Carcinoma suprarrenal. Análisis retrospectivo de cinco casos

M. J. MENÉNDEZ CALDERÓN, F. CASAL, J. PRIETO, L. CACHO, C. TUSÓN

Sección de Medicina Interna y ¹Endocrinología. Hospital de Cabuñes. Gijón (Asturias)

ADRENOCORTICAL CARCINOMA. A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF FIVE CASES

RESUMEN

Presentamos cinco casos de carcinoma suprarrenal, diagnosticados en nuestro hospital y describimos su presentación clínica, métodos diagnósticos y tratamiento empleados. Es un tumor poco frecuente, muy agresivo y con mal pronóstico. Clínicamente se presentan como tumores caracterizados por efecto masa, síntomas debidos a invasión de vecindad o por una variedad de síndromes hormonales entre los que destacan el hipercortisolismo y la virilización. El diagnóstico se fundamenta en la caracterización bioquímica del síndrome hormonal y en las técnicas de imagen, especialmente la TAC y la RM. Anatomopatológicamente suelen ser tumores de gran tamaño con tendencia a invadir las estructuras vecinas. Su tratamiento es fundamentalmente quirúrgico y de los distintos fármacos de quimioterapia, los más efectivos son los adrenolíticos (mitotane) solos o asociados a doxorubicina, cisplatino y etopósido.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma suprarrenal. Mitotano.

ABSTRACT

We present five cases of adrenal cortical carcinoma, diagnosed in our hospital and we describe the clinical presentation, diagnostic methods and treatment. It is a rare tumor, highly aggressive and prognosis is poor. The clinical presentation is characterized by a mass effect, symptoms caused by the invasion of the structures nearby or by a variety of hormonal changes, especially hypercortisolism and virilization. The diagnosis is based on the biochemical characterization of the hormonal profile and on imaging techniques, especially computed tomography and magnetic resonance. The treatment is generally surgical and the most effective chemotherapeutic agents are the adrenolytics (mitotane) alone or associated with doxorubicin, cisplatin and etoposide.

KEY WORDS: Adrenal cortical carcinoma. Etoposide.

Menéndez Calderón MJ, Casal F, Prieto J, Cacho L, Tusón C. Carcinoma suprarrenal. Análisis retrospectivo de cinco casos. An Med Interna (Madrid) 2006; 23: 533-536.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma suprarrenal es un tumor muy poco frecuente, con una incidencia de 0,5-2 casos/millón habitantes/año, que se caracteriza por ser un tumor muy agresivo, en el cual el 40 ó 70% de los pacientes tienen metástasis cuando iniciamos el estudio. El diagnóstico temprano y la completa excisión quirúrgica son los mejores factores pronósticos para la supervivencia.

A continuación presentamos la experiencia de nuestro hospital en cinco pacientes diagnosticados de carcinoma suprarrenal y confirmados por anatomía patológica, durante el periodo comprendido entre 1991-2002, con objeto de conocer su forma de presentación más frecuente, características histológicas y evolución posterior, así como actitud terapéutica adoptada.

CASOS APORTADOS

Caso 1. Varón de 60 años, con antecedente de HTA de un año de evolución, que presentaba pérdida de peso, anorexia y molestia en hemiabdomen derecho en los últimos 7-8 meses. En la exploración física se objetivó hipertensión arterial (150/90) y palpación de una masa dolorosa en hipocondrio y vacío derecho. La bioquímica y pruebas de función hepática eran normales. En el estudio hormonal el ritmo de cortisol: 16 µg/dl (valor normal: 6,00-30,00), cortisol 8 p.m: 5,1 µg/dl (VN: 2-13), test de Nugent: cortisol: 3,9 µg/dl (VN < 5), cortisol libre urinario: 51 µg/24 h (VN: 9,00-53,00), aldosterona plasmática y catecolaminas en orina eran normales. El TAC puso de manifiesto una masa suprarrenal derecha de 12 x 14 cm, con calcificaciones en su interior. Se realizó arteriografía selectiva en la que se apreció masa suprarrenal hipervascularizada. En la intervención quirúrgica de la masa se obtuvo una tumoración de 20 cm de diámetro máximo y 910 g. El informe anátomo-patológico confirmó el diagnóstico de carcinoma suprarrenal, tumor sin invasión de cápsula con

zonas de necrosis y hemorragia, pero escasas mitosis (< 1/50 campos). La evolución fue satisfactoria sin recidiva tumoral durante 11 años de seguimiento.

Caso 2. Mujer de 51 años, que consultó por hirsutismo progresivo de un año de evolución. En la exploración física destacaba aumento del vello de distribución sexual. No existían signos de Cushing y la exploración abdominal era normal. El estudio hormonal demostró: DHEA-sulfato: 9,5 µg/ml (VN: 0,35-4,30), 17-betaestradiol: 73 pg/ml (VN: 48-241), testosterona total: 1,9 pg/ml (VN 0,1-0,9), 17-cetosteroides: 58,4 mg/24 h (VN: 0-12), androstendiona: 9,9 ng/ml (VN: 0,2-3,1), 17-hidroxiprogesterona: 2,58 ng/ml (VN: < 1). El ritmo de cortisol, ACTH y test de Nugent eran normales. El TAC abdominal mostraba una masa suprarrenal derecha de 8.5x10x10cm, de predominio sólido. La paciente fue intervenida practicándose resección de la glándula suprarrenal y riñón. El estudio histopatológico era una tumoración de 10 x 7 cm (330 g); microscópicamente presentaba atipia celular con hiper cromasia nuclear, con necrosis y hemorragia, sin evidencia de invasión capsular y menos de 1 mitosis/50 campos. La paciente se encuentra asintomática a los 8 años de seguimiento.

Caso 3. Varón de 76 años de edad, con antecedentes de HTA, consulta por aumento progresivo de peso, astenia, edemas maleolares y debilidad muscular proximal de 2-3 meses de evolución. En la exploración presentaba un aspecto cushingoide y obesidad troncular. En la analítica destacaba un discreto aumento de las transaminasas. Los estudios hormonales realizados fueron: ritmo de cortisol: am 28,9 µg/dl, pm 28 µg/dl; cortisol libre urinario: 203 µg/24 h; test de

Nugent: cortisol 35.5 µg/dl; frenado débil: cortisol 28.5 µg/ml (VN cortisol < 5); frenado fuerte con dosis única nocturna: cortisol 26,6 µg/dl (cortisol < 50% en Cushing hipofisarios); ACTH (IRMA) en plasma: 8 am < 4 pg/ml (ACTH < 5 en Cushing adrenales). La ecografía abdominal evidenció una imagen sólida de 7 cm de diámetro en la glándula suprarrenal izquierda. El TAC abdominal puso de manifiesto una masa suprarrenal de unos 9 cm de diámetro. Se realizó suprarrenalectomía, cuya masa pesaba 212 g y sus dimensiones eran 12 x 10 x 3 cm. La anatomía patológica se informó como tumoración corticoadrenal de bajo grado de malignidad con focos locales de hemorragia sin necrosis y menos de 1 mitosis / 50 campos. El paciente permaneció asintomático hasta que once meses después consulta por cuadro de dolor localizado en región subescapular, impotencia funcional en MID y mialgias proximales de 3 meses de evolución. En la analítica destacaba alteración de pruebas de función hepática, ritmo de cortisol am 32 µg/dl, pm 26,4 µg/dl y una cortisoluria de 192 µg/24 h. En el TAC abdominal se evidenciaban múltiples metástasis hepáticas y lesiones líticas en hueso iliaco, sacro y cuerpo vertebral L5. Se realizó PAAF de las lesiones hepáticas que fue congruente con carcinoma corticoadrenal. Se inició tratamiento con mitotane a dosis de 5 g/día y radioterapia como tratamiento paliativo de las lesiones óseas, pero su progresión fue rápida, causando la muerte del paciente al mes del diagnóstico de la recidiva tumoral.

Caso 4. Varón de 62 años de edad, que presenta astenia, anorexia, dolor en hemiabdomen derecho, fiebre y pérdida de 8 kg de peso en 2-3 meses. En la exploración se palpaba una masa dolorosa en hemiabdomen derecho. En la analítica sólo destacó una anemia nor-

TABLA I

DESCRIPCIÓN DE CASOS

Caso	Año	Edad	Sexo	Clínica	TAC (cm)	Estadio	Tratamiento	Seguimiento	Exitus
1	1991	60	V	Síndrome general	11	II T2N0M0	Adrenalectomía	132 meses	No
2	1993	51	M	Virilización	8,5	II T2N0M0	Adrenalectomía + nefrectomía	96 meses	No
3	1998	76	V	Síndrome Cushing	9	II T2N0M0	Adrenalectomía + mitotano	11 meses	Sí
4	2001	62	V	Masa abdominal	> 10	II T4N0M0	Adrenalectomía + nefrectomía	7 meses	Sí
5	2002	47	M	Síndrome Cushing	5	I - II T1N0M0	Adrenalectomía + mitotano	8 meses	No

TABLA II

PARÁMETROS HISTOLÓGICOS

Caso	Diámetro máximo (cm)	Peso (g)	Necrosis	Invasión capsular	Invasión vascular	Mitosis 50 campos
1	20	910	Sí	Sí	Sí	< 1
2	10	330	No	No	No	< 1
3	12	212	No	Dudosa	Sí	< 1
4	23	2.654	Sí	Sí	Sí	> 6
5	5	37	Sí	Sí	Sí	> 5

moctíca y normocrómica y aumento de reactantes de fase aguda. Los estudios hormonales eran normales. En el TAC se evidenciaba una masa sólida mayor de 10 cm de diámetro en región retroperitoneal. Se realizó RNM que demostró una masa suprarrenal derecha de 17 x 11 x 19 cm. El paciente fue sometido a laparotomía y éxeresis total de dicha tumoración y riñón por infiltración de éste. El peso total era de 2.654 g y su tamaño era 23 x 14 cm. El estudio anatómo-patológico fue de carcinoma suprarrenal pobremente diferenciado con necrosis, invasión de cápsula e índice mitótico > 6/50 campos. En el TAC de control a los 3 meses, se observó recidiva tumoral de 14 cm, con diseminación retroperitoneal e infiltración hepática y el paciente falleció a los 6 meses de la intervención quirúrgica.

Caso 5. Mujer de 47 años que consulta por amenorrea, hirsutismo, aumento progresivo de peso, debilidad en extremidades, edemas y humor depresivo en los últimos 8 meses. En la exploración física destacaba el aspecto cushingoide de la paciente. En el estudio hormonal destacaba un ritmo de cortisol: 8 am: 31,5 µg/ml, 8 pm: 19,2 µg/ml (VN: 2-13); cortisoluria (203,5 µg/24 h); test de Nugent: cortisol: 29,6 µg/dl; ACTH 8 am < 5 pg/ml (VN: 0-52). Los valores de andrógenos plasmáticos eran normales. El TAC abdominal mostraba una masa suprarrenal derecha de 5 cm de diámetro. Se realizó suprarrenalectomía de la masa cuyo peso era de 35 g y sus márgenes estaban libres de infiltración tumoral. Microscópicamente la masa presentaba extensas necrosis, hemorragias y pleomorfismo celular con índice mitótico > 5 figuras/campo e invasión de cápsula y vasos. La evolución postquirúrgica de la paciente es buena, con regresión de los rasgos cushingoides y recuperación de ciclos menstruales regulares. Se inició tratamiento con mitotano 1,5 g/día tras la cirugía e hidrocortisona a 20 mg/día. La paciente se encuentra libre de enfermedad a los 6 meses de seguimiento.

DISCUSIÓN

Presentamos una revisión sobre nuestra experiencia en cinco casos diagnosticados de carcinoma suprarrenal en los últimos once años. Debido al reducido número de casos que aportamos, no podemos obtener conclusiones significativas, pero creemos que la comunicación de los mismos puede ser de ayuda, debido a la escasas publicaciones en nuestro medio sobre este tema.

En nuestro estudio hubo un ligero predominio de varones, aunque suele afectar con mayor frecuencia a mujeres; sin embargo, en algunas publicaciones la incidencia era similar en ambos sexos o incluso con predominio en varones. La edad media al diagnóstico fue 60,8 (DS⁺ - 10,3) años, superior en diez años a la descrita en la literatura, pero según la edad de presentación para el sexo, en los varones es mayor respecto a las mujeres, acorde con la mayoría de las series publicadas (1).

Los tumores funcionantes son la forma de presentación más frecuente en mujeres, y los síntomas de hiperfunción suprarrenal más frecuentes fueron el síndrome de Cushing y virilización por orden de frecuencia. Los tumores no funcionantes predominan en varones y generalmente se manifiestan como síndrome general o masa abdominal, como sucedió en los dos casos de nuestra serie (2).

El TAC abdominal es el estudio radiológico de elección, realizado en todos los casos, y siempre se objetivó un tamaño

tumoral mayor de 5 cm de diámetro, como ocurre en otras series (2,3). La localización fue en la suprarrenal derecha en el 80%.

La resección completa tumoral y el grado de extensión en el momento del diagnóstico son los factores pronósticos más importantes y comunmente aceptados. El tamaño tumoral, la presencia de necrosis, invasión capsular y vascular y el índice mitótico son los factores pronósticos anatomopatológicos más importantes de progresión tumoral; así se observa una peor tasa de supervivencia y mayor probabilidad de recurrencia tumoral cuanto mayor número de dichos parámetros estén presentes (3). En el caso n.º 3, que fue diagnosticado inicialmente de benigno por el patólogo, llama la atención la evolución rápida y fatal, a pesar de los escasos criterios de malignidad. Sin embargo los dos primeros casos expuestos que presentaban un índice mitótico inferior a 1 figura/50 campos y sin presencia de invasión capsular o vascular, se hallan libres de enfermedad en la actualidad tras años de seguimiento, con una evolución más acorde con lo descrito en la literatura. Consideramos que es importante un cuidadoso estudio anatomopatológico que valore los criterios de malignidad descritos en su conjunto, sin dejarse influenciar en exceso por la ausencia de alguno, lo que nos permitirá confirmar el diagnóstico de una entidad tan agresiva, e iniciar una rápida intervención terapéutica.

El mitotano se utiliza como tratamiento paliativo en el tumor metastásico o no operable, asociado o no a otros agentes quimioterápicos, así como para el control de la hiperfunción suprarrenal en tumores funcionantes (1,4). En nuestra serie sólo se ha utilizado en dos casos y en uno de ellos (caso 3), sólo en el momento de la recidiva, siendo nula su eficacia para controlar el hipercortisolismo, debido al avanzado estadio tumoral. En estos casos se debería valorar utilizar fármacos de acción más rápida como el ketoconazol, metopirona o aminoglutetimida, y permitir así actuar el mitotano posteriormente (5). En cambio en el caso n.º 5 hemos comenzado a utilizar el mitotano con carácter preventivo ya que hay autores que recientemente recomiendan su uso como tratamiento en el postoperatorio inmediato para prevenir la recidiva tumoral en pacientes sin evidencia de tumor residual tras cirugía (6). Algunas series parecen sugerir la mejoría de la supervivencia en pacientes con estadio I y II, aunque su eficacia debe ser evaluada, pues otros estudios no han demostrado beneficios o aumento en el periodo libre de enfermedad (7).

Aún es escasa la experiencia sobre el uso del mitotano como tratamiento coadyuvante a la cirugía, como para establecer un criterio de actuación; además las pocas series publicadas no han demostrado un aumento claro en la supervivencia, pero tampoco hay evidencia clara de que no sea eficaz (8,9). Por ello mismo creemos que sería interesante desarrollar un Registro Nacional de esta patología que permitiera realizar estudios prospectivos y evaluar así la respuesta a las diferentes armas terapéuticas. El aumento de la supervivencia ha sido más por la detección precoz, siendo el reto actual mejorar el aspecto terapéutico.

Bibliografía

1. Muñoz-Casares FC, López-Cillero P, Delgado JB, Ruiz FP, Alvarez MG, Torres PR, et al. Carcinoma suprarrenocortical. Abordaje terapéutico en estadio avanzado. *Cir Esp* 2002; 72: 45-47.
2. Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer* 2000;88:711-731.
3. Kasperlik-Zahuska AA, Migdalska BM, Zgliczynski S, Makowska AM. Adrenocortical carcinoma. A clinical study and treatment results of 52 patients. *Cancer* 1995; 75: 2587-2591.
4. Evans HL, Vassilopoulou-Sellin R. Adrenal cortical neoplasms A study of 56 cases. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 76-86.
5. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guilhaume B, Betagna X, et al. Clinical features of Luton adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1195-1201.
6. Dickstein G, Shechner C, Arad E, Best LA, Nativ O. Is there a role for low doses of mitotane (o,p'-DDD) as adjuvant therapy in adrenocortical carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3100-3103.
7. Vassilopoulou-Sellin R, Guinee VF, Klein MJ, Taylor SH, Hess KR, Schultz PN, et al. Impact of adjuvant mitotane on the clinical course of patients with adrenocortical cancer. *Cancer* 1993; 71: 3119-3123.
8. Carpenter PC. Mitotane failure in adrenocortical cancer: where next? *Cancer* 1993; 71: 2900.
9. Vassilopoulou-Sellin R, Schultz PN. Adrenocortical carcinoma clinical outcome at the end of the 20th century. *Cancer* 2001; 92: 1113-1121.