

ARTÍCULO ORIGINAL

Carcinoma adrenocortical: Presentación y desenlaces en una institución oncológica

Adrenocortical carcinoma: Presentation and outcomes at an oncological institute

Luis Felipe Fierro Maya^a, Angélica María González Clavijo^{a,b}, Angélica Imitola Madero^c, Andrés Arturo Cuellar Cuellar^a, José Alexander Carreño Dueñas^d

Fecha de sometimiento: 30/09/2019, fecha de aceptación: 12/10/2020

Disponible en internet: 01/02/2021

<https://doi.org/10.35509/01239015.108>

Abstract

Introduction: Adrenocortical carcinoma is a rare endocrine neoplasm, but with highly aggressive behavior and a poor prognosis. Given its low prevalence, the experience of reference centers is essential to characterize the factors associated with this disease.

Methods: It is a case series of patients with adrenocortical carcinoma, treated at a reference oncology institute between January 2007 and December 2017. The clinical and histopathological characteristics of patients are described. Progression-free survival and overall survival (OS) were estimated graphically and with time-to-event data using the Kaplan-Meier function.

Results: 19 patients were identified; 14 of them were women with a mean age at diagnosis of 43.4 years (range 20-65). 58% of the patients had hormone secretion, with Cushing's syndrome being the predominant one. 7 patients had metastatic compromise at the time of diagnosis. All patients underwent adrenalectomy, and R0 was the post-surgical status in 10 of them. At the end of the study period, 11 patients were alive. The median progression-free survival was 18 months +/- 7.86, and the median overall survival was 30 months +/- 19.8.

Conclusion: In the analyzed patient population, outcomes of progression-free survival and overall survival were similar to that reported at centers with extensive experience in adrenal disease.

Keywords: adrenal cortical neoplasms, prognosis, survival rate, disease-free survival.

Resumen

Introducción: El carcinoma adrenocortical es una neoplasia endocrina infrecuente pero con un comportamiento altamente agresivo y pobre pronóstico. Dado su baja prevalencia, la experiencia de los centros de referencia es fundamental para aumentar el conocimiento de esta entidad.

Métodos: Se elaboró una serie de casos de pacientes con carcinoma adrenocortical, tratados en una institución oncológica de referencia entre enero de 2007 y diciembre de 2017. Se describieron las características clínicas e histopatológicas de los pacientes. Se estimó el tiempo de supervivencia libre de progresión y el tiempo de supervivencia global (SG) de forma gráfica y con funciones de tiempo al evento mediante la función de Kaplan-Meier.

Resultados: Se identificaron 19 pacientes, 14 de los cuales fueron mujeres con edad media al diagnóstico de 43.4 años (rango 20 - 65). El 58% de los pacientes tuvo secreción hormonal, siendo el síndrome de Cushing el predominante. 7 pacientes tuvieron compromiso metastásico al momento del diagnóstico. Todos los pacientes fueron llevados a adrenalectomía y el estado postquirúrgico en 10 pacientes fue R0. Al final del periodo de estudio, 11 pacientes estaban vivos. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 18 meses +/- 7.86 y la mediana de supervivencia global fue de 30 meses +/- 19.80.

Conclusión: En la población de pacientes analizada, se encontraron desenlaces de supervivencia libre de progresión y supervivencia global similares a lo reportado en centros de alta experiencia en patología adrenal.

Palabras clave: Neoplasias de la Corteza Suprarrenal, Factores Pronósticos, Tasa de Supervivencia, Supervivencia sin Enfermedad

^a. Unidad de endocrinología oncológica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia, Calle 1 # 9-85. Teléfono: (57)1 390 5012 Extensión 5634

^b. Departamento de Fisiología, Unidad de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia Bogotá Colombia

^c. Unidad de Endocrinología - Hospital Universitario San Ignacio

^d. Grupo área de investigaciones, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Introducción

El carcinoma adrenal es una neoplasia endocrina poco frecuente con una incidencia reportada entre 0.7 a 2 casos por millón, pero altamente agresiva, con una supervivencia a 5 años menor al 25% para los pacientes con tumores en estadios TNM III y IV. Puede aparecer en cualquier edad, con una incidencia mayor entre los 40 a 50 años y se presenta con más frecuencia en mujeres en una razón de 5:1. Hasta el 60% pueden ser secretores, siendo el cortisol la hormona más frecuentemente secretada (1, 2). La supervivencia global de estos pacientes parece estar principalmente impactada de manera desfavorable por características histológicas del tumor, tales como el índice de proliferación (3), el compromiso vascular (4, 5), la extensión de la enfermedad basada en la estadificación tumoral (2, 5) y la evidencia de secreción hormonal (5, 6). Por el contrario, la extirpación completa del tumor (7) y el uso de Mitotane adyuvante (8) han mostrado un impacto favorable sobre los desenlaces clínicos. Sin embargo, la relación de estas variables con la supervivencia global no ha sido consistente en las diferentes cohortes publicadas.

El conocimiento de los factores que impactan el pronóstico de supervivencia ha generado cambios en el tratamiento de los pacientes, pero debido a la baja frecuencia de presentación, la experiencia de centros de referencia sigue siendo fundamental para caracterizar la población de pacientes con esta patología. En este estudio se describen las características clínicas e histológicas de los pacientes con carcinoma adrenocortical tratados en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) y los desenlaces de supervivencia global y supervivencia libre de recaída.

Metodología

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico histológico de carcinoma adrenal, que recibieron tratamiento quirúrgico o médico en el INC entre el 1 de enero de 2007 y 31 de diciembre de 2017. Todos los pacientes debían tener un seguimiento en el INC de mínimo de 6 meses luego de la cirugía o del inicio del tratamiento sistémico. Se excluyeron aquellos con pérdida de seguimiento mayor a 2 años continuos. Se realizó la descripción de variables clínicas e histopatológicas tales como el compromiso capsular, compromiso vascular microscópico, el

índice mitótico medido en 50 campos de alto poder, el índice de proliferación medido por la expresión en inmunohistoquímica de Ki67 expresado en porcentaje. Se tuvo en cuenta la estadificación TNM de la Red Europea para el estudio de los tumores adrenales, ENSAT, por sus siglas en inglés (8).

El análisis descriptivo de las características incluyó la estimación de proporciones para las variables categóricas, y medidas de tendencia central (promedios, medianas, desviaciones estándar y rangos) para las variables numéricas. Para las estimaciones de la supervivencia global, supervivencia libre de progresión y supervivencia libre de recaída, se empleó el método de Kaplan-Meier. La supervivencia global fue definida como el tiempo transcurrido en meses entre la fecha de la cirugía de adrenalectomía para los pacientes operados o la fecha de inicio de quimioterapia para los metastásicos no operados, y la fecha de muerte o el último seguimiento. La supervivencia libre de progresión se calculó entre el inicio de la terapia sistémica y el evento de progresión (crecimiento de la suma de los diámetros de las lesiones blanco, mayor al 20%). La supervivencia libre de recaída se calculó en los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico con resección completa (R0), analizando el tiempo entre la cirugía y el evento de recaída estructural confirmada por imágenes de tomografía computarizada o resonancia magnética. Se llevaron a cabo análisis bivariados entre las variables de sexo (hombre vs mujer), lateralidad del tumor primario (derecha vs izquierda), secreción hormonal (sí vs no) ni estadio (I y II vs III y IV) y la mediana de la variable ki67, en relación con los desenlaces de progresión o recaída (presencia vs ausencia) y muerte (vivo vs muerto) utilizando las pruebas de Ji cuadrado y Fisher para las variables categóricas y las pruebas T o Mann Withney en el caso de variables continuas. El nivel de confianza para todos los cálculos fue del 95%. Los análisis se realizaron con SPSS Vr. 17.

Resultados

Se estudiaron las historias clínicas de 25 pacientes con diagnóstico de carcinoma adrenocortical, de las cuales 21 reunieron los criterios de inclusión, pero se excluyeron 2 porque la confirmación del diagnóstico histopatológico ocurrió por fuera del tiempo establecido en el protocolo. De los 19 pacientes incluidos, 14 fueron mujeres y la edad media al diagnóstico fue de 43.4 años (rango 20 - 65).

Las características de los pacientes se resumen en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Características clínicas cuantitativas de los pacientes

Variable (n)	Media	DS	Min-Max	Percentil 25-75
Edad (19)	43.45	14.48	20 - 65	30.76 - 55.15
Ki 67%(16)	21.88	22.51	1 - 90	8.5 - 27.5
Tamaño del tumor Cm(19)	11.66	5.39	3.8 - 23	7 - 15,5

Tabla 2. Análisis bivariado para progresión.

Variables	Valor de p
Sexo (Mujer/Hombre)	1.000
Lateralidad (Izq/Derecha)	0.633
Funcionalidad (No/Si)	0.377
Ki 67 (≤ 10 / > 10)	0.307
Estadio (I-II / III-IV)	0.633

Once pacientes presentaron secreción hormonal, siendo la producción de cortisol la predominante (n=8, 73%), 3 de ellos con secreción mixta de cortisol y andrógenos. Los pacientes con tumores secretores se distribuyeron de manera similar entre aquellos con enfermedad localizada (estadios I y II) o avanzada (estadios III y IV) al momento del diagnóstico.

Para el tratamiento, 18 pacientes fueron llevados a cirugía, y la mayoría de dichas intervenciones se realizaron en otras instituciones (13 pacientes, 72,2%). Doce pacientes fueron operados con intención curativa (estadios I a III), 3 de ellos operados por laparoscopia (tamaño tumoral menor de 6cm en 2 de ellos). De estos 12 pacientes, se logró un estado postquirúrgico R0 en 8 (66%). Tres pacientes fueron clasificados como R2 y uno como R1. Entre los 8 pacientes considerados R0, 3 presentaron recaída con un tiempo promedio al evento de 27,4 meses (14,5 a 50). Se empleó radioterapia en el lecho quirúrgico en 3 de los 12 pacientes llevados a cirugía con intención curativa (25%) y 7 pacientes tuvieron indicación de terapia adyuvante (1 por estadio III y 6 por Ki67 mayor a 10%), de los cuales 6 recibieron Mitotane. Dos de los 6 pacientes con Mitotane adyuvante presentaron recaída, con una media de 16,1 meses (rango 15,5 a 16,7).

Se encontró compromiso metastásico al diagnóstico (estadio IV) en 7 pacientes (36,8%) y 3 pacientes adicionales presentaron metástasis durante el

seguimiento. Todos los pacientes con metástasis, excepto 2, recibieron quimioterapia empleando el esquema Etopósido Doxorrubicina Cisplatino (EDP) + Mitotane en 5 de ellos (50%) y EPD sin Mitotane en 3 pacientes (30%). La mejor respuesta observada fue de enfermedad estable, con un tiempo promedio de supervivencia libre de progresión de 18 meses $\pm$ 7.86 (Figura 1). Solamente una paciente en estadio IV tuvo respuesta parcial que le permitió ser llevada a cirugía posteriormente, quedando con enfermedad residual de pequeño tamaño, tratada con Mitotane por más de 12 meses. El esquema de quimioterapia empleado como segunda línea ante la progresión fue gemcitabina/capecitabina. Se encontró una diferencia significativa entre la mediana del valor del índice de proliferación Ki67 entre los paciente que no presentaron progresión o recaída (15,0% rango 4 - 20) y los que sí (20,0%, rango 1 a 90) $p=0.01$. No hubo diferencias para las variables de sexo (hombre vs mujer), lateralidad del tumor primario (derecha vs izquierda), secreción hormonal (si vs no) ni estadio (I y II vs III y IV) .

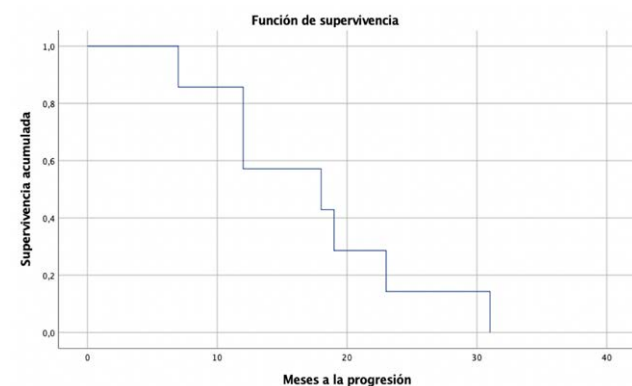


Figura 1. El tiempo medio de supervivencia libre de progresión fue de 18 meses $\pm$ 7.86

Al final del seguimiento, 8 pacientes habían fallecido: 4 de 7 (57,1%) pacientes en estadio IV, 1 de 4 (25%) en estadio III y 3 de 7 (42,8%) en estadio II. El tiempo medio de supervivencia global fue de 30 meses $\pm$ 19.80 (Figura 2). En el análisis bivariado se encontró una diferencia significativa entre la mediana del valor de Ki67 entre los pacientes que permanecieron vivos (16,5, rango 1 - 20) y los que fallecieron (19,04, rango 2 a 90) $p=0.186$. No hubo diferencias para las variables de sexo (hombre vs mujer), lateralidad del tumor primario (derecha vs izquierda), secreción hormonal (si vs no) ni estadio (I y II vs III y IV).

Discusión

El carcinoma adrenal es una neoplasia rara pero altamente agresiva. Se presenta en todas las edades pero es más frecuente entre los 40 a 50 años. Es ligeramente más prevalente en las mujeres sin llegar a duplicar la prevalencia en hombres (2, 3, 9, 10) lo cual contrasta con esta serie en la cual se encontró una relación mujer: hombre de 2.8:1, similar a lo encontrado en una gran serie brasilera (5). Respecto a la lateralidad, se encontró una ligera mayor frecuencia de casos en la suprarrenal derecha en contraste con otros estudios con mayor número de pacientes (2, 5, 10) pero similar a un estudio publicado recientemente en India (11) en el cual identificaron lateralidad derecha en 21 pacientes vs lateralidad izquierda en 16 pacientes de la cohorte.

La evaluación bioquímica previa a la cirugía en pacientes con masas adrenales es importante y los expertos recomiendan hacerlo de manera rutinaria (13, 14). En esta serie se encontraron 11 pacientes con tumores secretores, siendo el cortisol la hormona más frecuentemente secretada (8 pacientes), en concordancia con lo descrito en la literatura (5, 12, 15). Frente al papel de la secreción hormonal como variable para determinar el riesgo de recurrencia o de metástasis, en la literatura hay evidencia contradictoria; por ejemplo, en un estudio de la región (5) la secreción de hormonas se asoció a un peor pronóstico, pero otros estudios no han demostrado dicha asociación (10, 12). En un estudio reciente de Mayo Clinic se encontró una supervivencia general mejor para los carcinoma no funcionales (mediana de supervivencia 66 vs 22 meses, $p.01$), HR 1.5 (95%IC 1.04-2.14) comparada con no secretores, sin diferencias entre la morbilidad a 30 días ni el estado postquirúrgico de resección completa (R0) (16).

El tamaño tumoral no tiene una evidencia sólida a favor o en contra de su asociación como factor pronóstico. En uno de los estudios (3), en el análisis multivariado se atribuyó una tasa de riesgo (HR) de 1.6 (IC 95% 1.03 a 2.4) para supervivencia libre de recaída a los tumores con diámetros entre 15 y 20 cm, pero sin una asociación significativa con la supervivencia global. En la misma vía, el estudio de Freire (5) encontró una asociación con mal pronóstico con un tamaño tumoral mayor o igual a 7.5 cm. Sin embargo, otros estudios no han encontrado asociación con dichos desenlaces (11, 12). El tamaño tumoral ayuda a definir el tipo de abordaje quirúrgico, aunque ante la sospecha de

malignidad se aconseja más el abordaje abierto frente al laparoscópico (17). En el presente estudio, 12 pacientes fueron intervenidos con intención curativa, logrando un estado postquirúrgico R0 en el 66% de los casos, que es una proporción más baja a la reportada en otros estudios retrospectivos (16, 19), con tasas de resección R0 del 72 al 85%.

Las variables histológicas relacionadas con la proliferación celular, tales como índice mitótico y el KI 67%, tenidas en cuenta en estudios más recientes, parecen tener el mayor impacto en el pronóstico tanto para sobrevida global como para sobrevida libre de progresión (3, 5). El punto de cohorte para definir un peor pronóstico no está claramente establecido y solo un estudio (15) reporta un peor pronóstico en los tumores con un conteo mitótico mayor a 20 mitosis/50 CAP. Para el índice de proliferación determinado por KI67%, las guías de la Sociedad Europea de Oncología (17) definieron un punto de corte mayor al 10% como criterio de indicación de adyuvancia con Mitotane, y ésta recomendación fue reforzada por los hallazgos de otros investigadores (3, 20, 21). En este estudio, la mediana de Ki67 fue diferente en los grupos de fallecidos vs vivos y aquellos con recaída/progresión frente a no recaída/progresión, a pesar de la escasa muestra del estudio.

La terapia adyuvante con Mitotane está indicada según las recomendaciones actuales (1, 18, 20) en pacientes con probable enfermedad residual microscópica (Rx o R1) o con estadificación III de ENSAT o con KI67% mayor al 10%. En esta serie, se encontraron 7 pacientes con indicación de terapia adyuvante de los cuales 6 recibieron Mitotane. Cuatro de ellos continuaron libres de recaída y solamente 2 recayeron con una media de tiempo a la recaída de 16,1 meses (rango 15,5 a 16,7). Por el pequeño tamaño de la muestra no se encontraron diferencias en la supervivencia libre de recaída ni en la supervivencia global.

La supervivencia global a 5 años está asociada con el estadio tumoral de la Red Europea para el estudio de los Tumores Adrenales - ENSAT (8), siendo del 66% al 82% para el estadio I, del 58% al 64% para el estadio II, del 24% al 50% para el estadio III y tan solo del 0% a 17% para el estadio IV (9). En este estudio no fue posible estimar la tasa de supervivencia global a 5 años estratificada por estadio ENSAT dadas las limitaciones de la muestra.

Conclusión

En esta serie de casos se caracterizaron los pacientes con carcinoma adrenal tratados con cirugía o manejo médico en una institución oncológica en un periodo de 11 años. Se destaca la menor frecuencia de resecciones R0 en los pacientes llevados a cirugía con intención curativa, comparado con los datos de otras series, posiblemente debido a que la mayor parte de los pacientes fueron operados en centros no oncológicos y luego remitidos para continuar tratamiento y seguimiento. También se resalta la adherencia a las guías ESMO en cuanto a los esquemas de adyuvancia y quimioterapia, y los desenlaces observados en supervivencia global y supervivencia libre de progresión, que son comparables a los publicados por instituciones con alta experiencia en patología adrenal. Se concluye con esto, que debe procurarse el tratamiento de pacientes con carcinoma adrenocortical en instituciones que puedan ofrecer experticia y manejo multidisciplinario.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Conflicto de intereses

LFFM ha sido conferencista para Valentech Pharma, una empresa importadora de Mitotane en Colombia.

Agradecimientos

No hay agradecimientos.

Bibliografía

1. Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in Adrenocortical Carcinoma. 2015;98(March):4551-64.
2. Kerkhofs TMA, Verhoeven R, Ven der Zaan J. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur J Cancer*. 2013;49:2579-86.
3. Beuschlein F, Weigel J, Saeger W, Kroiss M, Wild V, Daffara F, et al. Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):841-9.
4. Turbendian H, Strong V, Hsu M, Ghossein R a., Fahey T. Adrenocortical carcinoma: The influence of large vessel extension. *Surgery*. 2010;148(6):1057-64.
5. Freire D, Siqueira S, Zerbini M, Wajchenberg B, Corrêa-Giannella M, Lucon A. Development and internal validation of an adrenal cortical carcinoma prognostic score for predicting the risk of metastasis and local recurrence. *Clin Endocrinol*. 2013;79(4):468-75.
6. Puglisi S, Perotti P, Pia A, Reimondo G, Terzolo M. Adrenocortical Carcinoma with Hypercortisolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018 Jun;47(2):395-407
7. Bilimoria K, Shen W, Elaraj D, Bentrem D, Winchester D. Adrenocortical Carcinoma in the United States. Treatment Utilization and Prognostic Factors. *Cancer*. 2008;113:3130-6.
8. Terzolo M, Baudin AE, Ardito A, Kroiss M, Lebouilleux S, Daffara F, et al. Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(9):263-70.
9. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucszy P, Willenberg HS, Beuschlein F, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer*. 2009;115(2):243-50.
10. Ayala-Ramirez M, Jasim S, Feng L, Ejaz S. Adrenocortical carcinoma: clinical outcomes and prognosis of 330 patients at a tertiary care center. *Eur J Endocrinol*. 2013;169:891-9.
11. Lekha Madhavan Nair, Jagathnath Krishna, Aswin Kumar Clinicopathological features and outcomes of adrenocortical carcinoma. A single institution experience *Indian J Urol* 2019 Jul Sep 35(3)213-217
12. Loncar Z, Djukic V, Zivaljevic V, Pekmezovic T. Survival and prognostic factors for adrenocortical carcinoma: a single institution experience. *BMC Urol*. 2015;15:43-50.
13. Nieman L. Approach to the patient with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4106-13.
14. Creemers S, Hofland L, Korpershoek E, Franssen J, van Kemenade F, de Herder WW. Future directions in the diagnosis and medical treatment of adrenocortical carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23:R43-69.
15. Choi Y.M, Kwon H, Ji Jeon M, Sung T-Y, Hong S, et al. Clinicopathological Features Associated With the Prognosis of Patients With Adrenal Cortical Carcinoma. *Medicine*. 2016; 95(21): e3736
16. Miller B, Gauger P, Hammer G, Giordano T, Doherty GM. Proposal for modification of the ENSAT staging system for adrenocortical carcinoma using tumor grade. *Langenbeck's Arch Surg*. 2010;395(7):995-61.
17. Sada A, Asaad M, Bews KA, Thompson GB, Young WF Jr, Bancos I, Farley DR, Dy BM, Lyden ML, Habermann EB, McKenzie TJ. Comparison between functional and non-functional adrenocortical. *Carcinoma. Surgery*. 2019;sep 19. pii: S0039-6060(19)30547-1 doi: 10.1016/j.surg.2019.04.066
18. Fassnacht M, Dekkers O, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger RR, Haak HR, Mihai R, Assie G, Terzolo M. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the Management of Adrenocortical Carcinoma in Adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2018 Jul 24. pii: EJE-18-0608. doi: 10.1530/EJE-18-0608.

19. Megerle F, Herrmann W, Schloetelburg W, Ronchi CL, Pulzer A. Mitotane monotherapy in patients with advanced adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4): 1686-1695
20. Dong D, Li H, Yan W, Ji Z, Mao Q. Surgical management and clinical prognosis of adrenocortical carcinoma *Urol Int.* 2012;88(4):400-4. doi: 10.1159/000336134. Epub 2012 Apr 5
21. Berruti A, Grisanti S, Pulzer A, Claps M, Daffara F, Loli P, Mannelli M, Boscaro M, Arvat E, Tiberio G, Hahner S, Zaggia B, Porpiglia F, Volante M, Fassnacht M, Terzolo M. Long-Term Outcomes of Adjuvant Mitotane Therapy in Patients With Radically Resected Adrenocortical Carcinoma *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Apr 1;102(4):1358-1365. doi: 10.1210/jc.2016-2894.
22. Zhang F, Zhang F, Liu Z, Wu K, Zhu Y, Lu Y. Prognostic Role of Ki-67 in Adrenocortical Carcinoma After Primary Resection: A Retrospective Mono-Institutional Study. *Adv Ther.* 2019 Aug 30. doi: 10.1007/s12325-019-01050-0.