomalías en el futuro puede abrir puertas terapéuticas dirigidas a las alteraciones específicas encontradas.

**Datos del consenso.** El IGF-2 es un factor expresado en el CCS y, aunque no se conoce su relación causal con otros factores pronósticos, parece probable. Los efectos de los péptidos derivados de la proopio-

melanocortina son objeto de una amplia investigación. No hay datos concluyentes sobre otros factores segregados y no se ha aplicado los datos obtenidos de micromatrices en la toma de decisiones terapéuticas.

## TRATAMIENTO

En el tratamiento del CCS se puede considerar, por una parte, el tratamiento clásico, convencional y, por otra, las nuevas alternativas que se está diseñando en la actualidad. En la primera modalidad hay que considerar la cirugía, la radioterapia y el tratamiento médico, que, a su vez, incluye fármacos adrenolíticos, quimioterapia e inhibidores de la esteroidogénesis. El tratamiento emergente del CCS<sup>52</sup> incluye: *a)* fármacos para vencer la resistencia a otros tratamientos; *b)* tratamiento dirigido a la vascularización tumoral; *c)* estudios de *microarrays* para identificar nuevas dianas terapéuticas; *d)* inhibidores de la tirosinasa; *e)* terapia génica e inmunoterapia, y *f)* nuevas direcciones basadas en estudios *in vitro*.

### Tratamiento convencional

#### Cirugía

En el incidentaloma suprarrenal, se recomienda la cirugía cuando el tumor es funcional o cuando el tamaño es > 5 cm<sup>24</sup>. El tratamiento inicial de elección del CCS es la cirugía, con exéresis del tumor lo más completa posible<sup>1,13</sup>. Se pueden emplear diferentes vías de abordaje, abdominales, toracoabdominales o en flanco<sup>15</sup>, pero no se recomienda la cirugía laparoscópica, aunque hay alguna referencia favorable a esta modalidad<sup>53,54</sup>. La intervención quirúrgica inicial en el CCS es fundamental para el pronóstico, ya que es básico no trocear el tumor o romper la cápsula, para evitar diseminación tumoral<sup>11</sup>, lo que a veces es inevitable con la cirugía laparoscópica. Si hay infiltración o adherencia a los órganos adyacentes, se debe realizar una exéresis en bloque del bazo y el riñón y extirpación parcial del hígado y el páncreas<sup>15</sup>, así como eliminar los ganglios de la zona. En caso de metástasis, se aconseja extirpar todas las que sea posible<sup>5</sup>. Cuando la resección del tumor suprarrenal o de las metástasis no es total, el pronóstico empeora, con una supervivencia media por debajo de 1 año<sup>14</sup>. Se estima que, si no se puede reseccionar más del 90% del tumor, hay que reconsiderar la indicación quirúrgica<sup>5</sup> aunque, por otra parte, en ocasiones la resección parcial puede ayudar a controlar los cuadros de exceso hormonal, cuando se producen<sup>13</sup>. En general, se puede conseguir la resección completa del tumor en los estadios I a III, pero es prácticamente imposible en el estadio IV<sup>13</sup>. Afortunadamente, en los últimos años, se diagnostican más casos en estadios iniciales y menos en el IV, en contraste con series más antiguas, en las que había más casos avanzados<sup>8,15,55</sup>. En caso de recidiva también hay lugar para la reintervención<sup>56</sup>, aunque la curación raramente



se consigue en estas circunstancias. La indicación más frecuente para la reintervención es la afección locorre-gional<sup>57</sup>.

La mortalidad perioperatoria es del orden del 5%<sup>11</sup>. En esa misma serie, con pacientes estudiados entre 1980 y 1996, la exéresis fue curativa en el 71% y no curativa en el 24%, la recurrencia aparece en el 73% de los pacientes y la supervivencia a 5 años, según las curvas de Kaplan-Meier, fue del 37%. Esos autores analizan una serie de su misma institución entre los años 1960 y 1980<sup>58</sup> y observan que en la serie más moderna hay más pacientes en estadios I y II (el 52 y el 34%, respectivamente), las resecciones curativas son el 71 y el 50% y la supervivencia a los 5 años mejora en un 16-37%. En la serie francesa<sup>15</sup>, la mortalidad perioperatoria, definida como muerte desde la intervención hasta 1 mes después de la cirugía, es del 5,5%; la cirugía es curativa en el 71,9% y se realiza linfadenectomía en el 32,5% de los casos. Gómez-Rivera et al<sup>17</sup> no tienen mortalidad perioperatoria, con una casuística del 41,1% en estadio II, el 29,4% en estadio III, el 23,5% en estadio IV y el 5,8% en estadio indeterminado; la supervivencia media en los estadios II, III y IV es de 67, 13 y 3 meses, respectivamente; la menor supervivencia está marcada por edad avanzada, metástasis a distancia, ausencia de cirugía, márgenes infiltrados, estudio avanzado e invasión venosa.

**Datos del consenso.** Cualquier masa suprarrenal > 6 cm debe ser extirpada por una vía anterior, y si es de 4-6 cm sin sospecha de carcinoma, se puede realizar cirugía laparoscópica. En el CCS no se debe emplear la laparoscopia, sino una vía convencional. En los estadios I y II siempre se debe realizar cirugía, así como en las recidivas, recurrencia locorre-gional y metástasis aislada. En los estadios II y III se debe realizar resección concomitante de riñón, hígado, bazo, páncreas, estómago y pared de la cava inferior, si están afectados. En el estadio IV, además de la exéresis tumoral, hay que eliminar las metástasis por cirugía. En caso de imposible resección tumoral total o de metástasis irresecables, no se debe indicar la cirugía. Si hay tumor residual después de la cirugía, hay que considerar radioterapia, radiofrecuencia o quimioterapia. En los niños la secuencia terapéutica recomendada es adrenalectomía, adrenalectomía más nefrectomía, adrenalectomía más hepatectomía parcial, adrenalectomía más esplenectomía y resección de trombo intracava.

### Radioterapia

Se puede emplear sobre el lecho tumoral, tras la cirugía, y mejora la supervivencia en los casos de estadio III o estadio II de alto riesgo<sup>13</sup>. Pero la indicación fundamental es el tratamiento de metástasis óseas, cerebrales y de otras localizaciones<sup>5</sup>. Como alternativa, se puede emplear la radiofrecuencia en lesiones de menos de 5-6 cm, que no estén junto a órganos vitales o vasos importantes<sup>59</sup>.

**Datos del consenso.** En caso de tumor residual después de la cirugía, una de las alternativas es radioterapia o radiofrecuencia. La radioterapia se debe emplear en las metástasis óseas, cerebrales y de otras localizaciones. La radiofrecuencia ofrece una alternativa en las metástasis, pero no está comprobada; se debe emplear en lesiones de menos de 5-6 cm que no estén junto a órganos vitales o vasos importantes. En los niños también se puede emplear radioterapia.

### Tratamiento médico

Se emplea como coadyuvante de la cirugía y eventual radioterapia, con dos objetivos: controlar el crecimiento del tumor y cualquier hiperproducción hormonal<sup>60</sup>. Para el primero de ellos se emplea como fármaco adrenolítico el mitotano y la quimioterapia citotóxica, y para el segundo objetivo, diversos fármacos como ketoconazol, metopirona, aminoglutetimida y otros.

**Mitotano.** Es un isómero o,p' del DDT que se hidroxila en las mitocondrias de la corteza suprarrenal, y el metabolito activo causa toxicidad de las células adrenales<sup>61</sup>, bloquea la 11-betahidroxilación y altera el metabolismo periférico del cortisol y de los andrógenos<sup>23</sup>. Ante la baja tasa de curación y la alta tasa de recidiva obtenida tras la cirugía, se emplea como tratamiento asociado a ella, ya que, aunque se considere que la resección quirúrgica ha sido total, no siempre es así y la tasa de recidivas locorre-gionales y metastásicas es alta<sup>13</sup>. En la serie francesa<sup>15</sup> la primera indicación del mitotano es el CCS secretor (el 78 frente al 22%), ya que es un hecho conocido que la hiperproducción hormonal se controla en el 75% de los casos<sup>6</sup>; en segundo lugar, se ha empleado para casos con enfermedad residual o cirugía incompleta. Kendrick et al<sup>11</sup> lo emplean, según su propia opinión, arbitrariamente, de manera profiláctica en un 60%, estadios I y II, con resección curativa, y de manera paliativa en el 40% restante, estadios III y IV. Se administra por vía oral, en dosis inicial de 2-3 g/día, repartida en 2-3 tomas, preferentemente con las comidas, con buena absorción, y una biodisponibilidad del 40%; a los 3-5 meses del tratamiento se alcanza concentraciones estables, y se puede reducir la dosis a 1-2 g/día<sup>62</sup>. Se considera importante determinar las concentraciones plasmáticas, ya que se estima que para conseguir regresión tumoral hay que mantenerlos por encima de 14 mg/l, que es la mínima dosis con acción terapéutica con mínimos efectos secundarios<sup>13,63,64</sup>, y hay una clara diferencia en la respuesta de las metástasis, con buenos resultados con concentraciones superiores y ausencia de respuesta con las inferiores<sup>65,66</sup>. Pero en ocasiones se ha empleado empíricamente, sin seguimiento de los valores plasmáticos<sup>11</sup>. La eficacia clínica global es un problema controvertido, ya que los resultados son muy variables y no demasiado buenos. Así, hay datos de una baja tasa de regresión tumoral<sup>67</sup>,

que pueden llegar a ser de alrededor del 34-35%<sup>8,68</sup>, sin que se observe modificación del tiempo de recurrencia<sup>11</sup>. En la serie de Kendrick et al<sup>11</sup> no se obtiene aumento de la supervivencia en estadios I y II, aunque sí en estadios III y IV, al igual que en otros trabajos<sup>6,63</sup>. En la serie francesa<sup>15</sup> sólo un pequeño porcentaje de pacientes obtienen beneficio clínico con el mitotano, datos que coinciden con los de Allolio et al<sup>13</sup>. Por lo tanto, se debería planear un amplio estudio prospectivo y aleatorizado que evalúe la eficacia del mitotano<sup>11</sup>. Los mejores resultados hasta la actualidad son los del "protocolo italiano"<sup>70</sup>, que consiste en el empleo simultáneo de etopósido, doxorubicina, cisplatino y mitotano, descrito en 72 pacientes; se obtiene una tasa de respuesta del 48,6% (5 pacientes tienen una respuesta total y 30, parcial) con mantenimiento de la concentración de mitotano entre 14 y 20 ng/l, lo cual permite la eficacia terapéutica con mínimos efectos secundarios. También se ha asociado a estreptozotocina, con una respuesta favorable en el 36,4% de 22 pacientes estudiados<sup>69</sup>. Actualmente se está llevando a cabo, para comparar ambos protocolos y determinar el tratamiento óptimo, el FIRM-ACT<sup>70</sup>. Los efectos secundarios son más frecuentes y más intensos con valores plasmáticos > 20 mg/l<sup>66</sup> y consisten en alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), metabólicas (elevación del colesterol y triglicéridos), del sistema nervioso (vértigo, somnolencia, ataxia, etc.), erupciones cutáneas, ginecomastia, leucocitopenia, elevación de las enzimas hepáticas<sup>13,40,62,64</sup>. Además, induce insuficiencia suprarrenal e incrementa el catabolismo periférico de los corticoides, por lo que las dosis de sustitución tienen que ser más altas que las habituales<sup>71</sup>. Otros aspectos importantes son el aumento de la globulina transportadora del cortisol (CBG) y de las hormonas sexuales (SHBG) y la competencia con la tiroxina por la TBG<sup>13</sup>.

**Datos del consenso.** En los estadios I y II no se ha establecido el beneficio de la terapia coadyuvante tras la cirugía, aunque hay datos que sugieren que el mitotano en dosis bajas puede ser beneficioso. Se debe conseguir niveles de mitotano entre 14 y 20 mg/l, comenzando con dosis de 2 gramos al día, hay que valorar la función suprarrenal y tiroidea y administrar la terapia hormonal sustitutiva necesaria. No hay estudios controlados que comparen la eficacia del mitotano con otras drogas. En los niños, después de la cirugía se puede emplear el mitotano.

**Quimioterapia.** Esta modalidad terapéutica queda reservada para el estadio IV, es decir, cuando hay metástasis o cuando el tumor primario, aunque no haya metástasis, es irreseccable<sup>13,23</sup>. Se han usado diversos agentes quimioterápicos (cisplatino, vincristina, etopósido, 5-fluorouracilo, doxorubicina y estreptozotocina<sup>72</sup>). Existen diversas modalidades de combinaciones entre ellos, pero ya hemos comentado en el apartado del mitotano que se ha obtenido los mejores resultados con la combinación de etopósido, doxoru-

bicina y cisplatino, asociados a mitotano<sup>40</sup>. También se ha empleado una modalidad agresiva con vincristina, cisplatino, tenipósido y ciclofosfamida, con cierta respuesta, ante el fracaso de otras terapias previas<sup>69</sup>. Un problema de la quimioterapia del CCS es la expresión del gen *mdr-1* con multirresistencia a fármacos, lo que contribuye al fracaso total o parcial de la quimioterapia<sup>72</sup>. El mitotano revierte parcialmente esta resistencia *in vitro*<sup>73</sup>.

**Datos del consenso.** No hay datos validados de un protocolo específico, pero la terapia de primera línea, con una evidencia baja (nivel C), puede ser con 3 alternativas: etopósido+doxorubicina+cisplatino+mitotano; estreptozotocina+mitotano; mitotano solo o cisplatino+etopósido+mitotano. Todos los protocolos con mitotano tienen que incluir tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y fluorhidrocortisona (si hay déficit de mineralocorticoides). Protocolos no validados o con respuestas anecdóticas: estreptozotocina+mitotano; taxotere+gemcitabina; taxol+doxorubicina. No existen ensayos clínicos controlados de nuevos agentes quimioterápicos. En los niños, después de la cirugía y el mitotano, se puede emplear la quimioterapia, si es necesario.

**Inhibición de la esteroidogénesis.** La hiperproducción hormonal en los casos de CCS empeora la calidad de vida y aumenta el riesgo de complicaciones, por lo que hay que normalizar el trastorno en curso<sup>13</sup>. El mitotano, además de su acción adrenolítica, disminuye la 11-betahidroxilación<sup>23</sup>, pero se pueden necesitar otros fármacos. El más empleado es el ketoconazol, en dosis de 400-1.200 mg/día, aunque tiene como posibles efectos secundarios la hepatotoxicidad y la interferencia en la acción adrenolítica del mitotano<sup>61</sup>. Este fármaco antifúngico inhibe las enzimas esteroidogénicas P450, y comparten este mecanismo de acción la metopirona, el etomidato y la aminoglutetimida<sup>74</sup>. De todos ellos, el más potente es el etomidato intravenoso, que se puede emplear para controlar con rapidez un hipercortisolismo que ponga en peligro la vida<sup>75</sup>.

### Tratamiento emergente

Debido a la agresividad del tumor y a los resultados no demasiado buenos del tratamiento convencional, se está trabajando intensamente en la búsqueda de alternativas terapéuticas que abran nuevas vías de abordaje<sup>52</sup>, aunque están casi todas ellas en etapas todavía muy iniciales, con escasa aplicación clínica práctica.

**Fármacos para vencer la resistencia a otros medicamentos.** Tanto el tejido suprarrenal normal como el CCS producen una proteína resistente a fármacos, MDR-1. Se ha ensayado con 3 generaciones de inhibidores competitivos de esta proteína. Los primeros, el verapamilo-D y el mitotano, consiguen escasos resultados<sup>76</sup>. Posteriormente se ha estudiado el PSC833

(Valspodar) y tariquidar, aunque los resultados obtenidos están siendo menores que lo esperado<sup>52</sup>.

**Tratamiento dirigido a la vascularización tumoral.**

Puesto que en los tumores el aporte de nutrientes y oxígeno depende de la neovascularización, limitar este aporte puede detener o eliminar la neoplasia<sup>77</sup>. Hay 2 vías terapéuticas. La primera busca agentes antian-giogénicos y la segunda, producir escisión de los vasos ya existentes.

**Datos del consenso.** Hay un ensayo multicéntrico que emplea gefitinib (Iressa), que inhibe la fosforilización de numerosas tirosincinasas asociadas con el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Hay también ensayos con talidomida.

**Estudios de microarrays para identificar nuevas dianas terapéuticas.** En el CCS se ha encontrado incremento de ARNm de IGF-2 y de una serie de otros genes, entre los que se incluye TGF $\beta$ , TGF $\beta$ R1 y 2 isótopos de FGFR<sup>78</sup>.

**Datos del consenso.** Se podría usar datos de matriz genética como predictores del comportamiento tumoral, pronóstico y elección y respuesta al tratamiento.

**Inhibidores de la tirosincinasa.** En el tratamiento de la leucemia mieloide crónica se han hecho grandes esfuerzos para desarrollar inhibidores de la tirosincinasa que pueden ser de aplicación en el tratamiento del CCS<sup>52</sup>. En la actualidad se está realizando un ensayo con gefitinib, pero todavía no se dispone de resultados.

**Datos del consenso.** La terapia con moléculas pequeñas como los inhibidores de la tirosincinasa es una posibilidad terapéutica que hay que desarrollar.

**Terapia génica e inmunoterapia.** Parece que la administración sistémica de un vector génico dirigido a la función del tejido suprarrenal es posible<sup>79</sup>. También se está investigando en la introducción de oligonucleótidos antisentido<sup>80</sup>. La inmunoterapia se basa en la posibilidad de que se pueda estimular las propias células inmunitarias del organismo para producir efectos antitumorales y, en este sentido, se está trabajando en el laboratorio con la proteína de regulación aguda de la esteroidogénesis<sup>81</sup>.

**Datos del consenso.** Existen estudios de terapia génica *in vitro*, pero no hay ensayos clínicos. Se ha comenzado a realizar ensayos de inmunoterapia con células dendríticas, pero todavía no hay datos disponibles.

**Nuevas direcciones basadas en estudios in vitro.** La rosiglitazona, agonista de los PPAR $\gamma$ , suprime la proliferación celular en el CCS, concretamente de las células H295, *in vitro*<sup>82</sup>. Se ha observado efectos similares de reducción del crecimiento celular *in vitro* con TNF $\alpha$  en combinación con AMPe<sup>83</sup>. El clodronato y el pamidronato inhiben la proliferación de la línea celular NCI-H295; además de esta acción compartida por

ambos bisfosfonatos, el clodronato tiene un efecto supresor de la esteroidogénesis mediante la inhibición de la actividad de la 21-hidroxilasa<sup>84</sup>. La aminoglutetímida, además de la conocida acción inhibidora del citocromo P450, ocasiona un fenómeno de regulación a la baja del receptor de ACTH en la línea celular NCI-H295<sup>85</sup>.

## SEGUIMIENTO

En los casos correspondientes a estadios I y II, en los que la exéresis quirúrgica ha sido completa y aparentemente el paciente está curado, cabe la posibilidad de recidiva<sup>7,15</sup>, por lo que el clínico está obligado a hacer un seguimiento. Se aconseja realizar una estadificación cada 3-4 meses durante los primeros 2 años, y después se puede espaciarla más. No está estandarizado el tiempo total de seguimiento, pero quizá debería ser indefinido<sup>13</sup>.

**Datos del consenso.** Hay que realizar un seguimiento inmediato de las diversas funciones hormonales en los casos de tumores secretores y, cuando corresponda, tratamiento sustitutivo. Aunque la resección quirúrgica haya sido total, hay que hacer un seguimiento a largo plazo, valorando factores de riesgo, por la posibilidad de recidiva. Se recomienda valoración hormonal cada 3 meses y técnicas de imagen cada 3 meses durante 1 año, y luego cada 3-6 meses durante 5 años y al menos una vez al año de por vida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dackiw ap, Lee JE, Gagel RF, Evans DB. Adrenal cortical carcinoma. World J Surg. 2001;25:914-26.
2. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. J Urol. 2003;169:5-11.
3. Figueiredo BC, Stratakis CA, Sandrini R, DeLacerda L, Pianovski MA, Giatzakis C, et al. Comparative genomic hybridization analysis of adrenocortical tumors in childhood. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:1116-1121.
4. Ribeiro RC, Michalkiewicz EL, Figueiredo BC, DeLacerda L, Sandrini F, Pianovsky MD, et al. Adrenocortical tumors in children. Braz J Med Biol Res. 2000;33:1225-34.
5. Scheintgart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano TJ, Hammer GD, Korobkin M, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. Endocr Relat Cancer. 2005;12:667-80.
6. Lutton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guilhaume B, Beretegna X, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. N Engl J Med. 1990;322:1195-201.
7. Wajchenberg B, Albegaria PM, Medonca B, Latronico A, Campos CP, Ferreira AV, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. Cancer. 2000;88:711-36.
8. Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. Cancer. 1993;72:3145-55.
9. Kasperlik-Zaluska AA, Migdalska BM, Makowska Am. Incidentally found adrenocortical carcinoma. A study of 21 patients. Eur J Cancer. 1998;34:1721-4.



10. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:637-44.
11. Kendrick ML, Erickson L, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Rowland C, et al. Adrenocortical carcinoma: surgical progress or status quo? *Arch Surg.* 2001;136:543-9.
12. Nader S, Hickey RC, Sellin RV, Samaan NA. Adrenal cortical carcinoma. A study of 77 cases. *Cancer.* 1983;52:707-11.
13. Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M. Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol.* 2004;60:273-87.
14. Icard P, Chapuis Y, Andreassian B, Bernard A, Provye C. Adrenocortical carcinoma in surgically treated patients: a retrospective study on 156 cases by the French Association of Endocrine Surgery. *Surgery.* 1992;112:972-9.
15. Icard P, Goudet P, Charpenay C, Andreassian B, Carnaille B, Chapuis Y, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg.* 2001;25:891-7.
16. Barzon L, Masi G, Fincati K, Pacenti M, Pezzi V, Altavilla G, et al. Shift from Conn's syndrome to Cushing's syndrome in a recurrent adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2005;153:629-36.
17. Gómez-Rivera F, Median-Franco H, Arch-Ferrer JE, Heslin MJ. Adrenocortical carcinoma: a single institution experience. *Am Surg.* 2005;71:90-4.
18. Barzilay JI, Pazianos AG. Adrenocortical carcinoma. *Urol Clin North Am.* 1989;16:457-68.
19. Cofield KR, Cantley LK, Geisinger KR, Zagoria RJ, Perrier ND. Adrenocortical carcinoma arising from a long-standing adrenal mass. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:264-6.
20. Ciftci AO, Senocak M, Tanyel FC, Büyükpamukcu N. Adrenocortical tumors in children. *J Pediatr Surg.* 2001;36:549-54.
21. Brennan B. Adrenocortical carcinoma. *Orphanet Enciclopedia*, 2004. Disponible en: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-ACC.pdf>
22. Gallego ME, Sarrión C, Grau AI, Sánchez del Pozo J, Lledó J. Carcinoma suprarrenal virilizante en la infancia. Revisión de la literatura. *Endocrinol Nutr.* 2005;52:169-72.
23. Latronico AC, Chrousos GP. Adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1317-24.
24. Bornstein SR, Stratakis A, Chrousos GP. Adrenocortical tumors: recent advances in basic concepts and clinical management. *Ann Intern Med.* 1999;130:759-71.
25. Terzolo M, Ali A, Osella G, Reimondo G, Pia A, Peretti P, et al. The value of dehydroepiandrosterone sulfate measurement in the differentiation between benign and malignant adrenal masses. *Eur J Endocrinol.* 2000;142:611-7.
26. Gabrilove J, Sharma D, Watz H, Dorfman R. Feminizing adrenocortical tumors in the male: a review of 52 cases including a case report. *Medicine.* 1965;44:37-9.
27. Lee M, Hahn P, Papanicolaou N, Egglin T, Saini S, Mueller P, et al. Benign and malignant adrenal masses: CY distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis. *Radiology.* 1991;179:415-8.
28. Outwater EK, Siegelman ES, Huang AB, Birnbaum BA. Adrenal masses. Correlation between CT attenuation value and chemical shift ratio at MR imaging with in-phase and opposed-phase sequences. *Radiology.* 1996;200:749-52.
29. Goldfarb DA, Novick AC, Lorig R, Bretan PN, Montie JE, Pontes JE, et al. Magnetic resonance imaging for assesment of vena caval tumor thrombi: a comparative study with venacavography and computerized tomography scanning. *J Urol.* 1990;144:1100-4.
30. Bilbey JH, McLoughlin RF, Kurkjian PS, Wilkins GE, Chan NH, Schmidt N, et al. MR imaging of adrenal masses value of chemical-shift imaging for distinguishing adenomas from other tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 1995;164:637-42.
31. Honigsmann S, Gallo S, Niederle B, Prager G, Kasere K, Lechner G, et al. How accurate is MR imaging in characterisation of adrenal masses: update of a long-term study. *Eur J Radiol.* 2002;41:113-22.
32. Becherer A, Vierhapper H, Potzi C, Karanikas G, Kurtaran, Schmaljohann J, et al. FDG-PET in adrenocortical carcinoma. *Cancer Biother Radiopharm.* 2001;16:289-95.
33. Ross NS, Aron DC. Hormonal evaluation with an incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med.* 1990;323:1401-5.
34. Mody MK, Kazeroni EA, Korobkin M. Percutaneous CT-guided biopsy of adrenal masses: immediate and delayed complications. *J Comp Assist Tomogr.* 1995;19:434-9.
35. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AJ Jr. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1989;13:202-6.
36. MacFarlane DA. Cancer of the adrenal cortex: the natural history, prognosis and treatment in a study of fifty-five cases. *Ann R Coll Surg Engl.* 1958;23:155-86.
37. Sullivan M, Boileau M, Hodges CV. Adrenal cortical carcinoma. *J Urol.* 1978;120:660-5.
38. Lack EE. Adrenal cortical carcinoma. En: Rosai J, editor. *Atlas of tumor pathology. Tumors of the adrenal gland and extra-adrenal paraganglia.* Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1995. p. 123-52.
39. Venkatesh S, Hickey RC, Sellin RV, Fernández JF, Samaan NA. Adrenal cortical carcinoma. *Cancer.* 1989;64:765-9.
40. Berruti A, Terzolo M, Sperone P, Della Casa S, Gross DJ, Carmaghi C, et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocrine-Related Cancer.* 2005;12:657-66.
41. Fassnacht M, Hahner S, Hansen IA, Kreutzberger T, Zink M, Aderman K, et al. N-terminal proopiomelanocortin acts as a mitogen in adrenocortical tumor cells and decreases adrenal steroidogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2171-9.
42. Dohna M, Reincke M, Mincheva A, Allolio B, Solinas-Toldo S, Lichter P. Adrenocortical carcinoma is characterized by a high frequency of chromosomal gains and high-level amplifications. *Genes, Chromosomes and Cancer.* 2000;28:145-52.
43. Li FP, Fraumeni JF. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med.* 1969;71:747-52.
44. Varley JM, Evans DG, Birch JM. Li-Fraumeni syndrome: a molecular and clinical review. *Br J Cancer.* 1997;76:1-14.
45. Kleihues P, Schauble B, Zur Hausen A, Esteve J, Ohgaki H. Tumors associated with P53 germline mutations: a synopsis of 91 families. *Am J Pathol.* 1997;150:1-13.
46. Wagner J, Portwine C, Rabin K, Leclerc JM, Narod SA, Malkin D. High frequency of germline p53 mutations in childhood adrenocortical cancer. *J Nat Cancer Inst.* 1994;86:1707-10.
47. Wachenfeld C, Beuschlein F, Zwernemann O, Mora P, Fassnacht M, Allolio B, et al. Discerning malignancy in adrenocortical tumors: are molecular markers useful? *Eur J Endocrinol.* 2001;145:335-41.
48. Wiedemann HR. Frequency of Wiedemann-Beckwith syndrome in Germany; rate of hemihyperplasia and tumours in affected children. *Eur J Pediatr.* 1997;156:251.
49. Giordano TJ, Thomas DG, Kuick R, Lizyness M, Misek DE, Smith AL, et al. Distinct transcriptional profiles of adrenocortical tumors uncovered by DNA microarray analysis. *Am J Pathol.* 2003;162:521-31.
50. Blaker H, Sutter C, Kadmon M, Otto HF, Von Knebel-Doeberitz M, Gebert J, et al. Analysis of somatic APC mutations in rare extracolonic tumors of patients with familial adenomatous polyposis coli. *Genes Chromosomes Cancer.* 2004;41:93-8.
51. Lisbona A, Albero R, Fernández D, San Martín L, Mestre MJ, Morales C, et al. Adenoma basófilo hipofisario, hiperplasia no



- dular suprarrenal y carcinoma suprarrenal en un caso de MEN tipo I. *Med Clin (Barc)*. 1983;81:524-7.
52. Kirschner LS. Emerging treatment strategies for adrenocortical carcinoma: a new hope. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:14-21.
53. Heniford BT, Arca MJ, Walsh RM, Gill IS. Laparoscopic adrenalectomy for cancer. *Semin Surg Oncol*. 1999;16:293-306.
54. Vega Vega A, Canga Presa JM, Sanz de la Morena P, De la Cruz Vigo JL. Adrenalectomía laparoscópica por patología maligna. *Actas Urol Esp*. 2005;29:277-80.
55. Mediavilla JD, López de la Torre M, Muñoz J, Sánchez MJ, Jaén F. Diversidad en la expresión clínica del carcinoma suprarrenal. Presentación de 7 casos. *Endocrinol Nutr*. 2004;51:452-7.
56. Schulick RD, Brenna MF. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 1999;6:719-26.
57. Favia G, Lumachi F, D'Amico DT. Adrenocortical carcinoma: is prognosis different in nonfunctioning tumors? Results of surgical treatment in 31 patients. *World J Surg*. 2001;25:735-8.
58. Henley DJ, Van Heerden JA, Grant CS, Carney A, Carpenter PC. Adrenal cortical carcinoma: a continuing challenge. *Surgery*. 1983;4:926-31.
59. Wood BJ, Abraham J, Hvizda JL, Alexander HR, Fojo T. Radiofrequency ablation of adrenocortical carcinoma metastases. *Cancer*. 2003;97:554-60.
60. Geller JL, Mertens RB, Weiss LM. Adrenocortical carcinoma. *Endocrinologist*. 2005;15:309-12.
61. Schteingart DE. Conventional and novel strategies in the treatment of adrenocortical cancer. *Braz J Med Biol Res*. 2000;33:1197-200.
62. Mitotano. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2005;29:164-5.
63. Dickstein G, Shechner C, Arad E, Best LA, Nativ O. Is there a role for low doses of Mitotane (o,p'-DDD) as adjuvant therapy in adrenocortical carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3100-3.
64. Terzolo M, Pia A, Berruti A, Osella G, Ali A, Carbone V, et al. Low-dose monitored Mitotane treatment achieves the therapeutic range with manageable side effects in patients with adrenocortical cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2234-8.
65. Haak HR, Hemans J, Van der Velde CJ, Lentjes EG, Goslings BM, Fleuren GJ, et al. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. *Br J Cancer*. 1994;69:947-95.
66. Van Slooten H, Moolenaar AJ, Van Seters AP, Smeenk D. The treatment of adrenocortical carcinoma with o,p'-DDD: prognostic implications of serum level monitoring. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1984;20:47-53.
67. Baudin E, Pellegriti G, Bonnay M, Penfornis A, Laplanche A, Vassal G, et al. Impact of monitoring plasma 1,1-dichlorodiphenildichloroethane (o,p'-DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma. *Cancer Biother Radiopharm*. 2001;16:289-95.
68. Hutter AM, Kayhoe DE. Adrenal cortical carcinoma. Results of treatment with o,p'-DDD in 138 patients. *Am J Med*. 1966;41:581-92.
69. Khan TS, Sundin A, Juhlin C, Wilander E, Oberg K, Eriksson B. Vincristine, cisplatin, teniposide, and cyclophosphamide combination in the treatment of recurrent or metastatic adrenocortical cancer. *Med Oncol*. 2004;21:167-77.
70. Skogseid B, Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Schteingart D, Torpy D. FIRM-ACT study. First International Randomized trial for locally advanced and Metastatic AdrenoCortical tumors. [Consultado 24 Abril 2004]. Disponible en: <http://www.firm-act.org>
71. Kasperlik-Zaluska AA. Clinical results of the use of mitotane for adrenocortical carcinoma. *Braz J Med Biol Res*. 2000;33:1191-6.
72. Ahlman H, Khorram-Manesh A, Jansson S, Wangberg B, Nilsson O, Jacobsson CE, et al. Cytotoxic treatment of adrenocortical carcinoma. *World J Surg*. 2001;25:927-33.
73. Bates SE, Shieh CY, Mickley LA, Dichek HL, Gazdar A, Loriaux DL, et al. Mitotane enhances cytotoxicity of chemotherapy in cell lines expressing a multidrug resistance gene (mdr-1/P glycoprotein) which is also expressed by adrenocortical carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73:18-29.
74. Feldman D. Ketoconazole and other imidazole derivatives as inhibitors of steroidogenesis. *Endocr Rev*. 1986;7:409-20.
75. Allolio B, Schulte HM, Kaulen D, Reincke M, Jaursch-Hancke C, Winklmann W. Nonhypnotic low-dose etomidate for rapid correction of hypercortisolemia in Cushing's syndrome. *Klin Wochenschr*. 1988;66:361-4.
76. Abraham J, Bakke S, Rutt A, Meadows B, Merino M, Alexander R, et al. A Phase II trial of combination chemotherapy and surgical resection for the treatment of metastatic adrenocortical carcinoma: continuous infusion of doxorubicin, vincristine, and etoposid with daily mitotane as a P-glycoprotein antagonist. *Cancer*. 2002;94:2333-43.
77. Folkman J. Angiogenesis inhibitors: a new class of drugs. *Cancer Biol Ther*. 2003;2:S127-33.
78. De Fraipont F, El Atifi M, Cherradi N, Le Moigne G, Defaye G, Houlgatte R, et al. Gene expression profiling of human adrenocortical tumors using complementary deoxyribonucleic acid microarrays identifies several candidate genes as markers of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1819-29.
79. Robson T, Hirst DG. Transcriptional targeting in cancer gene therapy. *J Biomed Biotechnol*. 2003;2003:110-37.
80. Gleave ME, Monia BP. Antisense therapy for cancer. *Nat Rev Cancer*. 2005;5:468-79.
81. Ortmann D, Hausmann J, Beuschlein F, Schmenger K, Stahl M, Geissler M, et al. Steroidogenic acute regulatory (StAR)-direct immunotherapy protects against tumor growth of StAR-expressing Sp2-0 cells in a rodent adrenocortical carcinoma model. *Endocrinology*. 2004;145:1760-6.
82. Betz MJ, Shapiro I, Fassnacht M, Hahner S, Reincke M, Beuschlein F. Peroxisome proliferator-activated receptor-γ agonists suppress adrenocortical tumor cell proliferation and induce differentiation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3886-96.
83. Liu J, Li XD, Ora A, Heikkilä P, Vaheri A, Voutilainen R. cAMP-dependent protein kinase activation inhibits proliferation and enhances apoptotic effect of tumor necrosis factor-α in NCI-H295R adrenocortical cells. *J Mol Endocrinol*. 2004;33:511-22.
84. Fassnacht M, Franke A, Dettling A, Hahner S, Zink M, Wudy S. Clodronate inhibits adrenocortical cell proliferation and P450c21 activity. *J Endocrinol*. 2002;174:509-16.
85. Fassnacht M, Beuschlein F, Vay S, Mora P, Allolio B, Reincke M. Aminoglutethimide suppress adrenocorticotropin receptor expression in the NCI-h295 adrenocortical tumor cell line. *J Endocrinol*. 1998;159:35-42.