

Carcinoma córtico-adrenal. Revisión de la literatura

Adrenal-Cortical Carcinoma: A Review of the Literature

Giovanna Rivas^{1,2}, Natalia Arango^{1,2}, Juan Rubiano^{1,2}, Yolanda Vargas^{3,4}, Oswaldo Sánchez^{1,2},
Gloria Garavito³, Javier Cuello^{1,2}, Javier Quintero^{1,2}, Fabio Grosso^{1,2}, Isabel Durango^{1,2},
Diego Morán^{1,2}

1 Grupo de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

2. Universidad El Bosque, Bogotá, D. C., Colombia

3. Grupo de Endocrinología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

4. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia

Resumen

El carcinoma córtico-adrenal es una entidad que se presenta raras veces; su evolución es agresiva, con una alta probabilidad de recaída y una supervivencia a 5 años que no supera el 60%. El único tratamiento curativo es la cirugía, siempre y cuando esta sea completa y a los pacientes se los diagnostique en estadios tempranos. Otras intervenciones que se pueden brindar son la radioterapia, la quimioterapia y el control de secreción hormonal en el contexto adyuvante o paliativo. En algunos casos (síndrome de Cushing) el bloqueo hormonal previo a la cirugía es imperativo.

En esta revisión se describen la patogénesis, el diagnóstico, los factores pronósticos y el tratamiento del carcinoma córtico-adrenal, con el propósito de guiar el enfoque diagnóstico y el tratamiento.

Palabras clave: Neoplasia de la corteza suprarrenal, metástasis de la neoplasia, tratamiento

Abstract

Adrenal-cortical carcinoma is a rarely occurring entity; it evolves aggressively, has a high probability of relapse and survival at 5 years does not surpass 60%. Surgery provides the only curative treatment, but only when it is complete and carried out on patients with early-stage diagnosis. Additional treatments that may be used include radiotherapy, chemotherapy and control of hormonal secretion in an adjuvant or palliative context. In some cases (Cushing's syndrome), it is imperative to provide hormonal block before surgery.

The pathogenesis, diagnosis, prognostic factors and treatment of adrenal-cortical carcinoma are described in this review in order to sharpen the focus on diagnosis and treatment.

Key words: Neoplasms, adrenal cortex, neoplasm metastasis, therapy

Correspondencia

Giovanna Rivas, Instituto Nacional de Cancerología, Avenida 1ª No. 9-85, Bogotá, D. C., Colombia. Teléfono: (571) 334 1111.

Correo electrónico: govariv@hotmail.com.

Fecha de recepción: 10 de febrero de 2012. Fecha de aprobación: 8 de mayo de 2012.

Introducción

El carcinoma córtico-adrenal es un tumor raro y agresivo, que representa del 0,05%-0,2% de las neoplasias malignas y el 0,2% de las muertes por cáncer en Estados Unidos (1). En el sur del Brasil la incidencia en los niños menores de 15 años es 10 veces mayor, debido al aumento en la prevalencia de la mutación en el exón 10 del gen p53 (R337H) (1,2). En Colombia la información epidemiológica de la que se dispone proviene del anuario estadístico del Instituto Nacional de Cancerología (INC), en el que los tumores malignos de la glándula suprarrenal representan el 0,1% de todos los casos nuevos de cáncer (3), y del Registro Poblacional de Cáncer de la Ciudad de Cali, en el cual los tumores malignos de la suprarrenal representan el 0,2% de todos los casos de cáncer en los hombres, y el 0,4% en las mujeres (4).

La incidencia de incidentalomas adrenales va en aumento, y varía entre el 3% en adultos en edad media y el 10% en ancianos; se presenta rara vez en niños y adolescentes (0,3%). La presencia de carcinoma córtico-adrenal reportada en estudios de incidentalomas adrenales es, en promedio, del 8%, y llega hasta el 11% cuando el tumor es mayor de 4 cm (5,6). Entre las lesiones suprarrenales los carcinomas córtico-adrenales corresponden al 4,7% (7).

El carcinoma córtico-adrenal se caracteriza por tener un alto riesgo de recurrencia y un pobre pronóstico, con una supervivencia a 5 años entre el 23%-60% de los casos; tiene un ligero predominio en las mujeres. Su presentación es bimodal, con un pico de incidencia hacia los 5 años y otro durante la cuarta década de la vida. Tiende a diseminarse tempranamente por contigüidad; la diseminación hematógena es común al pulmón, al hígado y al hueso, así como también a los ganglios linfáticos regionales y paraaórticos (2,8).

La cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo; sin embargo, al momento del diagnóstico más de la mitad de los pacientes presenta metástasis a distancia, lo que se refleja en una supervivencia menor de 1 año para la mayoría de los casos (9).

En 2005 Pabón *et al.* reportaron el caso de una mujer de 22 años que fue atendida en el INC por el servicio de endocrinología, y se hizo una breve revisión de la literatura. Como cada año son atendidos 1-2 pacientes con carcinoma córtico-adrenal en la institución, y como su manejo implica un desafío clínico, los autores del presente trabajo decidieron realizar una nueva revisión de la literatura teniendo en cuenta los enfoques oncológico y endocrinológico de esta rara, pero agresiva, entidad, y profundizando en las opciones terapéuticas disponibles actualmente.

Patogénesis

En los carcinomas córtico-adrenales se ha observado una correlación positiva entre el tamaño del tumor y el número de alteraciones genéticas que favorecen la progresión tumoral (10,11). Aunque la mayoría de los casos son de origen esporádico, también pueden presentarse en síndromes familiares de cáncer, que incluyen la neoplasia endocrina múltiple tipo 1, el síndrome de Li Fraumeni, el síndrome de Beckwith Wiedeman, el Complejo de Carney y la hiperplasia adrenal congénita (11,12). Estudios con marcadores de microsatélites han demostrado un alto porcentaje de pérdida de heterocigocidad o imbalance alélico en 11q13 (>90%), 17p13 (>85%) y 2p16 (92%) (13,14).

La pérdida de heterocigocidad del gen supresor tumoral p 53, localizado en el locus 17p13, se ha encontrado, consistentemente, en carcinoma córtico-adrenal, pero no en adenomas, y se correlaciona bien con la escala de Weiss. Se ha sugerido que podría ser usado como marcador molecular de malignidad y como un factor predictivo de recurrencia después de cirugía completa (12-14).

En los casos esporádicos el 85% sobreexpresan IGF-II por duplicación de la impronta paterna y pérdida de heterocigocidad (LOH) del alelo materno. En el síndrome de Beckwith Wiedemann el 70% de los casos tienen mutaciones somáticas en los exones 5 y 8 del p53 (locus 17p13). También se han descrito alteraciones en el receptor de ACTH, EGFR y el Ras (10-12) (tabla 1).

Tabla 1. Alteraciones genéticas comunes en carcinoma córtico-adrenal

Gen	Localización	Expresión	Manifestación	Síndrome asociado
IGF-2	11p15	<i>Imprinting</i> materno	Sobreexpresión; aumento de acción sobre receptor de IGF-1	Sx Beckwith-Wiedemann
SF-1	9q33.3	Sobreexpresión	Sobreexpresión; aumenta la proliferación celular adrenal cortical	Tumores adrenales de la infancia
β catenina	5q12-22	Alteraciones genéticas en vía Wnt	Activación constitutiva	Poliposis adenomatosa familiar
TP53	17p13	Mutaciones germinales o somáticas; pérdida de heterocigocidad	Mayor susceptibilidad a presentar tumores	Sx Li Fraumeni
Receptor 2 melanocortina	18p11.2	Pérdida de heterocigocidad	Sobre o subexpresión de RNAm	Adenomas y carcinomas adrenales

Diagnóstico

La determinación hormonal se debe hacer para todos los incidentalomas, pues hasta el 6% de ellos son tumores funcionales: el 5%, productores de cortisol, y el 1%, productores de aldosterona o de hormonas sexuales; ello, pese a no tener síndromes clínicos evidentes. Un estudio hormonal cuidadoso de cada caso puede revelar producción hormonal, que servirá como marcador de seguimiento (6,15).

El tamaño del tumor es un factor importante para distinguir entre incidentaloma benigno y maligno; el carcinoma córtico-adrenal ha sido identificado en el 2% de los tumores <4 cm, en el 6% de los tumores entre 4,1- 6 cm y en el 25% de los tumores >6 cm (5,15).

Los estudios imagenológicos de elección son la resonancia magnética y la tomografía, pues pueden delinear el tumor y su relación con estructuras vecinas. Su eficacia es similar para la detección de masas adrenales y la diferenciación entre tumores benignos y malignos; además de ser útiles en el diagnóstico, ambos estudios permiten realizar la estadificación inicial del tumor.

El valor de atenuación en tomografía computarizada expresado en unidades Hounsfield (HU) ha mostrado tener buen rendimiento diagnóstico para diferenciar entre lesiones benignas y malignas: un valor <10 HU sugiere que la lesión es benigna, con sensibilidad del 96%-100% y una especificidad del 50%-100%. A lesiones con >10 HU se las considera indeterminadas, y requieren más estudios.

El porcentaje de “lavado” del contraste en imágenes tardías a los 10-15 minutos permite diferenciar adenomas de masas malignas, por cuanto el “lavado” es más rápido en adenomas. El carcinoma córtico-adrenal generalmente muestra un porcentaje absoluto de lavado (APW) <60% y un porcentaje relativo de lavado (RPW) <40; esto se calcula comparando la presencia de contraste en la fase portovenosa (60-70 segundos post contraste) y la fase tardía (10 minutos poscontraste) (5).

Cuando los resultados son equívocos, el uso de FDG-PET ha mostrado cerca del 95% de precisión para distinguir entre lesiones córtico-adrenales benignas y malignas; sin embargo, no permite establecer si se trata de lesión adrenal primaria o metastásica. Nuevos métodos, que emplean metomidato como radiotrazador, han mostrado ser útiles al respecto (16,17).

La mejor biopsia es la excisional. La biopsia por aspiración con aguja fina no se recomienda, ya que puede generar siembra tumoral local por ruptura de la cápsula; adicionalmente, el estudio histopatológico no permite diferenciar claramente entre adenoma y carcinoma córtico-adrenal (5,6) (figura 1).

Características clínicas de la enfermedad

Del 40%-60% de los pacientes con carcinoma córtico-adrenal no presentan síntomas, pero pueden tenerlos por efecto de masa sobre estructuras cercanas con tumores <10 cm. La mayoría de los pacientes son diagnosticados de forma “incidental”,

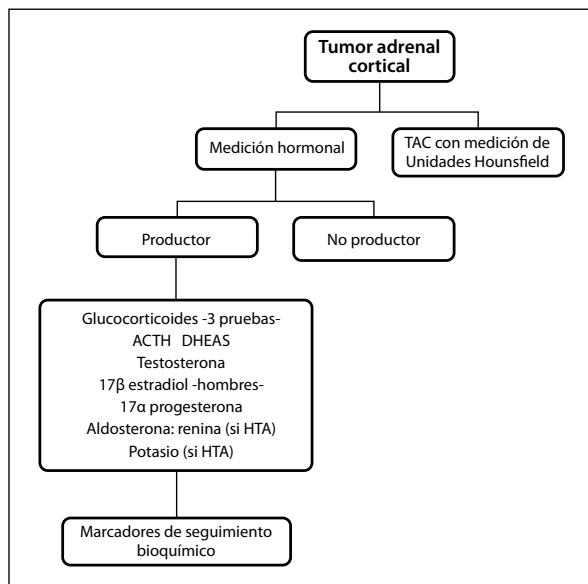


Figura 1. Enfoque diagnóstico del carcinoma adrenal.

tras la detección imagenológica de masas adrenales. Solo algunos pacientes presentan síntomas constitucionales inespecíficos, como distensión abdominal, emesis, fiebre, anorexia y pérdida de peso (15,18).

Los pacientes con tumores funcionales pueden presentar exceso de hormonas esteroideas adrenales en el 60% de los casos (16). El síndrome de Cushing rápidamente progresivo es la presentación más habitual (15,18). El carcinoma córtico-adrenal con exceso de producción de andrógenos representa el 12% de los casos; produce hirsutismo, cambios de la voz, calvicie de patrón masculino, oligomenorrea y virilización en las mujeres.

Los tumores productores de andrógenos débiles que se aromatizan a estrógenos (principalmente, en el tejido adiposo) son menos comunes (5%-10%); pueden generar ginecomastia y atrofia testicular

en hombres (16,18). Los carcinomas productores de aldosterona se presentan con hipertensión e hipocalcemia (15,18).

Los factores más importantes de mal pronóstico son: enfermedad avanzada, resección quirúrgica incompleta (márgenes de sección positivos, nódulos positivos), pobre diferenciación tumoral, edad >55 años, hipersecreción hormonal, sexo femenino, gran tamaño tumoral, expresión de ERCC1 y Ki67 >20% (1,8,16).

Los 2 principales sistemas de estadificación de los carcinomas córtico-adrenales son el publicado en 2004 por la Union Internationale Contre Cancer (UICC) y la Organización Mundial de la Salud, y el sistema propuesto por ENSAT en 2008. Ambos sirven como guía para determinar el pronóstico y el tratamiento de los pacientes. La supervivencia a 5 años es del 82% para el estadio I; del 61%, para el estadio II; del 50%, para el estadio III; y del 13% para el estadio IV (16) (tabla 2).

El diagnóstico histológico del carcinoma córtico-adrenal se basa en la escala de Weiss, que evalúa 9 características; cada una tiene valor de 1 punto. Un puntaje <2 sugiere el diagnóstico de carcinoma córtico-adrenal (6,19).

Las 3 características encontradas más a menudo son: tasa mitótica <5 en 50 campos de alto poder, mitosis atípicas e invasión venosa. La tasa mitótica es un criterio importante para distinguir entre tumores benignos y malignos; además, es un factor predictor de agresividad del carcinoma córtico-adrenal. Los pacientes que tienen tumores con tasa mitótica <20 por 40 campos de alto poder tienen una menor supervivencia libre de progresión, comparados con aquellos de tasa mitótica más baja (6).

Tabla 2. Estadificación de carcinoma córtico-adrenal

Estadio	Tamaño	Invasión	Ganglios linfáticos	Metástasis	ENSAT 2008	WHO 2004
I	<5 cm	-	-	-	T1N0M0	T1N0M0
II	>5 cm	-	-	-	T2N0M0	T2N0M0
III	Cualquiera	+	+	-	T1-2N1M0	T1,2N1,M0 T3,N0,M0
IV	Cualquiera	+	+	+	T3-4,N0-1,M0 T1-4,N0-1,M1	T1-4,N0-1,M1 T3,N1,M0 T4,N0-1,M0

Los marcadores de inmunohistoquímica, como el Ki67, brindan información adicional para confirmar la malignidad. La expresión de la subunidad alfa de la inhibina (20), melan A y D11 sugieren origen córtico-adrenal, mientras que la expresión de cromogranina A, generalmente, lo descarta (6) (tabla 3).

Tratamiento

El carcinoma córtico-adrenal requiere un manejo multidisciplinario; el tipo de tratamiento debe elegirse de acuerdo con el estadio clínico del paciente (2,21). Las estrategias de tratamiento incluyen el control de la secreción hormonal, la resección quirúrgica, la quimioterapia y la radioterapia. La resección quirúrgica completa es el único tratamiento potencialmente curativo para pacientes con carcinoma córtico-adrenal (1,16).

La ablación con radiofrecuencia es una alternativa de manejo para las metástasis hepáticas y pulmonares >5 cm en pacientes con alto riesgo de complicaciones quirúrgicas. Adicionalmente, la quimioembolización ha sido usada para tratar metástasis hepáticas (22,23).

Control de la secreción hormonal

En los tumores funcionales se requiere tratamiento del hipercortisolismo, porque aumenta el riesgo de infecciones, así como el de alteraciones cardiovasculares, hematológicas, electrolíticas, metabólicas; además, deteriora la calidad de vida y puede causar la muerte. Las opciones terapéuticas para el control de la secreción hormonal son el mitotane, el ketoconazol, la metirapona y el etomidato. Los niveles de cortisol deben ser monitorizados, para ajustar la dosis y evitar la insuficiencia adrenal; si esta ocurre, se debe instaurar el reemplazo con glucocorticoides y mineralocorticoides (23,24).

El mitotane es el agente quimioterapéutico más efectivo para el tratamiento del carcinoma córtico-adrenal. Bloquea la síntesis de los esteroides córtico-adrenales por inhibición del clivaje de la cadena lateral del colesterol, la colesterol desmolasa y la 11 β hidroxilasa; tiene, además, efecto citotóxico, por producción de radicales libres de oxígeno en las mitocondrias de

Tabla 3. Escala de Weiss

Factor	Puntaje
Alta tasa mitótica (>5 por 50 campos)	1
Mitosis atípica	1
Alto grado nuclear	1
Porcentaje bajo de células claras	1
Necrosis	1
Arquitectura tumoral difusa	1
Invasión capsular	1
Invasión sinusoidal	1
Invasión venosa	1

las células de la corteza adrenal, y es metabolizado por la enzima citocromo P 450 (2,24,25).

Debe iniciarse a una dosis de 1-2 g/día y realizar incrementos diarios de 1-2 g cada 1-2 semanas, hasta una dosis máxima tolerada de 6 g/día; usualmente una dosis de 4-6 g/día es suficiente para lograr el control de la secreción hormonal.

Los niveles de mitotane deben ser monitorizados inicialmente a intervalos de 4-8 semanas, hasta alcanzar un nivel terapéutico de 14-20 μ g/ml. Posteriormente deben realizarse cada 3 meses, aunque no se cambie la dosis del medicamento, por el riesgo de incremento de los niveles séricos, dada su acumulación en el tejido adiposo, y para evitar efectos adversos intolerables. La eficacia del tratamiento debe ser monitorizada con niveles de cortisol urinario libre (23,24).

Una limitación del uso de mitotane es su marcada toxicidad, la cual se observa cuando se utilizan dosis <6 g/día y con niveles séricos <16 μ g/ml (25). El 78% de los pacientes en tratamiento con mitotane a dosis de 2 g/día presentan efectos adversos gastrointestinales, como anorexia, náusea, vómito y diarrea. A dosis mayores se presentan manifestaciones neuromusculares como ataxia, alteración en el lenguaje, confusión, somnolencia, temblores y vértigo. Otros efectos descritos son hiperbilirrubinemia, hipercolesterolemia y *rash* cutáneo (24).

Un estudio evaluó de manera prospectiva la toxicidad de mitotane y la correlación con sus concentraciones séricas. Encontró que la dosis tolerada por los pacientes varió entre 2-4 g/día; todos los pacientes alcanzaron concentraciones de mitotane de 14 μ g/ml, y ninguno discontinuó definitivamente

el medicamento por toxicidad. Los efectos adversos más observados fueron: astenia, náusea y vómito; también, elevación de la fosfatasa alcalina, de las transaminasas y del colesterol; así mismo, disminución en los niveles de cortisol, de DHEAS y de T4 libre (26).

El Ketoconazol se usa en dosis de 200 mg 3 veces al día, hasta 1.200 mg/día. La dosis puede ser incrementada en 400 mg/día, cada 7-10 días, con monitorización de la función hepática hasta un máximo de 1.600 mg 4 veces al día (6400 mg/día). Como efecto adverso, provoca elevación transitoria de las pruebas de función hepática. Su efecto es valorado midiendo el cortisol en orina de 24 horas y los niveles de andrógenos (22,24).

La Metirapona debe iniciarse a dosis de 500-1000 mg, divididas en 2-4 dosis al día, las cuales se aumentan cada 4-7 días; la dosis necesaria para inhibir la producción de cortisol varía entre 500-6.000 mg/día, aunque existe poco incremento de su acción con dosis <2000 mg. Los efectos adversos incluyen distensión abdominal, náusea, hipertensión, alopecia, hirsutismo y acné (24).

En pacientes en estado crítico que no toleren la vía oral puede emplearse el etomidato IV en infusión, a dosis de 0,1-0,3 mg/kg/h, o en bolos de 0,2- 0,6 mg/kg. El etomidato puede disminuir los niveles de cortisol en las primeras 11-24 horas de inicio del tratamiento. Para evitar la toxicidad, la dosis del vehículo propilenglicol no debe exceder 25 mg/kg. En altas dosis el etomidato puede causar hipotensión, mioclonías y sedación (24).

Cirugía

La adrenalectomía abierta con extirpación completa del tumor en pacientes con carcinoma córtico-adrenal estadio I-III es la única alternativa para obtener remisión de la enfermedad a largo plazo (2,6,8,27). La terapia de suplencia con glucocorticoides debe considerarse en hipoadrenalismo o luego de la resección quirúrgica bilateral, para evitar la insuficiencia adrenal (6).

Existe un alto riesgo de diseminación peritoneal cuando se realiza resección laparoscópica de

carcinomas córtico-adrenales (27); además, este abordaje no permite explorar la presencia de invasión local y de metástasis, por lo que su realización no está indicada cuando existen tumores adrenales con sospecha de malignidad.

En algunas series de casos, del 30%-40% de los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica con ruptura de la cápsula y fragmentación del tumor debieron ser convertidos a cirugía abierta. Estudios retrospectivos han mostrado mayores tasas de recurrencia y menor supervivencia libre de enfermedad cuando se realiza resección laparoscópica (22,27,28).

La cirugía abierta está indicada cuando los tumores adrenales tienen hallazgos imagenológicos de invasión local, invasión vascular, adenopatías o metástasis; también, cuando hay signos sugestivos de malignidad (márgenes irregulares, heterogeneidad, hiperdensidad), si el tumor es ≤ 6 cm y si el paciente presenta síntomas rápidamente progresivos de virilización, feminización o síndrome de Cushing (28).

Para pacientes con carcinoma córtico-adrenal en estadios II y III, la resección concomitante de riñón, hígado, bazo, páncreas, estómago, colon y la pared de la vena cava debe ser considerada si hay extensión directa del tumor a dichas estructuras, y evaluarse si la resección es posible y segura (6).

A pesar de una cirugía agresiva, del 70%-85% de los pacientes presentan recaídas locales o desarrollan metástasis, lo cual se asocia a una supervivencia a 5 años del 16%-35% en aquellos con resección completa, y una supervivencia >1 año cuando la resección es incompleta (22,23).

Si hay recaída local debe considerarse la realización de una nueva cirugía; especialmente, en pacientes sintomáticos (por exceso de secreción hormonal), con buena clase funcional y lesiones completamente resecables (6,29).

La mejor evidencia del beneficio de la reintervención quirúrgica cuando se presenta una recaída local proviene de un estudio retrospectivo multicéntrico a 179 pacientes, en el cual se encontró una mediana

de supervivencia de 15,8 meses en los sometidos a reintervención quirúrgica *vs.* 3 meses en aquellos que no la recibieron; la supervivencia global a 5 años fue mejor en los pacientes que fueron reintervenidos: 49,7% *vs.* 8,3% (29).

La cirugía en enfermedad metastásica (estadio IV) debe considerarse cuando sea posible la resección completa del tumor primario y de las metástasis en 1 o 2 tiempos quirúrgicos; también, como manejo paliativo del síndrome de secreción hormonal o para facilitar la ablación por radiofrecuencia (6).

Manejo adyuvante

Como el 80% de los pacientes tratados con resección radical presentan recaídas locales y a distancia durante los primeros 6-24 meses, se debe considerar el tratamiento adyuvante con mitotane. Algunas series de casos que incluyeron a pocos pacientes presentan resultados controvertidos sobre el beneficio de esta intervención. Por la rareza del carcinoma córtico-adrenal, no existen estudios prospectivos aleatorizados que validen la eficacia del mitotane en el contexto adyuvante (25,30).

Por lo controvertido de la decisión sobre el uso de mitotane en adyuvancia, se realizó durante 2008 un panel de expertos internacionales, en el Segundo Simposio de Cáncer Adrenal en la Universidad de Michigan. Los pacientes con estadios I-III, con enfermedad R0 luego de cirugía, tienen un riesgo de recurrencia a 2 años >40% y pueden ser clasificados como grupo de riesgo bajo-moderado de recaída. El panel consideró, de forma unánime, que a los pacientes con posible enfermedad residual (resecciones R1 o Rx) o Ki67 <10% se les debía ofrecer terapia adyuvante. Por el contrario, el mismo panel consideró que no era mandatorio el tratamiento adyuvante en pacientes con enfermedad estadios I o II según la clasificación del ENSAT, con resección confirmada histológicamente como R0 y Ki67 ≥10%. El panel no logró llegar a un acuerdo con respecto a si los pacientes con carcinoma córtico-adrenal estadio III sin enfermedad residual luego de cirugía (R0), debían recibir o no tratamiento adyuvante (30).

En la actualidad se halla en curso un estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico en Europa, para evaluar la eficacia del tratamiento adyuvante con mitotane *vs.* seguimiento en pacientes con riesgo bajo-moderado de recaída.

La mejor evidencia para uso de mitotane en adyuvancia proviene de un estudio retrospectivo de 177 pacientes con carcinoma adrenocortical estadios I-III, seguidos durante 10 años en 8 centros italianos y 47 centros en Alemania. De los pacientes italianos, 47 recibieron mitotane en dosis 1-3 g/día después de cirugía radical, mientras que 55 italianos y 75 alemanes no lo recibieron (grupos de control 1 y 2, respectivamente). El grupo que recibió mitotane como terapia adyuvante tuvo una tasa de recurrencia del 48,9%, comparado con el 90,9% y el 73,3%, respectivamente, en los grupos de control. La mediana de supervivencia libre de recurrencia fue de 42 meses en el grupo de mitotane, comparada con los 10 meses en el grupo control 1 ($p<0,001$) y los 25 meses en el grupo control 2 ($p=0,005$). La mediana de supervivencia global fue de 110 meses en el grupo con mitotane, comparada con los 52 meses en el grupo control 1 y los 67 meses en el grupo de control 2. Los pacientes presentaron toxicidad, principalmente, grados 1 y 2 (31).

Enfermedad irresecable

Alrededor del 20% de los pacientes con carcinoma córtico-adrenal presentan al momento del diagnóstico enfermedad irresecable. Los sitios más comunes de metástasis son los pulmones y el hígado (15,16). En estos pacientes la quimioterapia es una opción terapéutica (15).

Fareau *et al.* evaluaron la eficacia de las combinaciones platino/etopósido y platino/etopósido/mitotane. No encontraron diferencias en la supervivencia global entre los grupos etopósido/platino con o sin mitotane; sin embargo, el tiempo a la progresión fue mejor en los pacientes tratados con mitotane (32).

En la actualidad los esquemas recomendados como primera línea de tratamiento son etopósido, doxorubicina y cisplatino (EDP) más mitotane, o estreptozotocina más mitotane (2,15,23).

En un estudio prospectivo multicéntrico fase II, realizado a 72 pacientes italianos con enfermedad irresecable, se utilizó el esquema EDP, que consiste en la administración de doxorrubicina 20 mg/m² días 1 y 8, cisplatino 40 mg/m² días 1 y 9 y etopósido 100 mg/m² días 5-7. Este esquema fue administrado de forma concomitante con mitotane a dosis de 4 g/día. La tasa de respuesta global fue del 49%: 5 respuestas completas y 30 respuestas parciales. La mediana de tiempo a la progresión en los pacientes que respondieron fue de 18 meses. El régimen EDP fue efectivo y bien tolerado; la leucopenia, por otra parte, fue el mayor efecto tóxico (33). Una alternativa de administración de este esquema es doxorrubicina 40 mg/m² día 1, etopósido 100 mg/m² días 2-4 y cisplatino 40 mg/m² días 3-4 (16).

El segundo esquema fue utilizado en un estudio con 40 pacientes, a quienes se les administró 1 g/día de estreptozotocina IV durante 5 días, seguido a los 21 días de una dosis de 2 gramos en concomitancia con mitotane, a una dosis que varió entre 1-4 g/día. Este tratamiento tuvo efectos significativos en el intervalo libre de enfermedad ($p=0,02$) y en la supervivencia ($p=0,01$), comparado con los pacientes que no recibieron tratamiento después de realizarse la resección completa. La tasa de respuesta global fue del 36%; la tasa de supervivencia a 2 y a 5 años fue del 70% y el 30%, respectivamente. La presencia de metástasis al momento del diagnóstico fue considerada como un factor de pobre pronóstico ($p=0,02$) (34). A pesar de que este esquema fue utilizado inicialmente en adyuvancia, el consenso internacional realizado en la Universidad de Michigan en 2003 lo recomendó como terapia de primera línea en enfermedad irresecable (6).

El estudio FIRM ACT es el primer estudio clínico aleatorizado fase III que compara el uso de etopósido, doxorrubicina, cisplatino y mitotane (EDP-M) *vs.* estreptozotocina más mitotane (Sz-M) en 304 pacientes con carcinoma córtico-adrenal avanzado sin tratamiento previo, no candidatos a cirugía radical. Los pacientes recibieron manejo hasta la progresión; cuando esta se presentaba se les ofrecía un esquema alternativo de tratamiento. Aunque el tiempo a progresión fue mayor en el

grupo EDP-M 5,0 *vs.* 2,1 meses (HR 0,54, 0,42-0,68, $P<0,001$), la supervivencia global en ambos grupo es similar: 14,8 meses (EDP-M) *vs.* 12 meses (Sz-M) (HR 0,79, 95% CI, 0,61-1,02, $P=0,069$). Los resultados finales están pendientes (35).

Tratamientos no efectivos

Un estudio alemán evaluó en 10 pacientes el uso de bevacizumab y capecitabina como terapia de salvamento. Ningún paciente evaluado presentó respuesta objetiva ni enfermedad estable (36). Otro estudio multicéntrico alemán evaluó la eficacia de la combinación de erlotinib y gemcitabina en 10 pacientes, 9 de los cuales murieron por progresión de la enfermedad (37). En el MD Anderson se evaluó la eficacia del gefitinib en 19 pacientes, y todos ellos progresaron (38). El estudio PAXO evaluó la eficacia de la combinación sorafenib y paclitaxel en 25 pacientes, y 9 de ellos progresaron, por lo cual el estudio fue cerrado prematuramente (39).

Tratamientos promisorios como terapias de segunda y tercera línea

Un estudio fase II encontró que la combinación de gemcitabina 800 mg/m² IV, días 1 y 8 cada 21 días, y 5FU 200 mg/m²/día 1 o capecitabina oral 1500 mg/día por 14 días, es un régimen activo y bien tolerado en pacientes con carcinoma adrenal previamente tratado, al obtenerse una respuesta objetiva del 7% y enfermedad estable en el 39% de los pacientes, con una mediana de supervivencia global de 9,8 meses (40).

El sunitinib ha sido utilizado como terapia de segunda línea, y con él se ha logrado una respuesta parcial durante 7,5 meses (41). Se ha empleado talidomida en tercera línea, con respuesta parcial (42).

Otros medicamentos que están siendo evaluados en estudios preclínicos son el mebendazol, inhibidores de la β catenina, antagonistas selectivos del IGF-IR y el everolimus (2).

La radioterapia ha sido considerada inefectiva en el tratamiento adyuvante del carcinoma córtico-adrenal; sin embargo, se han descrito tasas de respuesta hasta del 40% (15,23).

Sabolch *et al.* evaluaron el impacto de la radioterapia en adyuvancia y en enfermedad irreseccable. Se presentaron recurrencias locales en el 40% de los pacientes manejados solo con cirugía *vs.* el 20% en los pacientes que recibieron adyuvancia con radioterapia (RR falla local 4,5, IC 95% 1,2–19,0; $p=0,030$), más usuales en pacientes con tumores <10 cm; la progresión ocurrió en el 10% de los pacientes en manejo paliativo (43).

Se debe considerar el uso de radioterapia adyuvante en el lecho tumoral en pacientes con alto riesgo de recurrencia (tumores >8 cm, Ki 67 >20% y presencia de invasión linfovascular), para pacientes con resección histológicamente incompleta (R1) o indeterminada (Rx) y en enfermedad estadio III. Se debe empezar durante los 3 primeros meses después de la cirugía, con un esquema de fraccionamiento estándar de 1,8-2 Gy al día, 5 días a la semana, hasta una dosis total de 50-60 Gy (2,15,44).

Se ha encontrado utilidad de la radioterapia con intención paliativa para el manejo de las recurrencias locales y de las metástasis óseas, pues reduce el dolor y el riesgo de complicaciones neurológicas y de fracturas; también puede utilizarse para el manejo de las metástasis cerebrales y el síndrome de obstrucción de vena cava (15,23,44).

Seguimiento

En los tumores funcionales luego de una resección completa, la medición de los marcadores hormonales debe hacerse en el postoperatorio inmediato, y luego, cada 3 meses, para detectar de forma temprana las recurrencias (6,18). Cuando la resección tumoral es incompleta se debe iniciar tratamiento para el control de la secreción hormonal, y los marcadores deben realizarse mensualmente (6,23,24). Los marcadores hormonales que se deben monitorizar son: cortisol (libre en orina, en saliva nocturna, test de supresión con 1 mg de dexametasona), andrógenos (dehidroepiandrosterona sulfato, androstenediona y testosterona total), 17 hidroxiprogesterona y 11 deoxicortisol (6).

La evaluación imagenológica incluye la realización de tomografía de tórax y abdomen cada 3 meses durante el primer año de seguimiento, luego

cada 3-6 meses por 5 años, y luego, anualmente o tan pronto como sea posible, cuando se sospeche recurrencia o progresión de la enfermedad (6, 16,18). La realización de gammagrafía ósea y la de resonancia magnética nuclear de cerebro deben basarse en la presencia de síntomas. Aunque el PET aún no está considerado como método estándar para el seguimiento, se sugiere realizarlo en adición a las tomografías cada 6-12 meses, si existe duda sobre la presencia de recurrencia; el seguimiento debe realizarse durante 10 años (6,18).

Discusión

El carcinoma córtico-adrenal es una neoplasia bastante rara y de comportamiento agresivo. La cirugía abierta con resección completa del tumor es la mejor alternativa diagnóstica y terapéutica con potencial curativo. El papel del tratamiento adyuvante con mitotane es objeto de discusión, y solo se lo debe utilizar con base en el riesgo individual de recaída.

En los tumores funcionales se requiere tratamiento del hipercortisolismo, porque aumenta el riesgo de infecciones, así como el de alteraciones cardiovasculares, hematológicas, metabólicas; además, deteriora la calidad de vida y puede causar la muerte. Las opciones terapéuticas son el mitotane, el ketoconazol, la metirapona y el etomidato.

Para el paciente con enfermedad irreseccable los esquemas recomendados como primera línea de tratamiento son etopósido, doxorubicina y cisplatino más mitotane, o estreptozotocina más mitotane. La radioterapia puede emplearse para pacientes con cirugía R1 o Rx, en la enfermedad en recaída o en la enfermedad metastásica con intención paliativa.

En 2005 Pabón *et al.* reportaron el caso de una mujer de 22 años que fue atendida en el INC por el servicio de endocrinología, y se hizo, en consecuencia, una breve revisión de la literatura. La paciente presentó un tumor en la mama izquierda, de rápida evolución, asociado a síndrome de Cushing y virilización; bioquímicamente se documentó hipercortisolismo independiente de

ACTH y elevación de la testosterona. Los estudios imagenológicos evidenciaron una masa suprarrenal de gran tamaño, y compromiso tumoral del hígado y los pulmones.

Se hizo diagnóstico de carcinoma córtico-adrenal funcional en estadio clínico IV y puntaje de Weiss 7/9. La paciente recibió mitotane como terapia paliativa, y, además, fue llevada a cirugía, para controlar la excesiva secreción hormonal. La mastectomía izquierda no se practicó, por la evolución tórpida posterior al primer tiempo quirúrgico. La paciente desarrolló hipoglucemia (aparentemente, de origen tumoral) y falleció. En este caso no se pudo establecer morfológicamente ni por inmunohistoquímica si el tumor de la mama correspondía a un segundo primario o a una metástasis del carcinoma córtico-adrenal.

Como cada año son atendidos 1-2 pacientes con carcinoma córtico-adrenal en el INC, y como su manejo implica un desafío clínico, el grupo a cargo del presente trabajo decidió realizar una revisión actualizada de la literatura teniendo en cuenta los enfoques oncológico y endocrinológico de esta rara, pero agresiva, entidad.

En conclusión, el manejo del carcinoma córtico-adrenal requiere un abordaje multidisciplinario para lograr un adecuado enfoque diagnóstico, así como la escogencia de la mejor alternativa terapéutica, que permita disminuir la tasa de recurrencia, mejorar la calidad de vida y aumentar la supervivencia de los pacientes.

Agradecimientos

Al grupo de Oncología Clínica y al grupo de Endocrinología del Instituto Nacional de Cancerología (INC).

Referencias

1. Paton BL, Novitsky YW, Zerey M, et al. Outcomes of adrenal cortical carcinoma in the United States. *Surgery*. 2006;140:914-20.
2. Maluf DF, de Oliveira BH, Lalli E. Therapy of adrenocortical cancer: present and future. *Am J Cancer Res*. 2011;1:222-32.
3. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Registro institucional de cáncer. Anuario estadístico 2009. Bogotá: INC; 2010.
4. Registro Poblacional de Cáncer de Cali, Universidad del Valle. Estadísticas, incidencia, 2007 [internet]. [citado: 18 de abril de 2012]. Disponible en: <http://rpcc.univalle.edu.co/es/incidencias/Estadisticas/index.php>
5. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol*. 2011;164:851-70.
6. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12:667-80.
7. Young WF Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29:159-85.
8. Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, et al. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer*. 2008;113:3130-6.
9. Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic, and molecular characterization. *J Clin Oncol*. 2002;20:941-50.
10. Libe R, Bertherat J. Molecular genetics of adrenocortical tumours, from familial to sporadic diseases. *Eur J Endocrinol*. 2005;153:477-87.
11. Libe R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocr Related Cancer*. 2007;14:13-28.
12. Soon PS, McDonald KL, Robinson BG, et al. Molecular markers and the pathogenesis of adrenocortical cancer. *Oncologist*. 2008;13:548-61.
13. Bertherat J, Bertagna X. Pathogenesis of adrenocortical cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23:261-71.
14. Barlaskar FM, Hammer GD. The molecular genetics of adrenocortical carcinoma. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;8:343-8.
15. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2027-37.
16. Wandoloski M, Bussey KJ, Demeure MJ. Adrenocortical cancer. *Surg Clin N Am*. 2009;89:1255-67.
17. Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23:273-89.
18. Kumar R, Alavi A, Fanti S. Adrenocortical positron emission tomography/PET-CT Imaging. *PET Clin*. 2008;2:331-9.

19. Medeiros LJ, Weiss LM. New development in the pathologic diagnosis of adrenal cortical neoplasms-a review. *Am J Clin Pathol.* 1992;97:73-83.
20. Hofland de J, de Jong FH. Inhibins and activins; their roles in the adrenal gland and the development of adrenocortical tumors. *Mol Cell Endocrinol.* 2011 Jun 22. (Epub ahead of print).
21. Pabón N, Gómez C, Garavito G, et al. Carcinoma cortico-suprarrenal: estado actual de nuestro conocimiento. *Rev Colomb Cancerol.* 2005;9:123-9.
22. Kuruba R, Gallagher SF. Current management of adrenal tumors. *Curr Opin Oncol.* 2008;20:34-46.
23. Patalano A, Brancato V, Mantero F. Adrenocortical cancer treatment. *Horm Res.* 2009;71(Suppl 1):99-104.
24. Veytsman I, Nieman L, Fojo T. Management of endocrine manifestations and the use of mitotane as a chemotherapeutic agent for adrenocortical carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:4619-29.
25. Schteingart DE. Adjuvant mitotane therapy of adrenal cancer - use and controversy. *N Engl J Med.* 2007;356:2415-8.
26. Daffara F, De Francia S, Reimondo G, et al. Prospective evaluation of mitotane toxicity in adrenocortical cancer patients treated adjuvantly. *Endocr Relat Cancer.* 2008;15:1043-53.
27. Saunders BD, Doherty GM. Laparoscopic adrenalectomy for malignant disease. *Lancet Oncol.* 2004;5:718-26.
28. Suzuki H. Laparoscopic adrenalectomy for adrenal carcinoma and metastases. *Curr Opin Urol.* 2006;16:47-53.
29. Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, et al. Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma. *Surgery.* 1997;122:1212-8.
30. Berruti A, Fassnacht M, Baudin E, et al. Adjuvant therapy in patients with adrenocortical carcinoma: a position of an international panel. *J Clin Oncol.* 2010;28:e401-2.
31. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:2372-80.
32. Fareau GG, López A, Stava C, et al. Systemic chemotherapy for adrenocortical carcinoma: comparative responses to conventional first-line therapies. *Anti-cancer Drugs.* 2008;19:637-44.
33. Berruti A, Terzolo M, Sperone P, et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Related Cancer.* 2005;12:657-66.
34. Khan TS, Imam H, Juhlin C, et al. Streptozotocin and o,p'DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: long-term survival in its adjuvant use. *Ann Oncol.* 2000;11:1281-7.
35. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Etoposide, doxorubicin, cisplatin, and mitotane versus streptozotocin and mitotane in adrenocortical carcinoma: preliminary results from the first international phase III trial: the FIRM-ACT study. *Endocrine Abstracts.* 2011;26:OC2.1.
36. Wortmann S, Quinkler M, Ritter C, et al. Bevacizumab plus capecitabine as a salvage therapy in advanced adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:349-56.
37. Quinkler M, Hahner S, Wortmann S, et al. Treatment of advanced adrenocortical carcinoma with erlotinib plus gemcitabine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2057-62.
38. Samnotra V, Vassilopoulou-Sellin R, Fojo A, et al. A phase II trial of gefitinib monotherapy in patients with unresectable adrenocortical carcinoma (ACC). *J Clin Oncol.* 2007;25:15527.
39. Berruti A, Sperone P, Ferrero A, et al. Phase II study of weekly paclitaxel and sorafenib as second/third line therapy in patients with adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:451-8.
40. Sperone P, Ferrero A, Daffara F, et al. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. *Endocr Related Cancer.* 2010;17:445-53.
41. Lee JO, Lee KW, Kim CJ, et al. Metastatic adrenocortical carcinoma treated with sunitinib: a case report. *Jpn J Clin Oncol.* 2009;39:183-5.
42. Chacon R, Tossen G, Loria FS, et al. Response in a patient with metastatic adrenal cortical carcinoma with thalidomide. *J Clin Oncol.* 2005;23:1579-80.
43. Salboch A, Feng M, Griffith K, et al. Adjuvant and definitive radiotherapy for adrenocortical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80:1477-84.
44. Polat B, Fassnacht M, Pfreunder L, et al. Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer.* 2009;115:2816-23.