



# Carcinoma adrenocortical no funcionante. Reporte de un caso y revisión de la Literatura

Julio César Salinas Salinas,\* Guillermo Montoya Martínez,\*\* Eduardo Serrano Brambila\*\*\*

## RESUMEN

El carcinoma adrenocortical tiene una incidencia de dos casos por millón de habitantes, siendo la segunda neoplasia endocrina más agresiva reportada. Tiene distribución bimodal, con una relación hombre: mujer de 1.5 a 1. La mayoría sin incidentalomas, y el cuadro clínico depende de si son funcionales (62%) o no (38%), siendo el síndrome de Cushing el más comúnmente asociado. La piedra angular del tratamiento es la cirugía ya sea abierta o laparoscópica, y como adyuvancia QT y RT. Reportamos el caso de un paciente masculino de 58 años con una masa suprarrenal izquierda no funcional, que fue sometido a tratamiento quirúrgico inicialmente y posteriormente a tratamiento adyuvante con quimioterapia, con respuesta parcial.

**Palabras clave:** Carcinoma adrenocortical, corteza suprarrenal, mitotano, quimioterapia de rescate.

## ABSTRACT

Adrenocortical carcinoma has an incidence of 2 cases per million population, being the second most aggressive endocrine neoplasia reported. It has bimodal distribution, with a male: female ratio of 1.5 to 1. The majority without incidentalomas, and the clinical picture depends on whether they are functional (62%) or not (38%) being Cushing's syndrome the most commonly associated. The cornerstone of treatment is surgery, either open or laparoscopic, and as adjuvant chemotherapy and radiation. We report the case of a 58 year old male patient with a nonfunctioning left adrenal mass, who underwent surgical treatment initially and later received adjuvant chemotherapy with partial response.

**Key words:** Adrenocortical carcinoma, adrenal cortex, mitotane, adjuvant therapy.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma adrenocortical es el causante de 0.2% de todas las muertes por cáncer, tiene una incidencia anual de 1 a 2 por millón de personas.<sup>1</sup> Es el segundo cáncer endócrino más agresivo, detrás del cáncer de tiroides anaplásico.<sup>2</sup> Se diagnostica durante la cuarta y quinta décadas de la vida, pero también se observa en la infancia. Tiene una distribución bimodal en cuanto a la edad, el primer pico antes de los cinco años y el segundo en la cuarta y quinta décadas de la vida (95%).<sup>1,3</sup> Las mujeres son más afectadas que los hombres en una relación 1.5 a 1.<sup>1</sup> Los tumores que se presentan en los pacientes pediátricos tienen mejor pronóstico debido al diagnóstico temprano por presentarse como una síndrome hormonal.<sup>1-3</sup> La glándula más frecuentemente afectada es la izquierda con 57%, la derecha en 41.3% y de manera bilateral 1.1%.<sup>2</sup>

## OBJETIVO

Presentar el caso de un paciente con un carcinoma de la corteza suprarrenal no funcionante.

## CASO CLÍNICO

Masculino de 58 años de edad, con antecedente familiar de DM tipo 2, y de resección de un pólipo en cuerda vocal derecha en 1997, sin otros de importancia. Inicia su padecimiento cuatro meses previos a su ingreso con dolor de tipo cólico en flanco izquierdo de intensidad leve a moderada, sin irradiaciones, progresivo, con pérdida ponderal de 3 kg, manejado inicialmente con analgésicos con mejoría parcial. A la exploración física, con dolor la palpación en flanco izquierdo y signo de Giordano presente, resto normal. Sus exámenes de laboratorio dentro de pa-

\* Médico Residente de Urología, Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS. \*\* Urólogo, Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS. \*\*\* Jefe del Servicio de Urología. Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS.

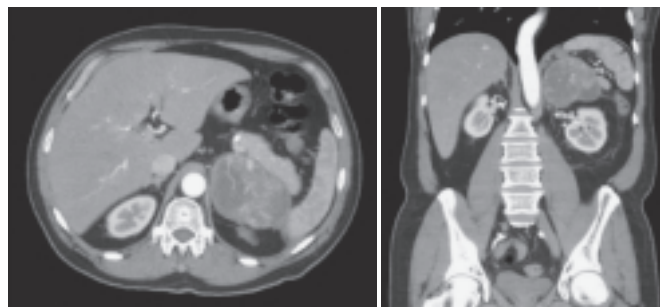
rámetros normales. Se realizan estudios de gabinete evidenciando la placa de tórax sin alteración alguna (Figura 1), y encontrando en la tomografía abdominopélvica una imagen heterogénea hipodensa de 10 x 4 cm dependiente de la glándula suprarrenal izquierda, con densidades entre 29 y 79 UH sin aparente invasión a estructuras vecinas (Figura 2). Se realiza escrutinio en búsqueda de funcionalidad del tumor sin encontrar alteración alguna (Cuadro 1). El paciente se somete a cirugía con el diagnóstico de tumor suprarrenal izquierdo no funcional, realizando una adrenalectomía izquierda con abordaje toracoabdominal, con hallazgos de tumor de 8 x 8 x 6 cm, con abundantes vasos de neoformación, y zonas de fibrosis y necrosis, adherido a diafragma, bazo, páncreas y vena renal izquierda (Figura 3). El estudio histopatológico reporta un carcinoma adrenocortical con permeación vascular, necrosis extensa, índice mitótico elevado y con bordes quirúrgicos positivos, se realiza inmunohistoquímica que reporta cromogranina y citoqueratinas negativas, y sinaptofina positiva (Figura 4). Ante los hallazgos se decide iniciar terapia adyuvante con quimioterapia a base de Cisplatino, Etopósido y 5 Fluoruracilo, presentando recurrencia locorregional después del primer ciclo. Actualmente con respuesta parcial después de 3 ciclos de quimioterapia.

## DISCUSIÓN

La mayoría de los pacientes no presenta síntomas en esta neoplasia hasta que provoca efecto de masa, siendo éstos: dolor abdominal, náusea, constipación o sensación de plenitud, pérdida de peso, debilidad, fatiga o fiebre; o bien se diagnostican como incidentalomas al realizar estudios de imagen por causas no relacionadas con la glándula suprarrenal.<sup>1</sup> El 62% son funcionales y 38% no lo son.<sup>3</sup>



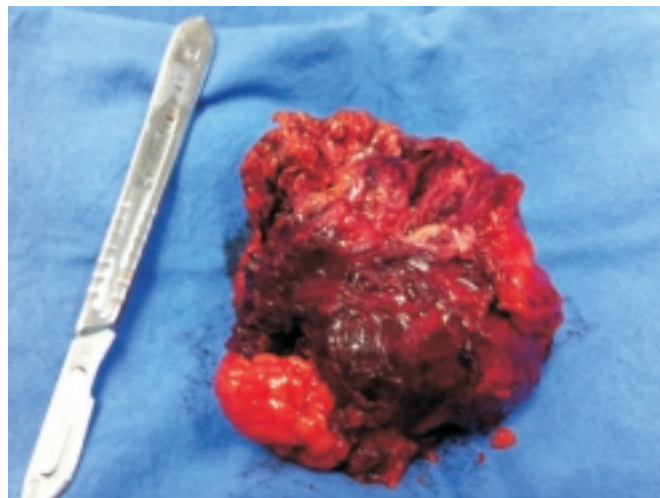
**Figura 1.** Radiografía de tórax sin alteración alguna.



**Figura 2.** TAC abdominopélvica donde se observa imagen hipodensa heterogénea de 10 x 4 cm en topografía suprarrenal izquierda, con densidad entre 29 y 79 UH.

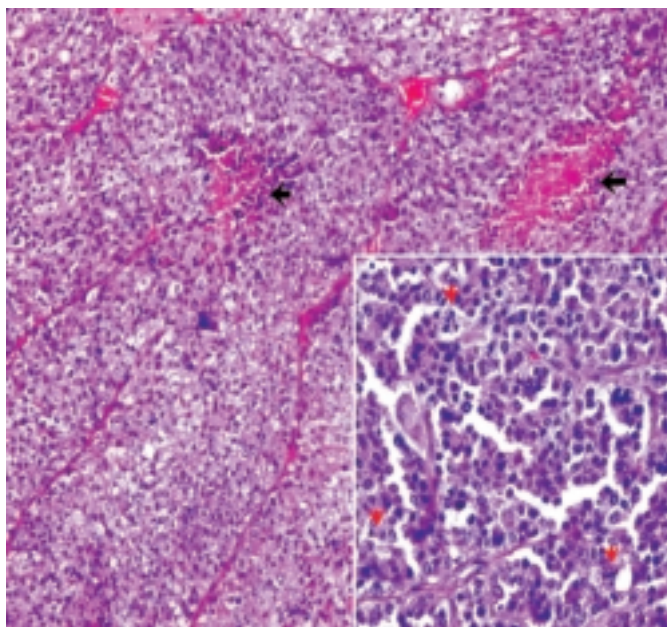
**Cuadro 1.** Estudios de laboratorio que confirman un carcinoma adrenocortical no funcionante.

Metanefrinas orina/24 hrs	141	mcg	25-300	mcg/24 hrs
Cortisol	18	mcg/dL	5-25	mcg/dL
Cortisol orina/24 hrs	39.76	mcg	0-100	mcg/24hrs
Dehidroepiandrosterona	86.6	mcg/dL	51-297	mcg/dL



**Figura 3.** Tumor suprarrenal izquierdo con abundantes zonas de hemorragia y necrosis.

En 40 a 60% de los pacientes, los síntomas son resultado de la producción de hormonas ya sean esteroides, precursores de esteroides o mineralocorticoides, aunque hasta 75% está asociado con hipercortisolismo subclínico. La secreción conjunta de andrógenos y esteroides es sugestivo de malignidad. El síndrome más comúnmente asociado con estos tumores es el de Cushing, en 30 a 40% de los pacientes con carcinoma adrenocortical. La combinación de Cushing y virilización está presente en 24%, y los síntomas son aumento de peso, obesidad centrípeta, debilidad muscular, hipertensión, acné, hirsutismo y oligomenorrea. La virilización sola se reporta en 20 a



**Figura 4.** Microfotografía donde se observa el patrón en cordones característico de un carcinoma adrenocortical, con abundantes zonas de necrosis (flechas) y un índice mitótico elevado (puntas de flecha).

30% de los pacientes y en las mujeres se manifiesta como oligomenorrea, hirsutismo, acné, masa muscular excesiva, cambio de voz, aumento de la libido y clitoromegalia. Como síndromes puros la feminización y el hiperaldosteronismo son manifestaciones menos comunes, ocurren en 6 y 2.5%, respectivamente. La incidencia de los incidentalomas es de 3% en la edad media y 10% en la vejez. La mayoría de estos incidentalomas son no funcionantes, 5% son secretores de cortisol y 1% secretan hormonas sexuales o aldosterona.<sup>1</sup>

El estudio de estos tumores debe incluir exámenes para detectar el tipo de hormona que produce el tumor: para evaluar el hipercortisolismo se debe medir el cortisol en orina de 24 h, más de 90% de los pacientes con Síndrome de Cushing clínico tienen cortisol urinario mayor a 200 mcg/24 h, asimismo, se debe medir de manera conjunta la ACTH y el cortisol séricos. La virilización se puede confirmar con testosterona sérica y andrógenos adrenales séricos en 24 h. El estradiol o estrona plasmáticos pueden usarse para confirmar feminización. En casos de hiperaldosteronismo la aldosterona plasmática y la renina puede ser usadas para confirmar diagnóstico, junto con el potasio sérico. En pacientes con hipertensión la medición de catecolaminas y metanefrinas se debe realizar en búsqueda de un feocromocitoma.<sup>3</sup>

Los estudios de imagen incluyen el ultrasonido, el cual es efectivo para identificar masas adrenales, pero es limitado porque es operador dependiente, tiene una tasa de 12% de falsos negativos. La TAC es considerada el estándar de oro para evaluar masas adrenales, presenta una tasa de detección de 98% con menos de 10% de falsos

positivos. Da información acerca del tamaño, homogeneidad, calcificación, áreas de necrosis y extensión de la invasión local. La IRM es superior a la TAC para definir si hay trombos en la vena cava inferior y venas renales y adrenales.<sup>3</sup> Algunas características como bordes irregulares o heterogeneidad en los estudios de imagen sugieren malignidad. Se puede usar el PET con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) para discriminar entre lesiones benignas y malignas, con una sensibilidad de 100%.<sup>1</sup>

El tamaño del tumor es el factor más significativo para distinguir entre benigno y maligno de los tumores adrenales. El carcinoma adrenocortical está bien identificado en 2% de los tumores menores de 4 cm, 6% de los tumores de 4.1 a 6 cm y 25% de los tumores de más de 6 cm. Por lo tanto, los tumores de más de 4 cm tienen alto riesgo de malignidad y se debe considerar su resección, sin embargo, si el tumor incrementa su tamaño en un periodo de seis meses se debe considerar cirugía por la alta probabilidad de ser maligno.<sup>1</sup>

Típicamente los carcinomas adrenocorticales se presentan como una masa larga heterogénea con un tamaño promedio de 10 cm, bordes irregulares, áreas de necrosis, calcificaciones y hemorragias intratumorales, pueden mostrar invasión vascular, local o capsular. Estos tumores se pueden extender hacia la vena renal o vena cava. Los tumores benignos no pesan más de 50 g y los malignos hasta 500 g.<sup>1,3,4</sup> Histológicamente los tumores adrenocorticales consisten en células con disminución de lípidos con citoplasma granular y múltiples núcleos y nucleolos prominentes.<sup>3</sup>

El estadio I se define como un tumor adrenal de menos de 5 cm, el II, un tumor de más de 5 cm, sin evidencia de extensión local o a distancia, el estadio III un tumor de cualquier tamaño afectando la grasa periadrenal o a ganglios linfáticos, y el estadio IV tumor de cualquier tamaño que invade directamente a algún órgano o presenta metástasis a distancia.<sup>3</sup>

Los factores que se asocian con mal pronóstico son: alto grado nuclear, edad avanzada y tamaño del tumor.<sup>2</sup> El mejor factor pronóstico para la supervivencia a largo plazo es la presentación inicial de la enfermedad, en especial en estadios I o II, y la habilidad para realizar una resección completa. La supervivencia a 5 años en pacientes con resección completa es de 32 a 48%.<sup>1</sup>

El sitio más común de metástasis es el hígado en 48%, pulmón 45%, ganglios linfáticos 29% y hueso 13%. La invasión local ocurre al riñón en 26% de los casos y a la vena cava inferior en 9 a 19% de éstos. La enfermedad metastásica puede estar presente en más de la mitad de los casos.<sup>1-3</sup>

El tratamiento primario de los tumores adrenales es quirúrgico.<sup>3</sup> El abordaje transabdominal es preferido porque puede etapificarse mejor la enfermedad, hay mejor exposición y mejor control vascular, en caso de necesitar resección de órganos adyacentes. La incisión puede ser por línea media, paramedia o subcostal extendida. Para tumores muy grandes una incisión toracoabdominal puede ser necesaria. La nefrectomía de rutina puede no ser

requerida, pero si el tumor invade al riñón o involucra alguna estructura vascular puede ser necesaria una nefrectomía completa o parcial. En caso de invasión a órganos adyacentes se debe realizar una resección en bloque. La cirugía laparoscópica se puede realizar para tumores pequeños, sin invasión a estructuras adyacentes o trombo en vena. En casos de recurrencia se recomienda la cirugía.<sup>1,3</sup>

La evidencia actual sugiere que la adrenalectomía laparoscópica puede ser llevada a cabo en pacientes en estadios I y II, menores a 10 cm. Los reportes iniciales de adrenalectomía laparoscópica en carcinoma adrenocortical describían fragmentación del tumor en los puertos laparoscópicos aumentando el riesgo de recurrencia local y carcinomatosis peritoneal. En los últimos estudios las tasas de sobrevida en general y sobrevida libre de enfermedad no mostraron diferencia entre adrenalectomía abierta y laparoscópica. En cuanto a los bordes, 50% presentaron márgenes positivos con adrenalectomía laparoscópica a diferencia de 18% en adrenalectomía abierta. Puede realizarse adrenalectomía laparoscópica en pacientes bien seleccionados.<sup>5</sup>

La sobrevida a cinco años en pacientes con resección completa es de 32 a 48%.<sup>1</sup> La terapia médica se administra en pacientes con enfermedad irreseccable y en aquéllos con recurrencia o enfermedad metastásica y que no pueden ser tratados con reintervención.<sup>3</sup>

El Mitotano es un derivado sintético del DDT. Causa alteraciones en la función mitocondrial, altera el metabolismo adrenal del cortisol y los andrógenos, actúa como un adrenolítico. La sobrevida media en pacientes con Mitotano fue de 110 meses, comparado con los pacientes a los que no se les administra de 52 a 67 meses. No hay diferencia estadística en mejorar la sobrevida entre dosis de 3 a 5 g en 24 hrs o de 1 a 3 g. Como efectos adversos se puede presentar debilidad, somnolencia, confusión, letargo y cefalea. El estado funcional del tumor no está relacionado con el pronóstico, sin embargo en etapas clínicas avanzadas el hipercortisolismo puede contribuir a un pronóstico desfavorable. Otros agentes terapéuticos usados son Cisplatino, Etopósido, 5 Fluoruracilo, Doxorubicina, Vincristina, Suramina y Gossypol.<sup>3,6</sup>

La RT se recomienda en todos los pacientes con resección incompleta confirmada microscópicamente (R1), en pacientes con duda o sospecha de que no tengan márgenes positivos (R0), con enfermedad locorregional avanzada especialmente con invasión a órganos vecinos, y/o nódulos linfáticos positivos sin evidencia de enfermedad residual después de la cirugía y que no presenten metástasis a distancia, en los pacientes con tumor residual macroscópico se recomienda una segunda intervención. Debe considerarse también en pacientes con evidencia histopatológica de invasión a vasos sanguíneos. Asimismo, en los pacientes en los que se rompió la cápsula del tumor o presentan diseminación del fluido necrótico, ya que el riesgo de recurrencia local es alto, estos pacientes pueden beneficiarse de RT postoperatoria. Se recomienda iniciarla en los primeros tres meses después de la cirugía.

Las indicaciones absolutas para RT son metástasis a hueso con compresión medular, obstrucción de vena cava inferior y superior y metástasis cerebrales.<sup>7</sup>

De acuerdo con el estadio la sobrevida a los cinco años es de: 30 a 45% para el I, 12.5 a 57% en el II, 5 a 18% en estadio III y 0% en el IV. La sobrevida media en pacientes con enfermedad irreseccable fue de tres a nueve meses, y en pacientes sometidos a resección de 13 a 28 meses.<sup>3</sup>

En México, se publicó una pequeña serie de casos, en la cual se confirma que la piedra angular en el tratamiento de esta neoplasia es la resección quirúrgica. Y el principal factor que determina el pronóstico es el estadio clínico de presentación.<sup>8</sup>

## CONCLUSIÓN

El carcinoma adrenocortical no funcionante o no secreta de hormonas, puede pasar desapercibido en sus etapas iniciales, y con esto perder la oportunidad de un tratamiento quirúrgico adecuado y, sobre todo, completo. Sin embargo, el diagnóstico de incidentalomas es cada vez más frecuente, por lo cual se debe realizar un escrutinio completo con estudios de laboratorio y de gabinete para descartar un carcinoma adrenocortical. Está demostrado que la resección quirúrgica otorga mayor sobrevida a los pacientes, sea un tumor primario o bien una recurrencia.

El objetivo principal al tratar a pacientes con este tipo de neoplasias, es someterlos en la medida de lo posible a tratamiento quirúrgico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wandoloski M, Bussey KJ, Demeure MJ. Adrenocortical Cancer. *Surg Clin N Am* 2009; 89: 1255-67.
2. Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, Bentrem DJ. Adrenocortical Carcinoma in the United States. *Cancer* 2008; 113(11): 3130-6.
3. Linda NG, Libertino JM. Adrenocortical Carcinoma: Diagnosis, Evaluation and Treatment. *J Urol* 2003; 169: 5-11.
4. Chounairy CJ, Abdul Karim F, MacLennan GT. Adrenocortical carcinoma. *J Urol* 2008; 179: 323.
5. Brix D, Allolio B, Fenske W, Agha A, et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *Eur Urol* 2010; 58: 609-15.
6. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, et al. Adjuvant Mitotane Treatment for Adrenocortical Carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2372-80.
7. Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, Guckenberger M, et al. Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2009; 115: 2816-23.
8. Serrano E, Moreno J, Moreno Alcazar O, Flores D. Carcinoma de corteza suprarrenal: serie de casos. *Bol Col Mex Urol* 1996; 13: 24-8.