

Adenocarcinoma de corteza suprarrenal

M.C. Luis **Figueroa-Gallaga**,* M.C. Allan **Legaspi-Sauter**,** M.C. José Refugio **Medina-León*****

RESUMEN

Femenino de 61 años con masa en flanco izquierdo. La tomografía reportó tumor retroperitoneal izquierdo consistente con carcinoma de corteza suprarrenal. Se realizaron estudios de extensión con resonancia magnética y perfil hormonal. Evolucionó de forma satisfactoria y se inició terapia adyuvante con mitotane. El cáncer de corteza suprarrenal es una neoplasia infrecuente con 25 casos reportados en el 2001 en México. Este tumor presenta mutaciones del TP53 y IGF-II. Se divide en productores y no productores; por lo que se sugiere una investigación hormonal e imagenológica. El carcinoma de corteza adrenal se presenta como casos esporádicos o asociado a otros síndromes. Para el tratamiento es importante realizar una resección quirúrgica completa con márgenes adecuados, además se puede utilizar terapia adyuvante con mitotane.

Palabras clave: Adenocarcinoma, corteza suprarrenal, mitotane.

Adrenocortical cancer

SUMMARY

A 62 year old female with left abdominal mass. CT reported retroperitoneal tumor consistent with adrenocortical carcinoma. Further investigation was made with MRI and hormonal workup. Adjuvant therapy with mitotane was given. Adrenocortical carcinoma is an unusual tumor, with 25 cases reported in Mexico during 2001. This tumor presents mutation of TP53 and IGF-II genes. It could be hormonal inactive or active, suggesting hormonal and radiological investigation. This tumor is mostly sporadic but may be associated with some tumor syndromes. Treating this tumor should be done with surgery and good resection margins and, in some cases, the use of mitotane as adjuvant therapy.

Key words: Adrenocortical cancer, mitotane.

Introducción

El adenocarcinoma de corteza suprarrenal es una neoplasia infrecuente, con incidencia de uno a dos casos por millón de habitantes. Se clasifica en tumores productores y no productores. Su diagnóstico generalmente es incidental y tardío. Se recomienda para su estudio un análisis hormonal y de imagenología. Para el tratamiento es importante realizar una resección quirúrgica completa con márgenes adecuados, pudiendo utilizar neoadyuvancia o adyuvancia con quimioterapia y/o radioterapia.

Reporte de caso

Paciente femenino de 61 años que acudió a consulta por presentar astenia, hiporexia, saciedad temprana y fiebre que se acompañó de disminución de 3 kg de peso. Un mes después se agregó dolor epigástrico, acompañado de náusea y

vómito. A la exploración se palpó masa en flanco izquierdo por lo que se realizó ultrasonido abdominal, donde se observó masa renal izquierda.

Se realizó tomografía que reportó tumor retroperitoneal izquierdo de 15 x 12.5 de etiología mesenquimatosa con extensa necrosis central, que condiciona compresión extrínseca de las estructuras adyacentes, con probable infiltración hacia polo superior de riñón izquierdo. Múltiples lesiones focales hepáticas compatible con lesión metastásica, la mayor de 3.5 cm. Por lo que se decidió realizar biopsia guiada por ultrasonido que reportó: Carcinoma de células grandes, pleomórficas, claras y granulares con necrosis, consistentes con carcinoma de corteza suprarrenal. Se realizó panel de inmunohistoquímica (*Cuadro 1 y Figura 1*).

Para estudiar el involucro vascular se obtuvo resonancia magnética que reportó tumor dependiente de la glándula suprarrenal izquierda de 19.8 x 14.2 x 11 cm, que desplaza estructuras adyacentes. Aorta y vena cava permeables, des-

* Residente de Cirugía General del Centro Médico ABC, I.A.P. ** Cirujano Oncólogo, Centro Médico ABC, I.A.P. *** Cirujano General, Centro Médico ABC, I.A.P.

Correspondencia:

Dr. Luis Figueroa-Gallaga

Centro Médico ABC, I.A.P. Sur 136 No. 116. Col. Las Américas. C.P. 01120. Tel.: 5230-8000 Ext.: 8661. Correo electrónico: drluisfigueroa@sbcglobal.net

Recibido: Septiembre 12, 2008.

Aceptado: Octubre 27, 2008.

Cuadro 1. Inmunohistoquímica de la biopsia.

Melan A	Positivo difuso intenso
Vimentina	Positivo difuso
Sinaptofisina	Positivo focal
EMA	Positivo focal
CD10	Positivo débil focal
CK7	Positivo débil focal
CK20	Negativo

h (52-480 $\mu\text{g}/24\text{ h}$), ácido vanilmandélico en orina 4.7 mg/24 h ($\leq 6\text{ mg}/24\text{ h}$), cortisol libre en orina 35.9 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (4-50 $\mu\text{g}/24\text{ h}$).

Se programó para laparotomía y resección en bloque de tumor que involucraba al riñón izquierdo, encontrando vena esplénica, arteria renal y vena renal libres de tumor (*Figura 4*). Se palparon múltiples metástasis hepáticas. Evolucionó de forma satisfactoria y se inició terapia adyuvante con mitotane.

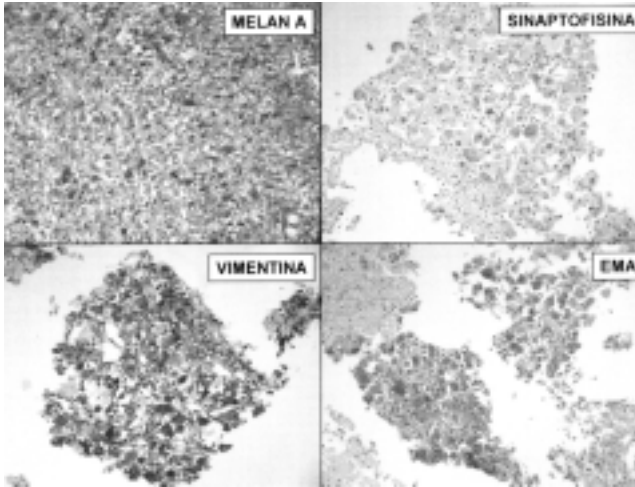


Figura 1. Inmunohistoquímica de la biopsia.

Discusión y revisión de la literatura

El cáncer de corteza suprarrenal a nivel mundial es una neoplasia rara con incidencia de uno a dos casos por cada millón de habitantes.¹ Existen dos picos de presentación; uno en la infancia y el otro entre la cuarta y quinta décadas de la vida.

En el 2001, en México, según el Registro Nacional de Tumores, se reportaron 25 casos de neoplasias malignas de corteza suprarrenal.² De los cuales 13 se desarrollaron en hombres y 12 en mujeres. En la literatura actual se encontraron dos reportes publicados de carcinoma suprarrenal. Uno por Serrano,³ quien reportó un caso de enfermedad avanzada y tratamiento adyuvante con mitotane. El segundo caso de Fonseca⁴ quien reportó adenocarcinoma de corteza suprarrenal por hallazgo incidental.

Comparando la estadística nacional con la literatura mundial notamos un importante subdiagnóstico o falta de reporte de esta patología.

Dentro de la biología de este tumor se han observado mutaciones en el gen supresor de tumor TP53, localizado en el locus 17p13, y la sobreexpresión de gen IGF-II, localizado en el locus 11p15.¹

Este tipo de neoplasia se divide en productores, 60% de los casos, y no productores.¹

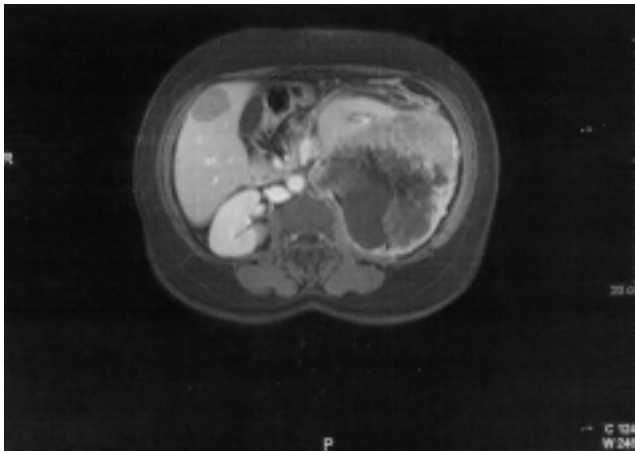


Figura 2. Resonancia magnética con gadolinio en corte axial.

plazadas a la derecha con respecto a la línea media. Venas y arterias renales sin compromiso. Probables lesiones metastásicas hepáticas con centro necrótico en lóbulo derecho, izquierdo y núcleo caudado, la más grande de 45 Mm (*Figuras 2 y 3*).

De forma complementaria se realizó estudio hormonal (valores de referencia entre paréntesis): α -fetoproteína 1.6 ng/mL (0-15 ng/mL), β hGC 5 mUI/mL (0-10 mUI/mL), epinefrina urinaria $< 8\text{ }\mu\text{g}/\text{l}$ (2-24 $\mu\text{g}/\text{l}$), norepinefrina urinaria 62 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (15-100 $\mu\text{g}/24\text{ h}$), dopamina urinaria 414 $\mu\text{g}/24$

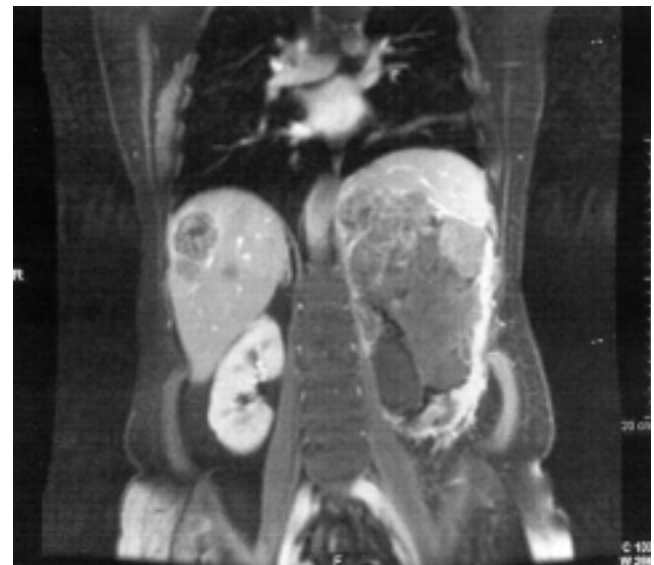


Figura 3. Resonancia magnética con gadolinio en corte coronal.



Figura 4. Corte longitudinal de la pieza quirúrgica.

- Los tumores pueden producir glucocorticoides, mineralocorticoides y derivados de estrógeno y progesterona. El síndrome de Cushing es la presentación más frecuente, seguido de los productores de andrógenos, estrógenos y de aldosterona.⁵

- En los tumores no productores se pueden encontrar niveles elevados de 17α -hidroxiprogesterona o de androstenediona, los que se acompañan de fiebre, dolor abdominal difuso, pérdida de peso y anorexia.

Brunt⁶ y la Red Europea para el Estudio de Tumores Suprarrenal recomiendan una investigación hormonal, la cual se resume en el *cuadro 2*. Asimismo, se recomienda el estudio con tomografía, resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones con ^{11}C -metomidato.

En 30% de los casos en los que se realizó tomografía se observan calcificaciones. En tumores dependientes de glándula suprarrenal y que por tomografía presenten más de 10 unidades Hounsfield (UH) en la fase simple o menos del 50% de depuración después de 15 minutos de la inyección de contraste intravenoso y más de 35 UH son sospechosas de malignidad.² Las lesiones menores de 4 cm y no productoras, se vigilarán con monitoreo hormonal y de imagenología. Por otra parte, si el tumor es mayor de 4 cm o es funcional se recomienda la adrenalectomía.

En un estudio reportado por Sturgeon,⁷ quien evaluó 457 casos de masa suprarrenal observó una asociación entre el tamaño del tumor y el riesgo de malignidad. En tumores incidentales menores de 4 cm el riesgo de malignidad es de 5%, mientras que en tumores mayores de 8 cm presentaron un aumento del riesgo de malignidad más de nueve veces, con sensibilidad de 77% y especificidad de 95%.

Para estos tumores se utiliza la clasificación de von Weiss y van Slooten, además de marcadores en el estudio de inmunohistoquímica, como: Ki-67, melan-A y calretinina.

Hasta el 2004 no existía una clasificación TNM aceptada; sin embargo, existe una publicación realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la clasificación de estos tumores (*Cuadro 3*).

Cuadro 2. Recomendaciones de la REETS 1

Perfil hormonal	Prueba
Exceso de glucocorticoides (al menos 3 pruebas)	Prueba de supresión de dexametasona (1 mg) Cortisol urinario libre de 24 horas Cortisol sérico basal
Hormonas sexuales y precursores de esteroides	Hormona adrenocorticotrópica plasmática basal Dehidroepiandrostenediona sérica 17α -hidroxiprogesterona sérica Androstenediona sérica Testosterona sérica 17β -estradiol sérica (sólo en hombres y mujeres posmenopáusicas)
Exceso de mineralocorticoides	Potasio sérico Relación renina:aldosterona (sólo en pacientes con hipertensión y/o hipokalemia)
Exclusión de feocromocitoma	Excreción urinaria de catecolaminas en 24 horas Metanefrinas y normetanefrinas plasmáticas
Estudios de imagen	Tomografía Resonancia magnética Gammagrama óseo Tomografía por emisión de positrones (opcional)

Cuadro 3. Estadificación y sobrevida a años de los tumores suprarrenales.

Estadio	Características del tumor	Sobrevida
I	Menor de 5 cm	
II	Mayor de 5 cm	
III	Invasión local o con involucro ganglionar	
IV	Invasión de órganos adyacentes o metástasis a distancia	

Cuadro 4. Efectos adversos del mitotane. Modificado por los autores según sitio de: "Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>)".

Sistema	Efecto adverso	Frecuencia %
Gastrointestinal	Anorexia, náusea, vómito y diarrea	Hasta 80
Sistema nervioso central	Depresión, letargia, somnolencia, vértigo y mareo	40
Cutánea	Erupción,	15
Alteraciones visuales	Diplopia, visión borrosa retinopatía tóxica	Rara
Genitourinario	Hematuria, cistitis hemorrágica, albuminuria	Rara
Cardiovascular	Hipertensión, hipotensión ortostática	Rara

El patrón de diseminación es hematogena, más frecuentemente a pulmón y linfática a ganglios regionales y paraaórticos. Las metástasis a la glándula adrenal contralateral o sincrónica bilateral se ven en 4% de los casos.²

El carcinoma de corteza adrenal se presenta en la mayor parte de los casos como esporádicos, aunque se ha observado también asociación con el síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Li-Fraumeni, el complejo de Carney, NEM-1 y el síndrome de McCune-Albright.²

Para el tratamiento es importante realizar una resección quirúrgica completa y con márgenes adecuados. En los estadios III y IV siempre se recomienda utilizar terapia adyuvante con mitotane solo o en combinación con cisplatino, vincristina, cislofosfamida, etopóxido y/o doxorubicina. La combinación con streptozotocina ha dado resultados prometedores.⁸ En enfermedad fuera de tratamiento quirúrgico se han estado realizando investigaciones para el uso neoadyuvante de radioterapia y quimioterapia.

El nivel sérico óptimo para una adecuada respuesta al mitotane es de 14 mg/l; sin embargo, los efectos adversos (*Cuadro 4*), son directamente proporcionales a los niveles séricos y hasta 80% de los pacientes experimentan efectos adversos. Según Allolio¹ con el uso de mitotane en paciente con enfermedad avanzada generó una regresión de 25% y control del exceso hormonal de los tumores funcionales. En el estudio de Massimo,⁹ donde utilizó mitotane como adyuvante, refiere una disminución de la recurrencia local, después de tratamiento quirúrgico en enfermedad avanzada.

El seguimiento en el caso de tumores funcionales es con los marcadores hormonales correspondientes cada tres meses, para la detección temprana de la recurrencia. En el caso

de los tumores no funcionales se sugiere realizar estudios de imagen al menos cada tres meses durante dos años y después continuar con la vigilancia a mayor intervalo al menos durante cinco años.

El desarrollo de nuevos ensayos de proteómica y genómica ofrece una herramienta para reconocer y predecir los resultados de una enfermedad genética.¹⁰ Con el advenimiento de la epigenética se ofrece una posibilidad para el mejor entendimiento y posible tratamiento de enfermedades oncológicas.¹¹

Referencias

1. Allolio B, et al. "Clinical Review: adrenocortical carcinoma: clinical update". *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(6): 2027-37.
2. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. C.C. RHN-01, movilidad y mortalidad. 2001.
3. Serrano AO, et al. "Adenocarcinoma suprarrenal". *Medicina Interna de México* 1997; 13(3): 141-5.
4. Fonseca RR. "Carcinoma de la corteza suprarrenal". Informe de un caso y revisión de la literatura". *Rev Fac Med UNAM* 2002; 45(5):
5. Van Ditzhuijsen, et al. "Adrenocortical carcinoma" Review. *The Netherlands Jour Med* 2007; 65(2): 55-60.
6. Brunt ML. "Disorders of the adrenal glands". *ACS Surgery: principles and practice. Gastrointestinal tract and abdomen* July, 2007.
7. Sturgeon, et al. "Risk assessment in 457 Adrenal Cortical Carcinomas: how much does tumor size predict the likelihood of malignancy?" *J Am Coll Surg* 2006; 202(3): 423-30.
8. Rossella, et al. "Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management". Review. *Endocrine-related cancer* 2007; 14: 13-28.
9. Massimo, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *NEJM* 2007; 356(23): 2372-80.
10. Parikh A, et al. "Genomics and proteomics in predicting cancer outcomes". *Surg Oncol Clin N Am* 2008; 17(2): 257-77.
11. Valdespino, et al. "Mecanismos epigenéticos celulares y sus alteraciones en cáncer". *GAMO* 2008; 7(3): 80-92.