



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

Análisis pronóstico y de patrones de tratamiento del cáncer
adrenocortical: registro español ÍCARO

D.^a María Concepción Ballester Navarro
2024



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

Análisis pronóstico y de patrones de tratamiento del cáncer
adrenocortical: registro español ÍCARO

Autor: D.^a María Concepción Ballester Navarro

Director/es: D. Francisco Ayala de la Peña, Alberto Carmona
Bayonas, Paula Jiménez Fonseca



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. María Concepción Ballester Navarro

doctorando del Programa de Doctorado en

Ciencias de la Salud

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Análisis pronóstico y de patrones de tratamiento del cáncer adrenocortical: Registro español ÍCARO.

y dirigida por,

D./Dña. JIMENEZ FONSECA, PAULA

D./Dña. CARMONA BAYONAS, ALBERTO

D./Dña. AYALA DE LA PEÑA, FRANCISCO DE ASIS

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 28 de septiembre de 2024

Fdo.: Maria Concepción Balletser Navarro.

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

INTRODUCCIÓN: El cáncer de corteza suprarrenal (ACC) es una enfermedad rara y agresiva. La cirugía es el único tratamiento curativo para la enfermedad localizada, pero el papel de las terapias perioperatorias o adyuvantes es controvertido. Desafortunadamente, la recurrencia local y el eventual desarrollo de enfermedad metastásica son comunes y las tasas de supervivencia a cinco años son bajas. En enfermedad avanzada, el esquema estándar es la combinación de poliquimioterapia con EDP (etopósido, doxorubicina y cisplatino) y mitotano. Esta tesis doctoral aborda patrones de tratamiento y factores pronósticos, centrándose en el efecto de mitotano, tanto en tumores localizados como metastásicos.

MÉTODO: Este estudio es un análisis retrospectivo de casos del estudio ICARO-GETTHI/SEEN, un registro multicéntrico y observacional de pacientes con ACC en España. Se calcularon medianas de supervivencia con intervalos de confianza al 95% y se utilizaron pruebas de log-rank para comparar curvas de supervivencia según tratamiento o características clínicas. Se empleó un modelo multivariable de Cox para estudiar la asociación entre el uso de mitotano y la supervivencia.

RESULTADOS: El estudio analizó a 353 pacientes con ACC, diagnosticados entre 1983 y 2024 en 38 hospitales españoles. La mediana de edad fue de 50 años, predominando las mujeres (64.9%). La mayoría de los tumores eran de alto grado con mediana de Ki-67 del 20%. Los niveles más altos de Ki-67 se correlacionaron con un menor tiempo hasta la recurrencia, especialmente por encima de un umbral del 40%. Todos los pacientes con tumores localizados fueron operados. De estos, el 71.7% logró una resección R0, mientras que el 14.8% tuvo márgenes R1 y el 1.6% márgenes R2. Una resección R0 se asoció con un tiempo más largo hasta la recurrencia en comparación con R1 (mediana de 50.9 versus 20.1 meses; $p = 0.04$). Aproximadamente, el 50% de los pacientes operados recibió mitotano en adyuvancia, con mayor propensión en épocas más recientes, en casos evaluados por comités multidisciplinares, expresión más elevada de Ki-67 o estadios avanzados. Tras controlar por factores de confusión, la omisión de terapia adyuvante con mitotano modificó transitoriamente el patrón de recurrencias, con recaídas que ocurrieron aproximadamente la mitad de tiempo (razón de tiempo de 0.51, IC 95%, 0.27 – 0.96). El efecto de no tratar con mitotano fue más evidente en los primeros dos años, y tuvo un carácter tiempo-variante (test de Schoenfeld, $p = 0.0045$). Ello fue corroborado con una descripción detallada mediante el modelado dinámico utilizando el método de Royston-Parmar. El beneficio del mitotano disminuyó a los 9-12 meses, lo que coincide con las reducciones de mitotinia observadas. Este hallazgo indica que el efecto del mitotano se traduce en una contención temporal de la enfermedad micrometastásica, lo que dificulta las posibilidades de lograr una curación definitiva o un control prolongado de la enfermedad. En subgrupos específicos, aquellos con un Ki-67 más bajo (10-20%) o clasificados como de bajo riesgo según ENSAT, no mostraron mejoras significativas con el uso de mitotano adyuvante, respaldando la recomendación de tratar sólo a casos de alto riesgo (Ki-67 >10%, ganglios positivos o márgenes comprometidos).

La conclusión sobre la transitoriedad del efecto de mitotano es respaldada en el contexto metastásico. En tumores avanzados, el 37.5% de los pacientes recibió quimioterapia combinada con mitotano. Estos esquemas combinados mejoraron la supervivencia libre de progresión frente a quimioterapia solo, alcanzando una mediana de 6.35 meses en comparación con 4.04 meses para aquellos con sólo quimioterapia

($p=0.03$). No obstante, no hubo impacto substancial en la supervivencia global, indicando que el efecto probablemente es también dinámico, similar al comportamiento observado en la enfermedad local.

CONCLUSIÓN: El hallazgo más relevante de esta tesis doctoral es que el uso de mitotano tanto en enfermedad localizada como avanzada retrasa el tiempo hasta la recaída o progresión en pacientes con carcinoma adrenocortical, aunque sus efectos se muestran transitorios. Ciertos subgrupos, como los pacientes más jóvenes y los varones, parecen obtener un mayor beneficio de esta terapia.

SUMMARY IN ENGLISH

INTRODUCTION: Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare and aggressive disease. Surgery is the only curative treatment for localized tumors, but the role of perioperative or adjuvant therapies remains controversial. Unfortunately, local recurrence and eventual development of metastatic disease are common, and five-year survival rates are low. In advanced disease, the standard regimen is a combination of polychemotherapy with EDP (etoposide, doxorubicin, and cisplatin) and mitotane. This doctoral thesis addresses treatment patterns and prognostic factors, focusing on the effect of mitotane in both localized and metastatic tumors.

METHODS: This study is a retrospective analysis of cases from the ICARO-GETTHI/SEEN registry, a multicenter, observational registry of patients with ACC in Spain. Median survival rates with 95% confidence intervals were calculated and log-rank tests were used to compare survival curves according to treatment or clinical characteristics. In addition, a multivariable Cox model was used to study the association between the use of adjuvant mitotane and survival in localized tumors.

RESULTS: The study analyzed 353 patients with ACC, diagnosed between 1983 and 2024 in 38 Spanish hospitals. The median age was 50 years, with a predominance of women (64.9%). Most tumors were high-grade with a median Ki-67 of 20%. Higher Ki-67 levels correlated with a shorter time to recurrence, especially above a threshold of 40%. All patients with localized tumors underwent surgery. Of these, 71.7% achieved R0 resection, while 14.8% had R1 margins and 1.6% had R2 margins. R0 resection was associated with a longer time to recurrence compared to R1 (median of 50.9 versus 20.1 months; $p = 0.04$). Approximately 50% of operated patients received adjuvant mitotane, with a higher propensity in more recent times, in cases evaluated by multidisciplinary committees, higher Ki-67 expression, or advanced stages. After controlling for confounding factors, omission of adjuvant mitotane therapy transiently modified the recurrence pattern, with relapses occurring in half the time (time ratio of 0.51, 95% CI: 0.27 - 0.96). The effect of not treating with mitotane was more evident in the first two years and had a time-varying character (Schoenfeld test, $p = 0.0045$). This was corroborated by a detailed description using dynamic modeling with the Royston-Parmar method. The benefit of mitotane decreased after 9-12 months, corresponding with the observed reductions in mitotinemia. This finding suggests that the effect of mitotane results in temporary containment of micrometastatic disease, which hinders the likelihood of achieving a definitive cure or long-term disease control. In specific subgroups, those with lower Ki-67 (10-20%) or classified as low-risk according to ENSAT showed no significant improvements with adjuvant mitotane use, supporting the recommendation to treat only high-risk cases (Ki-67 >10%, positive lymph nodes, or compromised margins).

The conclusion about the transient effect of mitotane is supported in the metastatic context. In advanced tumors, 37.5% of patients received chemotherapy combined with mitotane. These combined regimens improved progression-free survival compared to chemotherapy alone, reaching a median of 6.35 months compared to 4.04 months for those with chemotherapy alone ($p=0.03$). However, there was no impact on overall survival, indicating that the effect is likely also dynamic, similar to the behavior observed in local disease.

CONCLUSION: The most relevant finding of this doctoral thesis is that adjuvant mitotane delays the time to relapse in patients with adrenocortical carcinoma, although its effects appear to be transient. Certain subgroups, such as younger patients and men, appear to derive greater benefit from this therapy.

AGRADECIMIENTOS

A mis directores, los Dres. Paula Jimenez-Fonseca, Alberto Carmona Bayonas y Francisco Ayala de la Peña, cuyos conocimientos, orientación y constante apoyo diario, han sido fundamentales para alcanzar este reto académico, os expreso mi más sincera gratitud. Sois un ejemplo a seguir.

A todos los profesionales que han contribuido a completar este registro, sin cuya colaboración este trabajo no hubiera sido posible. Gracias por vuestra dedicación y compromiso.

A mis compañeros del servicio de Hematología y Oncología Médica del Hospital Universitario Morales Meseguer, quienes han sido un valioso respaldo en este camino.

Con especial cariño, dedico esta tesis a mi madre, padre y hermano, por su amor y apoyo incondicional; a mi esposo Manuel, por su inagotable paciencia y comprensión; y a mis hijos Ignacio y Marcos, quienes iluminan mi vida y me motivan a ser mejor cada día.

Finalmente, ofrezco este trabajo a los pacientes y sus familiares, quienes son la razón fundamental de nuestra labor y el motor incansable que nos impulsa a seguir adelante.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	7
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	15
INTRODUCCIÓN	19
1. EPIDEMIOLOGÍA	20
2. BIOLOGÍA Y GENÉTICA	20
2.1. Anatomía y fisiología de la glándula suprarrenal	20
2.2. Mecanismos de biosíntesis y liberación hormonal	21
2.3. Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)	22
2.3.1. Deficiencia de 21-hidroxilasa (21OH).....	22
2.3.2. Deficiencia de 11 β -hidroxilasa (11 β OH).....	23
2.3.3. Deficiencia de 17 α -hidroxilasa (17OH).....	23
2.3.4. Deficiencia de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 (3 β HSD2).....	24
2.3.5. Hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea.....	24
2.4. Tumores de corteza adrenocortical	24
2.4.1. Tumores adrenocorticales benignos productores de cortisol	24
2.4.2. Tumores adrenocorticales benignos productoras de aldosterona.....	25
2.4.3. Formas hereditarias del aldosterismo primario.....	25
2.5. Carcinomas de corteza suprarrenal	26
2.6. Carcinoma adrenocortical en el marco de síndromes de predisposición tumoral hereditaria	26
2.6.1. Síndrome de Li-Fraumeni	26
2.6.2. Síndrome de Beckwith-Wiedemann	26
2.6.3. Neoplasia endocrina múltiple 1 (MEN1)	27
2.6.4. Síndrome de Lynch.....	27
2.6.5. Otros síndromes hereditarios	27
3. HISTOPATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	28
4. SUBTIPOS MOLECULARES Y CORRELATOS	36
5. CLÍNICA	38
5.1. Síntomas	38
5.1.1. Síndrome de Cushing por exceso de cortisol.....	39
5.1.2. Exceso de andrógenos	39

5.1.3. Exceso de estrógenos	39
5.1.4. Exceso de aldosterona (síndrome de Conn)	39
5.2. Signos	40
5.2.1. Signos físicos.....	40
5.2.2. Signos de laboratorio.....	40
6. DIAGNÓSTICO	40
6.1. Diagnóstico clínico.....	40
6.2. Diagnóstico patológico	40
6.3. Diagnóstico genético-molecular	41
6.4. Diagnóstico a través de estudio hormonal	41
6.5. Diagnóstico por imagen.....	41
6.6. Estadaje	41
7. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RESECABLE NO METASTÁSICA.....	42
7.1. Cirugía en enfermedad resecable no metastásica	42
7.2. Factores pronósticos en enfermedad resecable no metastásica	45
7.2.1. Estadio TNM	45
7.2.2. Factores pronósticos histopatológicos.....	46
7.2.3. Edad	46
7.2.4. Clínica funcionante	47
7.2.5. Márgenes quirúrgicos	47
7.2.6. Índices de proliferación.....	48
7.2.7. Perfil molecular	49
7.2.8. Modelos pronósticos multivariable.....	50
7.3. Tratamiento adyuvante con radioterapia	50
7.4. Terapia adyuvante con mitotano.....	51
7.4.1. Toxicidad de mitotano.....	55
7.5. Quimioterapia adyuvante.....	56
7.6. Inmunoterapia adyuvante	56
7.7. Tratamiento sistémico neoadyuvante	57
8. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA	58
8.1. Mitotano en monoterapia en enfermedad metastásica.....	58
8.2. Quimioterapia en ACC metastásico.....	60

8.3. Terapia dirigida contra dianas moleculares en ACC metastásico	64
8.3.1. Inhibidores del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina	64
8.3.2. Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular	64
8.3.3. Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico	64
8.3.4. Otros inhibidores de múltiples quinasas	64
8.4. Inmunoterapia en ACC metastásico	65
8.4.1. Pembrolizumab.....	66
8.4.2. Nivolumab.....	66
8.4.3. Ipilimumab	66
8.4.4. Avelumab.....	67
8.4.5. Atezolizumab	67
8.5. Terapia con radionúclidos	68
8.6. Perspectivas futuras de tratamiento del ACC metastásico	69
JUSTIFICACIÓN	71
OBJETIVOS E HIPÓTESIS	74
MATERIAL Y MÉTODO	77
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	78
2. POBLACIÓN	78
3. VARIABLES	78
3.1. Datos del paciente	79
3.2. Antecedentes familiares y personales	79
3.3. Clínica.....	79
3.4. Estudios bioquímicos	79
3.5. Estudios de imagen.....	79
3.6. Estudio histológico	79
3.7. Estadificación	80
3.8. Tratamiento	80
3.9. Seguimiento y deceso.....	80
3.10. Variables de resultado	80
4. ASPECTOS ÉTICOS	81
4.1. Obtención del consentimiento informado de los participantes.....	81
4.2. Protección de datos de los pacientes participantes	81

4.3. Evaluación riesgo-beneficio de la participación en el estudio	82
5. ESTADÍSTICA.....	82
5.1. Análisis descriptivos, de supervivencia y de variables pronósticas	82
5.2. Proceso de imputación múltiple	82
5.3. Evaluación del supuesto de riesgos proporcionales y modelos flexibles de supervivencia.....	82
5.4. Modelo de efectos mixtos.....	84
5.5. Modelo conjunto (joint model)	85
5.6. Herramientas y software estadístico	85
6. RESULTADOS	86
6.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	87
6.1.1. Características basales de los pacientes y antecedentes familiares.....	87
6.1.2. Características patológicas del ACC	90
6.1.3. Estadio TNM al diagnóstico del ACC.....	92
6.2. ABORDAJE DEL ACC NO METASTASICO	93
6.2.1. Descripción de la cirugía del ACC	94
6.2.2. Tratamiento adyuvante del ACC resecado con mitotano	94
6.2.3. Patrones temporales de evaluación histopatológica del ACC no metastásico .	99
6.2.4. Supervivencia de pacientes con ACC no metastásico tras la cirugía.....	100
6.2.5. Modelo pronóstico en ACC no metastásico.....	103
6.2.6. Toxicidad asociada con la administración de mitotano adyuvante	116
6.3. ABORDAJE DEL ACC NO METASTASICO	120
6.3.1. Características basales de los pacientes con ACC metastásico	120
6.3.2. Cirugía en ACC metastásico	121
6.3.3. Tratamiento sistémico en primera línea de ACC metastásico.....	121
6.3.4. Supervivencia de pacientes con ACC metastásico	123
6.3.5. Factores pronósticos en pacientes con ACC metastásico	125
7. DISCUSIÓN.....	127
8. CONCLUSIONES.....	135
9. REFERENCIAS	137
10. ANEXOS.....	152
11. PUBLICACIONES	160

LISTADO DE ABREVIATURAS

- ACC:** Carcinoma adrenocortical
- ACAT:** Enzima CoA-acetiltransferasa
- ACTH:** Hormona adrenocorticotropa
- Ang I:** Angiotensina I
- Ang II:** Angiotensina II
- ACA:** Adenomas adrenocorticales benignos
- APA:** Adenoma productor de aldosterona
- APC(poliposis coli adenomatosa):** Gen que actúa como supresor de tumores. Las mutaciones en el gen APC son conocidas por causar poliposis adenomatosa familiar (FAP).
- APACC:** Carcinoma cortical suprarrenal productor de aldosterona
- APM:** Micronódulo productor de aldosterona
- APN:** Nódulo productor de aldosterona
- APM:** Micronódulo productor de aldosterona
- APDH:** Hiperplasia difusa productora de aldosterona
- AJCC** (siglas en inglés): Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer.
- CoA:** Acetil coenzima A
- CRH:** hormona liberadora de corticotropina
- CYP21A2:** Citocromo P450 familia 21 subfamilia A miembro 2
- CYP11B1:** Citocromo P450 familia 11 subfamilia B miembro 1
- CYP11B2:** Citocromo P450 familia 11 subfamilia B miembro 2, también conocido como aldosterona sintetasa
- cAMP/PKA:** Adenosina monofosfato cíclico/proteína quinasa A
- CLCN2:** gen que codifica el canal de cloro tipo 2, un miembro de la familia de canales de cloro CLC
- CoC:** "Cluster of Clusters" clasificación de identificar subgrupos de carcinomas con perfiles similares.
- CpG:** Regiones del ADN donde un nucleótido de citosina (C) está seguido por un nucleótido de guanina (G), unidos por un enlace fosfodiéster. Estas regiones son conocidas como islas CpG y son frecuentemente sitios de metilación del ADN, un proceso epigenético que puede influir en la expresión génica.
- CIMP:** CpG Island Methylator Phenotype" (Fenotipo de Metilador de Islas CpG).
- CACNA1H:** Gen que codifica la subunidad alfa-1H de un canal de calcio tipo T.
- CACNA1D:** Gen que codifica la subunidad alfa-1D de un canal de calcio tipo L, también conocido como canal Cav1.3.
- DHEA:** Dehidroepiandrosterona
- DHEAS:** Sulfato de dehidroepiandrosterona
- EC:** Ésteres de colesterol
- ECA:** enzima convertidora de angiotensina

ENSAT (European Network for the Study of Suprarrenal Tumors): Red Europea de Tumores Suprarrenales, organización que se centra en la investigación y el tratamiento de los tumores de la glándula suprarrenal, como el carcinoma suprarrenal.

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status): escala utilizada para evaluar el estado clínico y la funcionalidad de un paciente, especialmente en el contexto del tratamiento oncológico.

EDP: etopósido, doxorrubicina y cisplatino.

FAP: Poliposis Adenomatosa Familiar

GIRK4: Canal de potasio rectificador interno 4

G0S2: Gen G0/G1 Switch 2

HDL: Lipoproteínas de alta densidad

HPA: Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

HSC: Hiperplasia suprarrenal congénita

HLA: Complejo mayor de histocompatibilidad del antígeno leucocitario humano

3βHSD1: 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1

3βHSD2: 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa 2.

HR: Hazard Ratio.

IGF-2: Factor de crecimiento insulínico 2

i-MAD: Enfermedad adrenocortical micronodular aislada.

IC: Intervalo de confianza.

JG: Células yuxtglomerulares

Ki 67%: Índice de proliferación.

KCNJ5: Gen que codifica un canal de potasio llamado **Kir3.4**, que forma parte de la familia de canales de potasio rectificadores internos (Kir).

LDL: Lipoproteínas de baja densidad

MC2R: Receptor acoplado a la proteína-G

MEN1: Neoplasia endocrina múltiple 1

MMR: genes implicados en la reparación de errores de emparejamiento del ADN, conocido en inglés como "Mismatch Repair" system.

NGS: Secuenciación de nueva generación

N0: Ausencia de afectación ganglionar.

N+: Presencia de afectación ganglionar.

21OH: 21-hidroxilasa

17OHP: 17-hidroxiprogesterona

11βOH: 11β-hidroxilasa

17OH: 17α-hidroxilasa

OMS: Organización Mundial de la Salud

POMC: Proopiomelanocortina

PPNAD: Enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria

PKA: vía de la proteína quinasa A, es una importante vía de señalización celular que participa en la regulación de diversos procesos celulares, incluyendo el metabolismo, la transcripción genética y la diferenciación celular.

PRKAR1A: Gen que codifica una de las subunidades reguladoras de la PKA, específicamente la subunidad reguladora tipo I alfa. Mutaciones en el gen PRKAR1A

pueden alterar la regulación de la actividad de la PKA, lo que tiene importantes implicaciones clínicas.

Síndrome "PASNA": "Síndrome de Activación Patológica del Nervio Simpático Autónomo". Este término se ha utilizado en relación con algunos trastornos que presentan disfunciones autónomas y se asocian con mutaciones en genes que afectan los canales iónicos, como CACNA1D.

RM: Resonancia Magnética.

R0: resección quirúrgica completa en la que no queda evidencia microscópica de tumor residual.

R1: Resección incompleta con márgenes microscópicamente positivos; tumor microscópico después de la cirugía.

R2: Resección incompleta con márgenes macroscópicamente positivos; tumor visible a simple vista después de la cirugía.

SR-B1: Receptor eliminador de clase B tipo 1

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

SOP: Síndrome de ovario poliquístico

S-GRAS: Esquema de puntuación que incluye el estadio, valor del índice de proliferación Ki67, estado de resección y síntomas.

SF1: Factor esteroideogénico 1 (Steroidogenic Factor 1), también conocido como NR5A1 (subfamilia de receptores nucleares 5, grupo A, miembro 1).

SDHx: Grupo de genes que incluyen SDHA, SDHB, SDHC y SDHD, que codifican para las subunidades de la succinato deshidrogenasa (SDH).

SG: Supervivencia Global.

SLE: Supervivencia libre de enfermedad.

SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results): Programa del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Estados Unidos que recopila datos sobre la incidencia, prevalencia y supervivencia del cáncer en los Estados Unidos.

TCA: Tumores de corteza adrenocortical.

TCGA: The Cancer Genome Atlas (El Atlas del Genoma del Cáncer).

TNM (Tumor, Nódulos, Metástasis): Estadaje que incluye tamañotumoral, nódulos ganglionares y metástasis a distancia.

TC: Tomografía computarizada.

ZG: Zona Glomerular

ZF: zona fasciculada

ZR: zona reticular

ZNRF3: gen que codifica una proteína ligasa que funciona como regulador negativo de la vía de señalización Wnt

Introducción

1. EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma adrenocortical (ACC, por sus siglas en inglés) es un tumor maligno infrecuente que afecta a las glándulas suprarrenales.

La incidencia varía en diferentes regiones del mundo. Se estima que afecta a 0.7-2 casos por cada millón de personas por año a nivel mundial y en España. Sin embargo, en ciertas áreas geográficas, como el sur de Brasil, la incidencia puede ser mayor, debido a factores genéticos específicos.

Dada su alta mortalidad y baja incidencia, la prevalencia del ACC es baja representando alrededor del 0.02% de todos los casos de cáncer. La mayoría de los diagnósticos se producen en etapas avanzadas de la enfermedad, lo que contribuye a su baja prevalencia global.

El ACC tiene una ligera predilección por el sexo femenino, con una proporción de 1.5-2 mujeres diagnosticadas por cada hombre. Esta distribución puede estar relacionada con variaciones hormonales y genéticas, aunque las causas exactas aún no se conocen. Sin embargo, esta diferencia de sexo es más pronunciada en adultos mientras que, en la población pediátrica, la distribución es más equilibrada.

El ACC puede presentarse a cualquier edad, pero se observan dos picos de incidencia, uno en la infancia y otro en adultos.

En la infancia, especialmente en menores de 5 años, el ACC se presenta con una frecuencia relativamente alta en comparación con otras edades pediátricas, habitualmente asociado con síndromes tumorales hereditarios (Fasnacht et al., 2018).

El ACC pediátrico tiene a su vez dos picos de edad, uno antes de los 5 años y un segundo en adolescentes. A pesar de su rareza, tiene una frecuencia 15 veces mayor en la parte sur de Brasil, debido a la aparición de una mutación fundadora TP53 p.R337H (Ferreira et al., 2019; Pinto and Zambetti, 2020).

El segundo pico de incidencia ocurre en adultos de 40 a 60 años. En esta población, los tumores suelen ser más agresivos y tener un peor pronóstico.

En general, el ACC pediátrico tiende a tener un comportamiento clínico diferente al de los adultos, con diferencias en la presentación, características moleculares y respuesta al tratamiento.

2. BIOLOGIA Y GENÉTICA

2.1. Anatomía y fisiología de la glándula suprarrenal

Las glándulas suprarrenales son los principales reguladores de la homeostasis corporal y de la respuesta al estrés endocrino (Bechmann et al., 2021). Se trata de pequeñas estructuras amarillentas situadas en los polos superiores de los riñones, en la zona retroperitoneal, en el borde lateral de la columna vertebral. Se encuentran dentro de la grasa perirrenal y están rodeados por la fascia renal. La glándula suprarrenal izquierda tiene forma de medialuna, mientras que la derecha es triangular. El peso de cada glándula en un adulto sano es de 8-10 g y las dimensiones medias son de 5.0x3.0x0.6 cm. Estas estructuras se caracterizan por su abundante vascularización, recibiendo su irrigación sanguínea a través de tres arterias distintas: las arterias suprarrenales superior, media e inferior. Estos vasos nacen de la arteria frénica inferior, la aorta abdominal y las arterias renales, respectivamente. Las arterias suprarrenales forman un plexo arteriolar capsular, que irriga las glándulas suprarrenales. Con respecto al drenaje venoso, la suprarrenal derecha tiene una sola vena que drena directamente a la vena cava inferior, mientras que la vena suprarrenal izquierda, más larga, drena a la vena renal (Avisse et al., 2000).

Las glándulas suprarrenales se componen de dos partes, la corteza y la médula. En el núcleo de la glándula suprarrenal se ubica la médula, constituida por células cromafines. Su funcionamiento está estrechamente ligado a las interacciones tisulares

con la corteza suprarrenal circundante. La corteza suprarrenal forma la parte externa y es responsable de hasta el 90% del peso del órgano. La corteza suprarrenal adulta desempeña un rol fundamental en la homeostasis del organismo, siendo el principal centro de síntesis y secreción hormonal. Consta de tres compartimentos morfológica y funcionalmente distintos. La zona glomerular externa (ZG) constituye aproximadamente el 15% de la corteza y produce aldosterona, un mineralocorticoide que controla la presión arterial mediante la regulación del volumen intravascular a través de la retención de sodio y agua. Inmediatamente inferior a la ZG se localiza la zona fasciculada (ZF), que constituye la capa más voluminosa de la corteza suprarrenal. Esta región es el sitio principal de biosíntesis del cortisol, un glucocorticoide esencial con efectos pleiotrópicos que abarcan el sistema inmunológico, el metabolismo y el sistema cardiovascular. La zona más interna es la zona reticular (ZR), que produce andrógenos suprarrenales entre los que destacan la androstenediona, la dehidroepiandrosterona (DHEA) y el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS)(Pignatti et al., 2017).

La actividad celular de la corteza suprarrenal está finamente regulada por mecanismos complejos que involucran respuestas paracrinas y endocrinas. La desregulación de las vías de señalización puede desencadenar el desarrollo de tumores suprarrenales, que abarcan un amplio espectro, desde tumores benignos y, más raramente, carcinomas malignos (Lyra and Schedl, 2021).

Los avances en tecnologías genómicas, particularmente la secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés), han mejorado nuestra comprensión de la biología del cáncer suprarrenal desde principios del siglo XXI, facilitando un diagnóstico más rápido y preciso, así como la identificación de factores de riesgo genéticos. Así, un estudio reciente en tumores adrenocorticales productores de cortisol ha revelado que los adenomas con mutación en el gen *PRKACA*, presentan un perfil de expresión génica distinto con respecto a otros subtipos, y muestran una mayor producción de cortisol en comparación con aquellos que portan mutaciones en otros genes como *GNAS* o *CTNNB1* (Baba et al., 2021). Ello implica que los adenomas suprarrenales no son entidades homogéneas a nivel molecular, sino que presentan una diversidad genética significativa.

2.2. Mecanismos de biosíntesis y liberación hormonal

El colesterol, componente de las lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) circulantes, es el precursor de todas las hormonas esteroideas suprarrenales. Las células suprarrenales incorporan las partículas de LDL mediante un proceso de endocitosis mediada por receptores específicos de LDL (Gwynne and Strauss, 1982). Las vesículas formadas durante este proceso se fusionan posteriormente con los lisosomas, donde la hidrólisis genera colesterol libre. El colesterol también puede obtenerse por dos vías alternativas: la absorción del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) circulantes mediante el receptor eliminador de clase B tipo 1 (SR-B1), o la síntesis de novo a partir de acetil coenzima A (CoA). El colesterol celular que está en exceso se almacena en forma de ésteres de colesterol (EC); la conversión de colesterol en EC es catalizada por la enzima CoA-acetiltransferasa (ACAT). En las glándulas suprarrenales, los EC actúan como el "almacén" del colesterol para la producción de esteroideos (Chang et al., 2009).

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) regula la secreción de glucocorticoides. La hormona adrenocorticotropa (ACTH), liberada por la adenohipófisis, estimula su síntesis. La ACTH proviene de un precursor más grande, la proopiomelanocortina (POMC), una proteína de 241 aminoácidos. A su vez, la producción de ACTH está regulada por la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que es liberada por las neuronas neuroendocrinas en el núcleo paraventricular del hipotálamo. La secreción de CRH depende del ritmo circadiano, así como de diversos factores estresantes

(fiebre, hipotensión, hipoglucemia) que actúan sobre el hipotálamo. El eje HPA es un sistema de retroalimentación negativa, en el que el cortisol actúa como inhibidor directo de la síntesis tanto de ACTH como de CRH.

La secreción de mineralocorticoides está regulada principalmente por el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), y los niveles de potasio, aunque también responde de forma aguda a la ACTH. Las células yuxttaglomerulares (JG) de las arteriolas aferentes del riñón almacenan pro-renina inactiva. Cuando las células JG se activan, en respuesta a la depleción del volumen intravascular o a la disminución del sodio en el túbulo contorneado distal o a la β -activación, la pro-renina se escinde en renina. Una vez que la renina se libera en la sangre, actúa sobre el angiotensinógeno, que se sintetiza en el hígado y es convertido en angiotensina I (Ang I) en el riñón por acción de la renina. Luego, la enzima convertidora de angiotensina (ECA) convierte en los pulmones la Ang I en angiotensina II (Ang II). La Ang II y el potasio aumentan la expresión de aldosterona sintasa (CYP11B2), mientras que también estimulan la producción de aldosterona y la proliferación de células de la zona glomerular (ZG). A su vez, la aldosterona actúa sobre los receptores mineralocorticoides de las células renales, desde el túbulo contorneado distal hasta el túbulo colector cortical. El resultado de su acción es un aumento de la reabsorción de sodio y la excreción de iones de potasio e hidrógeno (Vaidya et al., 2018).

Las células en la zona reticular (ZR) son responsables de la producción de andrógenos, principalmente DHEA y DHEAS, considerados andrógenos débiles o precursores androgénicos. Estos se convierten en testosterona y estrógenos (como el estradiol) en los tejidos periféricos (Turcu et al., 2014).

2.3. Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)

La investigación de los trastornos benignos relacionados con la esteroidogénesis suprarrenal, incluidas las deficiencias enzimáticas como la 3β HSD2 y la 17α -hidroxilasa, ha sido la base para la comprensión de la fisiología y la bioquímica de la corteza suprarrenal, y los mecanismos subyacentes a la carcinogénesis suprarrenal. Así, las alteraciones de estas vías enzimáticas y los consiguientes desequilibrios hormonales pueden deberse a diversos niveles en todo el espectro de tumores adrenocorticales. Además, estos cambios ofrecen información sobre posibles dianas terapéuticas y biomarcadores para el diagnóstico y el seguimiento de esta enfermedad neoplásica. Aquí se revisan brevemente los síndromes más comunes.

La HSC es un grupo de trastornos autosómicos recesivos de la corteza suprarrenal causados por deficiencias enzimáticas de la esteroidogénesis suprarrenal. Dependiendo del grado de actividad enzimática residual, se han descrito en la literatura varias formas de hiperplasia suprarrenal congénita, incluida la forma más grave (variante clásica de pérdida de sal), seguida de la forma virilizante simple clásica, así como formas más leves (variante no clásica) (Merke and Auchus, 2020).

Deficiencia de 21-hidroxilasa (21OH)

Más del 90% de los casos de HSC se deben a una deficiencia de 21-hidroxilasa (CYP21A2), enzima clave en la biosíntesis de cortisol y aldosterona en la glándula suprarrenal, ya que cataliza la conversión de 17-hidroxiprogesterona a 11-desoxicortisol y de progesterona a desoxicorticosterona.

El gen que codifica 21OH, CYP21A2, se encuentra en el cromosoma 6p21.3, dentro del locus del complejo mayor de histocompatibilidad del antígeno leucocitario humano (HLA). A una distancia de 30 Kb de CYP21A2, relativamente corta en términos genómicos, se sitúa un pseudogén homólogo llamado CYP21A1P. Debido a la proximidad y alto grado de homología de secuencia entre estos genes duplicados, los eventos de recombinación meiótica son comunes en esta región. Así, casi el 95%

de las alteraciones en CYP21A2 causantes de enfermedades son variantes derivadas de eventos de recombinación entre CYP21A2 y el pseudogén CYP21A1P.

Los defectos en el 21OH dan lugar a una producción alterada de aldosterona y cortisol y precursores elevados, sobre todo 17-hidroxiprogesterona (17OHP). A su vez, los niveles elevados de 17OHP se utilizan para el diagnóstico de la hiperplasia suprarrenal congénita (Pitsava et al., 2022).

Esta inactivación total del gen CYP21A2 resulta en una ausencia completa de la enzima 21-hidroxilasa funcional, lo que lleva a la forma clásica con pérdida de sal de la HSC. En estos casos, la síntesis de cortisol y aldosterona está severamente comprometida o es prácticamente nula. La falta de aldosterona conduce a una pérdida excesiva de sal, lo que puede provocar crisis adrenales potencialmente mortales, especialmente en recién nacidos (Speiser et al., 2010). En los casos no clásicos, las crisis suprarrenales no suelen ocurrir. Esta forma de HSC es menos severa debido a la actividad residual de la enzima 21-hidroxilasa. La producción parcial de cortisol y aldosterona es suficiente para evitar las crisis adrenales agudas y la pérdida de sal que se observan en las formas clásicas más graves.

El aumento de andrógenos en la HSC no clásica se debe a la deficiencia parcial de 21-hidroxilasa. Esta deficiencia causa acumulación de precursores (principalmente 17-hidroxiprogesterona) que se desvían hacia la síntesis de andrógenos. Además, la producción insuficiente de cortisol estimula la secreción de ACTH, aumentando aún más la producción de andrógenos suprarrenales. Este exceso de andrógenos resulta en síntomas como pubertad precoz, hirsutismo y menstruaciones irregulares, aunque la severidad varía, pudiendo algunos pacientes ser asintomáticos. Las mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita no clásica suelen presentar síntomas similares a los del síndrome de ovario poliquístico (SOP), como hiperandrogenismo (clínico o bioquímico) y anomalías menstruales, por lo que es difícil diferenciar entre ambos, lo que lleva a un diagnóstico erróneo de hiperplasia suprarrenal congénita no clásica como SOP en algunos casos. Por lo tanto, se sugiere que los pacientes se sometan a una medición de los niveles de 17OH-progesterona seguida de una prueba de estimulación con ACTH para un diagnóstico correcto (Falhammar and Nordenström, 2015).

Deficiencia de 11β-hidroxilasa (11βOH)

Aproximadamente el 8% de los casos de HSC se deben a la deficiencia de 11β-hidroxilasa, codificada por el gen CYP11B1. Esta enzima, cuya regulación depende de la ACTH, cataliza la conversión de 11-desoxicortisol en cortisol en la zona fascicular. Los pacientes con alteración de la 11β-hidroxilasa presentan una disminución de la síntesis de corticosterona y cortisol, con acumulación del precursor desoxicorticosterona y sobreproducción de andrógenos suprarrenales. Aunque la desoxicorticosterona es un mineralcorticoide débil, en concentraciones elevadas imita la acción de la aldosterona, suprimiendo el eje renina-angiotensina, aumentando la presión arterial y, a veces, causando hipopotasemia (White et al., 1994).

Deficiencia de 17α-hidroxilasa (17OH)

Se trata de una entidad rara causada por mutaciones en el gen CYP17A1, que codifica la enzima 17α-hidroxilasa/17.20-liasa. Cursa con ausencia de cortisol y andrógenos, lo que resulta en desarrollo puberal incompleto y retraso en la maduración sexual. El gen CYP17A1 se expresa en la ZF y en la ZR de la corteza suprarrenal, pero no en la ZG. Los pacientes con deficiencia de 17α-hidroxilasa, independientemente de su cariotipo (46, XY o 46, XX), presentan genitales externos femeninos y un fenotipo femenino en la pubertad. Estos pacientes presentan hipogonadismo hipergonadotrópico sin caracteres sexuales secundarios (Auchus, 2017).

Deficiencia de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 (3 β HSD2)

Existen dos isoformas de 3 β HSD: 3 β HSD1 y 3 β HSD2, codificadas por HSD3B1 y HSD3B2, respectivamente. HSD3B1 se expresa en la placenta y los tejidos periféricos (mama, próstata y piel), mientras que HSD3B2 se expresa exclusivamente en las glándulas suprarrenales y las gónadas. La deficiencia de 3 β HSD2 se caracteriza por una deficiencia de glucocorticoides y mineralocorticoides, así como por una sobreproducción de DHEA. Ésta se convierte en testosterona por la enzima extrasuprarrenal 3 β HSD1, lo que da como resultado que los pacientes presenten en la infancia genitales 46,XY subdesarrollados y, en casos raros, experimenten virilización 46,XX (McBride et al., 1999).

Hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea

Representa el defecto más severo de la esteroidogénesis, causado por mutaciones en el gen *StAR*, que afectan la proteína reguladora aguda esteroidogénica. Esta proteína es clave para el transporte de colesterol hacia las mitocondrias, un paso esencial en el inicio de la esteroidogénesis. La enfermedad provoca una deficiencia completa de hormonas esteroideas, ya que el colesterol no puede movilizarse. Independientemente del cariotipo (46, XY o 46,XX), los pacientes presentan genitales externos femeninos y suelen experimentar crisis suprarrenales en el periodo neonatal (Miller, 2017). El tratamiento incluye terapia de reemplazo con glucocorticoides y mineralocorticoides.

2.4. Tumores de corteza adrenocortical (TCA)

Los TCA pueden ser esporádicos o familiares, unilaterales o bilaterales, y no funcionantes o funcionantes. Los tumores funcionantes segregan varios esteroides suprarrenales, que varían según el tipo de tumor. Los TCA unilaterales son muy comunes, afectando aproximadamente el 10% de la población general. A menudo se descubren de manera incidental durante el proceso diagnóstico de otros procesos, denominándose incidentalomas. La gran mayoría de ellos son adenomas adrenocorticales benignos (ACA, por sus siglas en inglés). Los ACA suelen ser no funcionantes o secretores. Los secretores producen cortisol, dando lugar a síndrome de Cushing (5-47% de los casos), o aldosterona, provocando síndrome de Conn (1.6-3.3%).

Los ACCson raros, con prevalencia de 4 a 12 casos por millón de personas (Pitsava et al., 2022).

Tumores adrenocorticales benignos productores de cortisol

El síndrome de Cushing tiene una incidencia estimada de 3.9-7.9 casos por millón de personas al año, con una proporción mujer/hombre de 3 a 1 (Steffensen et al., 2010). Se caracteriza por el exceso de cortisol. En el 80% de los casos endógenos, la causa es la secreción excesiva de ACTH por un adenoma corticotropo hipofisario o, con menor frecuencia, por un tumor neuroendocrino. En casos más raros, los tumores neuroendocrinos como el feocromocitoma y el carcinoma medular de tiroides producen hormona liberadora de CRH, provocando secreción excesiva de ACTH hipofisaria. El 20% restante es independiente de la ACTH, y se debe a la sobreproducción primaria de cortisol suprarrenal. En estos casos, la patología de base más frecuente es un adenoma productor de cortisol, mientras que los carcinomas de corteza suprarrenal y la hiperplasia suprarrenal bilateral son responsables de menos del 10% de los casos (Lodish and Stratakis, 2016).

En cualquier caso, la vía de la adenosina monofosfato cíclico/proteína quinasa A (cAMP/PKA) constituye el principal mecanismo encargado de la regulación de la producción de cortisol. La PKA consta de dos subunidades reguladoras y dos

subunidades catalíticas que, en condiciones normales, están unidas entre sí. En células suprarrenales, la vía se activa mediante la unión de la ACTH a MC2R, un receptor acoplado a la proteína-G. Esto desencadena un aumento en los niveles de cAMP, que se une a las subunidades reguladoras de PKA causando la liberación de las subunidades catalíticas. Las subunidades catalíticas, a continuación, se translocan al núcleo, donde se fosforilan, resultando en la activación de varios factores de transcripción que promueven la síntesis de cortisol (De Jossineau et al., 2012).

Tumores adrenocorticales benignos productoras de aldosterona

El aldosteronismo primario es la forma de hipertensión más frecuente, representando aproximadamente el 10-20% de los pacientes con hipertensión resistente y el 5% de los pacientes de medicina general. Puede deberse tanto a adenomas unilaterales productores de aldosterona (65%) como a hiperplasia adrenal bilateral (35%), que conducen a la producción autónoma de aldosterona.

El resto de los casos incluyen hiperplasia unilateral (2%), hiperaldosteronismo familiar (HF, <1%) y ACC productor de aldosterona (<1%). La gran mayoría de los casos de aldosteronismo primario son esporádicos y solo el 6% son familiares (Funder et al., 2016).

Formas hereditarias del aldosteronismo primario

Hasta el momento se han descrito cuatro formas de hiperaldosteronismo familiar del tipos I al IV, que se heredan de forma autosómica dominante (Itcho et al., 2021). La causa subyacente al hiperaldosteronismo familiar tipo I, también conocido como aldosteronismo remediable con glucocorticoides, es la formación de un gen quimérico, resultante de una fusión de las regiones reguladoras de la CYP11B1, que codifica la 11 β -hidroxilasa, y la CYP11B2, que codifica la aldosterona sintasa. Ambas enzimas son responsables de los últimos pasos de la síntesis de cortisol y aldosterona, respectivamente. El resultado es la sobreproducción de aldosterona que queda bajo la regulación directa de la ACTH (Lifton et al., 1992). El tratamiento se basa en el uso de glucocorticoides, con el objetivo de suprimir la secreción de ACTH hipofisaria, reduciendo así la producción anormal de aldosterona.

El hiperaldosteronismo familiar tipo II es la forma más común. Tiene una prevalencia del 1.2-6% entre pacientes con hiperaldosteronismo. Se debe a mutaciones en el gen CLCN2, que codifica el canal de cloruro CIC2. Entre otros tejidos, CIC2 se expresa en las glándulas suprarrenales. El hiperfuncionamiento de CLCN2 conduce a un aumento del flujo de iones cloruro, lo que provoca la despolarización de la membrana celular y la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje, lo que finalmente desencadena la producción de aldosterona.

El hiperaldosteronismo familiar tipo III se debe a la presencia de mutaciones en el canal de potasio rectificador interno 4 (GIRK4) acoplado a la proteína G, que es codificado por el gen KCNJ5. Los defectos genéticos en este gen causan una falta de selectividad iónica y un aumento en la entrada de sodio, lo que resulta en la despolarización celular, y entrada de calcio al interior de las células. Como consecuencia, se produce un aumento en la expresión de CYP11B2 (que codifica la enzima aldosterona sintasa) y un aumento en la producción de aldosterona.

Por último, el hiperaldosteronismo familiar tipo IV es causado por mutaciones germinales en CACNA1H, que codifica la subunidad α 1 formadora de poros del canal de calcio tipo T Cav3.2. Estas variantes causan alteraciones en la corriente de calcio, lo que conduce a un aumento de la concentración de calcio intracelular y la producción de aldosterona.

2.5. Carcinomas de corteza suprarrenal

Los ACC son tumores raros que pueden presentar funcionalidad y, dentro de estos, hasta el 60-70% son productores de cortisol. Este subtipo es particularmente agresivo con tasas de supervivencia global (SG) a 5 años menores al 35%.

Con respecto a la distribución por edades, el ACC es más común en niños que en adultos, a menudo asociado con síndromes tumorales hereditarios (Fassnacht et al., 2018). De hecho, el análisis de las alteraciones genéticas subyacentes a estos síndromes familiares ha llevado a la identificación de vías de señalización clave, como el factor de crecimiento insulínico 2 (IGF-2), Wnt-beta catenina y las vías p53 (Espiard and Bertherat, 2015).

En comparación con las formas adultas, los ACC pediátricos muestran características clínicas, moleculares y patológicas distintivas. En este rango de edad, los ACC presentan exceso de secreción hormonal con mayor frecuencia que en adultos, siendo la secreción de andrógenos la presentación más frecuente en hasta el 80% de los pacientes, lo que lleva a signos de virilización, con crecimiento de vello púbico, agrandamiento del pene o clítoris e hirsutismo. Con menor frecuencia, el exceso de secreción de cortisol conduce a síndrome de Cushing (Pinto et al., 2020).

A diferencia de los adultos, hasta el 80% de los ACC en niños están relacionados con variantes germinales en TP53. De hecho, el ACC es una entidad bien reconocida en el contexto del síndrome de Li-Fraumeni. La inestabilidad genómica causada por la pérdida de p53 conduce a la pérdida de heterocigosidad de 11p15 con la sobreexpresión resultante de IGF2, que puede actuar como un impulsor para el desarrollo del ACC. Curiosamente, la variante hereditaria de las anomalías de 11p15, el síndrome de Beckwith-Wiedemann, también puede presentarse con ACC pediátricos, lo que subraya la importancia de esta vía patogénica (Else, 2012). Se han descrito mutaciones somáticas adicionales en ATRX y CTNNB1, que pueden resultar en un mal pronóstico (Pinto et al., 2015).

2.6. ACC en el marco de síndromes de predisposición tumoral hereditaria

Síndrome de Li-Fraumeni

Este trastorno, de herencia autosómica dominante, predispone a varios tipos de cáncer, como el cáncer cerebral, leucemia, sarcoma de tejidos blandos y osteosarcoma, cáncer de mama premenopáusico y el ACC. Representa el 50-80% de los casos pediátricos de ACC.

El síndrome de Li-Fraumeni es causado principalmente por mutaciones en el gen TP53. Así, el 70% de los casos se deben a variantes hereditarias de la línea germinal en este gen. Las mutaciones de novo representan entre el 7% y el 20% de los casos. En una cohorte de 286 sujetos pertenecientes a 107 familias portadoras de una mutación germinal de TP53, la incidencia acumulada de cáncer fue de alrededor del 50%. El ACC se presentó en cinco casos y en un caso adicional como segundo tumor (Mai et al., 2016). Estos datos muestran que el ACC, si bien es relativamente infrecuente en el contexto del síndrome, tiene una incidencia no despreciable y debe ser tenido en cuenta en el cribado de estos pacientes.

Síndrome de Beckwith-Wiedemann

Es un trastorno que causa sobrecrecimiento físico y que afecta a múltiples sistemas. Su causa radica en alteraciones genéticas o epigenéticas que, en última instancia, resultan en una regulación positiva del IGF2. Este síndrome se caracteriza por hemihipertrofia, macrosomía, macroglosia, hiperinsulinismo, onfalocele y rasgos

faciales distintivos. Además, la pérdida de heterocigosis del locus 11p15, que alberga IGF2, es también un hallazgo común en el ACC infantil (Wilkin et al., 2000). En los primeros 8 años de vida, los pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann tienen un mayor riesgo de desarrollar otros tumores embrionarios, como hepatoblastomas, neuroblastomas o tumores de Wilms. El riesgo de desarrollar un ACC es de aproximadamente el 5-10% y, por lo tanto, los pacientes con este síndrome deben someterse a exámenes de detección regulares para un diagnóstico y tratamiento tempranos (Merke and Auchus, 2020). Otras patologías suprarrenales benignas comunes incluyen quistes suprarrenales y ACA.

Neoplasia endocrina múltiple 1 (MEN1)

El síndrome MEN1 se hereda de forma autosómica dominante y es causada por variantes heterocigóticas de la línea germinal en el gen MEN1, situado en el cromosoma 11q13. Sus principales manifestaciones son hiperparatiroidismo (95%), tumores neuroendocrinos enteropancreáticos (50%) y adenomas hipofisarios (40%). Las lesiones suprarrenales asociadas, principalmente adenomas adrenocorticales benignos (ACA) e hiperplasias, están presentes en el 20-55% de los casos de MEN 1. La mayoría de estas lesiones suprarrenales no son funcionales. El ACC se presenta en una pequeña fracción de los pacientes con MEN1. Sin embargo, un análisis de una base de datos multicéntrica, que incluyó a 715 pacientes con MEN1 entre 1956 y 2008, reveló que los tumores relacionados con MEN1 tuvieron una prevalencia mayor de ACC en comparación con incidentalomas (13.8% versus 1.3%) (Gatta-Cherifi et al., 2012). A ello se une, que en dos cohortes de ACC esporádicos, se ha encontrado que las mutaciones somáticas de MEN1 tienen una frecuencia de hasta el 7% (Zheng et al., 2016).

Síndrome de Lynch

El ACC también se ha reportado en pacientes con síndrome de Lynch (Medina-Arana et al., 2011). Se trata de un trastorno hereditario con patrón de herencia autosómico dominante cuya causa subyacente es la presencia de mutaciones en la línea germinal de genes implicados en la reparación de errores de emparejamiento del ADN (MMR, por sus siglas en inglés), tales como MSH2, MSH6, MLH1 y PMS2. Los portadores de estas mutaciones tienen un riesgo mayor de cáncer, especialmente colorrectal y de endometrio. Aunque menos común, el ACC también se ha asociado con el síndrome de Lynch. La prevalencia de síndrome de Lynch entre pacientes con ACC se ha estimado en el 3% en una serie amplia (Raymond et al., 2013).

Otros síndromes hereditarios

Se han notificado casos de ACC en pacientes con neurofibromatosis tipo 1, poliposis adenomatosa familiar y síndrome de Werner (Painter and Jagelman, 1985; Takazawa et al., 2004; Wagner et al., 2005). Además, se ha reportado ACC en dos casos de pacientes con complejo de Carney (Morin et al., 2012). La asociación más infrecuente del ACC con otros síndromes genéticos ha tenido importancia en investigación, al arrojar pistas sobre las bases moleculares de este tumor. Por ejemplo, la asociación entre la poliposis adenomatosa familiar y los tumores suprarrenales reveló el papel de la señalización de β -catenina en estas neoplasias, mientras que el vínculo entre ACC y síndrome de Beckwith-Wiedemann, combinado con el perfil de expresión génica, sugirió que el receptor IGF-1 podía ser considerado un objetivo terapéutico.

3. HISTOPATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El ACC es una neoplasia maligna infrecuente, pero representa el tumor primario más prevalente de la glándula suprarrenal (ver Tabla 1), abarcando un espectro heterogéneo de enfermedades, cuyo comportamiento clínico difiere significativamente entre pacientes adultos y pediátricos.

Tabla 1. Frecuencia estimada de lesiones adrenales

Tipo de lesión	Frecuencia estimada
Adenomas adrenocorticales	55-80%
Carcinomas adrenocorticales	8-11%
Metástasis	5-7%
Feocromocitoma	7-10%

En ocasiones, los ACC pueden manifestarse clínicamente debido a su actividad funcional, con secreción hormonal en aproximadamente la mitad de los casos, o presentarse como una masa abdominal sintomática. Los ACC funcionales generalmente producen glucocorticoides con o sin esteroides sexuales. Los tumores asociados con virilización o feminización con frecuencia suelen ser malignos. Los carcinomas corticales suprarrenales productores de aldosterona son raros (Hodgson et al., 2019).

En ocasiones, el diagnóstico de malignidad resulta complejo debido a la necesidad de distinguir los ACC de las lesiones con comportamiento menos agresivo. Esto es especialmente relevante en el 10-15% de los tumores que se detectan de manera incidental. Con los años, ello ha conllevado el desarrollo de sistemas de clasificación y gradación **complejos**. La reciente clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Mete et al., 2022) ha refinado aún más la categorización de estos tumores apoyándose a varios criterios auxiliares (ver Tabla 2). Estos criterios sirven para abordar necesidades específicas como: (1) la distinción del origen en la corteza suprarrenal, (2) la confirmación de lesiones funcionales, especialmente en el contexto del aldosteronismo primario, (3) la distinción de malignidad vs benignidad, (4) la estratificación del riesgo, (5) el suministro de información terapéutica en el ACC, y (6) la estratificación en el contexto del consejo genético (Mete et al., 2018b).

Según la clasificación de la OMS, los ACC se subtipifican según sus características citomorfológicas e incluyen ACC convencionales, oncocíticos, mixoides y sarcomatoides. Los ACC oncocíticos están compuestos de células tumorales oncocíticas que representan más del 90% del tumor. Los ACC mixoides se caracterizan por un depósito prominente de mucina extracelular (Papotti et al., 2010) (ver Tabla 2).

Los ACC con subtipo mixoide presentan características histológicas singulares que complican la evaluación y clasificación mediante los criterios de Weiss como la evaluación del patrón de crecimiento difuso, el grado de atipia nuclear o la presencia de invasión linfática.

Los subtipos sarcomatoides suponen un problema diagnóstico adicional al mostrar características morfológicas similares a los carcinomas sarcomatoides de otros órganos, particularmente cuando no se asocian con otros subtipos. En estos casos, es imperativo establecer un diagnóstico diferencial preciso con los sarcomas primarios que pueden afectar a la glándula suprarrenal. Esta distinción no es meramente académica, sino que tiene implicaciones directas en el manejo terapéutico y el

pronóstico del paciente, dado que estas entidades pueden requerir abordajes clínicos significativamente diferentes. Sin embargo, a pesar de su apariencia sarcomatoide, estos ACC generalmente mantienen evidencia de diferenciación cortical suprarrenal, un rasgo fundamental para su clasificación (Papathomas et al., 2016a).

Tabla 2. Clasificación de la OMS de los tumores adrenocorticales

Tipo de tumor	Subtipo	Descripción
Hiperplasia difusa de la corteza suprarrenal		Expansión bilateral difusa de la corteza suprarrenal, a menudo impulsada por un tumor corticotrópico pituitario o neoplasmas hipotalámicos. Puede ser dependiente de ACTH o CRH.
Enfermedad nodular adrenocortical esporádica		Generalmente no produce hormonas, manifestaciones unilaterales o bilaterales de las glándulas suprarrenales compuestas por nódulos < 1 cm.
Enfermedad adrenocortical micronodular bilateral	Enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria (PPNAD)	A menudo productora de cortisol, involucra ambas glándulas suprarrenales, y frecuentemente asociada con variantes germinales. Compuesta por múltiples pequeños nódulos pigmentados (< 1 cm).
Enfermedad adrenocortical micronodular bilateral	Enfermedad adrenocortical micronodular aislada (i-MAD)	Múltiples pequeños nódulos (< 1 cm).
Enfermedad adrenocortical macronodular bilateral		A menudo contribuye al hipercortisolismo, involucra ambas glándulas suprarrenales, y frecuentemente se asocia con variantes germinales.
Adenoma de la corteza suprarrenal		Neoplasia benigna con presentación patológica y clínica heterogénea influenciada por su función y variantes histopatológicas.
Adenoma de la corteza suprarrenal	Adenoma productor de aldosterona (APA)	CYP11B2-positivo, benigno, ≥ 1 cm, compuesto de células claras y compactas.
Carcinoma adrenocortical (ACC)	Convencional Oncocítico Mixoide Sarcomatoide	
Tipo de tumor (continuación)	Subtipo	Descripción
ACC	Convencional	Secreción de hormonas o efecto masa abdominal. Diagnóstico con criterios de Weiss, sistema de Weiss modificado, algoritmo de reticulina o sistema de puntuación de Helsinki.
	Oncocítico	90% de células tumorales oncocíticas. Diagnóstico con sistema Lin-Weiss-Bisceglia, algoritmo de reticulina o sistema de puntuación de Helsinki.
	Mixoide	Caracterizado por una prominente deposición de mucina extracelular. Diagnóstico con algoritmo de reticulina o sistema de puntuación de Helsinki.
	Sarcomatoide	Se asemeja a los sarcomas de otros órganos y a menudo muestra diferenciación cortical suprarrenal.

La clasificación de la OMS 2022 sigue apoyando el uso de los criterios de Weiss para el diagnóstico del ACC convencional. Estos criterios, inicialmente descritos en 1984 y posteriormente modificados en 1989, continúan siendo el paradigma vigente para la clasificación de las neoplasias corticales suprarrenales convencionales en adultos (Weiss, 1984; Weiss et al., 1989). Para el diagnóstico de malignidad en los ACC convencionales en adultos, se requiere la presencia de al menos tres de los nueve parámetros histológicos establecidos en los criterios de Weiss (Tablas 3 y 4).

Tabla 3. Sistema de puntuación de Weiss

Parámetro	Puntuación
Grado nuclear de Fuhrman alto (III o IV)	1
Recuento mitótico > 5 por 50 campos de alta potencia (10 mm ²)	1
Mitosis atípica	1
Necrosis	1
Arquitectura difusa > 30% del volumen del tumor	1
Células claras ≤ 25% del volumen del tumor	1
Invasión capsular	1
Invasión venosa	1
Invasión sinusoidal (linfática)	1
Puntuación total	9
Una puntuación ≥ 3 indica un diagnóstico de carcinoma de corteza suprarrenal.	

Tabla 4. Sistema Weiss modificado

Parámetro	Puntuación
Recuento mitótico > 5 por 50 campos de alta potencia (10 mm ²)	2
Células limpias en ≤ 25%	2
Mitosis atípica	1
Necrosis	1
Invasión capsular	1
Puntuación total	7
Una puntuación ≥ 3 indica un diagnóstico de carcinoma de corteza suprarrenal.	

El índice de proliferación Ki-67% es otro biomarcador clave, tanto en el diagnóstico como en la evaluación pronóstica de los ACC. En consecuencia, el índice Ki-67% se considera uno de los parámetros más relevantes en la indicación de terapia adyuvante con mitotano (Fassnacht et al., 2018). La mayoría de los ACC exhiben un índice Ki-67% que típicamente supera el 5%. Algunas series clínicas han introducido un punto

de corte de Ki-67% de tres niveles (< 10%, 10-19%, ≥ 20%) para predecir el pronóstico de los ACC (Mete et al., 2018b), mientras que otras han aplicado puntos de corte alternativos (< 20%, 20-50%, > 50%) (Duregon et al., 2014). Estas discrepancias resaltan el problema habitual de discretización de variables continuas en ausencia de umbrales biológicos reales, lo que conlleva a una falta de estandarización y a la existencia de criterios discordantes entre diferentes series clínicas. Es destacable además que el Ki67% debe considerarse una variable longitudinal, que puede variar con el tiempo, modulando la información pronóstica del valor inicial.

El esquema de puntuación S-GRAS (estadio, valor del índice de proliferación Ki-67%, estado de resección y síntomas), recientemente validado, ha demostrado una mejor capacidad de discriminación pronóstica en comparación con el estadio tumoral o el índice de proliferación Ki-67% interpretados de forma aislada (Elhassan et al., 2022). El índice Ki-67% también es un componente fundamental del sistema de puntuación de Helsinki, donde se utiliza como un valor numérico continuo (Pennanen et al., 2015).

La puntuación de Helsinki (Tabla 5) integra el valor numérico del índice de proliferación Ki-67% (usando un algoritmo nuclear de análisis de imágenes automatizado) agregando puntos asignados a la tasa mitótica (puntuación 3 para una tasa mitótica mayor a 5 mitosis por 10 mm²) y necrosis tumoral (puntuación 5). Una puntuación de Helsinki > 8.5 es diagnóstico de ACC, y se ha sugerido que una puntuación de > 17 es útil para predecir la aparición de metástasis en ACC localizados (Pennanen et al., 2015).

Tabla 5. Sistema de puntuación de Helsinki

Parámetro	Puntos
Mitosis > 5 por 50 campos de mayor aumento (10 mm ²)	3
Necrosis	5
Índice de proliferación de Ki67 (%)	Valor del área de mayor proliferación
Puntuación de 0 a 8.5: adenoma cortical suprarrenal	
Puntuación > 8.5: carcinoma cortical suprarrenal	
Puntuación > 17: pronóstico adverso	

La clasificación de la OMS 2022 recomienda que los patólogos especifiquen el valor numérico preciso para el recuento mitótico (en campos de 10 mm²) y el índice de proliferación Ki-67% en todos los ACC, debido a que es frecuente la heterogeneidad proliferativa. En consonancia con esta perspectiva, la clasificación de la OMS 2022 desaconseja la evaluación semicuantitativa (ej., mediante intervalos). En su lugar, propone el uso de algoritmos nucleares de análisis de imágenes automatizados para una cuantificación más precisa y objetiva (Giordano et al., 2021; Papathomas et al., 2016b). En cualquier caso, se enfatiza la importancia de que los patólogos documenten meticulosamente la metodología empleada tanto en la evaluación del Ki-67% como en el recuento mitótico (Cree et al., 2021).

El recuento de mitosis, especialmente en el contexto de ACC de bajo grado, puede facilitarse mediante inmunohistoquímica con fosfohistona-H3 (Duregon et al., 2014). El estudio original empleó una metodología que se basa en el recuento mitótico de 10 campos de gran aumento en 5 secciones diferentes (50 campos de gran aumento en total) con alta densidad mitótica; sin embargo, también es aceptable contar mitosis en

10 mm² (50 campos de gran aumento) de puntos calientes en múltiples portaobjetos individuales con alta densidad mitótica.

En general, se considera que hay una actividad mitótica aumentada cuando un tumor de la corteza suprarrenal muestra un recuento mitótico que excede las 5 mitosis por 10 mm² (50 campos de gran aumento) (Pennanen et al., 2015; Weiss, 1984). Este punto de corte se ha aplicado ampliamente en todos los esquemas de diagnóstico multiparamétricos desarrollados en adultos. Sin embargo, un recuento mitótico que excede las 15 mitosis por 4 mm² (20 campos de gran aumento) se ha utilizado en tumores pediátricos, dadas sus características distintivas (Wieneke et al., 2003).

La clasificación de la OMS de 2022 adopta el grado tumoral mitótico que fue introducido originalmente por Weiss et al (Weiss et al., 1989). Este sistema de clasificación utiliza el punto de corte de 20 mitosis por 10 mm² para distinguir los carcinomas de grado bajo y alto. Los ACC de bajo grado tienen una actividad mitótica ≤ 20 mitosis por 10 mm², mientras que los ACC de alto grado muestran > 20 mitosis por 10 mm² (Giordano, 2011; Mete et al., 2018b). El valor pronóstico de este enfoque se ha validado en cohortes de tumores adultos (Giordano, 2011; Giordano et al., 2021; Mete et al., 2018b).

La nueva clasificación de la OMS también amplía el uso de otros algoritmos de diagnóstico multiparamétricos para ayudar en la evaluación de las neoplasias corticales suprarrenales en adultos. Estos modelos enfatizan el impacto pronóstico de la invasión vascular, que se define como la presencia de células tumorales que invaden la pared de un vaso y forman un complejo trombo/fibrina-tumor, o bien la presencia de células tumorales intravasculares mezcladas con trombo plaquetario/fibrina. Estos sistemas incluyen (1) el algoritmo de reticulina que se puede utilizar para neoplasias corticales suprarrenales convencionales, oncocíticas y mixoides (Duregon et al., 2013; Giordano et al., 2021) (ver Tabla 6), (2) el sistema de Lin-Weiss-Bisceglia para neoplasias corticales suprarrenales oncocíticas (Bisceglia et al., 2004) (ver Tabla 7), y (3) el sistema de puntuación de Helsinki, previamente mencionado, que se puede utilizar para neoplasias corticales suprarrenales convencionales, oncocíticas y mixoides (Giordano et al., 2021; Pennanen et al., 2015).

El algoritmo de reticulina (Tabla 6) es muy útil para el estudio de neoplasias de la corteza suprarrenal debido a su reproducibilidad. Se diagnostica ACC cuando se detecta una red de reticulina alterada, en asociación con uno de los siguientes parámetros: (1) la presencia de una tasa mitótica > 5 mitosis por 10 mm² (50 campos de alto aumento), (2) necrosis tumoral, o (3) invasión vascular (angioinvasión) (Duregon et al., 2013; Giordano et al., 2021).

Tabla 6. Algoritmo de reticulina

Criterios
La alteración de la estructura de reticulina en asociación con una de las siguientes características indica malignidad:
-Recuento mitótico > 5 por 50 campos de alta potencia (10 mm ²)
-Necrosis tumoral
-Invasión vascular (angioinvasión)

En el caso de las neoplasias oncocíticas, que presentan características histológicas distintivas, clásicamente se ha preferido el uso de criterios de diagnóstico específicos. Así, para estos tumores, se recomienda la utilización del sistema Lin-Weiss-Bisceglia, el algoritmo de reticulina y el sistema de puntuación de Helsinki (ver Tabla 5).

El sistema Lin–Weiss–Bisceglia (Tabla 7) se ha desarrollado específicamente para la evaluación de los ACC oncocíticos. Es fundamental llevar a cabo un muestreo lo más amplio y exhaustivo posible para confirmar la naturaleza pura de estos tumores, requisito indispensable para la aplicación de este sistema de clasificación. Para que una neoplasia se considere oncocítica pura, más del 90% de su composición debe ser de carácter oncocítico. En casos donde no se cumpla este criterio, es necesario recurrir a los parámetros establecidos para los ACC convencionales. El sistema Lin-Weiss-Bisceglia se estructura en base a criterios mayores y menores. Los criterios mayores comprenden: alta tasa mitótica, presencia de mitosis atípicas o invasión vascular. Por otro lado, los criterios menores incluyen: gran tamaño y peso tumoral, presencia de necrosis, invasión capsular o invasión sinusoidal. Para establecer un diagnóstico de malignidad, se requiere la presencia de al menos un criterio mayor. La identificación de uno o más criterios menores, en ausencia de criterios mayores, indica un tumor de potencial maligno incierto. En el caso de que no se observen criterios mayores ni menores, el diagnóstico correspondería a un adenoma cortical suprarrenal oncocítico (Bisceglia et al., 2004).

Tabla 7. Criterios de Lin-Weiss-Bisceglia para ACC oncocítico

Criterios principales	Criterios menores
Mitosis > 5 por 50 campos de alta potencia (10 mm ²)	Tamaño grande (> 10 cm y/o > 200 g)
Mitosis atípica	Necrosis
Invasión venosa	Invasión capsular Invasión sinusoidal

Por su parte, las neoplasias de la corteza suprarrenal pediátricas se evalúan utilizando el sistema de Wieneke (Tabla 8).

Tabla 8. Criterios de Wieneke para ACC pediátrico

Parámetro	Puntos
Peso del tumor > 400 g	1
Tamaño del tumor > 10.5 cm	1
Extensión al tejido blando periadrenal u órganos adyacentes	1
Invasión de la vena cava	1
Invasión vascular	1
Invasión capsular	1
Presencia de necrosis tumoral	1
Mitosis > 15 por 20 campos de gran aumento (4 mm ²)	1
Presencia de mitosis atípica	1
Puntuación total	9
Maligno/mal pronóstico: puntuación ≥ 4 de mal pronóstico clínico	
Potencial maligno incierto: puntuación 3	
Comportamiento benigno: puntuación ≤ 2	

En cualquier caso, la confirmación del origen corticosuprarrenal sigue siendo un requisito fundamental cuando se trata de lesiones no funcionantes en la glándula suprarrenal.

SF1 es un factor esteroideogénico 1 (Steroidogenic Factor 1), también conocido como NR5A1 (subfamilia de receptores nucleares 5, grupo A, miembro 1). Es un factor de transcripción que tiene un papel crucial en el desarrollo y funcionamiento de las glándulas suprarrenales y las gónadas. Pertenece a la familia de los receptores nucleares, y su actividad es importante para el correcto desarrollo sexual y la biosíntesis de esteroides. Mutaciones en el gen que codifica para SF1 pueden ocasionar problemas de desarrollo sexual y trastornos endocrinos, como la insuficiencia suprarrenal.

De esta manera, SF1 es considerado uno de los biomarcadores más confiables para confirmar el origen cortical suprarrenal (Mete et al., 2018a), mientras que la expresión paranuclear de IGF2 resulta útil para distinguir la malignidad de las neoplasias corticales suprarrenales. La sobreexpresión de IGF2 es un hallazgo frecuente en ACC, reflejando alteraciones en la regulación epigenética del locus IGF2/H19. Se ha demostrado que una expresión granular yuxtannuclear de IGF2 constituye una herramienta auxiliar de diagnóstico en ACC (Mete et al., 2018b). Este patrón de tinción característico se observa en aproximadamente el 80% de los ACC en series de adultos, contrastando significativamente con su baja prevalencia en neoplasias adrenocorticales benignas. Se postula que este fenómeno refleja una traducción y procesamiento deficientes de la proteína IGF2, relacionados con su acumulación anómala en el aparato de Golgi.

Otros biomarcadores no específicos como Melan-A, sinaptofisina, alfa-inhibina y calretinina se pueden utilizar en un enfoque de panel. De manera similar a la sinaptofisina, la alfa-inhibina ayuda a distinguir un ACC de un feocromocitoma ya que el paraganglioma/feocromocitoma con una patogénesis impulsada por pseudohipoxia a menudo muestra reactividad para la alfa-inhibina (Mete et al., 2021). Varios anticuerpos dirigidos contra enzimas esteroideogénicas han demostrado ser útiles en el estudio del carcinoma corticosuprarrenal (ACC). Entre ellos se encuentran: 3 β HSD1, 3 β HSD2, CYP11B1, CYP11B2 (aldosterona sintasa), y CYP21A2. De estos, CYP11B1 y CYP11B2 son los más relevantes. Mientras que CYP11B1 es un biomarcador funcional de células de la zona fascicular, CYP11B2 destaca por su rol crucial en la diferenciación de lesiones corticales productoras de aldosterona, especialmente aquellas difíciles de identificar mediante hematoxilina-eosina (Mete et al., 2018b, 2018a). Como consecuencia, la nueva clasificación de la OMS respalda el uso de la inmunohistoquímica del CYP11B2, que forma la base de la clasificación HISTALDO (*Histopathology of Primary Aldosteronism*) (Tabla 9) (Williams et al., 2021).

Tabla 9. Clasificación HISTALDO de lesiones suprarrenales CYP11B2 positivas

Clasificación	Descripción	Características
Carcinoma cortical suprarrenal productor de aldosterona (APACC)	Nódulo solitario	Características malignas
Adenoma cortical suprarrenal productor de aldosterona (APA)	Nódulo solitario ≥ 1 cm	
Micronódulo productor de aldosterona (APM)	Nódulo solitario < 1 cm	Anteriormente conocido como cúmulos de células productoras de aldosterona
Múltiples APN o APM (MAPN/MAPM)	Múltiples nódulos < 1 cm	Anteriormente conocido como hiperplasia micronodular
Hiperplasia difusa productora de aldosterona (APDH)	Tinción continua a lo largo de la zona glomerular	

La nueva clasificación reconoce el papel de la ectopia suprarrenal, basándose en el papel potencial de dicho tejido ectópico como posible fuente de proliferaciones neoplásicas, así como posible imitador de la enfermedad metastásica. Los quistes suprarrenales también se analizan en la nueva clasificación, ya que pueden simular neoplasias suprarrenales quísticas primarias o incluso carcinomas corticales suprarrenales. Dada la complejidad y exhaustividad de esta nueva clasificación, la estandarización internacional de los informes es esencial, ya que ello permite proporcionar un marco común para médicos e investigadores en el manejo de pacientes con ACC, al tiempo que se adapta a las particularidades locales (Lam, 2021).

Las características macroscópicas del ACC pediátrico se parecen mucho a las del ACC adulto. Se trata de tumores generalmente grandes que muestran signos de hemorragia, necrosis y extensión tumoral macroscópica fuera de la glándula suprarrenal. Esto contrasta con los tumores corticales suprarrenales benignos que carecen de tales signos. Las características histológicas del ACC pediátrico no son diferentes a las del adulto; sin embargo, la interpretación de los hallazgos histológicos y la clasificación consecuente son diferentes. Citológicamente, están compuestos por células corticales suprarrenales con citoplasma eosinófilo o claro, a veces con diferenciación oncocítica. El pleomorfismo nuclear puede ser pronunciado, con nucléolos prominentes y/o núcleos gigantes. Las mitosis pueden ser frecuentes. La presencia de mitosis atípicas es un criterio muy útil para establecer un diagnóstico de ACC, aunque estos rasgos frecuentemente no están presentes. Arquitectónicamente, los tumores se caracterizan por un crecimiento nodular, trabecular o difuso, con áreas de necrosis y, a veces, signos de invasión vascular, linfática o de la cápsula suprarrenal. La clasificación de los tumores corticales suprarrenales pediátricos es particularmente difícil. El sistema de clasificación basado en los criterios de Weiss, validado para tumores adrenocorticales en adultos, presentan limitaciones al aplicarse a especímenes pediátricos. Así, su utilización puede conducir a una clasificación errónea, etiquetando como carcinomas adrenocorticales a lesiones que, en la práctica clínica, demuestran un curso evolutivo benigno.

Por lo tanto, los criterios preferidos actualmente son los descritos por Wieneke et al. en 2003 (Wieneke et al., 2003) (Tabla 6). Recientemente, la inmunohistoquímica de Ki-67% (MIB1) se ha propuesto como un biomarcador auxiliar diferencial entre adenomas corticales suprarrenales pediátricos de ACC, así como en la predicción del comportamiento tumoral, con puntos de corte $< 10\%$ asociado con enfermedad benigna

e índice de proliferación mayor al 15% relacionado con un mayor riesgo de malignidad o mal pronóstico (Martins-Filho et al., 2021).

4. SUBTIPOS Y CORRELATOS MOLECULARES

La mayoría de los ACC que surgen en la población adulta lo hacen a través de una acumulación de aberraciones genéticas somáticas. La identificación de los genes asociados al desarrollo de esta enfermedad es un esfuerzo que abarca varias décadas e incluye estudios específicos de genes, así como análisis pangenómicos.

La clasificación pangenómica del ACC representa un avance significativo en la comprensión molecular de estas neoplasias. Las técnicas de NGS han supuesto un salto importante en nuestra comprensión de los ACC, a partir de los que surgen esquemas de subclasificación molecular con relevancia pronóstica. Según estos análisis, los carcinomas se adhieren a uno de los tres grupos principales (“*Cluster of Clusters*; CoC”) I-III que están divididos en riesgo bajo, intermedio o alto en función de sus paisajes mutacionales, metilación del ADN y alteraciones cromosómicas (Zheng et al., 2016). Mientras que los tumores con baja tasa de progresión, tumores CoC I, son clínicamente más indolentes y muestran niveles bajos de mutaciones de la vía Wnt/P53 y un fenotipo bajo metilador de CpG (CIMP), los tumores CoC III se consideran lesiones de alto riesgo y se asocian a mutaciones frecuentes de la vía de señalización Wnt/P53, un genoma hipermetilado (“fenotipo metilador de CpG (CIMP) alto”) y aberraciones cromosómicas frecuentes, incluida la duplicación del genoma completo.

Los eventos genéticos recurrentes en los ACC incluyen mutaciones activadoras de CTNNB1 (gen que codifica β -catenina) y mutaciones deletéreas de ZNRF3 (gen que codifica una proteína ligasa que funciona como regulador negativo de la vía de señalización Wnt), que conducen a la activación de la vía de señalización de Wnt. Además, las mutaciones genéticas relacionadas con el ciclo celular en TP53, RB1, MDM2 y CDKN2A también ocurren de forma común.

Las mutaciones de TP53 se encuentran en el 20% de los ACC, resultando en anomalías en el control del ciclo celular, la reparación del ADN, la regulación del envejecimiento celular y la apoptosis. Existen series de casos que también muestran mutaciones en genes de remodelación de la cromatina como DAXX, ATRX y MEN1, y algunos también pueden exhibir mutaciones asociadas a la vía de PKA (PRKAR1A) (Zheng et al., 2016).

En términos de eventos cromosómicos, la pérdida del alelo materno 11p15 contiguo a la duplicación del alelo paterno se observa comúnmente en el ACC (Gicquel et al., 1994). Esta región abarca los genes H19 e IGF2, que están sujetos a impronta genómica, un fenómeno epigenético por el cual estos genes se expresan de manera monoalélica dependiendo de su origen parental. En este caso, H19 se expresa selectivamente a partir del alelo materno, mientras que IGF2 lo hace a partir del alelo paterno (Sasaki et al., 2000). Esta pérdida selectiva conduce a la regulación negativa de H19, un gen que codifica un ARN largo no codificante con capacidades supresoras de tumores, lo que a su vez causa la regulación positiva del IGF2 oncogénico. Cabe destacar que los pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann muestran disomía uniparenteral (con dos alelos paternos heredados) de este locus y muestran un mayor riesgo de desarrollar ACC. Aparte de esta aberración cromosómica, se observan pérdidas cromosómicas completas o con numerosas alteraciones del número de copias y duplicación de todo el genoma (Zheng et al., 2016).

No obstante, persiste una discrepancia entre los hallazgos de la investigación y su aplicación en la práctica clínica cotidiana.

La clasificación de la OMS 2022 recomienda a los patólogos usar correlatos inmunohistoquímicos de grupos moleculares de mal pronóstico, como P53 y β -catenina. El propósito es el desarrollo de ensayos más accesibles y económicos, con criterios de selección pragmáticos que se correlacionen de forma precisa con el resultado de técnicas moleculares avanzadas, como la clasificación multi-ómica. Por tanto, estos métodos buscan estratificar pacientes en ensayos clínicos con alta correlación a estudios complejos, pero más fáciles de implementar en la práctica clínica. Un ejemplo es un test de metilación de 68 sondas desarrollado por el TCGA para identificar ACC de alto riesgo (Zheng et al., 2016). Así, varios estudios posteriores han confirmado el valor de la hipermetilación del gen G0/G1 Switch 2 (GOS2) como marcador surrogado para casos de CIMP alto de mal pronóstico (Mohan et al., 2019a; Zheng et al., 2016).

La presencia de otros síndromes puede contribuir también al diagnóstico. Por ejemplo, los adenomas corticales suprarrenales son manifestaciones raras de síndromes como Li-Fraumeni, MEN1, FAP, Beckwith Wiedemann y complejo de Carney. En cuanto a los adenomas productores de aldosterona, algunos pacientes tienen antecedentes familiares de aldosteronismo primario autosómico dominante, que incluye el hiperaldosteronismo familiar tipo I (fusiones CYP11B1/CYP11B2) (Ise et al., 2001); tipo II (mutaciones CLCN2) (Scholl et al., 2018); tipo III (mutaciones KCNJ5) (Scholl et al., 2015) y tipo IV (mutaciones CACNA1H). Además, las mutaciones de la línea germinal CACNA1D también pueden causar aldosteronismo primario de aparición temprana con anomalías neurológicas, conocido como síndrome "PASNA" (Scholl et al., 2013).

No obstante, las condiciones hereditarias asociadas con ACC incluyen los síndromes de Li-Fraumeni, Lynch, MEN1, Beckwith Wiedemann, complejo de Carney y neurofibromatosis tipo 1 (Tabla 10). Aproximadamente el 10% de los ACC tienen un origen hereditario (Else and Rodriguez-Galindo, 2016), siendo el síndrome de Li-Fraumeni el más común, presente en el 50-80% de los niños con ACC y en el 3-5% de los adultos. Por otra parte, aproximadamente el 3% de los adultos que desarrollan esta enfermedad son pacientes con síndrome de Lynch que portan mutaciones de línea germinal inactivadoras en uno de los genes del sistema MMR (Raymond et al., 2013). Además, las mutaciones germinales de la succinato deshidrogenasa (SDHx) se han asociado a ACC, pero estos hallazgos necesitan verificación adicional (Else et al., 2017). En general, dada la rareza de los ACC, se puede considerar el asesoramiento genético para todos los pacientes (Else and Rodriguez-Galindo, 2016).

Tabla 10: Correlatos de predisposición genética

Síndrome	Genes	Prevalencia
Adenoma adrenocortical		
Li-Fraumeni	TP53	<1%
MEN 1	MEN1	<1%
PAF	APC	<1%
Beckwith Wiedemann	H19 IGF2	<1%
Complejo de Carney	PRKAR1A	<1%
Hiperaldosteronismo familiar		
I	CYP11B1/CYP11B2	<1%
II	CLCN2	<1%
III	KCNJ5	<1%
IV	CACNA1H	<1%
PASNA	CACNA1D	<1%
Síndrome (continuación)	Genes	Prevalencia
Carcinoma adrenocortical		
Li- Fraumeni	TP53	3-5% Adultos 50-80% Pediátricos
Lynch	MSH2, MSH6, MLH1 y PSM2	3% adultos
MEN 1	MEN1	2% adultos
PAF	APC	<1%
Beckwith-Wiedemann	H19 IGF2	<1%
Complejo de Carney	PRKAR1A	<1%
NF tipo 1	NF1	<1%

5. CLINICA

La presentación clínica del ACC depende de varios factores, incluyendo la funcionalidad del tumor que es debida a la producción excesiva de hormonas adrenocorticales, a su tamaño y localización que pueden condicionar efectos locales por invasión del cáncer.

5.1. Síntomas

Los síntomas pueden variar ampliamente según la actividad hormonal del tumor. Los **tumores funcionantes** son responsables de la mayoría de las presentaciones sintomáticas y suelen producir un exceso de hormonas como cortisol, andrógenos, estrógenos o aldosterona. Los síntomas más comunes incluyen:

1. Síndrome de Cushing por exceso de cortisol:

- Aumento de peso asociado con obesidad centrípeta que afecta especialmente a la cara, el cuello y el tronco.
- Rostro en forma de luna llena con redondez facial.
- Hipertensión arterial.
- Hiperglucemia.
- Debilidad muscular.
- Aparición de estrías púrpuras, adelgazamiento de la piel y moretones.

2. Exceso de andrógenos:

- Hirsutismo en mujeres en áreas típicamente masculinas como el rostro y el tórax.
- Virilización en mujeres, como voz más grave o calvicie de patrón masculino.
- Acné diseminado.
- Pubertad precoz.

3. Exceso de estrógenos:

- Ginecomastia en hombres.
- Feminización en hombres con disminución del vello corporal, atrofia testicular y cambios en la distribución de grasa.
- Irregularidades menstruales o amenorrea en mujeres.

4. Exceso de aldosterona (síndrome de Conn):

- Hipertensión.
- Hipocalemia que se asocia con debilidad muscular, calambres y fatiga.

Los síntomas más comunes relacionados con crecimiento local y compromiso de estructuras adyacentes incluyen:

- Dolor abdominal asociado con crecimiento local del tumor e invasión de estructuras adyacentes.
- Sensación de masa abdominal que en algunos pacientes es palpable.
- Síndrome general con pérdida de peso, astenia y dificultad para realizar actividades cotidianas.
- Náuseas y vómitos secundarios al efecto compresivo del tumor en el tubo digestivo.

5.2. Signos

Los **signos físicos** son consecuencia directa de las alteraciones hormonales y del efecto masa del tumor. Estos signos pueden ser detectados durante la exploración física e incluyen:

- Obesidad centrípeta con acumulación de grasa en la parte superior del cuerpo.
- Estrías violáceas en el abdomen, muslos y axilas.
- Atrofia muscular especialmente en los músculos proximales de los brazos y piernas.
- Piel frágil con púrpuras y moretones.
- Hirsutismo y virilización en mujeres, con vello en cara y tórax, voz más grave o calvicie.
- Ginecomastia en hombres.
- Hipertensión arterial a menudo grave y resistente a los medicamentos.

Los **signos de laboratorio** se detectan al realizar estudios analíticos y destacan:

- Hiperglucemia.
- Hipopotasemia.
- Anomalías hormonales séricas como aumento de cortisol, andrógenos, estrógenos o aldosterona.
- Elevación de metabolitos urinarios como el cortisol.

6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico implica la evaluación clínica, patológica, genética, hormonal y por imagen para confirmar la presencia del tumor, caracterizar su naturaleza, y determinar la extensión de la enfermedad.

Dado que el ACC es raro y presenta síntomas similares a otras condiciones adrenales, su diagnóstico requiere una combinación de diversos procedimientos para llegar a la confirmación.

6.1. Diagnóstico clínico

El diagnóstico clínico debe comenzar con una evaluación de los síntomas y signos del paciente. Dado que los tumores adrenocorticales pueden ser funcionantes o no funcionantes, la presentación clínica puede variar ampliamente:

- **Historia clínica:** La recopilación de antecedentes médicos detallados, incluyendo síntomas relacionados con el exceso hormonal (síndrome de Cushing, virilización, feminización, etc.), es fundamental. Los síntomas inespecíficos como dolor abdominal, pérdida de peso inexplicada y fatiga generalizada también deben ser considerados, especialmente en combinación con signos hormonales.
- **Examen físico:** Una exploración física minuciosa puede revelar signos como obesidad centrípeta, estrías violáceas, hipertensión arterial, ginecomastia en hombres e hirsutismo en mujeres.

6.2. Diagnóstico patológico

El diagnóstico patológico del ACC es esencial para confirmar la malignidad del tumor y diferenciarlo de adenomas adrenocorticales benignos:

- **Biopsia:** Una biopsia del tumor suprarrenal permite el examen histológico. Sin embargo, debido al riesgo de diseminación tumoral, la biopsia suele reservarse

para casos irresecables en los que no es posible obtener biopsia de las metástasis

- **Histopatología:** El análisis microscópico de esta neoplasia es frecuente que revele características como mitosis atípicas, necrosis, invasión vascular y células pleomórficas. El sistema de puntuación de Weiss es el más usado para diferenciar entre adenomas y carcinomas.
- **Inmunohistoquímica:** Los marcadores específicos son la calretinina e inhibina alfa. El índice Ki-67%, por su valor pronóstico y predictivo de agresividad, orienta la elección del tratamiento.

6.3. Diagnóstico genético-molecular

El análisis genético-molecular del ACC proporciona información sobre las mutaciones genéticas y alteraciones cromosómicas que pueden estar implicadas en la tumorigénesis aunque todavía no es útil para seleccionar un tratamiento sistémico. Se realiza fundamentalmente cuando se sospecha que el ACC ocurre en el contexto de un síndrome de cáncer familiar.

6.4. Diagnóstico a través de estudio hormonal

La evaluación hormonal es necesaria para determinar la funcionalidad del tumor y las hormonas que puede estar secretando. Se debe realizar a nivel basal en todos los pacientes incluso en aquellos sin clínica compatible con la sobreproducción hormonal.

Las hormonas que se deben estudiar son:

- Cortisol y ACTH.
- Andrógenos y estrógenos.
- Aldosterona y renina.

6.5. Diagnóstico por imagen

El diagnóstico por imagen es esencial para localizar el tumor, evaluar su tamaño, y detectar la invasión a estructuras adyacentes o metástasis a distancia.

La tomografía computarizada (TC) de abdomen es la técnica de imagen inicial más común. La resonancia magnética (RM) proporciona una mejor definición de los tejidos blandos y es útil en casos de invasión local compleja o cuando la TC es inconclusa. La tomografía por emisión de positrones (PET) con ¹⁸F-FDG puede identificar metástasis y diferenciar entre tejido maligno y benigno, especialmente en casos de enfermedad diseminada. La ecografía no suele emplearse en diagnóstico inicial, pero puede ser útil para evaluar la vascularización del tumor o en pacientes pediátricos.

6.6. Estadaje

El estadaje orienta el manejo y el pronóstico de la enfermedad.

El sistema de estadaje TNM (Tumor, Nódulo, Metástasis) más usado es el del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés) que divide en:

- **Estadio I:** Tumor confinado a la glándula suprarrenal, menor de 5 cm, sin invasión local o metástasis.
- **Estadio II:** Tumor confinado a la glándula suprarrenal, mayor de 5 cm, sin invasión local o metástasis.
- **Estadio III:** Tumor con invasión local a tejidos adyacentes o con metástasis a ganglios linfáticos regionales.
- **Estadio IV:** Tumor con invasión a órganos adyacentes o metástasis a distancia.

En la Tabla 11 se recogen el estadaje de la Red Europea para el Estudio de Tumores Adrenales (ENSAT, por sus siglas en inglés) y del sistema AJCC.

Determinar el estadiaje es fundamental en el proceso diagnóstico, ya que es la variable que más influye en la decisión terapéutica.

Tabla 11. Clasificación de estadios del cáncer adrenocortical

Estadio ENSAT	Estadio AJCC	Descripción
I	I	El tumor mide 5 cm o menos y no ha crecido fuera de la glándula suprarrenal (T1). No hay metástasis en ganglios linfáticos cercanos (N0) ni en sitios distantes (M0).
II	II	El tumor mide más de 5 cm y no ha crecido fuera de la glándula suprarrenal (T2). No hay metástasis en ganglios linfáticos cercanos (N0) ni en sitios distantes (M0).
III	III	El tumor se extiende a los ganglios linfáticos cercanos (N1). También puede estar creciendo en la grasa alrededor de la glándula suprarrenal (T3) o en órganos cercanos como el riñón o el hígado (T4). No hay metástasis a distancia (M0).
IV	IV	El cáncer se ha diseminado a sitios distantes como el hígado o los pulmones (M1). Puede tener cualquier tamaño y puede o no haberse extendido a ganglios linfáticos cercanos.

7. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RESECABLE NO METASTÁSICA

7.1. Cirugía en enfermedad resecable no metastásica

La resección quirúrgica completa es el tratamiento inicial de elección para pacientes con ACC en estadios I a III (ver Tabla 11) (Gaujoux et al., 2017). La indicación de cirugía depende de dos factores: la resecabilidad del tumor y la operabilidad del paciente. La resecabilidad se evalúa mediante estudios de imagen avanzados como la TC o la RM, considerando el tamaño del tumor, su invasión local y la ausencia de metástasis a distancia. La operabilidad se determina por su estado funcional, generalmente medido por la escala ECOG PS (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*), las comorbilidades existentes y su reserva fisiológica para tolerar la cirugía y la recuperación postoperatoria.

El principal objetivo de la cirugía es obtener una resección R0. Esto implica la extirpación total del tumor sin rotura de la cápsula tumoral, crucial para prevenir la diseminación de células cancerosas, y la obtención de márgenes quirúrgicos libres de tumor, confirmados mediante examen histopatológico. Además, se debe realizar al menos una disección ganglionar del pedículo renal, lo que permite una estadificación precisa y reduce el riesgo de recurrencia locorregional.

En vista de la rareza del ACC, la cirugía debe realizarse en centros de referencia especializados por un equipo quirúrgico capacitado, con alto volumen anual de suprarrenalectomías (Crucitti et al., 1996; Mirallié et al., 2019). Sin embargo, no hay consenso sobre qué constituye un centro de expertos. En la literatura se han propuesto diferentes umbrales de actividad, que varían de 4 a 10 adrenalectomías abiertas para ACC o 10-20 adrenalectomías laparoscópicas (Gratian et al., 2014; Greco et al., 2011; Lombardi et al., 2012).

La evaluación hormonal completa es imprescindible para determinar la actividad secretora del tumor antes de realizar una escisión quirúrgica. De esta forma, es importante identificar a aquellos tumores productores de cortisol, ya que el

hipercortisolismo, aunque sea leve, suele conllevar algún grado de supresión del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, requiriendo terapia sustitutiva al objeto de prevenir la insuficiencia suprarrenal postoperatoria (Fassnacht et al., 2018, 2013).

En el caso de tumores potencialmente reseccables con invasión de órganos adyacentes, la cirugía deberá ser extensa, con resección en bloque de los órganos afectados, como riñón, hígado, bazo, páncreas, estómago y colon. En estos casos puede contemplarse el uso de tratamientos neoadyuvantes.

En general, no se recomienda la nefrectomía, a menos que sea estrictamente necesaria para obtener un margen R0. Esto puede ocurrir fácilmente en tumores adyacentes al pedículo renal, independientemente de su tamaño. La extensión intracava o el trombo tumoral no constituye una contraindicación para la cirugía.

Las metástasis en ganglios linfáticos se consideran un factor predictivo de mortalidad. No obstante, diversos estudios retrospectivos han sugerido una mejora en las tasas de SG y libre de enfermedad, incluso en pacientes con afectación ganglionar (N+), cuando se realiza una linfadenectomía electiva. Un estudio significativo en este contexto es el análisis llevado a cabo por Panjwani et al. (2017), que incluyó datos de 321 pacientes con ACC del National Cancer Database de Estados Unidos (Panjwani et al., 2017). Este estudio evaluó el impacto de la afectación ganglionar sobre el pronóstico de la enfermedad. Los hallazgos apuntaron a que los tumores N+ tienen peor pronóstico que los N0 (tasa de supervivencia a 5 años del 19% vs 63%, respectivamente). En el modelo de Cox multivariable, la afectación linfática fue un factor predictivo de mortalidad (Hazard Ratio [HR] 2.06; intervalo de confianza [IC] 95%: 1.01–4.19; P = 0.048).

La evidencia que respalda el beneficio de la disección extensa de ganglios linfáticos es limitada, proviniendo principalmente de estudios observacionales con considerable riesgo de sesgo. Un estudio retrospectivo alemán analizó 283 casos de ACC completamente reseccado (Reibetanz et al., 2012). Los resultados indicaron que la linfadenectomía reduce significativamente el riesgo de recurrencia, con HR de 0.54 (IC95 %: 0.29-0.99). Además, se concluye que la disección de al menos cinco ganglios linfáticos podría proporcionar un beneficio clínico adicional. Otros estudios, como el de Gerry et al. 2016, sugieren que este enfoque también podría mejorar la supervivencia global, destacando la importancia de la linfadenectomía en el manejo quirúrgico del ACC (Gerry et al., 2016). En ausencia de datos aleatorizados, las recomendaciones actuales sugieren que la linfadenectomía debe incluir, al menos, la disección de los ganglios linfáticos de la grasa periadrenal y perirrenal (incluyendo el hilio renal). Sin embargo, la resección ganglionar más amplia de las áreas latero-aórticas o interaortocava no se considera estándar en este momento (Gaujoux et al., 2017).

Las técnicas quirúrgicas para el ACC comprenden principalmente dos abordajes: la adrenalectomía abierta y la laparoscópica. La elección entre estas técnicas depende de diversos factores clínicos y patológicos, siendo objeto de debate. La adrenalectomía abierta con extirpación de los ganglios linfáticos adyacentes se considera el procedimiento estándar en casos de ACC conocido o sospechado, independientemente del tamaño tumoral. Este abordaje permite una exposición amplia del campo quirúrgico, facilitando la resección completa del tumor y la linfadenectomía regional, elementos cruciales para el control oncológico y la estadificación precisa. Por otro lado, la adrenalectomía laparoscópica se ha propuesto como una alternativa menos invasiva para casos seleccionados de ACC en estadio I o II con un diámetro tumoral inferior a 10 cm. Las potenciales ventajas de este abordaje incluyen menor dolor postoperatorio, recuperación más rápida y estancia hospitalaria más corta. Sin embargo, su aplicación en el contexto del ACC sigue siendo controvertida. Las principales preocupaciones se centran en la posibilidad de una resección incompleta, el riesgo de rotura capsular intraoperatoria y la potencial diseminación tumoral.

Además, la linfadenectomía adecuada es técnicamente más compleja por vía laparoscópica.

Considerando estas controversias y la evidencia disponible, la cirugía abierta continúa siendo el abordaje estándar en numerosos centros especializados. Esta preferencia se basa en la priorización del control oncológico y la adherencia a los principios de cirugía oncológica, que incluyen la resección en bloque y la linfadenectomía regional.

Las guías de práctica clínica, incluyendo las de ENSAT, apoyan la recomendación de cirugía abierta para todos los tumores con hallazgos radiológicos sospechosos de malignidad y evidencia de invasión local (Fassnacht et al., 2018). Sin embargo, para tumores <6 cm sin evidencia de invasión local (donde se desconoce si son benignos o malignos), la adrenalectomía laparoscópica se considera una opción razonable, siempre que el cirujano posea suficiente experiencia en la técnica.

Varios estudios retrospectivos han sugerido recurrencias más frecuentes o tempranas y una supervivencia libre de enfermedad (SLE) más corta cuando se utiliza la técnica laparoscópica para el tratamiento del ACC. Por ejemplo, un estudio retrospectivo de Miller et al. (2010) que incluyó a 88 pacientes con ACC, encontró que el tiempo medio hasta la primera recurrencia en aquellos que se sometieron a laparoscopia fue de 9.6 meses (+/-14 días) en comparación con 19.2 meses (+/-37.5 días) en el grupo de cirugía abierta ($p < 0.005$). El 50% de los pacientes que se sometieron a laparoscopia presentaron márgenes positivos o derrame tumoral intraoperatorio, en comparación con el 18% de aquellos que se sometieron a cirugía abierta ($p = 0.01$) (B. S. Miller et al., 2010). Otro estudio de 256 pacientes con ACC mostró que, entre los pacientes que se sometieron a cirugía laparoscópica en lugar de abierta, hubo una mayor probabilidad de márgenes de resección positivos (R1 o R2) (28.3% frente a 17.6%; $p = 0.01$) y una mediana de SG más corta (10.9 meses frente a 19.6 meses; $P = 0.005$) (Cooper et al., 2013). De manera similar, un estudio chino de 42 pacientes mostró que la mediana de SLE para los pacientes que se sometieron a adrenalectomía abierta vs. laparoscópica fue de 44.8 ± 35 meses y 17.5 ± 10.4 meses, respectivamente ($p = 0.023$) (Zheng et al., 2018).

Sin embargo, esto sigue siendo un tema de debate en la literatura, ya que no existen ensayos controlados aleatorizados que comparen las adrenalectomías laparoscópicas y abiertas. Varios metaanálisis han presentado resultados contradictorios al comparar los abordajes quirúrgicos laparoscópicos y abiertos (Autorino et al., 2016; Mpaili et al., 2018; Sgourakis et al., 2015). De esta forma, hay series que concluyen que los resultados podrían ser comparables entre la adrenalectomía laparoscópica y abierta, particularmente para tumores menores de 10 cm de tamaño en centros especializados. Por ejemplo, Brix et al. (2010), en un estudio que incluyó 152 pacientes con ACC, no encontraron diferencias significativas en SG (HR 0.98; IC 95%, 0.51-1.92; $p=0.92$) o libre de recurrencia (HR 0.91; IC 95%, 0.56-1.47; $p = 0.69$) entre los abordajes laparoscópico y abierto para tumores ≤ 10 cm (Brix et al., 2010). Estas discrepancias en los resultados subrayan la complejidad del tema y la necesidad de considerar múltiples factores en la toma de decisiones, incluyendo el tamaño tumoral, la experiencia del cirujano y las características individuales del paciente.

En una revisión retrospectiva reciente (Cavallaro et al., 2021), cuyo objetivo fue proporcionar una descripción completa sobre los abordajes quirúrgicos y el tratamiento del ACC, se concluyó que, la cirugía es el tratamiento de elección; considerando la adrenalectomía abierta como estándar. No obstante, en los últimos años la adrenalectomía laparoscópica ha ganado más popularidad. En esa revisión no se encontró evidencia de diferencias significativas en tasas de recurrencia, tiempo hasta la recurrencia o mortalidad específica por cáncer entre ambas modalidades, en particular para los estadios I-II. La suprarrenalectomía robótica representa una técnica quirúrgica innovadora que ofrece múltiples ventajas en comparación con la cirugía convencional. Sin embargo, la evidencia actual sobre su utilidad clínica y su perfil de

riesgo-beneficio en comparación con modalidades más tradicionales sigue siendo limitada.

La morbilidad postoperatoria está intrínsecamente relacionada con dos factores principales: la extensión del acto quirúrgico, y la actividad secretora del tumor (especialmente en lo que respecta a la producción de cortisol). En un análisis del registro norteamericano *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), la mortalidad postoperatoria fue aproximadamente del 2%, con una morbilidad general del 37% (cualquier grado). Los factores asociados con la morbilidad incluyeron un abordaje quirúrgico toraco-abdominal frente al acceso únicamente abdominal (OR 2.85; IC 95%, 1.00–8.18), así como la funcionalidad del cáncer (OR 3.56; IC 95%, 1.65–7.6.9) frente a neoplasia no funcionante. La presencia de cualquier complicación se asoció con un peor resultado a largo plazo (mediana de supervivencia: sin complicaciones: 58.9 meses versus cualquier complicación: 25.1 meses; $p=0.009$). En el modelo de Cox multivariable (ajustado por factores de confusión), las complicaciones postoperatorias se asociaron con peor pronóstico (HR para mortalidad 5.56; IC 95%, 2.24-13.80; $p < 0.001$) (Margonis et al., 2016a).

7.2. Factores pronósticos en enfermedad resecable no metastásica

Establecer el pronóstico tras la cirugía es esencial para estratificar a los pacientes según su riesgo y planificar de manera óptima los tratamientos postoperatorios adyuvantes. Los principales factores clínicos que determinan el pronóstico del ACC son el estadio TNM de la enfermedad antes de la cirugía y el tipo de resección (R0, R1, R2).

Estadio TNM

Como se comentó previamente, los sistemas más utilizados son el TNM de la AJCC y el sistema ENSAT (cuya clasificación se detalla en la Tabla 11 para facilitar su consulta). La clasificación del AJCC se fundamenta en el TNM. Este sistema evalúa el tamaño del tumor, la extensión local, la afectación de los ganglios linfáticos regionales y la presencia de metástasis a distancia (Jasim and Habra, 2019). Posteriormente, ENSAT introdujo en 2008 una modificación del sistema, reclasificando los tumores en estadio III como todos aquellos localmente avanzados, y los de estadio IV como los que presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico inicial (Fassnacht et al., 2009). Ambos estadios han demostrado su utilidad en la práctica clínica, pero también han sido objeto de propuestas de mejora para aumentar su precisión pronóstica. Por ejemplo, un estudio de 416 pacientes del registro alemán de ACC reportó unas tasas de supervivencia a 5 años para pacientes con enfermedad en estadio I, II, III y IV fueron del 82%, 58%, 55% y 13%, respectivamente (Fassnacht et al., 2009). Adicionalmente, un estudio de 2013 que incluyó 330 pacientes del *MD Anderson Cancer Center* de la Universidad de Texas corroboró que la mortalidad específica por el tumor está estrechamente relacionada con el estadio. La mediana de tiempo de SG de los pacientes fue de 24.1 años para el estadio I; 6.1 años para el estadio II; 3.5 años para el estadio III y 0.9 años para el estadio IV del ACC (Ayala-Ramirez et al., 2013a). Las guías clínicas, basándose en estos datos, tradicionalmente habían recomendado el tratamiento adyuvante para los tumores en estadio III. Sin embargo, pronto se evidenció que dentro de este grupo existía una considerable variabilidad pronóstica, lo que puso de manifiesto la necesidad de implementar métodos de clasificación multivariable más elaborados, siguiendo la tendencia observada en otros tipos de tumores.

Factores pronósticos histopatológicos

Reconociendo la considerable variabilidad intragrupo, se han realizado esfuerzos para mejorar la capacidad predictiva. Una modificación del sistema ENSAT, propuesta por Miller et al. (2010), incorpora el grado histológico de diferenciación como factor adicional en la estadificación (Barbra S. Miller et al., 2010). Esta propuesta intenta reflejar la heterogeneidad biológica y clínica observada dentro de cada uno de los estadios (Tabla 12).

Tabla 12. Modificación propuesta de Ann Arbor del sistema de estadificación ENSAT

ENSAT	Modificación de Ann Arbor del ENSAT
Estadio 1 T1, N0, M0	Estadio 1 + estadio 2 de bajo grado
Estadio 2 T2, N0, M0	Estadio 2 de alto grado + estadio 3 de bajo grado
Estadio 3 T3-4, N0, M0 T1-4, N1, M0	Estadio 3 de alto grado
Estadio 4 Cualquier M1	Estadio 4

El valor del sistema de puntuación de Weiss (previamente descrito en las Tablas 3 y 4) radica en su capacidad para reflejar la biología subyacente del ACC. Mediante la evaluación de características histopatológicas clave, tales como el grado nuclear, la tasa mitótica y la invasión tumoral, se capta la heterogeneidad biológica que define el comportamiento clínico de estos tumores. En este contexto, el sistema de Weiss convierte es un indicador de agresividad del ACC (Weiss et al., 1989).

En el sistema de Weiss, los tumores con menos de tres características se consideran benignos, mientras que una puntuación de 3-4 indica un pronóstico incierto y una puntuación ≥ 5 clasifica a la neoplasia como carcinoma. Existe una clara correlación entre la puntuación de Weiss y el pronóstico. En un estudio, tras cinco años de seguimiento, el 100% de los pacientes con una puntuación ≤ 3 estaban vivos, mientras que ninguno de aquellos con puntuaciones de 4 a 8 sobrevivieron (Jain et al., 2010).

Edad

La edad influye en el pronóstico del ACC localizado, lo que podría atribuirse a factores relacionados con el aumento de las comorbilidades y la menor tolerancia a la terapia sistémica. Se desconoce si la edad por sí sola está asociada con un tumor biológicamente más agresivo. Else et al, en 2014, estudiaron a 391 pacientes con ACC encontrando que la edad en el momento del diagnóstico estaba inversamente relacionada con la SG (HR 1.01; $p=0.018$) (Else et al., 2014b). En un estudio realizado por Ayala-Ramirez et al. 2013, se identificó que un aumento en la edad al momento del diagnóstico se asociaba con peor pronóstico (HR 1.003 (IC 95%, 1.003-1.024; $p=0.0089$)) (Ayala-Ramirez et al., 2013a). Una tercera serie confirmó estos hallazgos (Nowak et al., 2018). La tasa de SG a 5 años para pacientes menores de 50 años fue del 66.9% (IC 95%, 44.2–82.1), mucho mejor que la de los pacientes mayores de 50 años 29.3% (IC 95%, 14.1–46.3) ($p=0.004$). Dada la consistencia de estos datos, se ha explorado la modificación del sistema de estadiaje incluyendo la edad como factor

adicional, para reducir la heterogeneidad intragrupo. Por ejemplo, Asare et al. encontraron que la consideración de la edad mejoraba la predicción de la supervivencia en pacientes con ACC estadio I y II. Según este estudio, en pacientes menores de 55 años con tumores en estadios I o II (T1 o T2, N0M0), la SG a cinco años era del 70%, mientras que, en pacientes mayores de 55 años con características similares, la supervivencia bajaba al 53%. En estadios más avanzados (III y IV), la SG a cinco años era del 37% y 10%, respectivamente, sin importar la edad del paciente (Asare et al., 2014). De manera similar, una serie parisina identificó varios factores pronósticos asociados con menor supervivencia, incluyendo una edad avanzada al momento del diagnóstico (HR 1.03; $p < 0.0001$), estadios 3 (HR 4.42; $p = 0.005$), estadio 4 (HR 7.93; $P < 0.0001$), y la hipersecreción de cortisol (HR 3.90; $p < 0.0001$) (Abiven et al., 2006).

Clínica funcionante

Los ACC presentan actividad hormonal en el 50-75% de los casos (Else et al., 2014b), y múltiples estudios han demostrado que la clínica funcionante es un predictor de mal pronóstico. Un metaanálisis de 19 estudios, incluido un estudio de cohorte de 3814 pacientes con diferentes estadios de ACC, encontró que el riesgo relativo de mortalidad fue de 1.54 (IC 95% 1.28–1.85) para tumores hormonalmente funcionales en comparación con tumores no funcionales, y de 1.71 (IC 95%, 1.18–2.47) en tumores secretores de cortisol comparados con tumores no secretores (Vanbrabant et al., 2018). Además, un estudio reciente de 62 pacientes con ACC realizado por el Instituto Nacional del Cáncer y el *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* encontró que el 78% de los 18 pacientes que tenían una SG de menos de 12 meses tenían tumores hormonalmente funcionales, mientras que solo el 48% de los que sobrevivieron más de 24 meses tenían tumores funcionales (Ayabe et al., 2020). Sin embargo, actualmente, no se ha dilucidado si esta característica refleja propiedades intrínsecas del tumor, es consecuencia de una mayor carga tumoral o de la morbilidad endocrina asociada. La producción hormonal excesiva podría ser resultado del incremento en la masa de células tumorales capaces de sintetizar esteroides, más que una característica distintiva de agresividad tumoral.

De todos los tipos de ACC hormonalmente activos, aquellos que producen glucocorticoides en exceso son los que tienen peor pronóstico, probablemente debido a su naturaleza inmunosupresora y a sus consecuencias sistémicas (ej., efectos catabólicos, alteraciones cardiovasculares, metabólicas...). En el estudio reciente que analizó 164 muestras tumorales de pacientes con ACC, se observó que un elevado porcentaje de células T infiltrantes (TILs) se asoció con una mejor supervivencia (HR 0.47; IC 95%, 0.25–0.87). Sin embargo, la presencia de TILs se vio afectada negativamente por el exceso de glucocorticoides ($\phi = -0.290$; $P = 0.009$) (Landwehr et al., 2020).

Márgenes quirúrgicos

Los datos de la Base de Datos Nacional del Cáncer (NCDB por sus siglas en inglés) en el periodo correspondiente entre 1985 y 2005 mostraron una tasa de resección con márgenes positivos alta en práctica clínica, alrededor del 19% (Bilimoria et al., 2008). La presencia de márgenes positivos impactó en el pronóstico, con tasas de SG a cinco años para márgenes R0, R1 y R2 del 46%, 21% y 10%, respectivamente (Bilimoria et al., 2008).

Un segundo estudio del Grupo de Estudio de la Asociación Francesa de Cirujanos Endocrinos, que incluyó a 253 pacientes tratados entre 1978 y 1997, demostró la influencia significativa del estadio en la supervivencia. La SG a cinco años fue del 66%, 58%, 24% y 0% para los estadios I, II, III y IV, respectivamente ($p < 0.001$).

Además, las tasas de supervivencia a cinco años según el tipo de resección fueron del 46% para márgenes no afectados (R0), 21% para márgenes microscópicamente afectados (R1) y 10% para márgenes macroscópicamente afectados (R2) ($p < 0.001$) (Icard et al., 2001).

Independientemente del estadio, la resección incompleta se asocia con pronóstico desfavorable. Por ejemplo, una serie alemana encontró que la tasa de recaída a dos años era del 80% vs 40% tras resección R1/2 vs R0, respectivamente (Wängberg et al., 2010).

En 2018, un metaanálisis de la NCDB de 1553 pacientes encontró que los pacientes con márgenes R0 tenían una mediana de SG de 57.6 meses (IC 95%, 48.5-66.0), significativamente más larga que la de los pacientes con márgenes microscópicamente positivos (R1) (22.4 meses; IC 95%, 17.6-33.5), y la de los pacientes con márgenes macroscópicamente positivos (R2) (13.7 meses; IC 95%, 5.8-26.8) (Anderson et al., 2018). Las tasas de SG a 5 años para pacientes con estado de resección R0, R1 y R2 fueron 48.8 % (IC 95%, 45.7 %-51.8%), 28.6 % (IC 95%, 21.0 %-36.8%) y 22.6% (IC 95%, 9.4%-39.2%), respectivamente.

En contraste con estos hallazgos, un estudio multiinstitucional que evaluó la relación entre el margen de resección y la supervivencia libre de recaída (SLR) no pudo encontrar evidencia a favor de que el estado del margen de resección fuera un factor de riesgo para SLR más corta (HR 1.06; IC 95%, 0.58-1.94). Sin embargo, sí se observó que se trataba de un predictor de peor supervivencia (HR 2.22; IC 95%, 1.03-4.77) (Margonis et al., 2016b). Estas discrepancias entre estudios se atribuyen a variaciones en el volumen de casos y la experiencia clínica en el manejo de ACC entre instituciones.

En consonancia con estos datos, las guías clínicas recomiendan la terapia adyuvante para pacientes con márgenes quirúrgicos positivos (Fassnacht et al., 2018).

Índices de proliferación

La cuantificación del índice de proliferación Ki-67% se ha consolidado como un parámetro crucial en la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con ACC, especialmente para seleccionar candidatos a tratamiento adyuvante con mitotano, con o sin quimioterapia. Aunque no existe un punto de corte universalmente aceptado, Beuschlein et al. (2015a) propusieron un sistema de clasificación basado en Ki-67% que establece tres grados de riesgo: grado 1 para tumores con Ki-67% < 10%, grado 2 para Ki-67% entre 10-19%, y grado 3 para Ki-67% \geq 20%. Los resultados clínicos varían significativamente según estos grupos de Ki-67%. En unacohorte alemana, la mediana de SLR fue de 53.2 meses para Ki-67% < 10%, 31.6 meses para Ki-67% entre 10-19%, y 9.4 meses para Ki-67% \geq 20%. De manera similar, la mediana de SG fue de 180.5, 113.5, y 42.0 meses, respectivamente (Beuschlein et al., 2015a).

Diversos estudios han confirmado el valor pronóstico de los marcadores de proliferación celular, como la tasa mitótica y la expresión de Ki-67% (detectado mediante el anticuerpo monoclonal MIB-1) (Assié et al., 2007; Beuschlein et al., 2015a; Morimoto et al., 2008; Stojadinovic et al., 2002). En un análisis de 124 pacientes con ACC, se observó una clara relación inversa entre la tasa mitótica tumoral y la SG a cinco años: 63% para aquellos con \leq 5 mitosis por 50 campos de alta potencia (HPF), 50% para 6-10 mitosis, 25% para 21-50 mitosis, y 0% para > 50 mitosis (Stojadinovic et al., 2002).

El índice mitótico elevado de las células tumorales también se ha asociado con peores resultados. Un estudio de 2010 de la Universidad de Michigan encontró resultados significativamente peores (tiempo hasta la recurrencia, $p = 0.011$; tiempo hasta la muerte, $P = 0.004$) en pacientes cuyas células tumorales tenían un alta tasa (20 mitosis por 50 campos de alto aumento) en comparación con una baja (12 mitosis por

50 campos de alto aumento) tasa de mitosis (Barbra S. Miller et al., 2010). Sin embargo, se encontró que el índice Ki-67% era superior al índice mitótico para predecir la SG (Duregon et al., 2014).

Finalmente, es interesante que las recomendaciones actuales de la ENSAT abogan por mantener la doble evaluación, utilizando tanto el sistema Weiss como el índice Ki-67% en la estadificación patológica de la enfermedad (Fassnacht et al., 2018). El sistema Weiss, con su enfoque multiparamétrico que incluye las tasas mitóticas, ofrece una visión global de la malignidad tumoral. Por otro lado, el índice Ki-67%, al centrarse específicamente en la proliferación celular, proporciona información detallada sobre la actividad proliferativa del tumor.

Perfil molecular

Las alteraciones genéticas más frecuentes descubiertas en ACC son P53, ZNRF3, CDKN2A, CTNNB1, TERT y PRKAR1A (Zheng et al., 2016). No obstante, actualmente, ningún marcador molecular ha alcanzado suficiente madurez para su uso en la práctica clínica rutinaria como factor pronóstico. Por otro lado, se han identificado varios marcadores prometedores, como las mutaciones en los genes TP53 y β -catenina, así como alteraciones en ERCC1, IGF2, SF1 y el transportador de glucosa GLUT1. También se ha reportado que la baja expresión de SGK1 y G0S2 predice un mal pronóstico (Gaujoux et al., 2011; Giordano et al., 2003; Heaton et al., 2012; Mohan et al., 2019a; Ragazzon et al., 2010; Ronchi et al., 2012; Sbiera et al., 2010).

El análisis del número de copias de ADN de todo el genoma ha revelado la aparición frecuente de pérdida masiva de ADN seguida de duplicación del genoma completo (WGD por sus siglas en inglés), lo que se asoció con un curso clínico agresivo, sugiriendo que la WGD es un sello distintivo de la progresión de la enfermedad (Zheng et al., 2016).

En 2019, un estudio de 368 pacientes con ACC localizado evaluó la clasificación molecular como un factor pronóstico independiente para la SG y SLE. Tres clases moleculares (A1, A2, A3-B) complementaron los factores clínicos tradicionales, mostrando diferencias en comportamiento tumoral. La SG a 5 años fue del 9 % en el grupo A1, del 45 % en el A2 y del 82 % en el A3-B. El grupo A1 tuvo un HR para SG de 55.91 (IC 95 %, 8.55-365.40; P <0.001) comparado con el grupo A3-B (Assié et al., 2019).

La expresión combinada de los genes DLGAP5, BUB1B y PINK1 se ha validado como un predictor molecular de SG en ACC. En un estudio de 53 pacientes evaluados mediante PCR cuantitativa se pudo definir un perfil molecular de buen y mal pronóstico en función de estas firmas genéticas, capaces de discriminar el pronóstico (Fragoso et al., 2012). De manera similar, la hipermetilación y el silenciamiento de G0S2, que causan la regulación positiva del ciclo celular, se ha identificado como un sello distintivo del ACC rápidamente recurrente o fatal. Este marcador epigenético predice de forma independiente una supervivencia libre de progresión (SLP) y SG más cortas (Mohan et al., 2019b).

Un estudio adicional demostró que la sobreexpresión del gen VAV2, provocada por el incremento del factor esteroideogénico-1, es esencial para la invasión de células tumorales en el ACC, asociándose con menor SLP (Sbiera et al., 2017). Además, la expresión de Ki-67% y VAV2 se correlacionó significativamente y podría usarse para estratificar a los pacientes en grupos de alto riesgo y bajo riesgo.

Por tanto, este campo es clave para determinar la indicación de la terapia adyuvante con mitotano, que es el tema central de análisis en esta tesis y al que se dedicará el siguiente epígrafe en la introducción.

Modelos pronósticos multivariable

Se han desarrollado numerosas calculadoras para guiar la toma de decisiones sobre atención postoperatoria. Sin embargo, ninguna se ha establecido como la herramienta definitiva para el pronóstico, ni se ha sometido a una validación prospectiva.

La puntuación de Helsinki, previamente explicada, es capaz de discriminar el pronóstico basándose en una combinación de tres variables: recuento de mitosis, Ki-67% y presencia de necrosis (Pennanen et al., 2015) (ver Tabla 5). De forma notable, los pacientes con una puntuación de 0 a 8.5 tuvieron una tasa de supervivencia del 100% a los 2 años, mientras que los pacientes con una puntuación entre 8.5-17 y >17 tuvieron una supervivencia del 70 % y 20 %, respectivamente ($p = 0.010$) (Pennanen et al., 2015).

En el mismo año se propuso otro modelo basado en el Ki-67%, el tamaño tumoral y la presencia de trombosis venosa tumoral (Beuschlein et al., 2015b).

En 2022, la puntuación S-GRAS modificada (estadio, grado, estado de resección, edad, síntomas, ver Tabla 13) se validó en un gran estudio retrospectivo multicéntrico que incluyó a 942 pacientes con ACC. La tasa de supervivencia a 5 años bajó paulatinamente desde el 74% con un S-GRAS score de 0 hasta el 9% con una puntuación de 6 (Elhassan et al., 2022).

Tabla 13. Criterios del sistema de puntuación S-GRAS modificado

Estadio ENSAT	Grado tumoral (Ki-67%)	Estado de resección	Edad	Síntomas
1-2 = 0 puntos	0-9% = 0 puntos	R0 = 0 puntos	<50 años = 0 punto	No = 0 punto
3 = 1 punto	10-19% = 1 punto	RX = 1 punto	≥50 años = 1 punto	Sí = 1 punto
4 = 2 puntos	≥20% = 2 puntos	R1 = 2 puntos		
		R2 = 3 puntos		

7.3. Tratamiento adyuvante con radioterapia

A pesar de los avances quirúrgicos, el ACC presenta un riesgo de recurrencia del 30-70% (Glenn et al., 2019) y una tasa de SG a 5 años inferior al 50% (Tizianel et al., 2022). Ante este panorama, la administración de terapias adyuvantes estaría justificada, especialmente cuando están presentes los factores pronósticos adversos descritos en el capítulo previo de esta tesis, con el objetivo de disminuir el riesgo de recurrencia local y sistémica, eliminar la enfermedad residual microscópica y mejorar así las tasas de SG.

La radioterapia postoperatoria se ha empleado con frecuencia, especialmente en casos de resecciones incompletas (R1/2). No obstante, no existen ensayos prospectivos que evalúen su uso. Los estudios retrospectivos sobre la radioterapia han mostrado resultados variables. El primer estudio retrospectivo que investigó la eficacia de la radioterapia adyuvante en pacientes con ACC se publicó en 2006. Dicho estudio incluyó a 28 pacientes, 14 en el grupo control (solo cirugía) y 14 en el grupo de tratamiento adyuvante con radioterapia. La supervivencia libre de recurrencia local a los 5 años fue del 79% (IC 95%, 53-100) en el grupo de radioterapia adyuvante, en

comparación con el 12% (IC 95%, 0-30) en el grupo de solo cirugía ($p = 0.01$). Sin embargo, la SG fue comparable en ambos grupos (Fassnacht et al., 2006).

En un estudio de 2018 que incluyó a 1184 pacientes con ACC, 171 (14.4%) recibieron radioterapia adyuvante. Tras ajustar por factores tumorales y de tratamiento, se observó que los márgenes positivos fueron el único factor asociado a una mayor probabilidad de recibir radioterapia adyuvante (odds ratio 3.84; IC 95%, 1.95-7.56). El uso de radioterapia adyuvante se asoció con reducción del riesgo de muerte (HR 0.60; IC 95%, 0.40-0.92; $p = 0.02$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas ante otros factores de riesgo tradicional, ni se encontró suficiente evidencia de beneficio en pacientes de mayor edad, con enfermedad ganglionar positiva o con histología de alto grado (Nelson et al., 2018).

Un tercer estudio, más reciente, no aportó evidencia estadísticamente significativa debido a una estimación con alto nivel de ruido. En el trabajo de Chen et al. (2021), se analizaron un total de 1.557 pacientes diagnosticados con ACC entre 2004 y 2017. De estos pacientes, 755 presentaban ACC no metastásico confirmado histológicamente y se sometieron a cirugía oncológica; 95 (12.6%) de ellos recibieron radioterapia post-operatoria. Los resultados no mostraron evidencia suficiente a favor de que la radioterapia se asociara con mejor supervivencia ($p = 0.65$). El análisis no tenía suficiente poder estadístico para demostrar una ventaja de supervivencia significativa en los pacientes que recibieron radioterapia en comparación con aquellos que se sometieron sólo a cirugía, ni siquiera entre los que presentaban márgenes de resección positivos (HR 0.77; IC 95%, 0.52-1.15) (Chen et al., 2021).

En conclusión, a pesar del creciente uso de la radioterapia en casos ACC con características de alto riesgo, los estudios actuales no ofrecen evidencia concluyente sobre su beneficio en términos de supervivencia en el contexto adyuvante. La mayoría de los estudios disponibles son observacionales, y la radioterapia tiende a aplicarse en pacientes con mayor riesgo, pero su uso sigue siendo limitado al no considerarse una indicación estándar. La rareza del ACC, la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados y la escasez de estudios prospectivos limitan la capacidad de extraer conclusiones definitivas. En consonancia, las guías ENSAT de 2018 no lograron un consenso sobre el uso sistemático de radioterapia adyuvante, recomendando no emplearla rutinariamente en pacientes con enfermedad en estadio I-II, tras resección R0. No obstante, sugieren considerarla de manera individual, en combinación con mitotano, para pacientes con enfermedad en estadio III, con resecciones R1/2 o con dudosa afectación de márgenes (Fassnacht et al., 2018)

7.4. Terapia adyuvante con mitotano

El mitotano es el único fármaco adrenolítico aprobado por las agencias reguladoras para el tratamiento del ACC avanzado. Es un compuesto derivado del insecticida dicloro-difenil-tricloroetano (DDT), aislado por primera vez de manera accidental en la década de 1940 mientras se investigaban otros efectos del DDT. Su acción adrenolítica fue inicialmente documentada en perros, al constatarse que provocaba la necrosis selectiva en la zona fasciculada y la zona reticular de la corteza suprarrenal (Nelson and Woodard, 1949; Nichols and Green, 1954).

La primera evidencia clínica en humanos fue publicada en 1959, a partir de un caso clínico (Bergental et al., 1960). A pesar de que su mecanismo de acción aún no se comprendía por completo, el uso de mitotano fue aprobado por la FDA para el tratamiento del ACC en la década de 1960 (Corso et al., 2021). La EMA lo aprobó en 2004 para la misma indicación.

Aunque han pasado más de seis décadas, el mecanismo de acción exacto del mitotano sobre la célula adrenocortical sigue sin estar completamente dilucidado. El fármaco presenta una citotoxicidad preferencial, aunque no exclusiva, hacia las células adrenocorticales, lo que explica tanto su eficacia terapéutica como su perfil de efectos

adversos. Se han sugerido diversos mecanismos de acción, algunos vinculados específicamente a la esteroidogénesis y otros que afectan a procesos celulares más generales (Al-Ward et al., 2022; Corso et al., 2021).

Los posibles mecanismos de acción del mitotano incluyen varios procesos que afectan tanto a la esteroidogénesis como a funciones celulares generales:

- Altera la función de las enzimas mitocondriales al unirse covalentemente a las enzimas del citocromo P450 (CYP11A1, CYP11B1, CYP17A1 y CYP21A2), lo que provoca desequilibrios en las concentraciones hormonales
- Reduce la expresión de genes clave en la esteroidogénesis, como STAR (Steroidogenic Acute Regulatory Protein) y SOAT1 (Sterol O-Acyltransferase 1), cuya expresión se asocia con un comportamiento tumoral más agresivo
- Inhibe directamente SOAT1, causando la acumulación de colesterol libre y la muerte celular
- Interfiere con la cadena respiratoria mitocondrial, afectando los complejos I (ubiquinona oxidorreductasa) y IV (citocromo c oxidasa), lo que da lugar a la fragmentación de la membrana mitocondrial
- Activa la apoptosis mediante la activación de las caspasas 3 y 7
- Aumenta significativamente la actividad del CYP3A4, lo que lleva a la inactivación de glucocorticoides y a una mayor eliminación de esteroides.

Se ha buscado desarrollar fármacos más selectivos y menos pleiotrópicos que el mitotano, con el objetivo de mejorar la selectividad sobre las células adrenocorticales y reducir su toxicidad en otros sistemas. Un enfoque ha sido la investigación de inhibidores específicos de SOAT1. No obstante, un estudio evaluó el papel de SOAT1 en pacientes con ACC tratados con mitotano en contextos adyuvantes o de enfermedad avanzada, sin mostrar un beneficio significativo en términos de SLP o supervivencia específica de la enfermedad, independientemente de los niveles de expresión de SOAT1 (Weigand et al., 2020). En la misma línea, un estudio fase I evaluó el uso de nevanimibe, un inhibidor selectivo de SOAT1, en pacientes con ACC metastásico (Smith et al., 2020). Aunque no se observaron respuestas significativas, el objetivo principal de este ensayo era evaluar la seguridad y determinar la dosis óptima del fármaco. La falta de eficacia podría deberse a que, en esta fase temprana, no se alcanzaron niveles terapéuticos suficientes para impactar en la supervivencia de las células del ACC.

La monitorización estrecha de los niveles plasmáticos de mitotano y la vigilancia de los efectos adversos son fundamentales para optimizar la eficacia del tratamiento mientras se minimizan los riesgos de toxicidad. La dosis diaria de mitotano generalmente oscila entre 2 y 10 g para alcanzar la concentración plasmática óptima de 14-20 mg/L, manteniendo niveles de toxicidad manejables. Para los adultos, la dosis inicial es de aproximadamente 4 g/día, ajustándose según los niveles plasmáticos y la tolerancia del paciente. En la mayoría de los casos, la concentración plasmática terapéutica se alcanza después de tres meses de tratamiento continuo. Durante este período, pueden presentarse varios efectos adversos, incluyendo trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), neurológicos (mareos, ataxia, confusión), y endocrinos (insuficiencia suprarrenal) (Mauclère-Denost et al., 2012). La determinación de los niveles plasmáticos es esencial para una buena práctica clínica, ya que niveles superiores a 14 mg/L son predictivos de la eficacia del tratamiento. Un estudio retrospectivo multicéntrico demostró una supervivencia más prolongada en pacientes que alcanzaron el umbral de 14 mg/L (HR 0.52; IC 95%, 0.28-0.97, p = 0.04) frente a los que no lo alcanzaron (Hermsen et al., 2011). Sin embargo, es necesario mantener un equilibrio terapéutico, ya que se ha reportado un aumento significativo en la toxicidad neurológica cuando los niveles plasmáticos de mitotano exceden los 20 mg/L.

La investigación sobre la absorción y biodisponibilidad del mitotano sigue siendo limitada. Se ha demostrado que su absorción mejora cuando se toma con alimentos ricos en grasa, como leche entera o emulsiones de aceite, aumentando hasta cinco veces en comparación con la administración de comprimidos solos. Existe una gran variabilidad en las concentraciones plasmáticas entre los pacientes. Por ejemplo, una dosis única de 2 g alcanzó una concentración plasmática máxima de 0.0016 mg/ml a las 10 horas, pero llegar a las concentraciones terapéuticas de 14-20 mg/L requirió alrededor de 116 días y una dosis acumulada de 626 g en promedio. Esto es compatible con las observaciones que apuntan a que se necesitan dosis diarias altas (2-10 g/día) durante aproximadamente tres meses para lograr niveles terapéuticos. Además, el mitotano se distribuye ampliamente en los tejidos, con concentraciones en tejido adiposo 200 veces mayores que en plasma, lo que refleja su baja biodisponibilidad oral y extenso metabolismo (Moolenaar et al., 1981).

En cuanto a la eliminación, los estudios indican que, tras una dosis oral de 2 g en forma de comprimidos, alrededor del 40% del fármaco inalterado se detecta en las heces a las 12 horas. Sin embargo, cuando se administra con leche o en emulsión, menos del 10% se excreta de esta manera (Moolenaar et al., 1981). El mitotano también se elimina significativamente a través de la excreción biliar, como se observó en estudios con ratas (Sieber, 1976). Además, su eliminación es prolongada. En un estudio con 19 pacientes que recibieron entre 3 y 6 g/día durante 30 a 60 días, la semivida del fármaco varió entre 18 y 15.9 días tras la interrupción del tratamiento (Moolenaar et al., 1981), lo que probablemente se deba a su acumulación en el tejido adiposo y su liberación gradual al plasma debido a su naturaleza lipofílica.

El uso de mitotano en adyuvancia comenzó a explorarse debido a que, en tumores avanzados, era el único fármaco con indicios de actividad. Sin embargo, la monoterapia con mitotano en ACC avanzado había mostrado resultados variables y generalmente de corta duración, con un impacto limitado en la supervivencia (De León et al., 2002; J. P. Luton et al., 1990).

Los primeros estudios sobre el uso adyuvante de mitotano consistieron en pequeñas series de casos (de 4 a 26 pacientes), que sugerían un posible beneficio, pero sin poder demostrarlo de manera concluyente. Por ejemplo, un estudio retrospectivo que realizó en la década de 1980s, con 21 pacientes, y otro de 2001, con 11 pacientes, no lograron demostrar un beneficio significativo del mitotano adyuvante (Baudin et al., 2001; Bodie et al., 1989). Algunos estudios, como los de Kasperlik-Zaluška et al. (1995) y Dickstein et al. (1998), con 26 y 4 pacientes respectivamente, reportaron beneficios aparentes, pero la interpretación de esos resultados se veía muy limitada por el tamaño muestral reducido y la falta de control adecuado (Dickstein et al., 1998; Kasperlik-Zaluška et al., 1995).

El estudio más influyente durante años ha sido el de la serie italo-germánica, aunque igualmente, al ser retrospectivo, presenta importantes limitaciones en cuanto al control del sesgo de confusión (Terzolo et al., 2007). A pesar de reclutar una muestra relativamente más amplia de 177 pacientes y 73 eventos de recurrencia, pertenecientes a 8 centros italianos y 47 alemanes, el ajuste adecuado del sesgo de confusión es complicado. Este estudio, publicado en 2007, evaluó el uso de mitotano como terapia adyuvante tras la resección quirúrgica radical en centros italianos y alemanes, con un seguimiento de 10 años. Los resultados mostraron una mediana de supervivencia libre de recurrencia peor en controles vs pacientes tratados con mitotano, tanto en pacientes italianos (10 vs 42 meses, HR 3.79, $P < 0.001$) como alemanes (25 vs 42 meses, HR 2.93, $P = 0.005$). Se sugirió que incluso dosis bajas (1-5 g/día) podrían ofrecer beneficios terapéuticos (Grubbs et al., 2010; Terzolo et al., 2007). Sin embargo, una limitación crítica del estudio fue que el modelo multivariable no incluyó variables pronósticas clave, como la carga tumoral o los marcadores de proliferación celular.

En 2010, otro estudio retrospectivo del *MD Anderson Cancer Center* de 218 pacientes operados de ACC mostró que la mediana de la SLE para aquellos tratados con mitotano fue de 30 meses vs 12 meses sin mitotano ($p = 0.05$) (Grubbs et al., 2010). Otro estudio de 30 pacientes sugirió una mejoría en la SLE en pacientes con resección R0 (HR para recurrencia, 0.58; IC 95%, 0.29-1.15; $p = 0.12$) (Fassnacht et al., 2010). Un estudio de 2019, que incluyó a 152 pacientes, de los cuales 100 recibieron tratamiento con mitotano y 52 no, estratificó a los participantes según el estadio de la enfermedad (I-II vs. III), los niveles de secreción hormonal y la puntuación porcentual de Ki-67. Los resultados mostraron que el grupo no tratado con mitotano presentaba un mayor riesgo de recurrencia (HR, 2.79; IC 95%, 1.58-4.91; $p < 0.001$) (A Calabrese et al., 2019).

Dos metanálisis trataron de aglutinar esta información. El primer estudio concluyó que mitotano administrado en adyuvancia mejoraba la supervivencia libre de recaída (HR 0.62; IC 95%, 0.42-0.94; $p = 0.02$), así como la SG (HR 0.69; IC 95%, 0.55-0.88; $P < 0.01$) (Fassnacht et al., 2018). El segundo estudio corroboró estos hallazgos (Tang et al., 2018). No obstante, estos metaanálisis basados en los estudios previamente mencionados podrían haber heredado y potencialmente amplificado los sesgos inherentes a los estudios retrospectivos originales.

El estudio ADIUVO fue el primer ensayo aleatorizado en el que se utilizó mitotano en un entorno controlado y aleatorizado, diseñado para evaluar a pacientes considerados de bajo riesgo de recurrencia. Los criterios de inclusión para el estudio contemplaron pacientes con carcinoma suprarrenal en estadio I-III, cirugía R0, y un porcentaje de Ki-67% del 10% o inferior. En total, se reclutaron 91 pacientes, de los cuales 45 fueron tratados con mitotano como tratamiento adyuvante y 46 fueron asignados al grupo de observación. El ensayo se paró precozmente debido a la lentitud del reclutamiento y tras un análisis interino con metodología bayesiana que estimó una baja probabilidad de que el ensayo pudiera alcanzar su objetivo. En el momento del análisis, en el grupo de observación, la HR para recurrencia fue de 1.32 (IC 95%, 0.55-3.32; $p = 0.54$), mientras que la HR para la mortalidad fue de 2.17 (IC 95%, 0.52-12.12; $p = 0.29$) (Terzolo et al., 2021), y por tanto, se trata de un resultado inconcluso. En definitiva, el ensayo ADIUVO no pudo confirmar ni descartar la eficacia de mitotano como tratamiento adyuvante en pacientes con ACC reseccionado con bajo riesgo de recurrencia, aunque se consideró poco probable que existiera un beneficio substancial en este grupo.

De forma complementaria, en 2018 se inició un segundo ensayo prospectivo y aleatorizado (ADIUVO-2), dirigido a pacientes considerados de alto riesgo de recurrencia. Este ensayo evalúa la eficacia del mitotano frente a la combinación de mitotano con cisplatino y etopósido, como terapias adyuvantes para prevenir la recurrencia (identificador ClinicalTrials.gov: NCT03583710) (Sarvestani et al., 2023). Los resultados están pendientes en el momento de escribir esta tesis.

Según la guía ENSAT de 2018, mitotano adyuvante se debería considerar en pacientes con ACC que presentan un alto riesgo de recurrencia después de la cirugía. Específicamente, se considera que tienen alto riesgo aquellos pacientes con al menos una de las siguientes características: estadio III, resección R1 o índice Ki-67% > 10%. Las guías recomiendan discutir el tratamiento adyuvante con mitotano de forma individualizada en estos casos de alto riesgo. Sin embargo, la guía ENSAT no se posiciona a favor ni en contra del uso de mitotano adyuvante en pacientes de bajo/moderado riesgo (estadio I-II, resección R0 y Ki67 $\leq 10\%$) (Fassnacht et al., 2018). Así, muchos centros oncológicos expertos tienden a recomendar su uso en el entorno adyuvante para pacientes de alto riesgo, aunque se reconoce que la evidencia de su beneficio no es completamente concluyente (Puglisi et al., 2020).

Toxicidad de mitotano

Dado que la administración de mitotano debe prolongarse, es crucial considerar su toxicidad, que puede variar desde insuficiencia suprarrenal hasta otros efectos sistémicos. La toxicidad, junto con la falta de experiencia médica debido a la rareza de este cáncer, a menudo limita la tolerabilidad del tratamiento y puede llevar a su interrupción.

Concentraciones de mitotano superiores a 20 mg/L se consideran altamente tóxicas, ya que los efectos secundarios se vuelven más frecuentes y graves a estos niveles, lo que requiere un seguimiento estrecho de las concentraciones séricas. El objetivo terapéutico es mantener los niveles entre 14 y 20 mg/L (Hermsen et al., 2011). Aunque concentraciones superiores a 14 mg/L son indicativas de eficacia, concentraciones más bajas no eliminan el riesgo de toxicidad, debido a la complejidad de la relación dosis-respuesta del mitotano, lo que subraya la necesidad de una monitorización individualizada y continua.

El mitotano está asociado con una amplia gama de efectos secundarios que afectan los sistemas gastrointestinal, nervioso y endocrino, variando entre pacientes (Corso et al., 2021). Efectos como diarrea, náuseas, vómitos, anorexia y mucositis se presentan en el 78% de los pacientes que reciben dosis diarias de 2 g o más. A dosis más altas, puede afectar el sistema nervioso central, causando ataxia, confusión, somnolencia, trastornos del habla, depresión, deterioro de la memoria, temblores musculares, polineuropatía y mareos.

Además, el mitotano incrementa la producción de globulinas transportadoras de hormonas, como la transcortina, y eleva los niveles séricos de esteroides gonadales y cortisol (Henley and Lightman, 2011). Esto puede inducir ginecomastia e hipogonadismo primario debido a la reducción en la síntesis de andrógenos y el aumento de globulina transportadora de hormonas sexuales. También puede provocar hipoadrenalismo e hipotiroidismo, incluso cuando se utiliza mitotano junto con reemplazo de cortisol en el tratamiento del ACC (Reimondo et al., 2017). Otros efectos incluyen elevación de bilirrubina y erupciones cutáneas.

Durante la administración de mitotano, se ha observado un aumento en los niveles de colesterol, atribuible a la inhibición del CYP450, una enzima clave en la producción de metabolitos del colesterol. Esta inhibición puede provocar la acumulación de ácido mevalónico y oxisteroles, que regulan negativamente la síntesis hepática de colesterol (Maher et al., 1992). Además, el mitotano afecta la producción de hormonas tiroideas, causando una disminución de la hormona estimulante de la tiroides y de la tiroxina libre, lo que requiere un seguimiento cuidadoso y, en algunos casos, terapia de reemplazo hormonal para mantener el equilibrio (Allolio and Fassnacht, 2006a).

Otros efectos secundarios incluyen impotencia, trombocitopenia, anemia y elevación de enzimas hepáticas. Afortunadamente, la mayoría de estos efectos adversos son reversibles tras la interrupción del tratamiento (Allolio and Fassnacht, 2006a; Berruti et al., 2005).

Dada la capacidad del mitotano para reducir significativamente la síntesis de todas las hormonas esteroideas, es fundamental realizar reemplazos de glucocorticoides y mineralocorticoides (Veytsman et al., 2009). Esto es particularmente urgente en pacientes con tumores que producen un exceso de glucocorticoides, ya que el mitotano puede intensificar la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, aumentando el riesgo de insuficiencia suprarrenal aguda o crónica (Allolio and Fassnacht, 2006a; Berruti et al., 2005).

7.5. Quimioterapia adyuvante

La evidencia que respalda el uso de quimioterapia adyuvante es actualmente escasa. No obstante, la existencia de subgrupos de pacientes con pronóstico muy desfavorable, cuya agresividad se asemeja a la observada en estadios metastásicos, ha llevado a considerar estrategias terapéuticas adicionales. Según la guía ENSAT de 2018, aunque no se recomienda el uso rutinario de fármacos citotóxicos en el entorno adyuvante, se sugiere considerar la quimioterapia en pacientes seleccionados con muy alto riesgo de recurrencia (Fassnacht et al., 2020). Se consideran de muy alto riesgo aquellas neoplasias con un índice Ki-67% > 30%, trombo tumoral grande en la vena cava, estadio IV o resección R1. Algunos miembros del panel de expertos de ENSAT utilizan cisplatino, con o sin etopósido, en estos casos, aunque no hay datos publicados que respalden esta práctica. El panel enfatiza que, idealmente, el uso de quimioterapia adyuvante debería realizarse en el contexto de ensayos clínicos. Para pacientes con resección R2 o derrame tumoral, se aplican las mismas consideraciones que para la enfermedad localmente avanzada.

Un estudio multicéntrico de cohortes en adultos con ACC de alto riesgo (n= 99) sugirió, con las limitaciones habituales de estos diseños, que la quimioterapia adyuvante basada en platino, cisplatino o carboplatino, y etopósido) tiene beneficios significativos. El análisis mediante emparejamiento por puntuación de propensión mostró una mejora en la SG (HR 0.25, IC 95%, 0.09-0.69; p = 0.007) y la supervivencia libre de recurrencia (HR 0.45, IC 95%, 0.29-0.89, p = 0.021) (Kimpel et al., 2021). Es evidente que puede haber sesgo de confusión, y los resultados no son siempre consistentes.

Un estudio del NCDB que analizó a 577 pacientes con ACC localizado tratados quirúrgicamente entre 2010 y 2016, no encontró una asociación entre la quimioterapia adyuvante y una mejora en la SG. De los pacientes, el 67% se sometieron a adrenalectomía sin tratamiento complementario y el 33% recibieron quimioterapia adyuvante. No se observó una mejora significativa en la supervivencia en los subgrupos con invasión linfovascular, márgenes positivos o tumores T3. En el subgrupo con invasión linfovascular, la SG fue de 47.1 vs 40.3 meses (p = 0.82), con o sin mitotano, respectivamente. En los pacientes con márgenes positivos, la SG fue de 22.0 vs 46.7 meses, con o sin mitotano (p = 0.5.9). En los pacientes con tumores T3, la SG fue de 36.5 vs 40.3 meses (p = 0.40) (Al Asadi et al., 2021).

Dada la ausencia de evidencia prospectiva sobre el uso de quimioterapia adyuvante en pacientes con ACC de alto riesgo, se diseñó el ensayo ADIUVO2 (identificador en ClinicalTrials.gov: NCT03583710), que está actualmente en desarrollo. Este ensayo clínico de fase III, aleatorizado y pragmático, tiene como objetivo comparar los resultados entre pacientes tratados únicamente con mitotano adyuvante durante 2 años y aquellos que reciben, además, 3 meses de cisplatino y etopósido. El estudio planea reclutar a 240 pacientes (120 por grupo) que hayan sido sometidos a resección quirúrgica primaria de ACC localizado y presenten un alto riesgo de recurrencia, definido por la presencia de enfermedad en estadio I-III y una puntuación de Ki-67% superior al 10%. El objetivo primario es la supervivencia libre de recurrencia, mientras que los objetivos secundarios incluyen la SG, la incidencia de eventos adversos y la calidad de vida de los pacientes (Sarvestani et al., 2023).

7.6. Inmunoterapia adyuvante

Aunque la inmunoterapia ha mostrado algunas respuestas en pacientes con ACC avanzado, hasta la fecha no se han realizado estudios específicos que evalúen su uso en el tratamiento adyuvante para ACC reseccionado sin metástasis (De Filipo et al., 2021).

Dado que los inhibidores de las vías CTLA-4 y PD-1/PD-L1 han tenido éxito en otros tumores sólidos y se ha observado cierta actividad en ACC avanzado, existe la posibilidad de que se puedan obtener beneficios en el contexto adyuvante. Sin

embargo, la expresión de PD-L1 en ACC es baja y la producción de glucocorticoides por los tumores puede limitar la respuesta inmunitaria (Alsaab et al., 2017).

Investigaciones recientes han evaluado pembrolizumab como tratamiento de rescate en ACC avanzado, mostrando medianas SG variables que oscilan entre 4.3 y 31 meses (Brabo et al., 2020). A pesar de estos resultados en enfermedad avanzada, no se ha probado su uso en el manejo adyuvante de ACC. Dado el potencial de que el exceso de cortisol interfiera con la inmunoterapia, está en curso un ensayo fase 1b para evaluar la combinación de relacorilant, un inhibidor del receptor de glucocorticoides, con pembrolizumab (NCT04373265).

Futuros estudios prospectivos serán esenciales para determinar si la inmunoterapia puede ser eficaz en el contexto adyuvante, especialmente en pacientes con alto riesgo de recurrencia.

7.7. Tratamiento sistémico neoadyuvante

La evidencia sobre el tratamiento neoadyuvante en el ACC es escasa y principalmente basada en estudios retrospectivos y series de casos, lo que limita la posibilidad de establecer recomendaciones sólidas.

Un estudio prospectivo multicéntrico en población pediátrica (ARAR0332) incluyó pacientes con ACC en estadio III que recibieron quimioterapia neoadyuvante. De manera intrigante, los resultados para este grupo de pacientes fueron sorprendentemente favorables. Las estimaciones de supervivencia libre de eventos a 5 años para los estadios I, II, III y IV fueron 86.2%, 53.3%, 81% y 7.1%, respectivamente. Las estimaciones correspondientes a SG a 5 años fueron 95.2%, 78.8%, 94.7% y 15.6%, respectivamente (Pinto et al., 2020). Es notable que los pacientes en estadio III que recibieron tratamiento neoadyuvante, mostraron resultados aparentemente mejores que los pacientes en estadio II. Sin embargo, dada la naturaleza específica de la población pediátrica, la extrapolación de estos resultados a la población adulta requiere cautela.

En población adulta, Bednarski et al. (2014) evaluaron retrospectivamente a un grupo de pacientes con ACC reseccable limítrofe. De 53 pacientes candidatos a cirugía, 15 recibieron terapia neoadyuvante. De manera curiosa, y en cierta consonancia con los hallazgos en población pediátrica, se observó una tendencia hacia mejores resultados en el grupo de neoadyuvancia (Bednarski et al., 2014). La mediana de SLE para los pacientes tratados con quimioterapia fue de 28.0 meses frente a 13 meses para aquellos sometidos a cirugía inicial ($p = 0.40$). Las tasas de supervivencia global a 5 años fueron del 65% frente al 50% ($p = 0.72$). Aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística, posiblemente debido al tamaño muestral limitado, plantean interrogantes sobre el potencial papel de la terapia neoadyuvante en casos seleccionados.

Rangel et al. (2013) describieron un caso de ACC localmente avanzado que logró resección completa tras quimioterapia neoadyuvante, con resultados alentadores a largo plazo (Rangel et al., 2013). Sin embargo, los resultados de casos aislados deben interpretarse con precaución y no pueden generalizarse.

Por otro lado, Kemp et al. (2011) no encontraron un impacto significativo en la supervivencia a largo plazo con quimioterapia neoadyuvante en pacientes con ACC metastásico pulmonar sometidos a metastasectomía (Kemp et al., 2011).

Un año después, en 2015, Dy et al. analizó retrospectivamente una cohorte de 27 pacientes sometidos a resección quirúrgica sincrónica por cáncer suprarrenal metastásico (Dy et al., 2015). Entre los 8 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante se observó una tendencia hacia una mejor supervivencia a 1, 2 y 5 años en comparación con los que no recibieron terapia neoadyuvante (83.3%, 62.5%,

41.7% frente a 56.8%, 26.6%, 8.9%; $p = 0.1$). Por otro lado, la terapia adyuvante mostró una mejora en la supervivencia libre de recurrencia a los 6 meses y al año (67%, 33% frente a 40%, 20%; $p = 0.04$), aunque las diferencias en supervivencia global no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.63$). Los síntomas de exceso hormonal mejoraron en el 86% de los pacientes (Dy et al., 2015).

En el ámbito pediátrico, Lin et al. revisaron retrospectivamente los casos de 40 niños que recibieron tratamiento neoadyuvante previo a la resección quirúrgica de tumores adrenocorticales (Lin et al., 2023). De ellos, 33 pasaron a tratamiento quirúrgico inmediato y 7 recibieron tratamiento neoadyuvante con una combinación de etopósido, doxorubicina y cisplatino, observándose dos respuestas parciales (2.9%) y estabilización en los cinco pacientes restantes. Diecisiete pacientes recibieron el mismo régimen como tratamiento adyuvante tras la cirugía (Lin et al., 2023). Aunque se observaron respuestas, no está claro si estos datos pueden aplicarse directamente a la población adulta con ACC.

A pesar de estos estudios, los datos sobre el uso de tratamientos neoadyuvantes en ACC siguen siendo inconsistentes, subrayando la necesidad de ensayos prospectivos bien diseñados para establecer su eficacia y desarrollar pautas claras para su indicación.

Actualmente, las guías de práctica clínica no recomiendan el uso rutinario de terapia neoadyuvante en ACC. No obstante, los hallazgos enigmáticos de los estudios mencionados sugieren que, en casos seleccionados de tumores localmente avanzados donde la resección R0 inicial se considere improbable, el tratamiento neoadyuvante podría considerarse como una opción, siempre basada en una evaluación multidisciplinaria cuidadosa y considerando las características individuales del tumor y del paciente.

8. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

8.1. Mitotano en monoterapia en enfermedad metastásica

El ACC avanzado es una enfermedad agresiva con medianas de supervivencia entre 1 y 2 años, en la mayoría de las series. Se han identificado varios factores pronósticos incluyendo el tiempo transcurrido desde la cirugía inicial, la presencia y el número de metástasis a distancia, la cantidad de órganos afectados y el alto grado tumoral (Fassnacht et al., 2018, 2013, 2011). El exceso de cortisol está relacionado con mal pronóstico por la morbilidad asociada (Berruti et al., 2014).

Los primeros estudios que investigaron la eficacia del mitotano en monoterapia informaron de tasas de respuesta tumoral objetiva que oscilaban entre el 13% y el 31%. (Barzon et al., 1997; Baudin et al., 2001; Decker et al., 1991; Gonzalez et al., 2007; Haak et al., 1994; J.-P. Luton et al., 1990; Pommier and Brennan, 1992; Van Slooten et al., 1984; Venkatesh et al., 1989; Williamson et al., 2000).

Una revisión sistemática apuntó a que la tasa de respuesta en monoterapia era del 26% (Allolio and Fassnacht, 2006b). Sin embargo, estas respuestas generalmente tenían una duración limitada y rara vez se observaron respuestas completas (Tabla 14).

La mayoría de estos estudios se realizaron sin monitorizar la mitotinemia. Por tanto, una parte de la variabilidad en los resultados podía atribuirse a concentraciones séricas infraterapéuticas, por deficiente control en los niveles plasmáticos del fármaco. De hecho, la mayoría de las respuestas favorables se observaron en pacientes que alcanzaron concentraciones plasmáticas de mitotano entre 14 y 20 mg/L. Estos hallazgos llevaron al desarrollo del concepto de "rango terapéutico". Este concepto ha

sido validado en 2018 por Megerle et al, en un estudio llevado a cabo en tres centros de referencia alemanes. El estudio incluyó 127 pacientes con ACC avanzada tratados en monoterapia con mitotano, de los cuales 26 pacientes (20.5%) presentaron una respuesta objetiva, incluso tres con remisión completa. En general, la mediana de SLP fue de 4.1 meses (IC 95%, 1.0-73) con mediana de supervivencia global de 18.5 meses (IC 95%, 1.3-220). En el modelo de Cox multivariable, los factores predictivos fueron la baja carga tumoral (<10 lesiones tumorales), HR para progresión de 0.51 ($p = 0.002$) y HR para muerte de 0.59 ($p = 0.017$); y el inicio de mitotano en la recidiva avanzada tardía, HR 0.35 ($p < 0.001$) y HR 0.34 ($p < 0.001$), respectivamente. Los pacientes que alcanzaron concentraciones de mitotano >14 mg/L tuvieron una supervivencia global significativamente más prolongada (HR 0.42; $p = 0.003$) (Megerle et al., 2018a).

Como monoterapia, mitotano se suele reservar para pacientes con una carga de enfermedad mínima, con pocos órganos afectados por el tumor, tumores de bajo grado con tasas mitóticas e índices Ki-67%bajos, y enfermedad metacrónica con recurrencias tardías que ocurren más de dos años después de la cirugía (Fassnacht et al., 2018). Por el contrario, para los pacientes con enfermedad extensa, que afecta a múltiples órganos, de progresión rápida y de alto grado, el mitotano se suele administrar en combinación con quimioterapia debido a que se consiguen mayores tasas de respuesta.

El beneficio de mitotano es generalmente de corta duración, el impacto en supervivencia es limitado y los resultados reportados en la literatura son dispares, aunque parece constante la necesidad de alcanzar niveles en rango (14-20 mg/L). Si bien hay informes de casos aislados con control de la enfermedad a largo plazo y casos raros de remisión completa prolongada en pacientes con enfermedad inoperable o metastásica, estos son casi siempre en pacientes con enfermedad de bajo grado.

La dosis inicial oscila entre 2 y 6 g/día habitualmente repartidas en tres tomas. Hasta alcanzar niveles en rango terapéutico la frecuencia de monitorización debe ser cada semana o dos semanas. Una vez se alcanzan niveles entre 14-20 mg/L la monitorización puede hacerse cada mes. Si se superan los 20 mg/L el mitotano debe suspenderse hasta que los niveles alcancen el rango terapéutico con monitorización cada 4-8 semanas.

Además de su efecto antitumoral, mitotano es un potente inhibidor de la esteroidogénesis suprarrenal, por lo que está indicado para la paliación de los síntomas endocrinos (debilidad, miopatía, diabetes, inmunosupresión, o insomnio) (Fassnacht et al., 2013). Se ha descrito una disminución de hasta el 75% en la producción excesiva de hormonas, aunque esto es más probable cuando mitotano se combina con quimioterapia (Hutter and Kayhoe, 1966).

En pacientes con enfermedad activa y lesiones visibles, mitotano generalmente se mantiene hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no controlada, sin que existan reglas claras para su interrupción. Un estudio reciente tuvo como objetivo aclarar esta cuestión y evaluar el tiempo que se tardaba en alcanzar respuesta parciales (For Comete-Cancer Network et al., 2018). Se analizó retrospectivamente una cohorte de 68 pacientes que sobrevivieron más de 24 meses después del diagnóstico de ACC en estadio IV, incluidos 57 pacientes tratados con monoterapia con mitotano y el resto con mitotano asociado a quimioterapia. En esta serie de supervivientes a largo plazo, casi todas las respuestas objetivas se observaron dentro de los 12 meses desde el inicio de la terapia, lo que sugiere que el fármaco podría suspenderse tras este periodo en caso de no haberse logrado una regresión tumoral. El valor del rango terapéutico se reafirmó, ya que las respuestas se observaron con mayor frecuencia y rapidez en pacientes que alcanzaron concentraciones de mitotano >14 mg/L. La asociación entre la respuesta y las concentraciones de mitotano fueron

menos evidentes cuando se utilizó mitotano con quimioterapia (For Comete-Cancer Network et al., 2018).

En las últimas décadas, los ensayos clínicos de segunda y sucesivas líneas, con los nuevos agentes dirigidos, no suelen continuar el mitotano tras cambiar de tratamiento (For Comete-Cancer Network et al., 2018). Algunos de ellos incluso requieren específicamente su interrupción debido a interacciones farmacológicas potencialmente perjudiciales.

En pacientes con ACC de rápida progresión tras la cirugía (con o sin mitotano adyuvante) o con enfermedad de alto grado, la práctica habitual es iniciar quimioterapia citotóxica (Fassnacht et al., 2018), a menudo con mitotano, dadas las tasas de respuesta más altas frente a mitotano en monoterapia (como se indica en los siguientes apartados).

Para mejorar la relación beneficio-toxicidad del mitotano, se han desarrollado fármacos más específicos. Nevanimiba (ATR-101), un inhibidor de SOAT1, fue diseñado para reducir la esteroidogénesis e inducir apoptosis en células de ACC, según estudios preclínicos. Smith y colaboradores realizaron un estudio de fase I con nevanimiba en 63 pacientes con ACC metastásico refractario a tratamientos de primera (Smith et al., 2020). Aunque se observaron pocos eventos adversos y no se alcanzó la dosis máxima tolerada (DMT), el estudio no reportó respuestas clínicas significativas.

Tabla 14. Monoterapia con mitotano en ACC avanzado

Estudio	Año	Diseño	N	Respondedores	Respuestas (%)
Van Slooten (Van Slooten et al., 1984)	1984	Retrospectivo	34	8	23.53
Venkatesh (Venkatesh et al., 1989)	1989	Retrospectivo	64	21	32.81
Luton (J.-P. Luton et al., 1990)	1990	Retrospectivo	37	10	27.03
Decker (Decker et al., 1991)	1991	<u>Prospectivo</u>	36	8	22.22
Pommier (Pommier and Brennan, 1992)	1992	Retrospectivo	29	7	24.14
Haak (Haak et al., 1994)	1994	Retrospectivo	52	15	28.85
Barzon (Barzon et al., 1997)	1997	Retrospectivo	11	2	18.18
Williamson (Williamson et al., 2000)	2000	<u>Prospectivo</u>	16	4	25.00
Baudin (Baudin et al., 2001)	2001	<u>Prospectivo</u>	13	4	30.77
González (Gonzalez et al., 2007)	2007	Retrospectivo	67	23	34.33
Total			359	102	28.41

8.2. Quimioterapia en ACC metastásico

La quimioterapia es actualmente el pilar principal en el tratamiento del carcinoma suprarrenal avanzado y metastásico. Los ensayos clínicos iniciales, llevados a cabo en las décadas de 1970 y 1980, evaluaron regímenes basados en un solo fármaco,

mostrando tasas de éxito limitadas, con respuestas que variaron entre el 10 % y el 20% (Else et al., 2014a), con efectos de corta duración.

Aunque la combinación de mitotano con agentes citotóxicos clásicos es una estrategia comúnmente utilizada, la evidencia que respalda un sinergismo entre el mitotano y la quimioterapia sigue siendo limitada. No obstante, comparaciones indirectas en ensayos fase II no aleatorizados han sugerido una aparente mayor actividad de los regímenes de quimioterapia que incluyen mitotano (Fassnacht et al., 2018). Sin embargo, hasta el momento, ningún estudio aleatorizado ha evaluado prospectivamente la eficacia de mitotano más quimioterapia en comparación con mitotano en monoterapia.

Varios estudios fase II han evaluado diferentes regímenes de quimioterapia, con o sin la administración concurrente de mitotano (Tabla 15). La interpretación resulta compleja debido a la heterogeneidad de las poblaciones, que incluyen tumores en distintos estadios, y a la variabilidad en la definición de las respuestas, ya que en algunos casos se equipara la respuesta con el control de la enfermedad (respuestas y estabilización). No obstante, se estima que la quimioterapia logra un control de la enfermedad en aproximadamente el 30-50% de los tumores, aunque este efecto es de corta duración, generalmente entre 6 y 18 meses (Tabla 15).

Tabla 15. Quimioterapia en el ACC (estudios prospectivos)

Estudio	Año	Régimen	Mitotano	N	RO (%)	Control (%)	Duración respuesta (meses)
Van Slooten (van Slooten and van Oosterom, 1983)	1983	Ciclo, Cis, Dox	No	11	18	73	10-23
Schlumberger (Schlumberger et al., 1991)	1991	5FU, Cis, Dox	No	13	31	54	6-42
Bukowski (Bukowski et al., 1993)	1993	Cis	Sí	37	30		7.9
Bonacci (and Réseau Comète INSERM et al., 1998)	1998	Cis, Eto	Algunos	18	33	44	9-26
Berruti (Berruti et al., 1998)	1998	Cis, Eto, Dox	Sí	28	54	82	24.4
Williamson (Williamson et al., 2000)	2000	Cis, Eto	No	37	11	NR	NR
Khan (Khan et al., 2000)	2000	Sz	Sí	23	30	52	7
Abraham (Abraham et al., 2002)	2002	Dox, Eto, Vin	Sí	35	22	NR	12.4
Baudin (Baudin et al., 2002)	2002	Irinotecán	No	12	0	25	NR
Khan (Khan et al., 2004)	2004	Ciclo, Vin, Cis, Ten	No	11	18	82	6.5
Berruti (Berruti et al., 2005)	2005	Cis, Eto, Dox	Sí	72	49		18

Sperone (Sperone et al., 2010)	2010	Gem, 5FU	Sí	28	7	46	9.8
Fassnacht (Fassnacht et al., 2012)	2012	Cis, Eto, Dox	Sí	151	23	56	5.1
Fassnacht (Fassnacht et al., 2012)	2012	Sz	Sí	153	9	30	2.5
Total				640	23	43	
Mediana					30	54	

Abreviaturas: N, número; RO, respuestas objetivas; control suma de RO y estabilizaciones; NR, no reportado; Ciclo, ciclofosfamida; Cis, cisplatino; 5FU, fluorouracilo; Eto, etopósido; Dox, doxorubicina; Sz, estreptozotocina; Vin, vincristina; Ten, tenipósido; Gem, gemcitabina.

El único ensayo de fase III y el más grande hasta la fecha, el FIRM-ACT (*First International Randomized trial in Locally Advanced and Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment*) ha establecido la referencia de tratamiento en primera línea (Fassnacht et al., 2012). Este ensayo asignó aleatoriamente a 304 pacientes con ACC avanzado no susceptible de cirugía radical a mitotano y EDP (etopósido, doxorubicina, cisplatino) vs estreptozotocina y mitotano. EDP se administró por vía intravenosa durante 4 días seguidos cada 28 días (Tabla 16). La doxorubicina se pauta el 1º día, etopósido los días 2, 3 y 4 y cisplatino los días 3 y 4.

Estreptozotocina se administró intravenosa durante cinco días en el 1º ciclo y posteriormente un día cada 3 semanas (Tabla 16). Ambos regímenes se asociaron con la toma diaria de mitotano.

En este ensayo, se encontró que la asociación de etopósido, doxorubicina y cisplatino más mitotano (EDP-M) era superior a la estreptozotocina más mitotano en términos de tasa de respuesta de la enfermedad y SLP. Sobre la base de los resultados de este estudio, el esquema EDP-M es actualmente recomendado como el enfoque estándar de primera línea para los pacientes con ACC por las directrices ESE-ENSAT (Fassnacht et al., 2018). Sin embargo, la eficacia de EDP-M en este ensayo multinacional de fase III fue modesta: se obtuvo una tasa de respuesta tumoral objetiva en 35 de 151 pacientes del grupo EDP-mitotano, en comparación con 14 de 153 pacientes del grupo estreptozocina-mitotano (23.2% frente a 9.2%, $P < 0.001$) y progresión tumoral en 280 de 304 pacientes (92.1%). La mediana de SLP fue de 5.0 meses (IC 95%, 3.5 a 6.9) en el grupo de EDP-mitotano, en comparación con 2.1 meses (IC 95%, 2.04 a 2.33) en el grupo de estreptozocina-mitotano (HR 0.55; 95% CI, 0.43 a 0.69; $p < 0.001$). A los 12 meses, el 26.1 % de los pacientes (IC 95%, 19.0 a 33.1) que recibieron terapia de primera línea con EDP más mitotano estaban vivos sin progresión de la enfermedad, en comparación con el 7.2 % (IC 95%, 3.1 a 11.3) que recibieron terapia de primera línea con estreptozocina más mitotano. En el análisis final, 232 pacientes (76.3%) habían muerto, con 211 muertes causadas por enfermedad progresiva (90.9%). La duración media de la supervivencia fue de 14.8 meses (IC 95%, 11.3-17.1) y 12.0 meses (IC 95%, 10.3-13.6), respectivamente. Por lo tanto, EDP más mitotano como tratamiento de primera línea redujo el riesgo de muerte en un 21 %, en comparación con estreptozocina más mitotano (HR 0.79; IC 95%, 0.61-1.02) en el análisis por intención de tratar. La eficacia de ambos regímenes como terapia de segunda línea fue similar a su eficacia como terapia de primera línea, con una supervivencia libre de progresión media de 5.6 meses (IC 95%, 3.6-7.4) entre los 101 pacientes que recibieron EDP de segunda línea más mitotano y de 2.2 meses (IC 95%, 2.0-2.6) entre los 84 pacientes que recibieron estreptozocina más mitotano de

segunda línea. La mediana de la supervivencia desde el inicio de la terapia de segunda línea fue de 10.3 meses (IC 95%, 8.8-12.6) y 7.4 meses (IC 95%, 6.3-9.2) en los dos grupos, respectivamente. La tasa de eventos adversos graves fue similar en ambos brazos (Fassnacht et al., 2012).

En conclusión, aunque los resultados fueron positivos, las tasas de supervivencia global en este estudio fueron decepcionantes. El tratamiento de primera línea con EDP y mitotano no produjo una mejora significativa de la supervivencia global en comparación con la terapia con estreptozocina más mitotano (14.8 meses frente a 12.0 meses, $p = 0.07$). Varios factores pueden explicar la falta de diferencia significativa en SG, a pesar de una mejor supervivencia libre de progresión para EDP-M, entre ellos un pronóstico peor de lo esperado, un efecto del tratamiento menor de lo inicialmente hipotetizado y posiblemente al diseño cruzado del estudio, ya que EDP-M también fue superior como tratamiento de segunda línea. Hasta el 58% de los pacientes que recibieron EDP-M tuvieron eventos adversos graves en comparación con el 41% en el grupo de mitotano y estreptozocina.

El mitotano es un potente inductor conocido de la actividad del CYP3A4, que puede haber reducido los niveles sanguíneos de doxorubicina y etopósido, ambos metabolizados por el CYP3A4. Este efecto podría, en teoría, haber disminuido la eficacia del régimen de EDP-mitotano. Sin embargo, dado que no se controlaron los niveles sanguíneos de estos fármacos, esta hipótesis sigue sin confirmarse.

El esquema gemcitabina y capecitabina es un régimen bien tolerado, pero moderadamente activo, que suele reservarse para segunda línea, con o sin mitotano (Sperone et al., 2010) al igual que estreptozocina (Fassnacht et al., 2012). Gemcitabina se administra intravenoso día 1 y 8 cada 3 semanas y capecitabina se administra vía oral cada día de continuo los días 1 a 14 (Tabla 16).

Tabla 16. Posología de distintos esquemas de tratamiento en ACC metastásico

ESQUEMA TERAPÉUTICO	Dosis (mg/m ²)	Días	Vía	Periodicidad (semanas)	Toxicidad específica
ESQUEMA ETOPOSIDO-DOXORRUBICINA-CISPLATINO-MITOTANO (EDP-M)					
Etopósido	100	2 a 4	iv	Cada 4	Hematológica
Doxorrubicina	40	1	iv	Cada 4	Cardiopatía
Cisplatino	40	3 y 4	iv	Cada 4	Emesis
Mitotano	2-6 g/d	continuo	vo	diario	GI, hepática, SNC, insuf. adrenocortical
ESQUEMA ESTREPTOZOTOCINA-MITOTANO (STZ-M)					
Estreptozotocina	1000 2000	1 a 5, ciclo 1 1, otros ciclos	iv	Cada 3	Renal
Mitotano	2-6 g/d	continuo	vo	diario	GI, hepática, SNC, insuf. adrenocortical
GEMCITABINA Y CAPECTABINA (GEMCAP)					
Gemcitabina	800	1 y 8	iv	Cada 3	Síndrome pseudogripal, hematológica
Capectabina	1500	1-14	vo	Cada 3	Síndrome palmoplantar, digestiva

Abreviaturas: c: cada, d: día, iv: intravenoso; vo: vía oral; GI, gastrointestinal; SNC: sistema nervioso central.

8.3. Terapia dirigida contra dianas moleculares en ACC metastásico

Se están investigando diversos enfoques para el tratamiento del ACC avanzado, muchos de los cuales consisten en terapias dirigidas a dianas moleculares específicas presentes en este tipo de tumor (Tabla 17). Estas terapias se han evaluado en ensayos clínicos tras la progresión de la enfermedad con las terapias estándar basadas en mitotano o en el régimen EDP-mitotano.

Inhibidores del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF1R)

Aproximadamente el 80% de los ACC sobreexpresan IGF-2 que señala principalmente a través del receptor IGF-1 (IGF1R). Aunque los estudios preclínicos y de fase I con anticuerpos monoclonales y moléculas pequeñas inhibitoras de IGF1R mostraron resultados iniciales prometedores, un ensayo posterior de fase I-II con el anticuerpo anti-IGF1R cixutumumab demostró una eficacia limitada (Lerario et al., 2014).

Además, un ensayo de fase III con linsitinib, una molécula oral dirigida contra IGF1R, controlado con placebo, no evidenció mejoras en la SLP ni en la SG en pacientes con ACC avanzado (Fassnacht et al., 2015). No obstante, se observaron respuestas parciales y estabilización de la enfermedad en un subgrupo de pacientes tratados con estos fármacos, tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes, como temsirolimus (Naing et al., 2013).

Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

VEGF se expresa en el tejido tumoral del ACC que es una neoplasia habitualmente muy vascularizada. Además, algunos estudios han mostrado que los niveles circulantes de VEGF son significativamente más altos en pacientes con ACC en comparación con aquellos que presentan adenomas suprarrenales.

Series de casos han sugerido actividad de agentes antiangiogénicos como la talidomida, sorafenib y sunitinib. Sin embargo, ensayos clínicos de fase II han demostrado una eficacia limitada de los inhibidores de VEGF como monoterapia, por ejemplo, axitinib (O'Sullivan et al., 2014) y sunitinib (Kroiss et al., 2012), o en combinación con quimioterapia, como en los casos de bevacizumab con capecitabina y sorafenib con paclitaxel semanal (Berruti et al., 2012).

Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

Más del 80% de los ACC expresan EGFR lo que justifica el estudio de agentes dirigidos contra este receptor. Sin embargo, la terapia de rescate con erlotinib, un inhibidor de EGFR de molécula pequeña, en combinación con gemcitabina, mostró poca actividad en un ensayo realizado en 10 pacientes con ACC avanzado, quienes habían fracasado tras al menos dos regímenes previos de quimioterapia sistémica. Sólo un paciente experimentó una respuesta parcial, mientras que ocho presentaron progresión de la enfermedad (Quinkler et al., 2008).

Otros inhibidores de múltiples quinasas

Cabozantinib, un inhibidor de c-MET, VEGF-2, AXL y RET, ha mostrado una eficacia modesta y un perfil de seguridad favorable como monoterapia en el tratamiento del

ACC tras el fracaso de tratamientos previos. Los datos provienen de un ensayo de fase II en 16 pacientes con ACC progresivo, quienes recibieron cabozantinib después de haber sido tratados con mitotano (15 pacientes) y una mediana de 3 tratamientos sistémicos previos (rango de 0 a 8) (Kroiss et al., 2020). El mitotano fue suspendido en todos los pacientes antes de iniciar la terapia con cabozantinib. La mejor respuesta observada fue una respuesta parcial en 3 pacientes, enfermedad estable en 5 y enfermedad progresiva en 8. La mediana de SLP y SG fue de 16 y 58 semanas, respectivamente. Estos resultados, aunque modestos, son mejores que con otros inhibidores multiquinasa estudiados hasta la fecha.

Por otro lado, dovitinib, un inhibidor de múltiples quinasas que se dirige a los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos, derivado de plaquetas y los receptores de VEGF, no mostró respuestas en un ensayo de fase II español. Sin embargo, hubo una estabilización en el 23% de los pacientes durante más de 6 meses y un paciente que se benefició del fármaco durante 55 meses (García-Donas et al., 2014).

Tabla 17. Resumen de los ensayos clínicos con terapia dirigida en ACC metastásico

Estudio	Diana molecular	Línea	Tipo estudio/N	RO (%)	SLP (meses)	SG (meses)
Haluska P 2010 (Haluska et al., 2010)	Figitumumab	2ª	Fase I n=14	0%	N/A	N/A
Naing A 2013 (Naing et al., 2013)	Cixutumumab + temsirolimus	≥2	Fase I n=26	0%	N/A	N/A
Lerario 2014 (Lerario et al., 2014)	Cixutumumab + mitotano	1ª	Fase II n=20	5%	1.5 (2.66-48)	N/A
Fassnacht M 2015 (Fassnacht et al., 2015)	Linsitinib (OSI-906) vs placebo	≥2	Fase III n=139	3.3% vs 0	1.46 vs 1.53 (HR 0.83, 0.56-1.21; p=0.30)	N/A
Kroiss M 2012 (Kroiss et al., 2012)	Sunitinib	2ª	Fase II n=29	0%	2.8 (2.63-27.9)	N/A
O'Sullivan et al. 2014 (O'Sullivan et al., 2014)	Axitinib	2ª	Fase II n=13	0%	5.48 (1.8-10.92)	13.7
Kroiss et al. 2020 (Kroiss et al., 2020)	Cabozantinib	≥3	Retrospectivo n=16	18%	3.73 (0.64-14.04)	13.35 (1.29-19.13)
García-Donas J 2014 (García-Donas et al., 2014)	Dovitinib	2ªL	Fase II, n=17	0%	1.8 (1.35-2.25)	N/A
ESTUDIOS COMBINADOS: AGENTE BIOLÓGICO CON QUIMIOTERAPIA O INMUNOTERAPIA						
Berruti A 2012 (Berruti et al., 2012)	Paclitaxel + sorafenib	2ªL o 3ªL	Fase II, n=9	0%	N/A	N/A
Halperin D. et al. 2014 (Halperin et al., 2014)	Imatinib + Dacarbacina y, Capecitabina	2ªL	Fase I, n=16	17%	8.8	N/A
Bedrose et al. 2020 (Bedrose et al., 2020)	Pembrolizumab + Lenvatinib	2ªL o 3ªL	Retrospectivo, n=8	25%	5.5	N/A

8.4. Inmunoterapia (inhibidores de puntos de control inmunitarios) en ACC metastásico

La actividad de los inhibidores de puntos de control inmunitarios, como los anticuerpos anti-CTLA-4, anti-PD-1 y anti-PD-L1 en diversas neoplasias ha generado un creciente

interés en evaluar su eficacia en el ACC. Actualmente, existen varios ensayos clínicos, algunos aún en curso, que investigan el papel de estos inhibidores en el tratamiento del ACC (Tabla 18).

El ligando PD-L1 se expresa en algunos ACC y en los linfocitos infiltrantes de estos tumores, lo que suscita interés en el uso de inhibidores de puntos de control en este contexto. Sin embargo, se requieren más estudios para identificar los factores predictivos de respuesta a la inmunoterapia en pacientes con ACC.

Pembrolizumab

Pembrolizumab, un anticuerpo monoclonal que se dirige al receptor PD-1, es el agente inmunoterápico más estudiado en ACC, en monoterapia o en combinación y ha mostrado un perfil de seguridad predecible y unas tasas de respuesta que oscilan entre el 14 y el 50% en estudios de fase II en poblaciones pediátricas y adultas.

Raj, et al. desarrollaron un estudio con pembrolizumab que incluía pacientes con ACC a quienes no se permitía la continuación de mitotano (Raj et al., 2020). El análisis molecular incluía la expresión de PD-L1 por inmunohistoquímica (IHQ) (positivo: 1% en el tumor o en el estroma del tumor), el score de linfocitos infiltrantes tumorales (TIL), el estado de proteínas reparadoras (MMR) por IHQ y la NGS con estado MSI-H y carga mutacional tumoral (>10 mutaciones/megabase). Una vez que tres pacientes en el estudio fase I mostraron una respuesta objetiva, el reclutamiento continuó a 39 pacientes. Tras una mediana de seguimiento de 17.8 meses (rango, 5.4-34.7), la tasa de respuesta fue del 23% (IC 95%, 11-39%) y de control de la enfermedad del 52% (IC 95%, 33-69%). De los nueve pacientes con respuesta, dos (2/6) tenían tumor MSI-H/MMR-D y siete tumores estables. La SLP fue de 2.1 meses (IC 95%, 2.0-10.7 meses) y la SG de 24.9 meses (4.2 - no alcanzada). El 13% de los pacientes (n =5) tuvo eventos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento (Tabla 18).

Otro ensayo de fase II del *MD Anderson* que incluyó 16 pacientes con ACC avanzado tratados con pembrolizumab, encontró una tasa de control de la enfermedad a las 27 semanas (objetivo primario) del 36% (IC 95%, 13-65%). No se encontraron biomarcadores predictivos de respuesta a pembrolizumab (Habra et al., 2019).

Pembrolizumab con mitotano se analizó en una serie retrospectiva que incluía seis pacientes con ACC avanzado que habían recibido tratamiento previo con quimioterapia. La terapia experimental fue segura y activa: dos pacientes alcanzaron respuesta y cuatro, estabilización. Se necesitan futuros ensayos clínicos aleatorizados que comparen pembrolizumab-mitotano con EDP-mitotano (Head et al., 2019).

Pembrolizumab con lenvatinib se está ensayando en múltiples tumores y se estudió en una serie retrospectiva de pacientes con ACC metastásico muy pretratados. Dos pacientes lograron una respuesta parcial y uno, enfermedad estable. La SLP fue de 5.5 meses (IC 95%, 1.8–no alcanzado) (Bedrose et al., 2020).

Nivolumab

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal que se dirige al receptor PD-1 en las células T. Carneiro et al. reportaron los datos de 10 pacientes con ACC metastásico tratados con nivolumab en un ensayo de fase II de un solo brazo. Tras 4.5 meses de seguimiento, la SLP fue de 1.8 meses. La actividad fue modesta con una toxicidad predecible (Carneiro et al., 2019).

Ipilimumab

La combinación de inhibidor de PD-1 e inhibidor de CTLA-4 (ipilimumab) se basa en un posible efecto sinérgico en estudios preclínicos y clínicos (Tabla 18). En ACC

avanzado, nivolumab e ipilimumab se analizó en un ensayo multicohorte de fase II de cánceres genitourinarios raros, incluido ACC (McGregor et al., 2021). Hubo 18 pacientes con ACC metastásico. La tasa de respuestas fue del 6% (1/14) y de control de la enfermedad del 53.3% (8/15). La mediana SLP fue de 4.5 meses (IC95%, 1.8–6.6) y la tasa de SLP a 12 meses del 43% (IC95%, 8–75%). Los eventos adversos más frecuentes fueron: alteraciones hepáticas (38%), fatiga (36%), erupciones (35%), trastornos de la tiroides (24%) y prurito (22%).

El ensayo fase II CA209-538 reclutó pacientes con ACC que recibieron tratamiento con nivolumab e ipilimumab. Ninguno de los participantes recibió tratamiento concomitante con mitotano durante el ensayo. El objetivo principal fue la tasa de beneficio clínico (respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable a las 12 semanas). Dos pacientes (33%) tuvieron una respuesta parcial (10 y 25 meses) y otros dos pacientes (33%) mostraron enfermedad estable, lo que llevó a una tasa de control de la enfermedad del 66%. Ambos pacientes respondedores tenían tumores con inestabilidad de microsatélites (MSI-H) (Klein et al., 2021).

Avelumab

Le Tourneau C, et al. publicaron el mayor ensayo con un inhibidor de PD-L1, avelumab, en ACC avanzado. El estudio incluyó a 50 pacientes previamente tratados con una mediana de 2 líneas (rango, 1-6), 37 pacientes habían recibido ≥ 2 líneas previas. El tratamiento concurrente con mitotano se administró en la mitad de los casos. Después de una mediana de seguimiento de 16.5 meses, la tasa de respuestas fue del 6% (IC 95%, 1.3%-16.5%), la SLP de 2.6 meses (IC 95%, 1.4-4.0) y la SG de 10.6 meses (IC 95%, 7.4-15.0). Aunque no se puede llegar a una conclusión definitiva, se identificaron mejores resultados en pacientes con un número menor de líneas de tratamiento previas y expresión positiva de PD-L1. La SLP fue de 5.5 meses en pacientes con tumores PD-L1 positivos (N=12) frente a 1.7 meses en pacientes con tumores PD-L1 negativos (N=30) (HR=0.66; IC95%, 0.32-1.39). El mitotano se administró de forma segura en combinación con avelumab (Le Tourneau et al., 2018).

Atezolizumab

El ensayo de fase II CABATEN, promovido por el Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos y Endocrinos (GETNE), incluyó pacientes con tumores endocrinos y neuroendocrinos avanzados y refractarios, distribuidos en 6 cohortes independientes. Entre octubre de 2020 y noviembre de 2022, se incluyeron 24 pacientes con ACC localmente avanzado o metastásico tras progresión al menos a quimioterapia y/o mitotano. Los pacientes recibieron atezolizumab y cabozantinib. La tasa de respuestas, objetivo primario, fue del 8.3%, incluyendo dos respuestas parciales. La SLP fue de 2.9 meses y la SG fue de 13.5 meses. Se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento (grado ≥ 3) en el 20.8%, siendo los más comunes la hipertensión (12.5%) y el aumento de transaminasas (8.3%). Cabozantinib y atezolizumab mostraron una actividad modesta en ACC localmente avanzado o metastásico. Sin embargo, la presencia de algunos pacientes con respuestas duraderas sugieren la necesidad de investigar factores predictivos que ayuden a seleccionar pacientes para esta combinación (Grande et al., 2024).

Tabla 18. Resumen de estudios con inmunoterapia en ACC metastásico

Estudio	Tratamiento	Línea	Tipo estudio/N	RO (%)	SLP (meses)	SG (meses)
Estudios con inmunoterapia en monoterapia						
Le Torneau C 2018 (Le Torneau et al., 2018)	Avelumab	2ª	Fase Ib, n=50	6%	2.6	10.6
Carneiro BA 2019 (Carneiro et al., 2019)	Nivolumab	≥2	Fase II, n=50	10%	1.8	N/A
Habra MA 2019 (Habra et al., 2019)	Pembrolizumab	2ª	Fase II, n=16	14%	N/A	N/A
Head L 2019 (Head et al., 2019)	Pembrolizumab + mitotano	≥2	Retrospectivo, n=6	33%	N/A	N/A
Raj N 2020 (Raj et al., 2020)	Pembrolizumab	cualquier	Fase II, n=39	23%	2.1	24.9
Remde H 2023	Inhibidor punto control inmune	≥2	Retrospectivo, n=54	13.5%	3.0	10.4
Estudios con doble inmunoterapia						
Klein O 2021 (Klein et al., 2021)	Nivolumab + Ipilimumab	cualquier	Fase II, n=6	33%	N/A	N/A
McGregor BA 2021	Nivolumab + Ipilimumab	cualquier	Fase II, n=18	6%	4.5	N/A
Baudin E 2022 (Baudin et al., 2022)	EO2401 (EO) + Nivolumab	1 o 2	Fase I/II, n=38	12%	1.9 (0.4-7.6)	N/A
Estudios con inmunoterapia y agente biológico						
Bedrose et al. 2020 (Bedrose et al., 2020)	Pembrolizumab/ Lenvatinib	2 o 3	Retrospectivo, n=8	25%	5.5	N/A
Capdevila J 2024	Atezolizumab + Cabozantinib	≥2	Fase II, N=24	8.3%	2.9	13.5

8.5. Terapia con radionúclidos

Los ensayos con radionúclidos se resumen en la Tabla 19.

El metomidato marcado con I-123 ha mostrado una alta captación del radiotrazador en el cáncer primario y en localizaciones metastásicas en aproximadamente el 30% de los pacientes con ACC. Esto sugiere que el uso de metomidato marcado con I-131 podría ofrecer una terapia dirigida con radionúclidos para el tratamiento del ACC avanzado (Russell, 2024a).

Hahner y colaboradores desarrollaron un tratamiento con I-131-metomidato para tratar las lesiones metastásicas de ACC (Hahner et al., 2012). En el estudio, se evaluaron 49 pacientes utilizando I-123-metomidato, de los cuales 13 mostraron una alta captación del radiotrazador en los tumores. Se observó una respuesta parcial en el 9% de los casos, con una mediana de SLP de 14 meses (rango de 5 a 33 meses) y una mediana de SG de 15 meses. Los eventos adversos reportados fueron en su mayoría de grado 1-2, consistiendo principalmente en depresión transitoria de la médula ósea. Dos pacientes desarrollaron insuficiencia suprarrenal.

Estudios preclínicos anteriores también han demostrado altos niveles de expresión de receptores de somatostatina en el ACC (Mariniello et al., 2011). Grisanti et al. evaluaron la captación de galio-68 (Ga68)-DOTATOC, un análogo de la somatostatina, en 19 pacientes y encontraron dos pacientes con captación clínicamente significativa en sitios de enfermedad metastásica (Grisanti et al., 2020). Uno alcanzó una respuesta parcial mantenida durante 12 meses. El segundo paciente consiguió una estabilización de la enfermedad durante 4 meses y una mejoría de los síntomas clínicos.

Tabla 19. Terapia con radionúclidos en ACC metastásico

Estudio	Tratamiento	Tipo estudio/N	RO (%)	SLP (meses)	SG (meses)
Hahner et al. 2012 (Hahner et al., 2012)	I ¹³¹ -Metomidate	Fase I, n=11	9	14	15
Grisanti et al. 2020 (Grisanti et al., 2020)	Lu177-DOTATOC	Casos, n=2	50 (n=1)	N/A	N/A

8.6. Perspectivas futuras de tratamiento del ACC metastásico

Un análisis de los ensayos en curso y futuros registrados en ClinicalTrials.gov revela que hay un número limitado de estudios disponibles para el ACC (Russell, 2024) (Tabla 20). La mayoría de estos ensayos se centran en probar terapias combinadas, aunque también se están investigando algunos agentes innovadores, como un conjugado anticuerpo-fármaco, una vacuna personalizada de ARNm y un nuevo radioisótopo.

El reclutamiento en ensayos para ACC tiene el desafío de la baja incidencia de la enfermedad y la dispersión geográfica de los pacientes. Es probable que los ensayos futuros requieran la colaboración de grupos cooperativos multinacionales para reclutar un número suficiente de pacientes que permita realizar un análisis estadístico robusto.

Teniendo en cuenta las características y resultados de los ensayos actuales, se prevé que las futuras investigaciones exploren combinaciones de terapias triples o cuádruples que incluyan mitotano, quimioterapia, inhibidores de la tirosina quinasa y/o inmunoterapia.

Lograr un equilibrio entre resultados clínicamente relevantes y efectos adversos manejables será crucial para desarrollar nuevas estrategias de tratamiento para pacientes con ACC (Russell, 2024a).

Tabla 20. Ensayos futuros seleccionados de ACC de Clinicaltrials.gov

NCT identificador	Agente	Estado
NCT06066333	Radioterapia, Pembrolizumab	Reclutamiento
NCT06006013	Cabozantinib, Atezolizumab	Aun no reclutando
NCT05634577	Pembrolizumab, Mitotano	Reclutamiento
NCT04318730	Camrelizumab(PD1), Apatinib	Reclutamiento
NCT06041516	ADCT-701	Aun no reclutando
NCT06141369	Vacuna ARNm personalizado	Reclutamiento
NCT03746431	[225Ac]-FPI-1434	Reclutamiento

Justificación

El interés y la utilidad de elaborar una tesis doctoral sobre el abordaje del ACC en España en general y la prescripción de mitotano como terapia adyuvante en particular, se fundamenta en las siguientes consideraciones:

- 1) **Eficacia incierta del mitotano adyuvante:** Existe una carencia significativa de evidencia definitiva que respalde la eficacia del mitotano en el contexto adyuvante para el ACC. Aunque su uso está bien establecido en el tratamiento de la enfermedad metastásica y sustentado en ensayos clínicos, su papel en el entorno adyuvante permanece ambiguo, dependiendo en gran medida de opiniones de expertos, análisis retrospectivos y guías de práctica clínica.
- 2) **Uso extendido a pesar de la incertidumbre:** Aun con la falta de evidencia sólida, el mitotano se prescribe ampliamente en el contexto adyuvante. Esta discrepancia entre la evidencia disponible y la práctica clínica apoya la necesidad de investigar más a fondo para determinar el verdadero beneficio de este tratamiento en pacientes con ACC y si existe algún perfil de paciente o cáncer que se pueda beneficiar específicamente.
- 3) **Resultados del ensayo clínico aleatorizado ADIUVO:** El ensayo ADIUVO concluyó que es poco probable que el mitotano adyuvante ofrezca un beneficio significativo en pacientes con ACC de bajo riesgo. Sin embargo, persisten dudas sobre su eficacia en otros subgrupos de pacientes con un riesgo mayor de recurrencia. Más aun, el ensayo ADIUVO, por el bajo reclutamiento no alcanzó el poder estadístico suficiente como para poner refutar el papel de mitotano en ACC estadio I-III de bajo riesgo. Esta incertidumbre resalta la necesidad de más estudios que aclaren el papel del mitotano en diferentes contextos de riesgo.
- 4) **Riesgo de sesgo en estudios observacionales anteriores:** Los estudios observacionales previos que han intentado evaluar la eficacia del mitotano en la adyuvancia, presentan un riesgo inherente de sesgo, lo que limita la solidez de sus conclusiones. La falta de controles estrictos y la heterogeneidad en los diseños hacen que sus resultados sean menos concluyentes. Además, muchos estudios son antiguos, con empleo de técnicas de imagen limitadas para evaluar respuestas y progresión.
- 5) **Necesidad de datos del mundo real:** La tesis propuesta se alinea con la necesidad de obtener datos del mundo real sobre los patrones de uso de mitotano, las respuestas al tratamiento y los resultados a largo plazo en pacientes con ACC, especialmente en la población española. La evidencia existente, en su mayoría derivada de estudios retrospectivos con tamaños de muestra pequeños y de otros países, presenta limitaciones importantes para su extrapolación a pacientes españoles.
- 6) **Enfoque en el contexto adyuvante:** La tesis se centrará en el uso adyuvante del mitotano, un área de gran incertidumbre. La evidencia sugiere que el beneficio del mitotano en este contexto podría ser menos pronunciado que en el entorno metastásico, particularmente en pacientes con bajo riesgo de recurrencia.
- 7) **Exploración de patrones y tendencias de tratamiento:** Analizar los datos del registro nacional de ACC ICARO-GETTHI/SEEN proporcionará información descriptiva valiosa sobre las prácticas actuales de tratamiento, los factores que influyen en la prescripción de mitotano y las posibles variaciones en los enfoques clínicos en toda España. Así, es importante saber si la monitorización

del tratamiento o los patrones locales influyeron en las decisiones de prescripción. La literatura actual carece de detalles sobre estos aspectos, lo que convierte a la tesis en una contribución potencialmente significativa para llenar estos vacíos de conocimiento.

- 8) **Evaluar el efecto a largo plazo del mitotano:** Una pregunta clave es si el mitotano mejora los resultados a largo plazo en pacientes con ACC. No está claro si, en caso de haber un efecto positivo, este es curativo o simplemente retrasa la recaída por un periodo, sin alcanzar una cura definitiva. Las dificultades para establecer asociaciones claras debido a las limitaciones metodológicas de estudios previos resaltan la importancia de esta evaluación.
- 9) **Consideración de factores pronósticos:** La tesis tendrá en cuenta factores pronósticos importantes como el índice Ki67, el estadio tumoral y los márgenes quirúrgicos para ajustar posibles factores de confusión y aislar mejor el efecto del mitotano. Esta es una fortaleza no siempre presente en estudios anteriores y que permitirá aportar información sobre variables a considerar en la toma de decisiones sobre el tratamiento del ACC.
- 10) **Examen del papel del mitotano en la enfermedad metastásica:** Aunque el enfoque principal es la terapia adyuvante, la tesis también considerará el papel del mitotano en el contexto metastásico, donde aún existen dudas sobre su eficacia a largo plazo. No está claro si su uso en la enfermedad metastásica conduce a beneficios significativos en monoterapia o si debe combinarse con otras terapias para optimizar los resultados.
- 11) **Uso de métodos estadísticos robustos:** El plan estadístico propuesto, que incluye análisis de supervivencia, modelos multivariantes flexibles (regresión paramétrica, modelos de Royston-Parmar) y exploración de efectos dependientes del tiempo, permitirá una evaluación exhaustiva y rigurosa de la eficacia del mitotano, abordando algunas limitaciones de estudios previos.
- 12) **Contribución al conocimiento y la práctica clínica:** Al abordar estas lagunas, esta tesis tiene el potencial de generar conocimientos útiles, formular nuevas hipótesis, respaldar las guías de tratamiento y, contribuir a mejorar la atención y los resultados de los pacientes diagnosticados con esta rara neoplasia.

Objetivos e hipótesis

1. OBJETIVOS

Dado el carácter no aleatorizado del estudio, los objetivos se centrarán en la descripción de las asociaciones entre el tratamiento con mitotano y las variables de interés, considerando la posible influencia de factores de confusión. Se empleará un análisis multivariable para ajustar por estos factores.

1.1. Objetivo principal

- Evaluar la asociación entre el tratamiento adyuvante con mitotano y la SLE, ajustando por posibles factores de confusión.

1.2. Objetivos secundarios

- Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con ACC en España.
- Analizar la utilización de mitotano en adyuvancia y en enfermedad metastásica en pacientes con ACC en España.
- Explorar la asociación entre la adición de mitotano a la quimioterapia en enfermedad metastásica y la SLP, ajustando por posibles factores de confusión.

2. HIPÓTESIS

2.1. Hipótesis descriptivas

- Se espera observar una mayor utilización del mitotano en adyuvancia en pacientes con características de alto riesgo (Ki-67% alto, margen afecto, ganglios positivos).
- Se espera encontrar una asociación entre el tratamiento con mitotano en adyuvancia y una mayor SLE, especialmente en pacientes con alto riesgo, tras el ajuste por factores de confusión.
- Se espera que mitotano prolongue el tiempo a la recurrencia pero no tenga un efecto curativo.
- Se espera observar una asociación entre la adición de mitotano a la quimioterapia en enfermedad metastásica y una mayor SLP, tras el ajuste por factores de confusión.

2.2. Hipótesis principal

- H0 (hipótesis nula): No existe asociación entre el tratamiento con mitotano en adyuvancia y la SLE en pacientes con ACC,.
- H1 (hipótesis alternativa): Existe una asociación entre el tratamiento con mitotano en adyuvancia y una mayor SLE, especialmente en pacientes con alto riesgo (Ki67 alto, margen afecto, ganglios positivos), tras el ajuste por factores de confusión.

2.3. Hipótesis secundarias

- H0: No existe asociación entre la adición de mitotano a la quimioterapia en enfermedad metastásica y la SLP, tras el ajuste por posibles factores de confusión.
- H1: Existe una asociación entre la adición de mitotano a la quimioterapia en enfermedad metastásica y una mayor SLP, tras el ajuste por factores de confusión. Sin embargo, este estudio observacional no puede confirmar un efecto causal del mitotano, y el beneficio observado podría ser transitorio, reflejando la incapacidad del mitotano para erradicar completamente la enfermedad. El efecto del mitotano, si existe, es transitorio.

- H0: No existe asociación entre los niveles de mitotano en adyuvancia y la SLE.
- H1: Existe una asociación entre los niveles de mitotano en adyuvancia y la SLE, especialmente en pacientes de alto riesgo.

Consideraciones:

- Este estudio no puede establecer relaciones causales debido a su naturaleza observacional.
- El análisis multivariable ayudará a controlar el sesgo de confusión, pero no puede eliminar completamente la posibilidad de que variables no medidas influyan en los resultados.
- Los resultados de este estudio generarán hipótesis para futuras investigaciones, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados que puedan determinar la eficacia del mitotano en diferentes escenarios.

Material y Métodos

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Este estudio es un análisis retrospectivo de casos incluidos en el registro ICARO-GETTHI/SEEN. Se trata de un registro multicéntrico, observacional, longitudinal y ambispectivo de pacientes con ACC en España.

Este registro está gestionado por el Grupo Español de Oncología Transversal y Tumores Huérfanos e Infrecuentes (GETTHI) y promovido por la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN).

Se recopilan casos de múltiples hospitales españoles repartidos por toda la geografía buscando la representatividad de esta enfermedad rara.

Para prevenir sesgos de selección, el reclutamiento debe ser consecutivo.

2. POBLACIÓN

El registro ICARO-GETTHI/SEEN y este estudio tienen los criterios de elegibilidad que se enumeran a continuación.

2.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos mayores de 18 años.
- Diagnóstico histológico confirmado de ACC.

2.2. Criterios de exclusión:

- Seguimiento inferior a 3 meses, excepto en caso de fallecimiento precoz.

Los investigadores y centros participantes adquieren el compromiso de la introducción de todos los casos de ACC tratados en sus centros, independientemente del año de diagnóstico, estadio tumoral, contexto de atención (oncológico o quirúrgico) o tipo de manejo recibido. Este enfoque inclusivo se implementó con el objetivo de obtener una visión completa del panorama epidemiológico y de los patrones de práctica clínica en el manejo del ACC en España.

3. VARIABLES

El registro ICARO-GETTHI/SEEN, fuente de datos de esta tesis doctoral, recopila una amplia gama de datos demográficos, clínicos, bioquímicos, de imagen, histológicos y de tratamiento de pacientes con ACC. Estos datos permiten la descripción de las características de la población y de los cánceres, la evaluación de la utilización del mitotano y otros tratamientos antitumorales y su asociación con variables de interés, como la SLE y la SLP, así como la generación de hipótesis para futuras investigaciones.

La recolección de datos se realizó online mediante una aplicación web diseñada específicamente para el registro ICARO-GETTHI/SEEN (<http://www.icaro.com>). El diseño de la aplicación web para la recolección de datos minimizó la introducción de respuestas de texto libre y campos compuestos, utilizando en su lugar menús desplegados, casillas de verificación y rangos predefinidos para maximizar la fiabilidad de la información. La aplicación incorpora filtros, validaciones y mensajes de ayuda para asegurar la calidad de los datos.

El cuaderno de recogida de datos online cuenta con diferentes secciones para la introducción de datos, organizadas en pestañas que se detallan a continuación:

3.1. Datos del paciente:

- Identificación del paciente (código único específico para el registro que no coincide con ningún número que permita la identificación del paciente).
- Datos demográficos (fecha de nacimiento, sexo, raza).
- Fecha del primer diagnóstico de ACC.
- Fecha de confirmación histológica.
- Diagnóstico incidental.
- Datos del notificador (especialista responsable del registro del paciente).
- Información sobre el comité multidisciplinar y el consentimiento informado.

3.2. Antecedentes familiares y personales:

- Antecedentes de enfermedades (hipertensión, diabetes, dislipemia, insuficiencia renal, insuficiencia hepática).
- Hábitos de vida (tabaquismo, alcoholismo).
- Obesidad.
- Lugar de residencia.
- Embarazo en el momento del diagnóstico.
- Antecedentes de otros tumores, incluyendo adenoma adrenocortical.

3.3. Clínica:

- Fecha de inicio de los síntomas.
- Presencia de síntomas relacionados con la masa tumoral.
- Síntomas secundarios a la hiperfunción hormonal (síndrome de Cushing, hirsutismo, amenorrea, virilización, exceso de mineralocorticoides).
- Síntomas paraneoplásicos.
- Estado funcional ECOG.

3.4. Estudios bioquímicos:

- Producción hormonal en el momento del diagnóstico y en el seguimiento (cortisol, aldosterona, andrógenos, estrógenos, precursores hormonales).
- Hemograma (hemoglobina, plaquetas, neutrófilos, linfocitos).
- Bioquímica sanguínea (glucosa, LDH, creatinina, bilirrubina, potasio).
- Niveles hormonales (cortisol, aldosterona, actividad de renina plasmática, DHEA-S, Δ 4-androstenediona, testosterona total y biodisponible, estradiol, 17-OH progesterona, ACTH, cortisol urinario de 24 horas, cromogranina A, normetanefrina, metanefrina, adrenalina, noradrenalina).

3.5. Estudios de imagen:

- TC: detección de metástasis, tamaño del tumor primario, unidades Hounsfield.
- RMN: detección de metástasis, tamaño del tumor primario.
- Gammagrafía conmetayodobencilguanidina(MIBG).
- Tomografía por emisión de positrones (PET).
- Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT/TC).

3.6. Estudio histológico:

- Tipo de estudio (biopsia o pieza quirúrgica).
- Fecha de obtención de la muestra.
- Localización de la muestra (tumor primario, metástasis).
- Tamaño del tumor primario.
- Índices de proliferación (Ki-67%, tasa mitótica).

- Grado nuclear.
- Presencia de mitosis atípicas, necrosis, características citoplasmáticas, arquitectura difusa, invasión vascular y capsular.
- Índice de Weiss.
- Alteraciones genéticas (pérdida de heterocigosidad en 11p15 y 17p13, sobreexpresión de IGF-2).

3.7. Estadificación:

- Estadificación ENSAT (TNM).
- Estadificación TNM agrupada (clínica y patológica).

3.8. Tratamiento:

- Presencia de metástasis en el momento del diagnóstico.
- Tratamiento de la enfermedad avanzada (fecha de confirmación, cirugía del tumor primario y de las metástasis).
- Tratamiento con mitotano (fecha de inicio y fin, niveles plasmáticos, dosis, toxicidad, respuesta).
- Quimioterapia (líneas de tratamiento, esquemas, número de ciclos).
- Otros tratamientos (radioterapia, radiofrecuencia, radioembolización, quimioembolización, radionucleidos).
- Tratamientos sintomático y endocrinos (hidrocortisona, fludrocortisona, aldosterona, antiandrógenos, tiroxina, tratamiento del síndrome de Cushing, tratamiento de la amenorrea, tratamiento de la hipertensión, tratamiento de la virilización).

3.9. Seguimiento y deceso:

- Situación en el último seguimiento (vivo o fallecido).
- Fecha del último seguimiento.
- Aparición de otros tumores primarios durante el seguimiento.

3.10. Variables resultado:

La efectividad de los tratamientos, especialmente del mitotano se estableció a través de la SLE, SLP y SG.

La SLE se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de la primera recidiva tumoral o fallecimiento por cualquier causa, lo que ocurriese primero. Los pacientes sin eventos al final del seguimiento se consideraron censurados.

La SLP se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha de inicio del tratamiento sistémico para enfermedad avanzada, hasta la fecha de progresión de la enfermedad o fallecimiento por cualquier causa, lo primero en suceder. Los pacientes sin eventos al final del seguimiento fueron censurados.

La SG se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha de la cirugía en pacientes con tumores localizados, o inicio del tratamiento sistémico en pacientes no operados, hasta la fecha del fallecimiento por cualquier causa. Los pacientes vivos al final del seguimiento se consideraron censurados.

La toxicidad se clasificó de acuerdo con los criterios CTCAE v4.0. vigentes en el momento de la administración del tratamiento al paciente.

4. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se adhiere rigurosamente a los principios éticos de la Declaración de Helsinki y a las normas de buena práctica clínica. El protocolo del registro ICARO-GETTHI/SEEN fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Médica (CEIM) del Hospital Universitario Central de Asturias (**ANEXO 1**), actuando como CEIM de referencia. Adicionalmente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) lo clasificó como estudio observacional no postautorización (no-EPA), de acuerdo con la Orden SAS/3470/2009 (**ANEXO 2**).

4.1. Obtención del consentimiento informado de los participantes

Como norma general, se solicita el consentimiento informado específico a los pacientes o a sus tutores legales para la inclusión en el registro.

Excepcionalmente, y siguiendo las Directrices Éticas sobre la Creación y Uso de Registros con fines de Investigación Biomédica del Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (Instituto de Salud Carlos III), se puede prescindir de la solicitud del consentimiento informado cuando se hayan agotado procedimientos de esfuerzo razonable para obtenerlo y siempre que no se haya obtenido una negativa explícita del paciente o una revocación. Esta excepción se justifica por:

- Ausencia de un registro similar en España: ICARO-GETTHI/SEEN es el único registro nacional de ACC, lo que le confiere un valor singular para la investigación de esta patología infrecuente.
- Baja incidencia del ACC: La necesidad de alcanzar una muestra representativa para asegurar la validez del estudio justifica la inclusión de casos sin consentimiento informado en situaciones excepcionales.
- Problemas de validez científica: La exclusión sistemática de pacientes sin consentimiento podría generar un sesgo de selección, afectando la representatividad de la muestra y la capacidad de generalización de los resultados.

4.2. Protección de datos de los pacientes participantes

Se implementaron medidas técnicas y organizativas para garantizar la seguridad y confidencialidad de los datos, de acuerdo con el Reglamento 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Los datos se almacenan en una base de datos segura y anonimizada. Únicamente el sexo y la fecha de nacimiento se registran como datos personales en la base de datos centralizada. Cada paciente se identifica mediante un código numérico único generado aleatoriamente. Solo los notificadores, facultativos responsables del registro de los datos del paciente, tienen acceso a la información que permite identificar a sus propios pacientes, mediante una tabla de codificación que se conserva de forma segura y confidencial, al margen de la base de datos centralizada. El acceso a la aplicación web se realiza mediante un nombre de usuario y contraseña únicos para cada notificador, lo que restringe el acceso a los datos a personal autorizado. El administrador de la base de datos, el responsable del tratamiento y los coordinadores del registro tienen acceso a la totalidad de los datos, pero sin posibilidad de identificar a los pacientes. En las explotaciones de datos y cesiones de información, los pacientes se identifican mediante su código numérico, garantizando la confidencialidad de sus datos personales. Todas las personas con acceso a los datos del registro están informadas

de sus obligaciones en materia de confidencialidad y han firmado un compromiso de confidencialidad.

4.3. Evaluación riesgo-beneficio de la participación en el estudio

Este estudio epidemiológico y observacional, se limita a una recogida de datos de pacientes que son tratados según la práctica clínica habitual del centro. Por ello, no tiene posibilidad de generar ningún riesgo sobre los pacientes estudiados al no suponer ningún cambio en el enfoque y manejo al que se someterían siguiendo la práctica clínica habitual.

5. ESTADÍSTICA

5.1. Análisis descriptivos, de supervivencia y de variables pronósticas

Se realizaron análisis descriptivos para caracterizar la población de estudio. Esto incluyó el cálculo de frecuencias y porcentajes para variables categóricas, así como medias, desviaciones estándar, medianas y rangos para variables continuas.

Se calcularon las medianas de supervivencia junto con sus IC95%. Se utilizó la prueba de log-rank para comparar las curvas de supervivencia entre diferentes grupos de tratamiento o características clínicas. En tumores localizados, se ajustó un modelo de tiempo de fallo acelerado (AFT) multivariable para analizar la asociación entre el uso de mitotano adyuvante y los resultados de supervivencia, ajustando por factores pronósticos relevantes (ver más adelante). Las variables incluidas en el modelo fueron: tamaño tumoral, índice Ki67, edad, estadio T, afectación ganglionar, invasión venosa y radioterapia. Las covariables se escogieron por motivos teóricos, tras revisión de la literatura, y consulta de expertos. El objetivo de este modelo fue intentar aislar el efecto del mitotano adyuvante en esta población de pacientes.

5.2. Proceso de imputación múltiple

En el proceso de imputación múltiple, se empleó la técnica de emparejamiento por media predictiva (*predictive mean matching*), incorporando un conjunto de variables predictoras, así como el resultado de interés.

El modelo de imputación integró parámetros clínicos, histopatológicos y moleculares, incluyendo: margen quirúrgico, administración de radioterapia, índice mitótico, estado funcional ECOG, presencia de síndrome hormonal hipersecretor, sintomatología asociada a masa tumoral, estadio ganglionar, invasión capsular, invasión sinusoidal, invasión venosa, arquitectura difusa, sexo, edad, índice Ki-67, tamaño del tumor primario, supervivencia libre de enfermedad, intervalo desde la cirugía hasta la recaída, grado nuclear, presencia de mitosis atípicas y características citoplasmáticas.

5.3. Evaluación de la asunción de riesgos proporcionales y modelos flexibles de supervivencia

La evaluación del supuesto de riesgos proporcionales para el efecto del mitotano se comprobó mediante la prueba de Schoenfeld. Esta prueba evalúa la independencia entre los residuos y el tiempo para cada covariable en modelos de Cox, que asumen un efecto constante. El trasfondo de la prueba era confirmar el efecto transitorio de mitotano adyuvante, bajo la hipótesis de que el tratamiento no era capaz de frenar las recaídas a largo plazo, pero sí tenía un efecto transitorio.

Las hipótesis de la prueba de Schoenfeld son:

- H0 (hipótesis nula): Los residuos de Schoenfeld (diferencia entre valores observados de una covariable en el evento, y valor esperado) son independientes del tiempo. Ello implica que el efecto de la covariable (en este

caso, el mitotano) es constante a lo largo del tiempo, cumpliendo así el supuesto de riesgos proporcionales.

- H1 (hipótesis alternativa): Los residuos de Schoenfeld para una covariable dada están correlacionados con el tiempo. Esto sugiere que el efecto de la covariable varía con el tiempo, violando el supuesto de riesgos proporcionales.

Un valor p significativo (generalmente < 0.05) rechaza la hipótesis nula, indicando una violación del supuesto de riesgos proporcionales. Así, en el contexto del mitotano, un p-valor significativo sugeriría un efecto dinámico o transitorio del tratamiento, lo que podría sugerir que mitotano retrasa la recaída sin necesariamente curar la enfermedad, con un beneficio que posiblemente disminuye o cambia con el tiempo. En tal caso, no se cumpliría una de las asunciones más básicas del modelo de Cox, apuntando a la necesidad de realizar modelados paramétricos flexibles que capten este efecto dinámico.

Como complemento descriptivo a la prueba de Schoenfeld, se implementó el modelo de splines de Royston-Parmar. Este modelo es una extensión flexible del modelo de supervivencia paramétrico que permite modelar tanto la función de riesgo basal como los efectos de las covariables de manera no lineal y dependiente del tiempo.

En el modelo de Royston-Parmar, los splines cúbicos restringidos se utilizan para modelar dos componentes principales:

- La función de riesgo basal: Esta es la función de riesgo para un individuo con valores de covariables iguales a cero o en un nivel de referencia. Se modela el logaritmo de la función de riesgo acumulado basal utilizando splines cúbicos restringidos, lo que permite una forma flexible de la función de riesgo a lo largo del tiempo.
- El efecto de las covariables, incluyendo el efecto terapéutico del mitotano: Los splines también se pueden aplicar para modelar cómo el efecto de una covariable (en este caso, el tratamiento con mitotano) varía con el tiempo. Esto permite obtener hazard ratios dependientes del tiempo.

Los splines cúbicos restringidos son funciones polinómicas por partes que proporcionan una gran flexibilidad en la modelización de relaciones no lineales. Se denominan "restringidos" porque imponen condiciones específicas en los extremos del rango de datos: la función se mantiene lineal más allá del primer y último nodo, y su segunda derivada se fija a cero en estos puntos. En el contexto del estudio del efecto del mitotano, el modelo de Royston-Parmar complementa la prueba de Schoenfeld al proporcionar una forma de modelar explícitamente cómo el efecto del mitotano cambia con el tiempo, en caso de que se detecte una violación del supuesto de riesgos proporcionales. Esto permite:

- Una estimación más precisa de la función de riesgo basal, que puede variar de manera compleja a lo largo del tiempo de seguimiento.
- La obtención de hazard ratios dependientes del tiempo para el efecto del mitotano. Esto significa que podemos estimar cómo el efecto del tratamiento varía durante el seguimiento, por ejemplo, si es más fuerte inmediatamente después del tratamiento y luego disminuye, o si tiene un efecto retardado que se intensifica con el tiempo.

Esta modelización flexible puede sugerir patrones en la eficacia del mitotano que no serían evidentes con modelos más restrictivos, como el modelo de Cox, que asume efectos constantes en el tiempo. Aquí el modelo de Royston-Parmar se especificó con 3 nodos internos para la función de riesgo basal, y se incluyó una interacción entre el tiempo y el uso de mitotano para capturar su efecto tiempo-variante.

Adicionalmente, una vez que se conoció el efecto decreciente de mitotano se consideró la implementación de un modelo AFT con distribución lognormal. Este modelo se contempla para situaciones en las que pudiera apreciarse:

- Violación del supuesto de riesgos proporcionales: En caso de que los datos sugirieran que el efecto del mitotano no cumplía con el supuesto de riesgos proporcionales, lo cual es un requisito fundamental para el uso del modelo de Cox.
- Efecto decreciente: Tras observar que el efecto del mitotano es más pronunciado en las etapas iniciales del tratamiento y luego disminuye gradualmente, la

El chequeo de las asunciones de este modelo y su análisis detallado se muestra en **(ANEXO 3)**.

Las hipótesis para evaluar con estos modelos incluyen:

- Efecto del mitotano adyuvante: Determinar si el tratamiento con mitotano adyuvante tiene un impacto significativo en el tiempo hasta la recaída o muerte, y cómo este efecto podría variar a lo largo del tiempo de seguimiento.
- Interacción entre Ki67 y mitotano: Investigar si el efecto del mitotano adyuvante varía según el índice Ki67 del tumor, con la hipótesis de que podría haber un beneficio diferencial en tumores con distintos niveles de proliferación celular.
- Se utilizaron gráficos de efectos condicionales (subgrupos) para explorar las interacciones entre el tratamiento con mitotano y otras variables relevantes, como el índice Ki67, tamaño tumoral, estado ganglionar y margen de resección.
- Efecto tiempo-dependiente: Evaluar cómo el efecto del mitotano cambia a lo largo del tiempo de seguimiento, permitiendo capturar patrones complejos de eficacia del tratamiento.

Para los pacientes con enfermedad metastásica, se empleó un método similar al descrito previamente para tumores localizados, pero adaptado para evaluar la SLP. El modelo se especificó con las siguientes variables: Ki-67%, tamaño del tumor primario, edad, síntomas debido a masa tumoral, síntomas debido a secreción hormonal, régimen de tratamiento (mitotano + quimioterapia vs quimioterapia sola), estado general ECOG.

El objetivo principal de este análisis fue comparar la eficacia de la quimioterapia con y sin mitotano. Se mantuvieron las mismas consideraciones sobre el posible efecto tiempo-variante del tratamiento y la necesidad de modelos flexibles para capturar patrones complejos en los datos de supervivencia.

Además, en este estudio, se utilizaron dos enfoques para analizar la relación entre la exposición a mitotano y el riesgo de recaída en los pacientes operados: un modelo de efectos mixtos y un modelo conjunto (joint model). A continuación, se describe el propósito y la implementación de cada uno.

5.4. Modelo de efectos mixtos

El modelo de efectos mixtos se empleó para analizar el proceso longitudinal de la exposición a mitotano (mitotinemia) que va cambiando a lo largo del tiempo en cada paciente. Este enfoque permite modelar la variabilidad individual en la exposición, considerando tanto los efectos fijos, que son comunes a toda la población, como los efectos aleatorios, que capturan la variabilidad específica de cada paciente. En particular, el modelo ajusta los efectos fijos de variables como la edad, el sexo, el año de tratamiento, y el tiempo, utilizando splines para capturar posibles relaciones no lineales.

5.5. Modelo conjunto (joint model)

Para conectar la variación longitudinal de la mitotinemia con el riesgo de recaída de los pacientes, se implementó un modelo conjunto. Este enfoque integra el análisis del proceso longitudinal (mitotinemia) con un modelo de riesgo proporcional de Cox para el tiempo hasta la recaída (**ANEXO 4**).

El modelo conjunto permite evaluar cómo los cambios en la exposición a mitotano a lo largo del tiempo influyen en el riesgo de recaída, relacionando ambos procesos. Un aspecto clave de este modelo es el coeficiente de asociación entre procesos (α), que mide cómo el valor actual del marcador longitudinal (mitotinemia) está relacionado con el riesgo de evento. Un valor negativo de este coeficiente ($\alpha < 1$ en escala exponencial) indicaría que mayores niveles de mitotinemia se asocian con un menor riesgo de recaída.

5.6. Herramientas y software estadístico

Todos estos análisis se realizaron utilizando R versión 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Se utilizaron los paquetes 'survival' para el modelo de Cox, y análisis de Kaplan-Meier, 'rms' y 'Hmisc' para la modelización multivariable, realización de un nomograma, e imputación múltiple y 'flexsurv' para el modelo de Royston-Parmar.

La librería JM se usó para implementar un modelo conjunto (Joint model) de efectos mixtos).

Resultados

1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

1.1. Características basales de los pacientes y antecedentes familiares

La muestra incluye 376 pacientes ACC diagnosticados entre 1983 y 2024 en 38 hospitales españoles.

Las características demográficas y antecedentes familiares se muestran en la Tabla 21.

A continuación, se realiza una descripción básica de la muestra.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 50 años (rango 19-88). La mayoría de los pacientes eran mujeres (64.9%).

Respecto al estado funcional, evaluado según la escala ECOG PS, la mayoría de los pacientes presentaba un buen estado general al momento del diagnóstico, el 42.4% tenía un ECOG PS 0 y el 46.2% un ECOG PS 1. Un porcentaje menor de pacientes mostraba un estado funcional más deteriorado, con un 7.1% en ECOG PS 2, un 3.2% en ECOG PS 3 y un 0.8% en ECOG PS 4.

En cuanto a los antecedentes familiares, se observó un 2.9% de pacientes con síndromes familiares asociados a ACC, incluyendo MEN1 (2.9%), MEN2b (0.2%), Beckwith-Wiedemann (0.2%) y Li-Fraumeni (1.3%). Un 1.3% de los pacientes tenía historia familiar de cáncer.

Los hábitos tóxicos incluyeron tabaquismo activo en el 22.9% de los pacientes y consumo de alcohol en el 4.2%.

La prevalencia de comorbilidades fue: hipertensión (38.3%), diabetes (9.3%), dislipemia (17.8%), obesidad (15.1%), insuficiencia renal crónica (2.2%) e insuficiencia hepática (0.8%).

El 9.8% de los pacientes tenía antecedentes de otros tumores previos al diagnóstico de ACC.

Un 2.4% presentaba un adenoma adrenal previo y un 1.6% un adenoma adrenal sincrónico al ACC.

En un 3.4% de los casos, el diagnóstico inicial fue de adenoma adrenal, que posteriormente se reclasificó como ACC.

Tabla 21. Características demográficas y antecedentes familiares

Características	N (%)
Total	376 (100%)
Edad, mediana (rango)	50 (19-88)
Sexo	
Hombre	132 (35.1)
Mujer	244 (64.9)
Estado general ECOG	
0	143 (42.4)
1	156 (46.2)
2	24 (7.1)
3	11 (3.2)
4	3 (0.8)
No disponible	39
Síndrome familiar	11(2.9)
MEN1	1 (0.2)
MEN2b	1 (0.2)
Beckwith-Wiedemann	0
Gardner	0
Lynch	5 (1.3)
Li-Fraumeni	2 (0.5)
Mutación BARD1	1 (0.2)
Sospechado clínicamente, sin confirmar	1 (0.2)
Historia de cáncer familiar	5 (1.3)
Hipertensión	140 (38.3)
Diabetes mellitus	35 (9.3)
Dislipemia	67 (17.8)
Fumador	
Activo	86 (22.9)
Exfumador	32 (8.5)
Desconocido	33 (8.7)
Alcoholismo	15 (4.2)
Obesidad	57 (15.1)
Insuficiencia renal crónica	8 (2.2)
Insuficiencia hepática	3 (0.8)
Sitio de residencia	
Pueblo	120 (31.9)
Ciudad pequeña	123 (32.7)
Ciudad grande	82 (21.8)
No disponible	51 (13.5)
Embarazo al diagnóstico	0
Otros tumores	
Previo	37 (9.8)
Sincrónico	0
Adenoma adrenal	
Previo	9 (2.4)
Sincrónico	6 (1.6)
ACC confundido con adenoma	13 (3.4)
NA	15 (3.9)

Clínica al diagnóstico

El diagnóstico fue incidental en el 29.7% (n=112) de los casos.

La mayoría de los pacientes (77.6%) presentaba síntomas al momento del diagnóstico de ACC mientras que tan solo un 22.4% de los casos fueron asintomáticos. El 48.1% presentó síntomas relacionados con la masa tumoral y el 39.3% manifestó síntomas por secreción hormonal. La clínica al debut de la enfermedad se reporta en la Tabla 22 y Figura 2.

El síndrome de hiperfunción hormonal más frecuente fue el síndrome de Cushing (24.4%), seguido de hirsutismo (22.6%) y amenorrea (11.7%). Se observó virilización en el 10.6% y exceso de mineralocorticoides en el 9.3%. Un pequeño porcentaje de pacientes presentó disfunción eréctil (2.1%), feminización (0.5%) o síndrome paraneoplásico (5.0%).

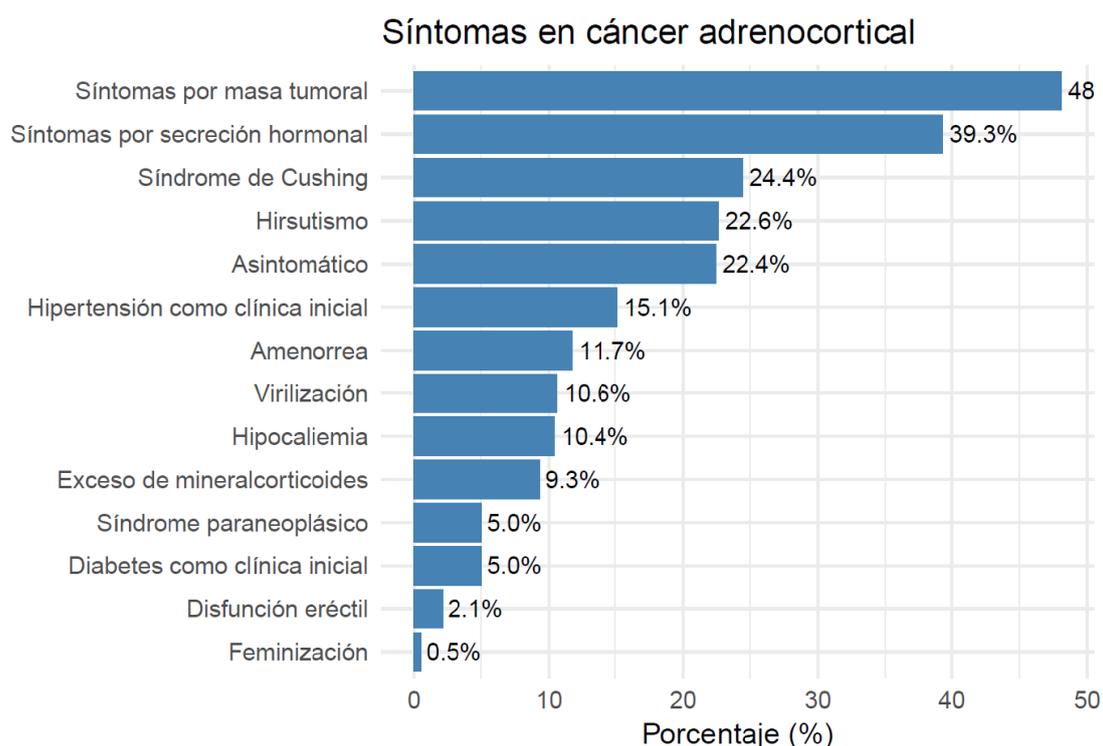
Los síndromes paraneoplásicos observados fueron muy variados, aunque sólo se reportaron en el 5% de los casos. Entre los más frecuentes se encontraba el síndrome constitucional, que incluía manifestaciones como astenia, pérdida de peso, fiebre y sudoración nocturna. Otros síndromes paraneoplásicos registrados abarcaban un amplio espectro de manifestaciones, incluyendo linfocitosis, tromboembolismo pulmonar, síndrome de encefalopatía posterior reversible con convulsiones, glomerulonefritis membranoproliferativa, hematemesis y úlcera gástrica como presentación inicial, artritis, disnea, dolor (muscular y abdominal) y ansiedad.

La hipertensión y la diabetes como manifestaciones iniciales se presentaron en el 15.1% y 5.0% de los pacientes, respectivamente. La hipopotasemia se observó en el 10.4% de los casos.

Tabla 22. Clínica al debut del ACC

Síntomas Total	N (%)
Asintomático	83 (22.4)
Síntomas por masa tumoral	181 (48.1)
Síntomas por secreción hormonal	148 (39.3)
Síndrome de Cushing	92 (24.4)
Hirsutismo	85 (22.6)
Amenorrea	44 (11.7)
Disfunción eréctil	8 (2.1)
Virilización	40 (10.6)
Feminización	2 (0.5)
Exceso de mineralocorticoides	35 (9.3)
Síndrome paraneoplásico	19 (5.0)
Hipertensión como clínica inicial	57 (15.1)
Diabetes como clínica inicial	19 (5.0)
Hipocaliemia	39 (10.4)

Figura 2. Resumen de la clínica inicial al diagnóstico de ACC



1.2. Características patológicas del ACC

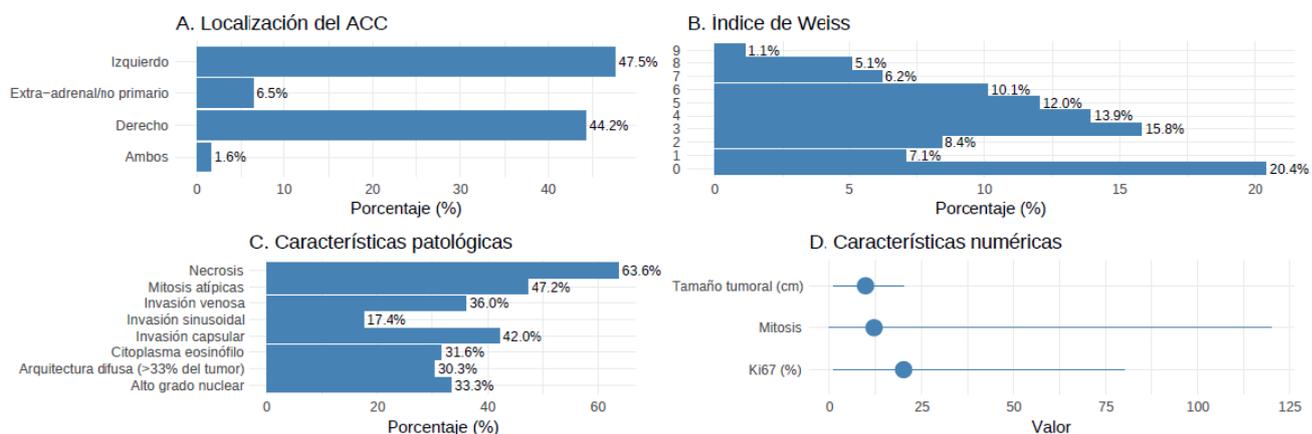
La Tabla 23 y la Figura 3 muestran las características patológicas de los ACC. La mayoría se localizaron en la glándula adrenal (93.5%), con una distribución similar entre el lado derecho (44.2%) y el izquierdo (47.5%). Se observó un pequeño porcentaje de casos extra-adrenales o no primarios (6.5%). La mediana del tamaño tumoral fue de 9.7 cm (rango 1-20 cm), lo que refleja una considerable variabilidad en el tamaño de los tumores al momento del diagnóstico. La mediana del Ki-67% fue del 20% (rango intercuartílico,30), con un amplio rango (1-80%). Es importante destacar que el Ki67% no se reportó en un 43.9% de los casos, lo que limita su interpretación en un número significativo de pacientes. La mediana de la tasa mitótica fue de 12 mitosis por 50 campos de gran aumento (HPF, por sus siglas en inglés) (rango intercuartílico,15), con un rango de 0-120 mitosis. Esta tasa mitótica elevada sugiere un comportamiento biológico agresivo en una proporción considerable de tumores. Sin embargo, al igual que con el Ki-67%, la información sobre la tasa mitótica no estuvo disponible en el 46.35% de casos.

Adicionalmente, el índice de Weiss mostró una amplia distribución. Este índice, junto con otros marcadores como la necrosis (presente en el 63.6% de los casos) y la invasión capsular (42%), refleja la heterogeneidad en la agresividad y el potencial maligno de los ACC. Es notable que características moleculares como la pérdida de heterocigosidad en 17p13 y 11p15, así como la sobreexpresión de IGF-2, no fueron investigadas en la mayoría de los casos. La información sobre otras características patológicas, como el grado nuclear, la presencia de mitosis atípicas, necrosis, características citoplasmáticas, arquitectura difusa e invasión vascular y capsular, también mostró una considerable variabilidad en su disponibilidad y resultados lo que subraya la necesidad de un enfoque más estandarizado en el estudio molecular del ACC.

Tabla 23. Características patológicas de los ACC

Características patológicas	N: 376 (%)
Localización del ACC	
Extra-adrenal/no primario	24 (6.5)
Derecho	162 (44.2)
Izquierdo	174 (47.5)
Ambos	6 (1.6)
No disponible	10
Tamaño tumoral (cm), Mediana (rango)	.9.7 (1-20)
Ki67%, Mediana (rango intercuartílico); Rango	20 (30); 1-80
No disponible	161 (43.9)
Mitosis, Mediana (rango intercuartílico); Rango	12 (15); 0-120
No disponible	170 (46.35%)
Índice de Weiss	
3	12 (19.6)
4	10 (16.3)
5	8 (13.1)
6	9 (14.7)
7	6 (9.8)
8	12 (93.4)
9	4 (6.5)
No disponible	315
Pérdida 17p13	
No	27 (7.3)
Sí	1 (0.2)
No hecho	338 (92.3)
No disponible	10
Pérdida 11p15	
No	27 (7.3)
Sí	1 (0.2)
No hecho	338 (92.3)
No disponible	10
Alto grado nuclear	
No	27 (7.3)
Sí	122 (33.3)
No hecho	217 (59.2)
No disponible	10
Mitosis atípicas	
No	50 (13.6)
Sí	173 (47.2)
No hecho	143 (39.0)
No disponible	10
Necrosis	
No	41 (11.2)
Sí	233 (63.6)
No hecho	92(25.1)
No disponible	10
Citoplasma eosinófilo	
No	31 (8.4)
Sí	116 (31.6)
No hecho	219 (59.8)
No disponible	10
Arquitectura difusa (>33% del tumor)	
No	42 (11.4)
Sí	111 (30.3)
No hecho	213 (58.2)
No disponible	10
Invasión venosa	
No	110 (30.0)
Sí	132 (36.0)
No hecho	124 (33.8)
No disponible	10
Invasión sinusoidal	
No	101 (27.6)
Sí	64 (17.4)
No hecho	201 (54.9)
No disponible	10
Invasión capsular	
No	87 (23.7)
Sí	154 (42.0)
No hecho	125 (34.1)
No disponible	10

Figura 3. Resumen de características patológicas del ACC



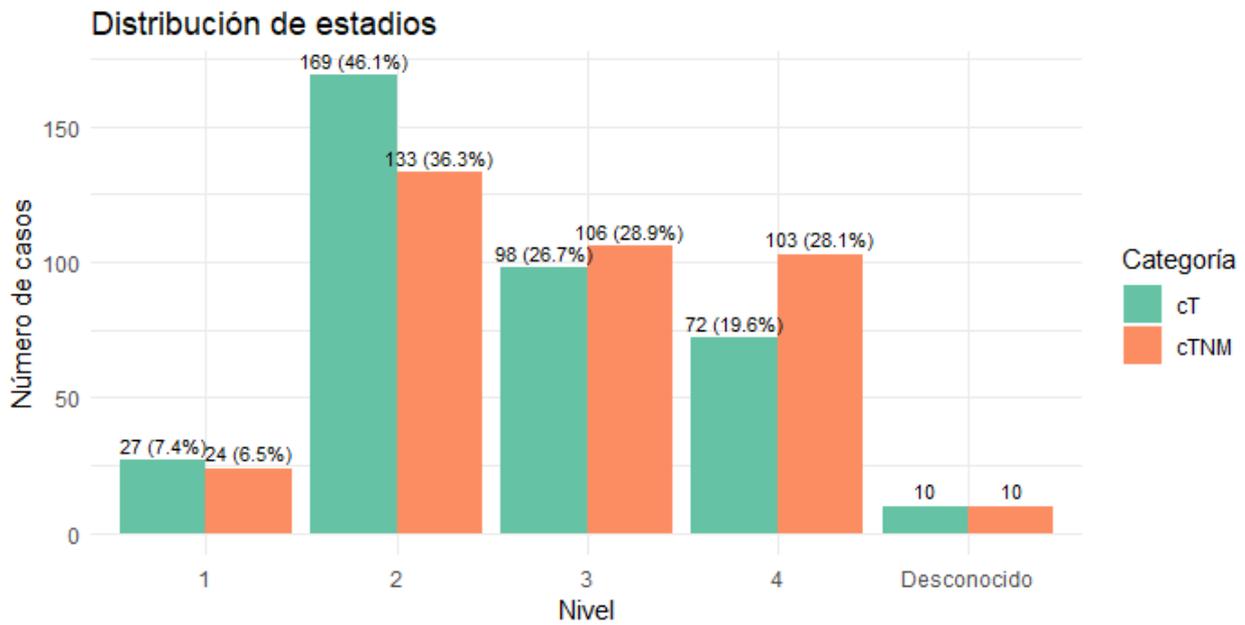
1.3. Estadio TNM al diagnóstico del ACC

La Tabla 24 y la Figura 4 describen el estadio TNM inicial en la cohorte de estudio. Se observó una distribución heterogénea de los estadios clínicos, con una representación significativa de pacientes en estadios avanzados (cT3 y cT4). La presencia de metástasis ganglionares (cN+) y a distancia (cM+) fue del 22.1% y 27.3%, respectivamente. La información sobre el estadio TNM patológico (pTNM) no estuvo disponible en una proporción considerable de casos.

Tabla 24. Estadio TNM clínico inicial del ACC

Estadio TNM	N (%)
Total	376 (100)
cTNM	
1	24 (6.5)
2	133 (36.3)
3	106 (28.9)
4	103 (28.1)
Desconocido	10
cT	
1	27 (7.4)
2	169 (46.1)
3	98 (26.7)
4	72 (19.6)
Desconocido	10
cN +	83 (22.1)

Figura 4. Estadío clínico al diagnóstico del ACC



2. ABORDAJE DEL ACC NO METASTÁSICO

Del total de los pacientes, 223 casos (59.1%) se discutieron en comité multidisciplinar y respecto a los casos localizados, 151 (57%) se comentaron en comité. Sin embargo, en los últimos años, la presentación de casos en dicho comité ha sido cada vez más frecuente como se muestra en la Figura 5a/b.

Figura 5a. Tendencia de presentaciones de casos en comité multidisciplinar

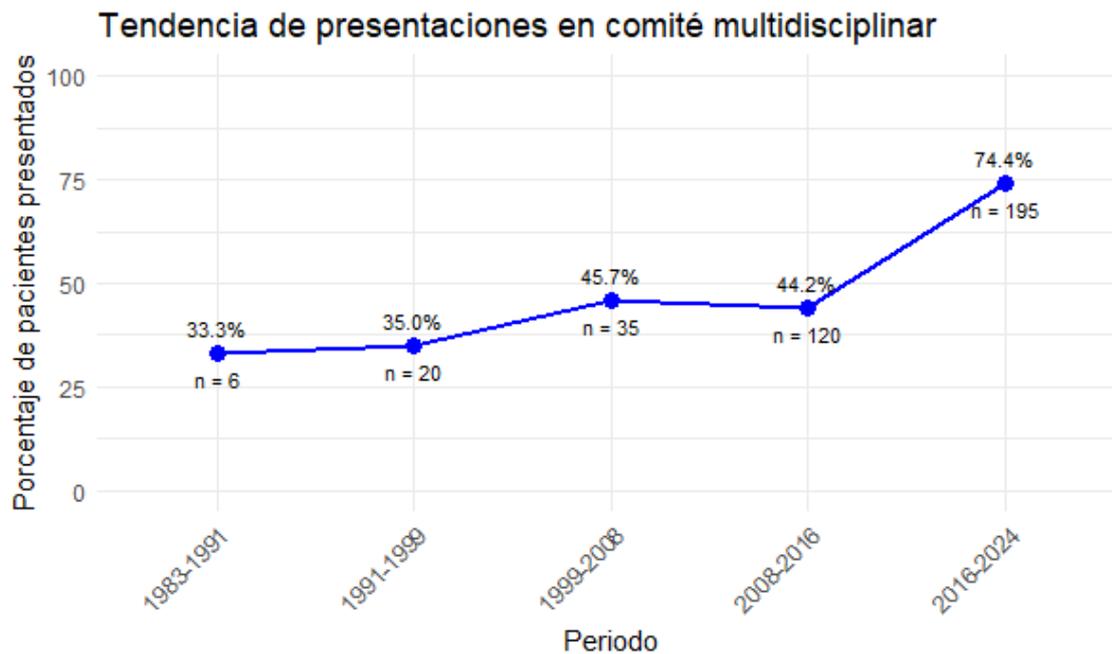
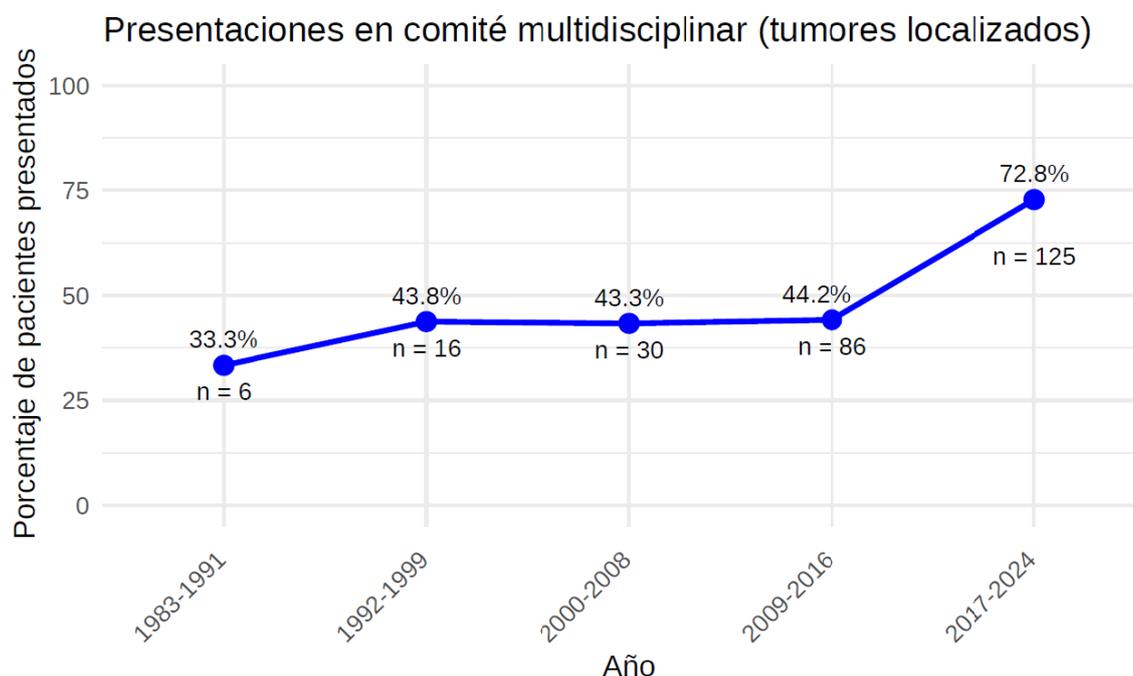


Figura 5b. Tendencia de presentaciones de casos de ACC localizado en comité multidisciplinar



2.1. Descripción de la cirugía del ACC

El registro contiene 263 pacientes con tumores localizados y operados. Se dispone de información sobre el tipo de cirugía en 254 (96.58%). La cirugía se realizó tras una mediana de 40 días (IQR 78) desde el diagnóstico. El abordaje laparoscópico se realizó en 77 casos (31.6%), abierto en 157 (64.3%) y mixto en 10 (4.1%). El margen de resección fue R0 en 175 (71.7%), R1 en 36 (14.8%), R2 en 4 (1.6%) y desconocido en 29 (11.9%). El tipo de intervención incluyó adrenalectomía en 233 casos (95%), nefrectomía en 39 (16%), linfadenectomía en 36 (15%), resección de trombo tumoral en 10 (4%), citorreducción en 4 (2%) y otras resecciones en 25 (10%). Se registraron complicaciones postoperatorias graves en 21 pacientes (9%).

2.2. Tratamiento adyuvante del ACC resecado con mitotano

En relación con el tratamiento adyuvante, 37 sujetos (15%) recibieron radioterapia postoperatoria y 133 individuos (52%) recibieron mitotano en adyuvancia, de los cuales 43 (32%) continuaban en tratamiento al momento del análisis.

Los motivos registrados para no prescribir mitotano en adyuvancia se recogen en la Figura 6 y fueron los siguientes:

- Insuficiente experiencia del clínico en el manejo de mitotano: 37 (30.6%)
- No evidencia suficiente a favor de mitotano en adyuvancia: 30 (24.8%)
- No disponible en el centro: 29 (24%)
- Percepción de balance de riesgo-beneficio desfavorable: 22 (18.2%)
- Limitación para monitorizar los niveles plasmáticos de mitotano: 3 (2.5%)

Figura 6. Motivos para no pautar mitotano en adyuvancia



La mediana de tiempo de tratamiento con mitotano adyuvante fue de 23 meses (IC 95%, 18.8-24.3) con una dosis inicial mediana de 1500 mg al día (rango, 500-6000). Se monitorizaron los niveles de mitotano en 111 de los 133 casos (84%).

La adherencia a mitotano (% de la dosis planeada que recibió el paciente) se muestra en la Figura 7 y fue la siguiente:

- >90%: 91 (68.4%)
- 75-90%: 13 (9.8%)
- 50-74%: 4 (3.0%)
- 25-50%: 2 (1.5%)
- <25%: 2 (1.5%)
- Desconocido: 18 (15.8%)

Finalmente, los motivos para detener mitotano en adyuvancia se registran en la Figura 8 y fueron:

- Toxicidad: 29 (32.2%)
- Fin de tratamiento planeado: 24 (26.7%)
- Recurrencia: 18 (20%)
- Deseo del paciente: 2 (2.2%)
- Otros: 17 (19%)

Figura 7. Adherencia a mitotano en adyuvancia

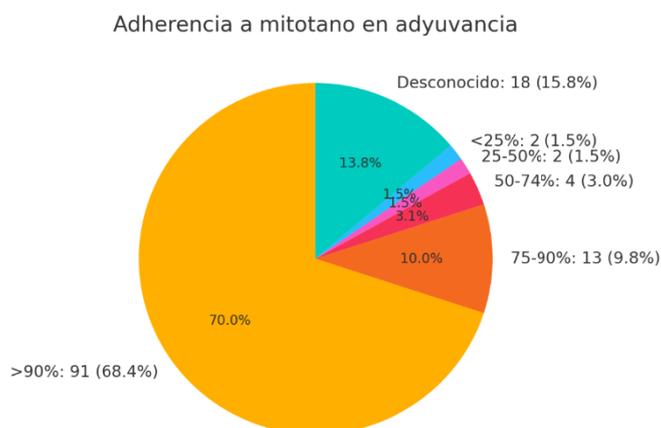
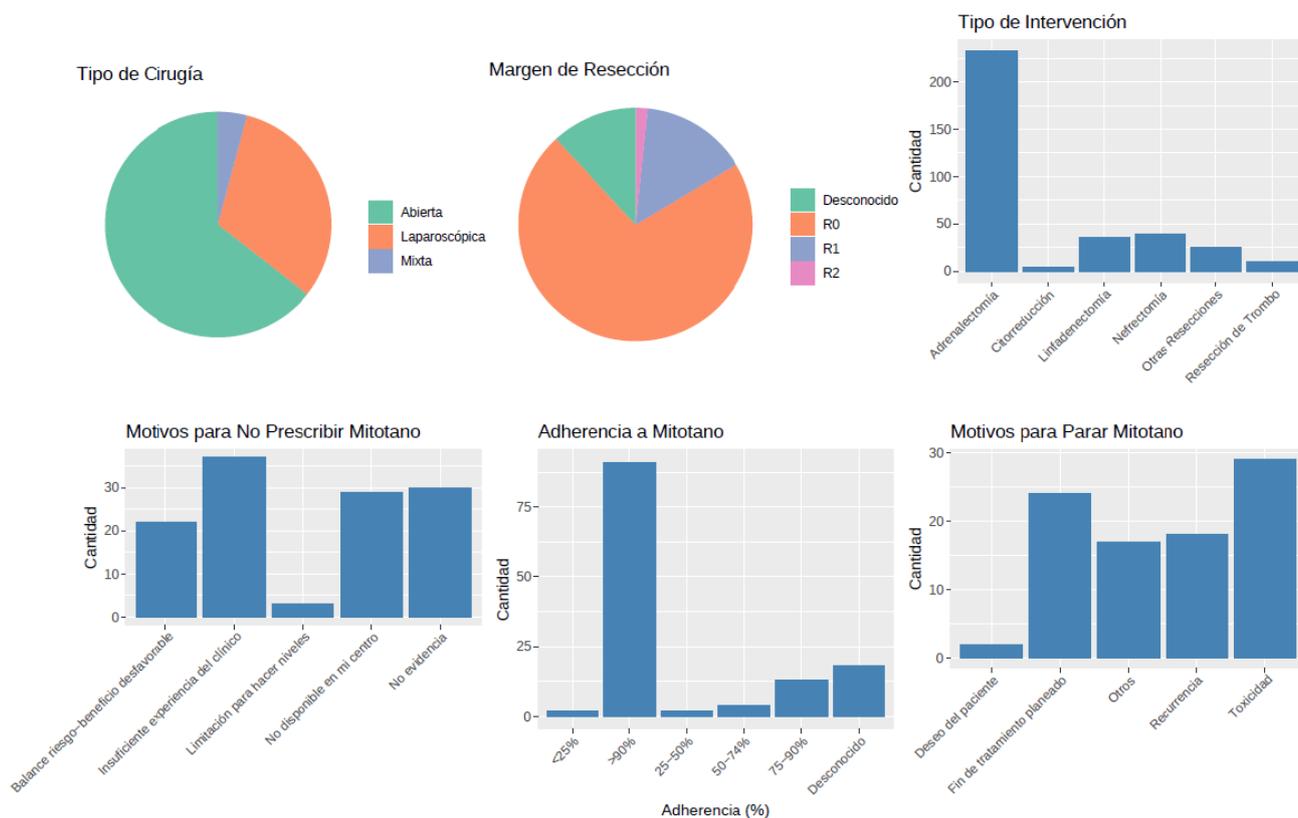


Figura 8. Resumen de las intervenciones en pacientes con tumores localizados



Variables asociadas a la prescripción de mitotano en adyuvancia

A continuación, se analizan las variables asociadas con la prescripción de mitotano en adyuvancia que se recogen en la Tabla 25. Se observa que los criterios son mixtos y dependen de una combinación de características clínicas, demográficas y relacionadas con el tumor, los cuales han evolucionado con el tiempo.

Se tiende a administrar mitotano adyuvante en tumores con una expresión de Ki-67% más elevada (media de 17.4% vs. 27.3%, p-valor=0.0011, prueba de suma de rangos de Wilcoxon). Además, las mujeres tienen mayor probabilidad de recibir mitotano (57.5%) en comparación con los hombres (43.6%) ($\chi^2=4.035$, grados de libertad [g.l.]=1, p-valor=0.0446). También se observaron diferencias según el estadio TNM, con un uso de mitotano del 30.4%, 48.1% y 62.7% en tumores de estadio I, II y III, respectivamente ($\chi^2=9.797$, g.l.=2, p-valor=0.0075). Este patrón se relaciona principalmente con el estadio T, con una indicación de mitotano del 33.3%, 48.9% y 62.9% en tumores cT1, cT2 y cT3, respectivamente ($\chi^2=8.125$, g.l.=2, p-valor=0.0171), mientras que la afectación nodal no mostró una relación significativa (51.4% vs. 59.4%, sin o con ganglios, respectivamente, $\chi^2=0.436$, g.l.=1, p-valor=0.5091).

De manera interesante, la presentación clínica del tumor antes de la cirugía no se asoció significativamente con la indicación de mitotano (50.9% con clínica vs. 54.6% sin clínica, $\chi^2=0.207$, g.l.=1, p=0.6488). Lo mismo ocurrió con el índice de Weiss, el cual se asoció con la indicación de mitotano en adyuvancia, con una mediana de 3 vs. 5 ($W=457.95$, $p<0.0001$). Como el índice de Weiss se ha reportado de forma inconstante en los registros, no se ha tratado de hacer inferencia con sus componentes individuales, si bien la Tabla 25 y la Figura 9 muestra cómo todos los criterios de mal pronóstico son más frecuentes en sujetos tratados con mitotano.

Además, los pacientes discutidos en comité multidisciplinar recibieron mitotano con mayor frecuencia (65.1%) en comparación con aquellos que no fueron discutidos (35.2%) ($\chi^2=21.04$, g.l.=1, $p<0.001$). Asimismo, las indicaciones de adyuvancia con

mitotano han aumentado con el tiempo, desde un 6.7% en el periodo 1983-1991 hasta un 72.5% entre 2004-2016 ($\chi^2=51.021$, g.l.=4, $p<0.0001$) (Figura 10).

Finalmente, de los 37 pacientes que recibieron radioterapia adyuvante, el 70% (n=26) recibieron también mitotano, los otros 11 (30%) no recibieron mitotano ($\chi=4.75$, g.l.=1, p-valor=0.0291).

Tabla 25. Variables asociadas con la administración de mitotano en adyuvancia

Variables	No mitotano en adyuvancia, n (%)	Uso de mitotano en adyuvancia, n (%)
Edad, media (desviación típica)	51.0 (17.5)	50.1 (15.7)
Sexo, mujer	68 (42.5)	92 (57.5)
Comité multidisciplinar	51 (34.9)	95 (65.1)
Año de diagnóstico		
1983-1991	5 (83.3)	1 (16.7)
1992-1999	14 (87.5)	2 (12.5)
2000-2008	25 (86.2)	4 (13.8)
2009-2016	44 (53.0)	39 (47.0)
2017-2024	33 (27.5)	87 (72.5)
Variables	No mitotano en adyuvancia, n (%)	Uso de mitotano en adyuvancia, n (%)
Diagnóstico incidental	39 (44.8)	48 (55.2)
Clínica por masa tumoral	54 (4.91)	56 (50.9)
Clínica endocrina	37 (3.99)	58 (61.1)
Ki67%, media (desviación típica)	17.4 (17.0)	27.3 (20.5)
Tamaño (cm), media (desviación típica)	11.1 (7.7)	118 (9.9)
Índice de Weiss, mediana (rango intercuartílico)	3 (3)	5 (3)
Metástasis atípicas	40 (32.3)	84 (67.7)
No analizado	54 (61.4)	34 (38.6)
Alto grado nuclear	34 (37.0)	58 (63.0)
No analizado	76 (52.8)	68 (47.2)
Necrosis	70 (40.9)	101 (59.1)
No analizado	36 (69.2)	16 (30.8)
Citoplasma eosinófilo	37 (42.0)	51 (58.0)
No analizado	72 (51.1)	69 (48.9)
Arquitectura difusa	25 (2.98)	59 (70.2)
No analizado	76 (55.9)	60 (44.1)
Invasión venosa	32 (34.4)	61 (65.6)
No analizado	42 (63.6)	24 (36.4)
Invasión sinusoidal	9 (19.1)	38 (80.9)
No analizado	66 (54.1)	56 (45.9)
Invasión capsular	41 (36.3)	72 (63.7)
No analizado	36 (54.5)	30 (45.5)
Estadio cTNM		
I	16 (6.9.6)	7 (30.4)
II	67 (51.9)	62 (48.1)
III	38 (37.3)	133 (52.4)
cT		
cT1	16 (66.7)	8 (33.3)
cT2	72 (51.1)	69 (48.9)
cT3-4	33 (37.1)	56 (62.9)
cN positivo	13 (40.6)	19 (59.4)
Tipo de cirugía		
Laparoscópica	35 (45.5)	42 (54.5)
Abierta	76 (48.4)	81 (51.6)
Ambas	3 (30.0)	7 (70.0)
Desconocido	7	3
Margen resección		
R0	85 (48.6)	90 (51.4)
R1	11 (30.6)	25 (69.4)
R2	2 (50.0)	2 (50.0)
Desconocido	16 (55.2)	13 (44.8)
Radioterapia adyuvante	11 (29.7)	26 (70.3)

Figura 9. Criterios clínicos e histopatológicos asociados a la prescripción de mitotano en adyuvancia

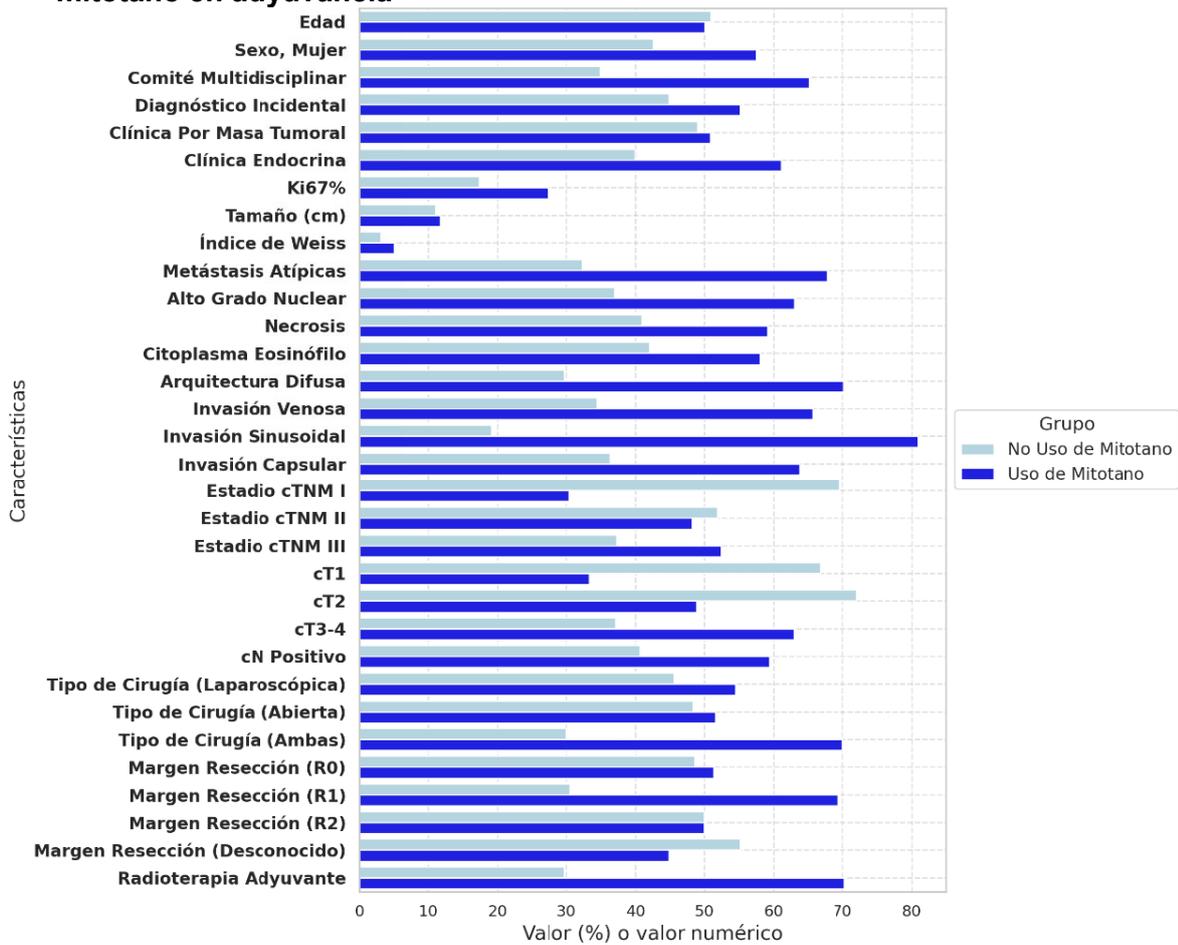
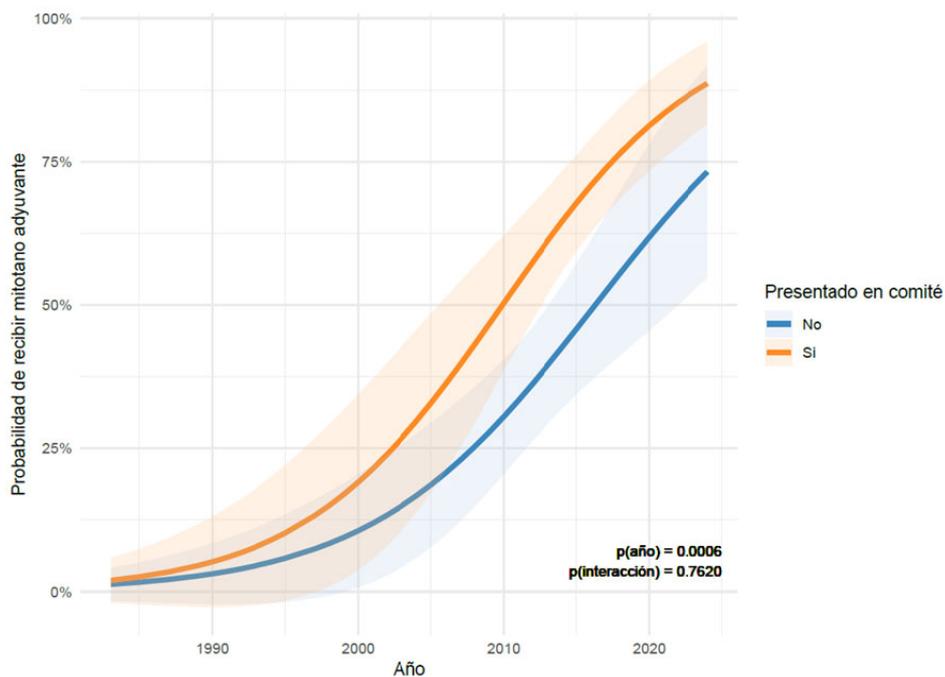


Figura 10. Probabilidad de recibir mitotano adyuvante en función del año y presentación en comité

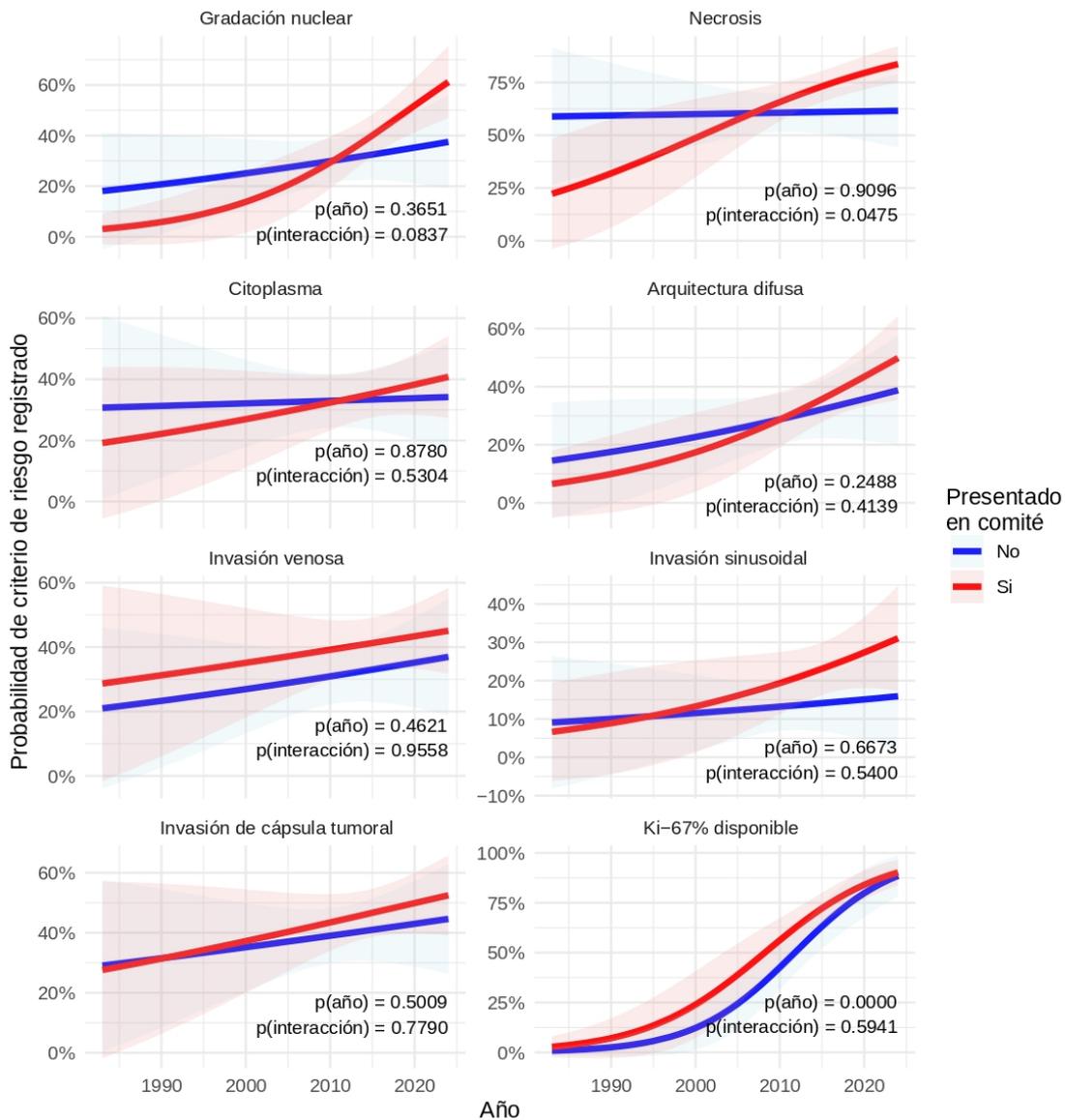


2.3. Patrones temporales de evaluación histopatológica del ACC no metastásico

Dado que el índice de Weiss es unavariante histopatológica que parece influir de manera más significativa en la indicación de mitotano en adyuvancia, y puesto que no se encuentra registrada en un porcentaje elevado de pacientes, se ha realizado un análisis detallado sobre las razones para no llevar a cabo esta evaluación patológica.

En general, se observa que todos los parámetros y variables histopatológicas se reportan con mayor frecuencia en fechas recientes en comparación con la práctica clínica de años anteriores, aunque este incremento solo es estadísticamente significativo en el caso de Ki-67%, que actualmente se realiza de manera casi universal (Figura 11). Los casos presentados en comités tienden a una mayor probabilidad de contar con una evaluación patológica más exhaustiva, pero las diferencias son pequeñas, no estadísticamente significativas.

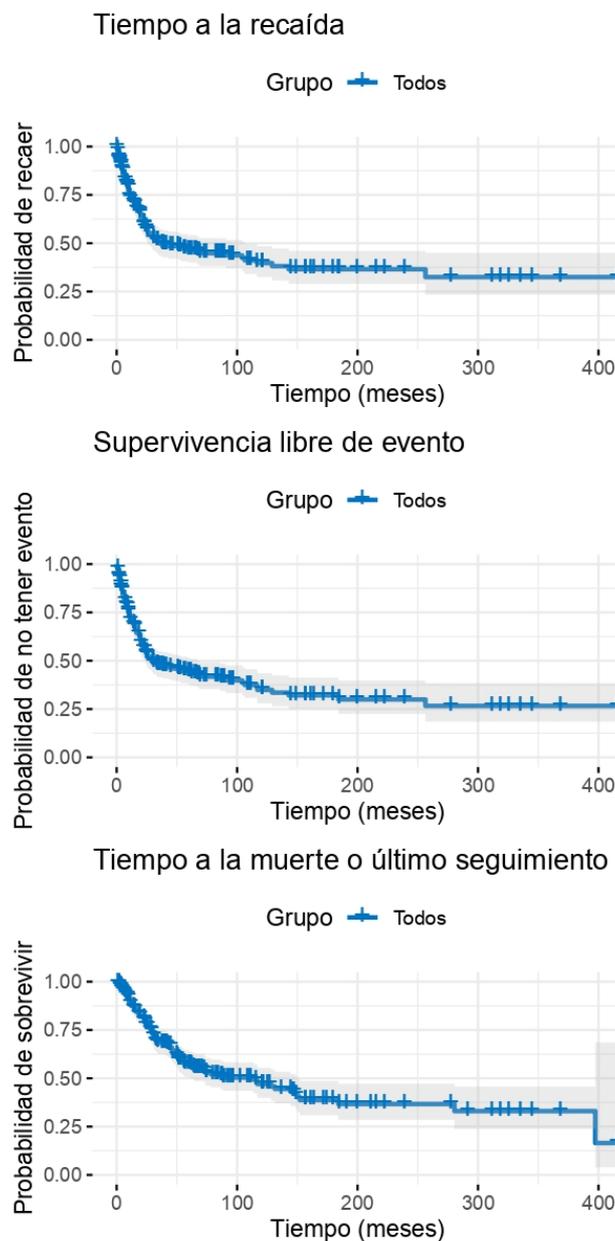
Figura 11. Probabilidad de realización de variables histopatológicas según año y comité



2.4. Supervivencia de pacientes con ACCno metastásico tras la cirugía

De los 263 pacientes con ACC resecao, se dispone de información de seguimiento para 237 casos. En este subgrupo, se observaron 121 eventos de recurrencia, con una mediana de tiempo hasta la recaída de 36 meses (IC 95%, 26-106). Al considerar la supervivencia libre de evento, definida como la ausencia de recurrencia o muerte, se registraron 133 eventos. La mediana de SLE fue de 30.2 meses (IC 95%, 23.7-68.6). Es interesante destacar que 14 pacientes (6%) fallecieron sin evidencia de recurrencia tumoral. En total, se contabilizaron 111 eventos de muerte, lo que resultó en una mediana de SG de 114 meses (IC 95%, 61.3-150). La mediana de seguimiento en los pacientes vivos al momento del análisis fue de 83.4 meses (IC 95%, 67.8-96.2) (Figura 12).

Figura 12. Supervivencia en ACC localizado



A continuación, se realizaron análisis de supervivencia exploratorios para describir el tiempo hasta la recurrencia, estratificado por diversos factores. La Figura 13 muestra las curvas de Kaplan-Meier estratificadas por el tipo de cirugía (abierta o laparoscópica). Los datos no muestran evidencia de variación en el tiempo de recaída según el enfoque quirúrgico.

Aunque globalmente el análisis en función del tipo de margen no es concluyente debido al impacto de la cirugía R2 y los valores desconocidos, al comparar los márgenes quirúrgicos R0 y R1, se observaron diferencias significativas en el tiempo hasta la recurrencia. Los pacientes con margen R0 (n=172) presentaron una mediana de tiempo hasta la recurrencia de 50.9 meses (IC 95%, 29.1 - 143 meses), mientras que aquellos con margen R1 (n=36) mostraron una mediana de 20.1 meses (IC 95%, 11.2 meses - límite superior no alcanzado) (Figura 14). Esta diferencia resultó estadísticamente significativa ($p = 0.04$). Es preciso señalar que 22 observaciones fueron excluidas del análisis debido a datos faltantes.

Figura 13. Curvas de Kaplan-Meier según el tipo de cirugía

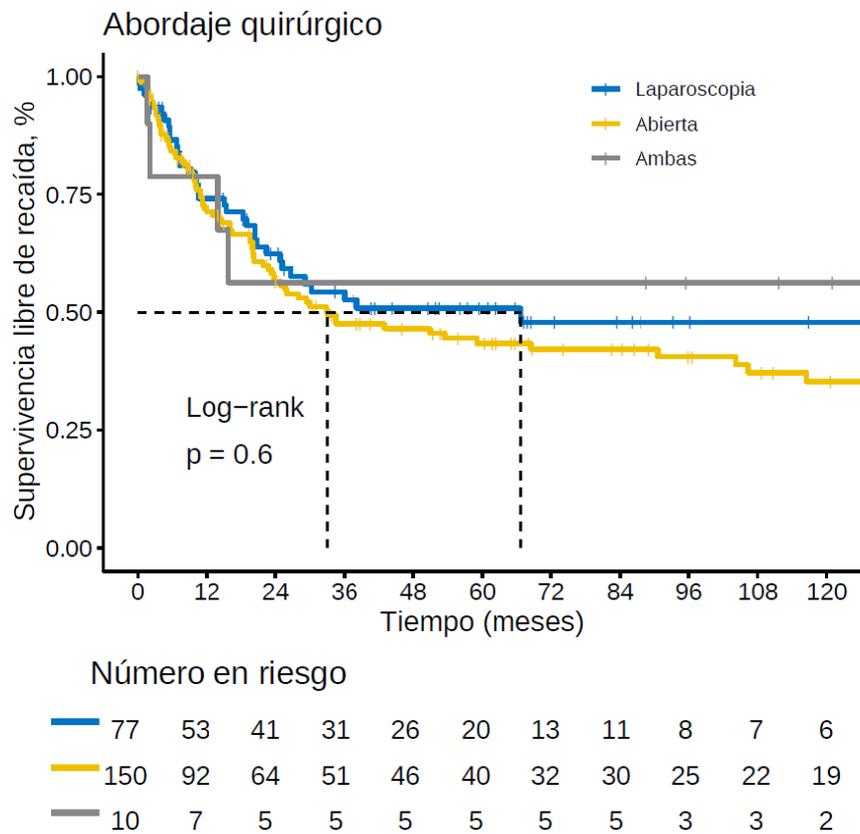
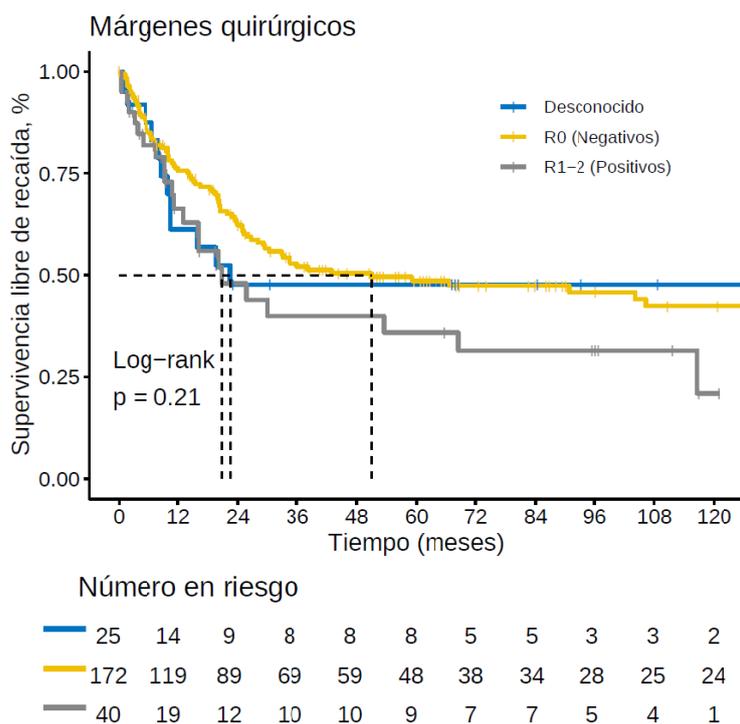
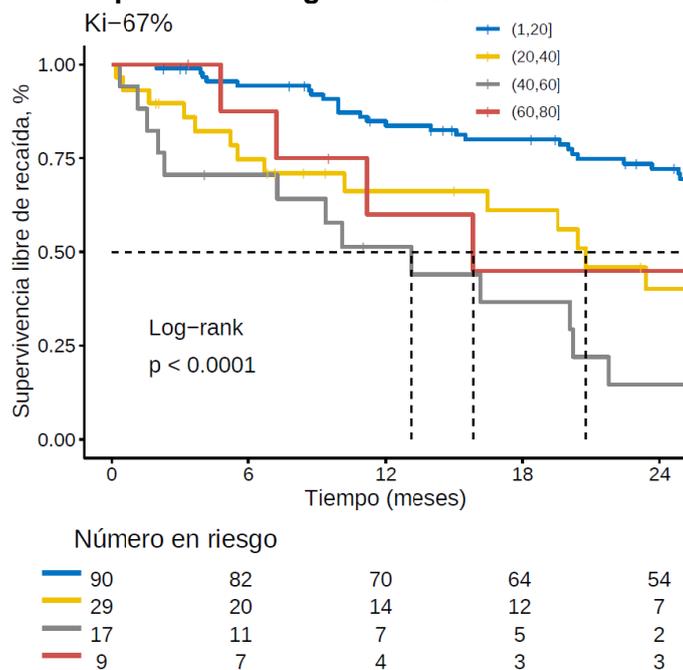


Figura 14. Curvas de Kaplan-Meier según el margen quirúrgico



Los datos analizados sugieren una relación compleja entre los niveles de Ki-67 y el tiempo hasta la recurrencia en el carcinoma adrenocortical. Se observa que niveles más altos de Ki-67% están asociados con un menor tiempo hasta la recurrencia, indicando un peor pronóstico. Sin embargo, esta relación no parece ser estrictamente lineal. Los resultados indican la existencia de un umbral alrededor del 40% de Ki-67%, más allá del cual el riesgo de recurrencia no aumenta significativamente (Figura 15).

Figura 15. Curvas de Kaplan-Meier según Ki67%



2.5. Modelo pronóstico en ACC no metastásico

En la modelización pronóstica de tumores no metastásicos, se adoptó la SLE como variable dependiente, definida por el intervalo desde la cirugía hasta la recaída o muerte. El objetivo de este análisis fue evaluar el efecto de mitotano administrado en adyuvancia, teniendo en cuenta diversos factores de confusión. En primer lugar, se estimó la SLE según el método de Kaplan-Meier (Figura 16).

En el análisis de la SLE en relación con la administración de mitotano, se observa una discrepancia notable entre los resultados a corto y largo plazo. A pesar de que el mitotano se administró predominantemente en casos de mayor agresividad tumoral, lo cual podría presuponer un sesgo de selección hacia un peor pronóstico. Los datos revelan un beneficio transitorio en la SLE asociado a este tratamiento. Este beneficio se circunscribe al período inicial de 24 meses post-tratamiento. Al aplicar el estimador de Kaplan-Meier para el análisis de supervivencia, se observa una divergencia significativa en las curvas de SLE durante este intervalo ($p < 0.001$, test log-rank). Sin embargo, al extender el análisis más allá de este punto, se evidencia una convergencia de las curvas de supervivencia, resultando en una equiparación de la probabilidad de SLE entre los grupos tratados y no tratados con mitotano (test de Schoenfeld, $p = 0.0045$). En la totalidad de la curva de supervivencia mediante la prueba log-rank no se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0.81$). Este patrón sugiere la presencia de un efecto tiempo-dependiente del mitotano en la SLE y plantea la necesidad de implementar modelos estadísticos más complejos.

La conclusión es básicamente similar cuando se usa la supervivencia libre de recaída o la SG, respectivamente, en el análisis (Figuras 17 y 18).

Figura 16. Estimación de SLE según la administración de mitotano

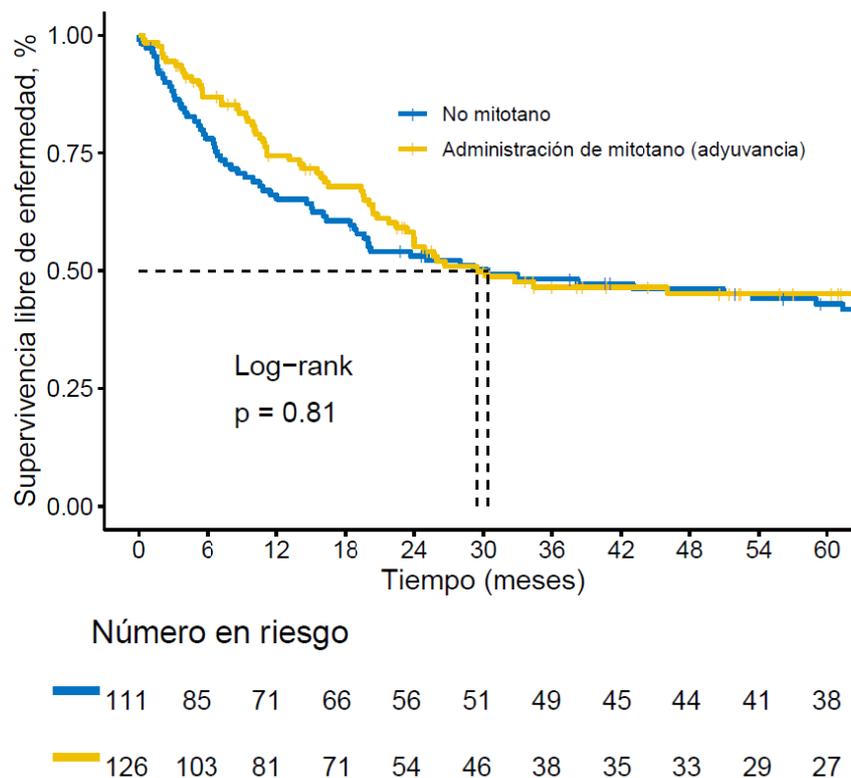


Figura 17. Estimación de supervivencia libre de recaída según la administración de mitotano

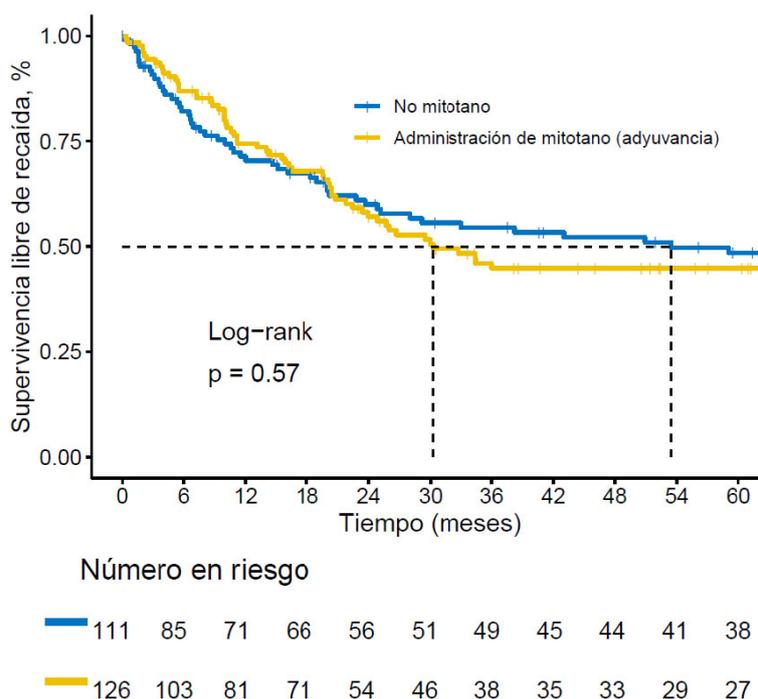
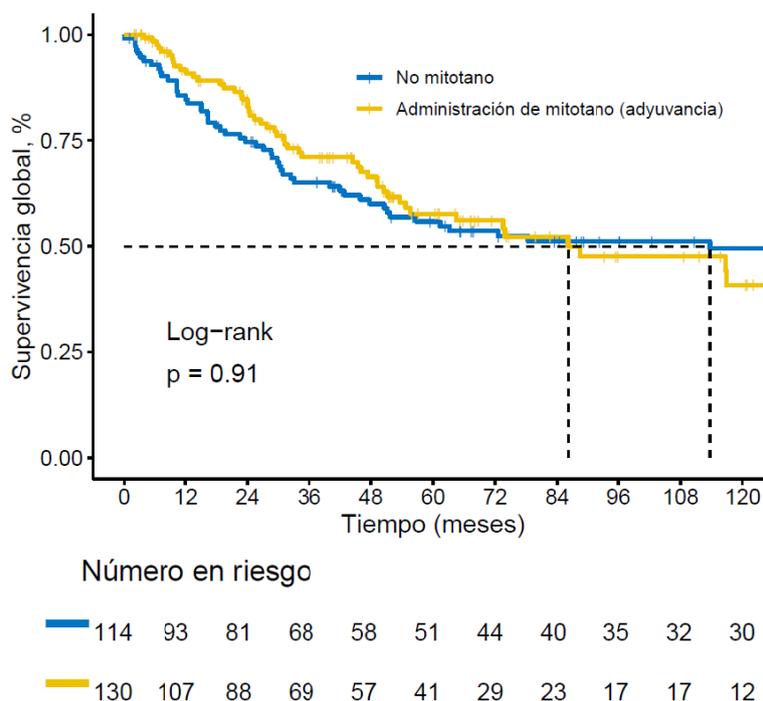


Figura 18. Estimación de SG según la administración de mitotano



El modelo AFT multivariable con distribución log-normal para la supervivencia libre de evento se muestra en la Tabla 26 y la Figura 19. El modelo capta un efecto terapéutico de mitotano adyuvante con *time ratio* de 0.51 (IC 95%, 0.27-0.96).

En el primer año, la supervivencia libre de evento para individuos sin tratamiento con mitotano fue estimada en un 52.8% (IC 95%, 31.5-73.4) frente al 66.0% (IC 95%, 47.5-

81.3) para aquellos con mitotano. A los tres años, las estimaciones fueron del 31.2% (IC 95%, 14.8-52.5) y 44.1% (IC 95%, 26.6-62.8), respectivamente. Estas tasas fueron estimadas utilizando el modelo AFT y manteniendo constantes el margen quirúrgico (R0), el año (2024), la edad media (50.96 años), el tamaño del tumor (10 cm), el índice Ki-67 (18%), la invasión venosa (presente) y la ausencia de radioterapia. Los diagnósticos del modelo AFT log-normal se muestran en el Anexo I.

Tabla 26. Modelo de supervivencia con distribución log-normal

Factor	Time Ratio	LIIC 095	LSIC 095	Coefficiente	Error estándar	Wald Z	Pr(> Z)
Afectación ganglionar: N+ vs N0	0.6024	0.26936	1.3472	-0.50684	0.40868	-1.24	0.219
Año de diagnóstico: 2018 vs 2009	0.83625	0.56244	1.2433	-0.17883	0.20139	-0.89	0.3746
Edad: 61 vs 40	0.54561	0.37377	0.79646	-0.60584	0.19207	-3.15	0.0016
Ki67%: 35 vs 10	0.465	0.29152	0.74171	-0.76572	0.23709	-3.23	0.0012
Tamaño tumor primario (cm): 14 vs 7	0.77574	0.62174	0.9679	-0.25393	0.11237	-2.26	0.0238
Margen quirúrgico: R1/2 vs R0	0.88524	0.37045	2.1154	-0.12189	0.44233	-0.28	0.7829
Radioterapia: Sí vs No	1.4198	0.63397	3.1799	0.35055	0.40941	0.86	0.3919
Mitotano: No vs sí	0.51231	0.27335	0.96018	-0.66883	0.31897	2.1	0.036
Invasión venosa: Sí vs no	0.45434	0.23956	0.86169	-0.78891	0.32499	-2.43	0.0152

Abreviaturas: LIIC: límite inferior del intervalo de confianza, LSIC: límite superior del intervalo de confianza.

Pie de tabla: Modelo de supervivencia paramétrico log-normal: 263 observaciones, 148.6 eventos.

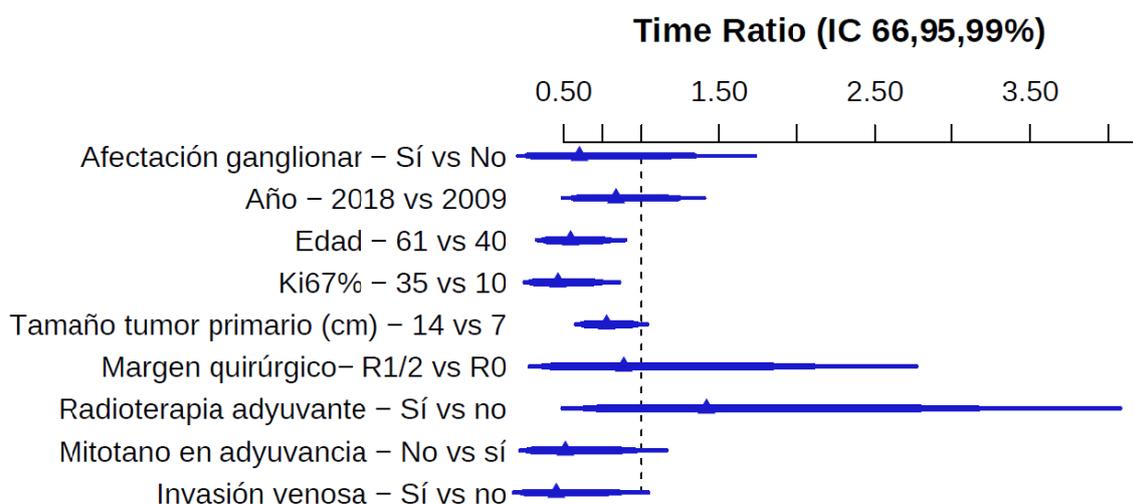
LR chi2 = 52.69 (d.f. = 9, p < 0.0001), sigma = 1.9592. R2 = 0.181, Dxy = 0.368.

Los datos provienen de un modelo de supervivencia paramétrico con distribución log-normal, utilizado para analizar la supervivencia libre de evento (recurrencia o muerte, tiempo medido en meses) en función de diversas variables clínicas.

El "Time Ratio", relación de tiempo de supervivencia libre de evento, indica el cambio en el tiempo al evento asociado a una covariable.

En el caso de variables binarias, como el uso de mitotano en adyuvancia, un time ratio de 0.51 para la comparación "No vs Sí" significa que los sujetos que no reciben mitotano y recaen, tienen el evento en aproximadamente la mitad del tiempo frente a aquellos que sí lo reciben (por tanto, tienen peor pronóstico). El modelo asume que todos los individuos son susceptibles de experimentar el evento dado suficiente tiempo. Sin embargo, maneja adecuadamente la censura debida a pacientes que no han experimentado el evento durante el período de seguimiento. Para las variables continuas, los contrastes se interpretan entre el rango intercuartílico (Q3 vs Q1), aunque en el modelo se utilizaron datos continuos. Los IC del 95% para los ratios de tiempo de supervivencia se presentan junto con los coeficientes, errores estándar, y valores de Z de Wald.

Figura 19. Modelo de supervivencia log-normal



A continuación, se elaboró un nomograma con el objetivo de caracterizar la magnitud del beneficio asociado a la administración de mitotano adyuvante. Este instrumento permite contextualizar dicho beneficio en función de métricas absolutas, tales como la SLE a 3 y 5 años, así como la mediana de tiempo hasta el evento. La idea es facilitar la cuantificación en términos absolutos del cambio en el *time ratio* asociado a mitotano, en el contexto de otras variables pronósticas con relevancia clínica conocida.

El análisis del nomograma (Figura 20) sugiere que la administración de mitotano adyuvante ejerce un efecto de magnitud moderada. Así, la contribución de este tratamiento farmacológico puede equipararse, en términos de impacto pronóstico, a una reducción aproximada de 10 puntos porcentuales en el índice de proliferación Ki-67%. Asimismo, el beneficio pronóstico conferido por el mitotano adyuvante es equiparable, una vez ajustadas otras covariables, a la transición de un estado con presencia de adenopatías regionales metastásicas (N+) a otro en el que las adenopatías están ausentes (N0).

Una vez estimado el efecto promedio de mitotano, se ha realizado el análisis exploratorio de efectos de subgrupo.

La Figura 21a muestra el *time ratio* asociado al uso de mitotano adyuvante según niveles de Ki67%, dejando el resto de los factores fijos. La figura sugiere una posible correlación positiva entre los niveles de Ki67 y el tiempo ratio. Así, por ejemplo, mitotano se asoció con mejora del tiempo al evento con *times ratios* 1.52 (IC 95%, 0.55-4.22) y 2.26 (IC 95%, 1.10 -4.61), en sujetos con Ki-67% del 5% y 30%, respectivamente. No obstante, la evidencia a favor de la interacción no es concluyente (p-interacción=0.2726). En cualquier caso, el análisis confirma la escasa magnitud de beneficio en sujetos con Ki-67% en rangos bajos (ej., <10%).

Figura 20. Nomograma del modelo de tiempo de fallo acelerado para SLE

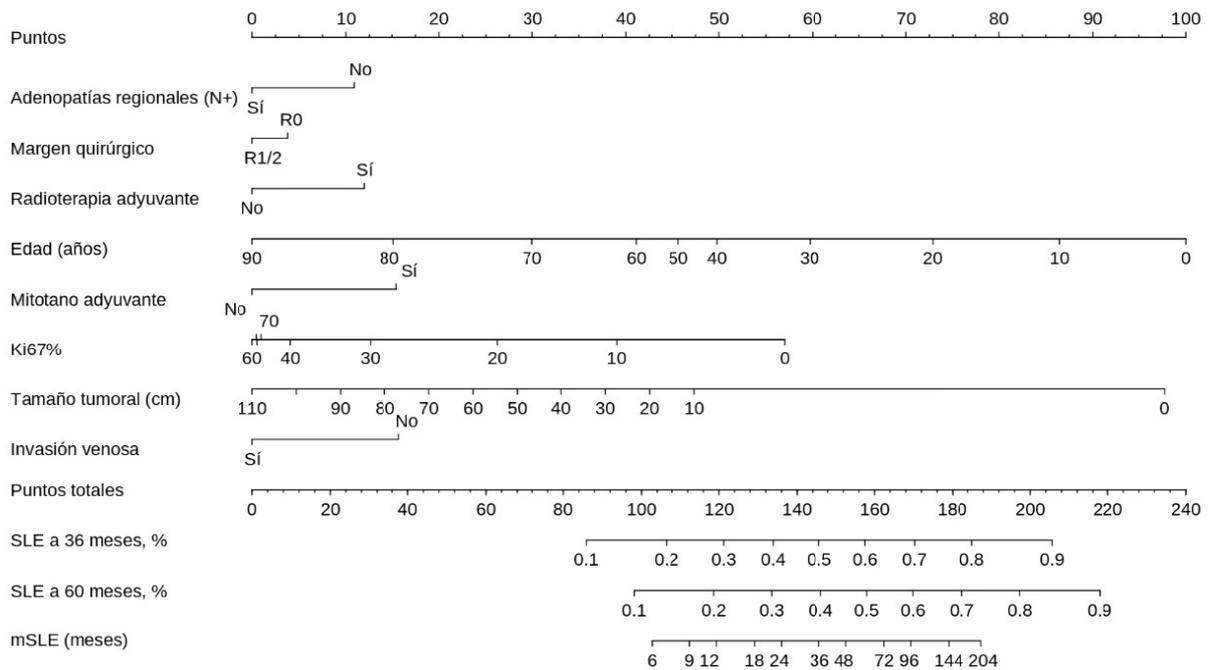
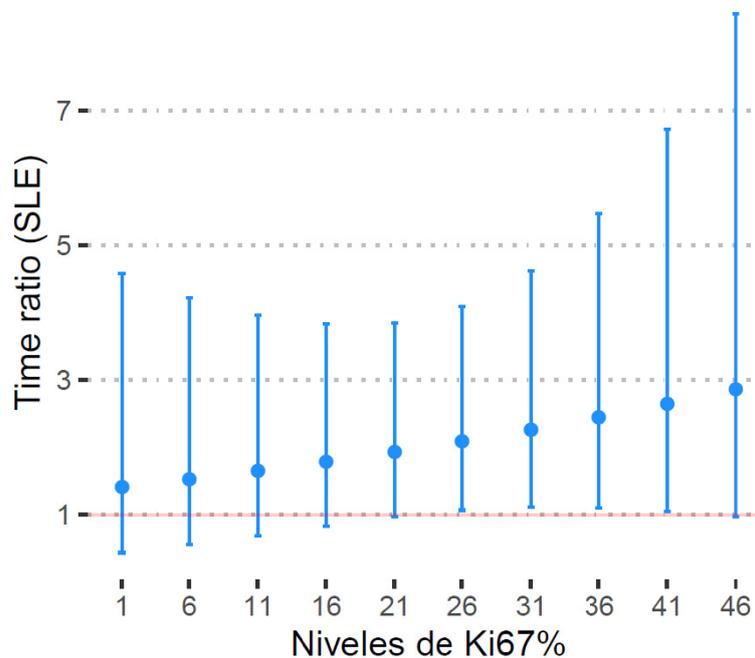


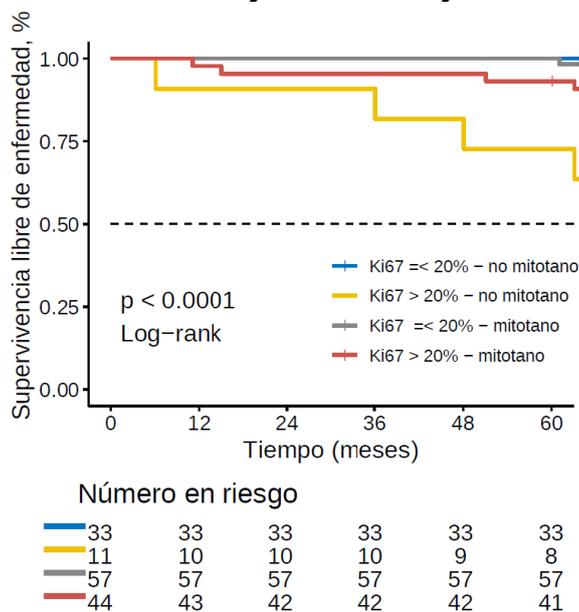
Figura 21a. Efecto de mitotano según niveles de Ki67%



Pie de figura: El análisis se basa en el mismo modelo paramétrico de supervivencia lognormal multivariable, incluyendo como predictores la afectación ganglionar (N+), margen quirúrgico, radioterapia adyuvante, año de tratamiento, sexo, edad, uso de mitotano adyuvante, nivel de Ki67%, tamaño tumoral e invasión venosa. Además, se añadió la interacción multiplicativa de mitotano adyuvante por Ki67%. Los contrastes se realizaron comparando los efectos de diferentes niveles de Ki-67% (1-46%) en presencia versus ausencia de mitotano sobre el tiempo de supervivencia libre de evento (recaída + muerte).

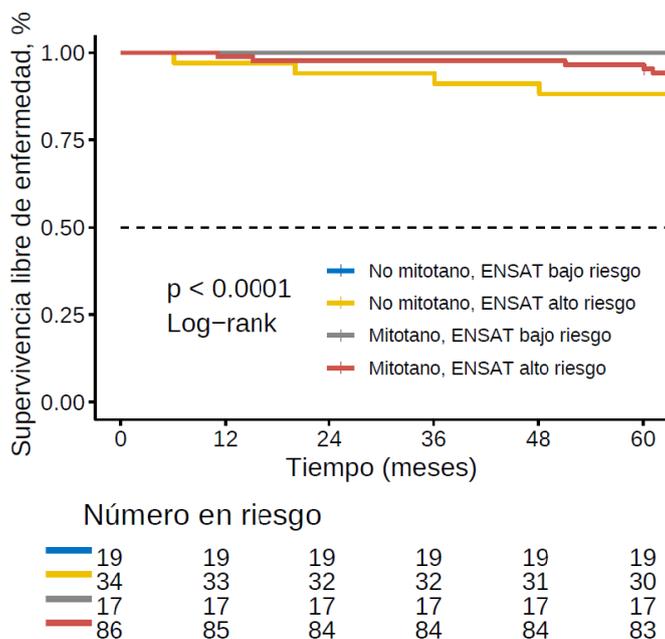
En un análisis de sensibilidad, se observa que los pacientes tratados con mitotano presentan una mejor supervivencia libre de enfermedad en comparación con los no tratados, pero únicamente cuando el índice Ki-67% es superior al 20%. Sin embargo, en los casos con Ki-67% inferior, las curvas de supervivencia tienden a solaparse, dado que estos pacientes suelen tener un pronóstico favorable, lo que sugiere que no requieren tratamiento adyuvante (Figura 21b).

Figura 21b. SLE en función de Ki67% y mitotano adyuvante



La misma conclusión se obtiene cuando se usa la definición de alto riesgo de ENSAT (Ki-67% >10%, ganglios positivos o margen quirúrgico positivo) (Figura 21c).

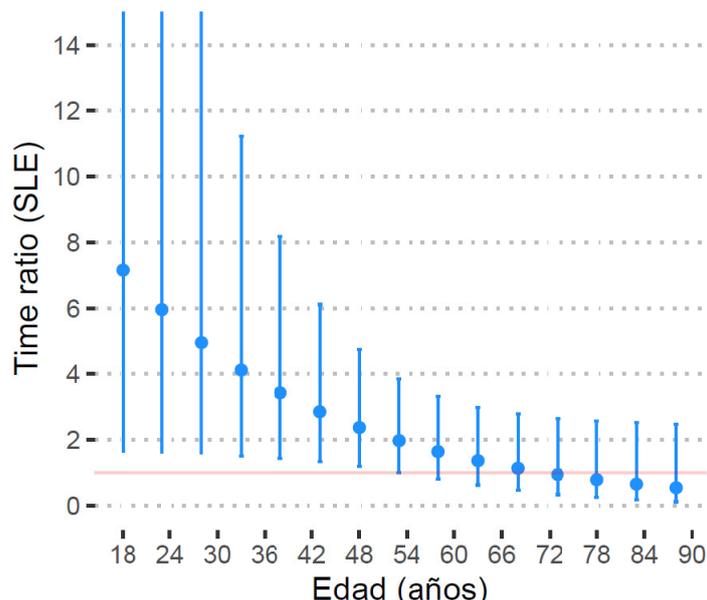
Figura 21c. SLE en función de criterio ENSAT de riesgo y mitotano adyuvante



La Figura 22 muestra el efecto condicionado a la edad en la que se administra mitotano adyuvante. Se aprecia que los pacientes mayores de 65 años parecen

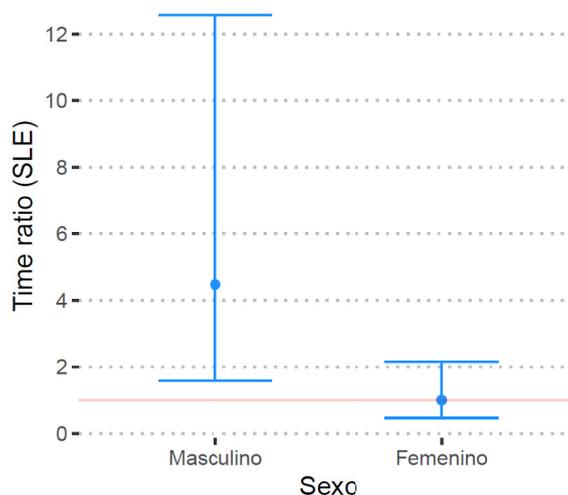
obtener poco beneficio en este contexto (*time ratio* de 2.85 [IC 95%, 1.33-6.11] y 1.13 [IC 95%, 0.46-2.78] en individuos con 43 y 68 años, respectivamente (p-interacción = 0.0581).

Figura 22. Efecto terapéutico asociado a mitotano en función de la edad (años)



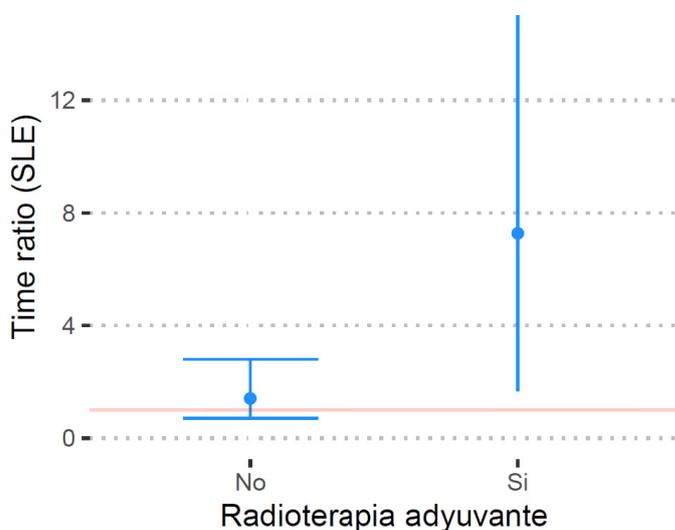
Los resultados muestran una interacción significativa entre el sexo y el uso de mitotano adyuvante (p-interacción = 0.0090). En hombres, se observa un *time ratio* de 4.47 (IC 95%, 1.59 - 12.57), indicando un aumento sustancial en el tiempo de SLE. En mujeres, el *time ratio* es 1.00 (IC 95%, 0.46-2.15), sugiriendo un efecto mínimo (Figura 23).

Figura 23. Efecto terapéutico de mitotano en función del sexo



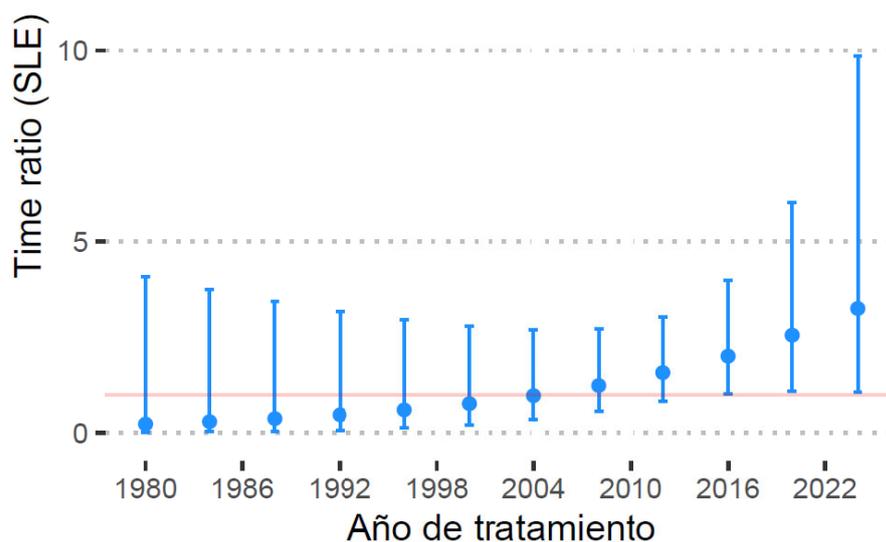
El análisis de la interacción entre el mitotano y la radioterapia adyuvante apunta a una asociación significativa con la supervivencia libre de evento (p-interacción = 0.0340). En pacientes que no reciben radioterapia adyuvante, el uso de mitotano se asocia con un *time ratio* de 1.40 (IC 95%, 0.70 - 2.80), sugiriendo un beneficio modesto no concluyente. En contraste, en pacientes que reciben radioterapia adyuvante, el uso de mitotano se asocia con un *time ratio* notablemente mayor de 7.27 (IC 95%, 1.67 - 31.49) (Figura 24).

Figura 24. Efecto terapéutico de mitotano en función de la administración de radioterapia adyuvante



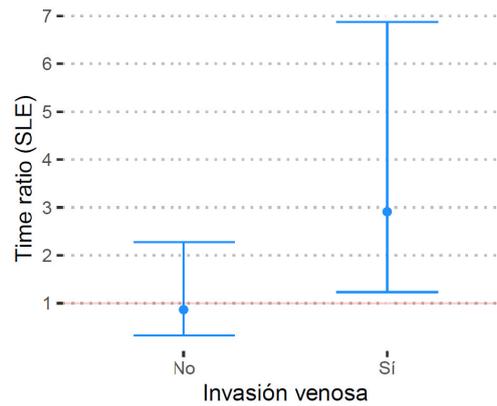
La interacción con el año de tratamiento sugiere un beneficio incremental de mitotano con los años, desde 2016 en adelante (Figura 25). Por ejemplo, el *time ratio* para pacientes tratados en 2000 fue de 0.76 (IC 95%, 0.20- 2.79), mientras que en 2020 alcanza 2.55 (IC 95%, 1.08 - 6.01), sugiriendo una posible mejora en la supervivencia libre de evento a lo largo del tiempo. Sin embargo, la interacción entre el año y el outcome no alcanza significación estadística (p-interacción = 0.1581).

Figura 25. Efecto terapéutico de mitotano en función del año de tratamiento



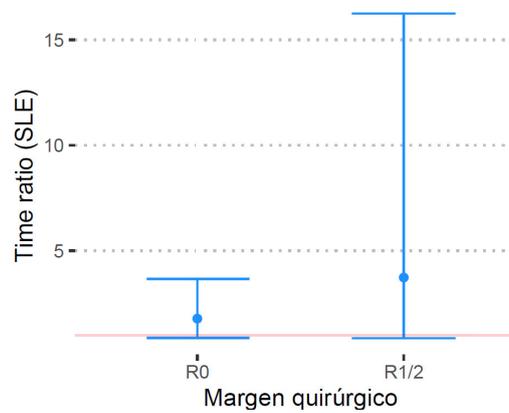
Los pacientes con ACC sin invasión venosa presentan un *time ratio* de 0.86 (IC 95%, 0.32 - 2.27), mientras que aquellos con invasión venosa muestran un *time ratio* de 2.91 (IC 95%, 1.23 - 6.87) (p-interacción = 0.1454) (Figura 26).

Figura 26. Efecto terapéutico de mitotano en función de la invasión venosa



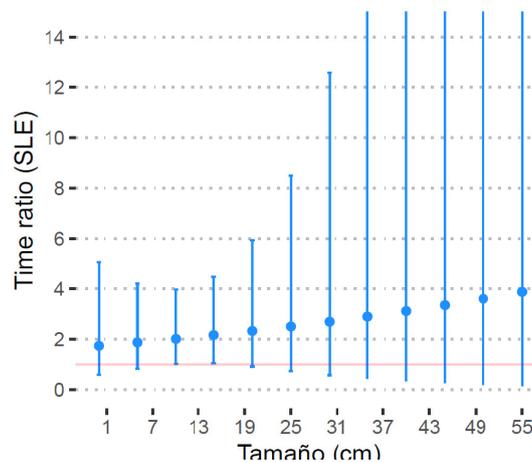
No se aprecia que el margen quirúrgico sea un claro modificador de efecto (p -interacción = 0.3571)(Figura 27).

Figura 27. Efecto terapéutico de mitotano en función del margen quirúrgico



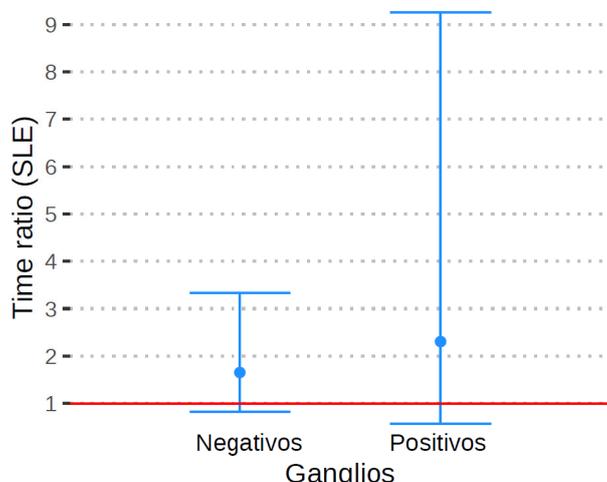
Los datos analizados no proporcionan evidencia estadística suficiente para establecer una asociación entre el tamaño del tumor primario y la eficacia de la terapia con mitotano (p -interacción = 0.6968) (Figura 28).

Figura 28. Efecto terapéutico de mitotano en función del tamaño del tumor primario



No se aprecian indicios de interacción con estado ganglionar (p -interacción = 0.6446) (Figura 29).

Figura 29. Efecto terapéutico de mitotano en función de la afectación ganglionar

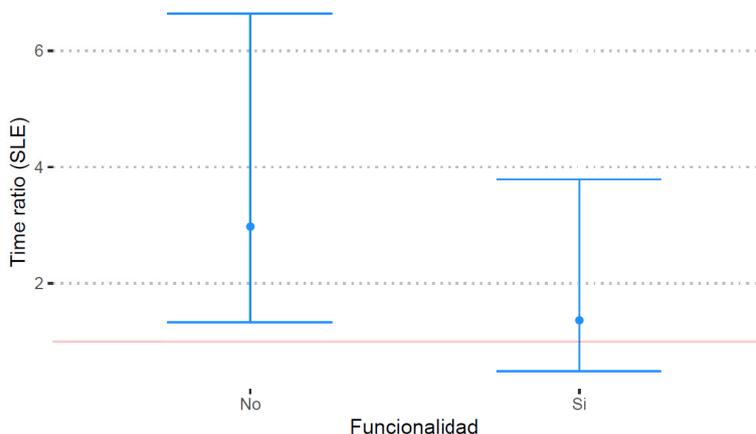


El análisis de interacción entre el uso de mitotano adyuvante y la presencia de hipersecreción hormonal sintomática no mostró evidencia de modificación estadísticamente significativa del efecto del tratamiento (p -interacción = 0.1998) (Figura 30).

Los HR estratificados fueron:

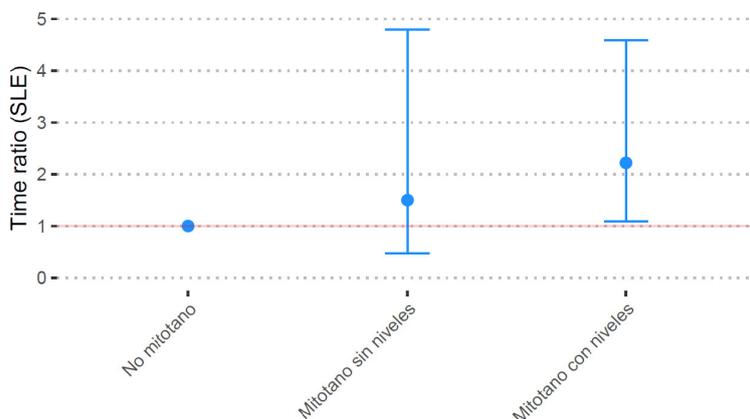
- Tumores no funcionantes: HR = 2.97 (IC 95%, 1.33 - 6.63)
- Tumores funcionantes: HR = 1.36 (IC 95%, 0.49 - 3.78)

Figura 30. Efecto terapéutico de mitotano según la funcionalidad



En un análisis de sensibilidad, utilizando la variable categórica que clasifica a los pacientes según el uso de mitotano y la disponibilidad de datos sobre sus niveles plasmáticos, se observó que los pacientes que recibieron mitotano con niveles conocidos presentaron un time ratio de 2.22 (IC 95%, 1.09-4.50) en comparación con aquellos que no recibieron mitotano. En contraste, los pacientes que recibieron mitotano sin niveles plasmáticos especificados mostraron un time ratio de 1.50 (IC 95%, 0.36-4.79) en comparación con los que no recibieron el fármaco (Figura 31).

Figura 31. Efecto terapéutico de mitotano según medición de niveles plasmáticos



El análisis de la mitotinemia durante el tratamiento adyuvante sólo pudo llevarse a cabo en 130 casos con niveles disponibles. La evolución de la mitotinemia en el tiempo se muestra en la Figura 32. A continuación, se ajustó un modelo de efectos mixtos lineales que se muestra en las Tablas 27 y 28. Este modelo capta que inicialmente hay una subida en los niveles de mitotinemia, y un posterior descenso que podría estar asociado con la suspensión del fármaco o la desescalada de la dosis debido a toxicidad. Tampoco hay evidencia de que la edad o el sexo hayan influido de forma substancial en la mitotinemia, y de haberlo hecho, es probable que el impacto sea leve.

Figura 32. Evolución de la mitotinemia (mg/l) y modelado

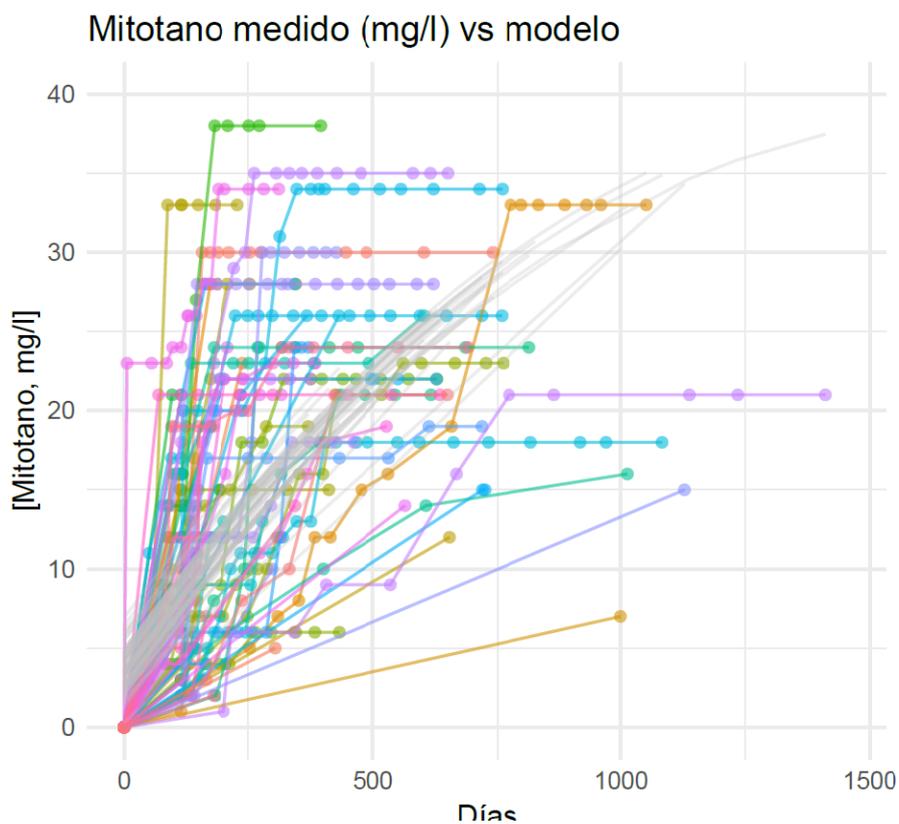


Tabla 27. Modelo de efectos mixtos lineales (Resumen de coeficientes)

Variable	Coeficiente	Error estándar	Valor t	Valor p
Intercept	-463.6307	238.37492	-1.944964	0.0524
Spline natural del tiempo de tratamiento, componente 1	63.1075	3.36034	18.780093	<0.001
Spline natural del tiempo de tratamiento, componente 2	-37.7957	5.97363	-6.32709	<0.001
Edad	0.0578	0.04049	1.426556	0.1562
Sexo, mujer	-0.0508	1.25741	-0.040416	0.9678
Año	0.2301	0.11824	1.946324	0.0538

Para intentar conectar la variación longitudinal del biomarcador con el riesgo de recaída de los pacientes, se implementó un modelo efectos mixtos conjunto (joint model) (Tabla 28). Este modelo permite analizar simultáneamente el proceso longitudinal de la exposición a mitotano (con niveles cambiantes en el tiempo) y el proceso de riesgo de recaída/muerte. El análisis del proceso longitudinal (variación de niveles de mitotano) mostró que, a partir de un segundo periodo crítico, la exposición a mitotano de los pacientes comenzó a aumentar de forma estadísticamente significativa. Además, el modelo sugiere que cada unidad de aumento en la mitotinemia podría estar asociada con una reducción del riesgo de recaída en aproximadamente un 5%. Sin embargo, este resultado no fue estadísticamente significativo, por lo que no se puede afirmar con certeza el efecto. A modo de ejemplo, la Figura 33 muestra la estimación del modelo conjunto de efectos mixtos para supervivencia libre de evento en un paciente concreto a quien se habían realizado múltiples determinaciones.

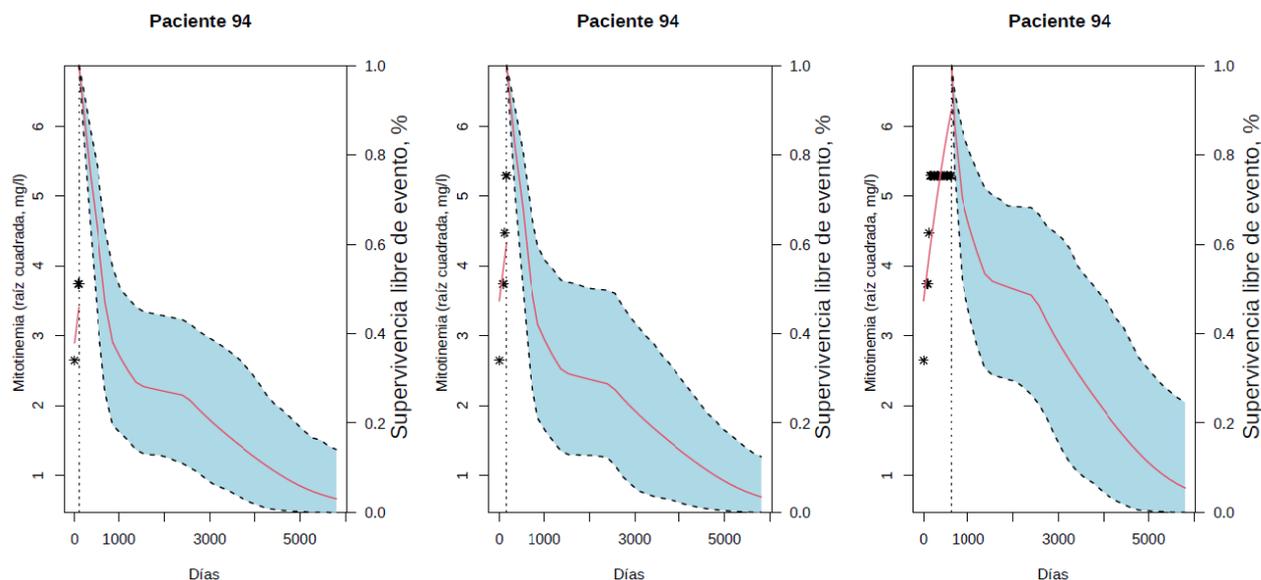
Tabla 28. Modelo Conjunto (Joint model)

Proceso longitudinal Término	Valor	Error Est.	z-valor	p-valor
(Intercepto)	-62.0954	32.2556	-1.9251	0.0542
Spline natural de tiempo de tratamiento, componente 1	8.0341	0.4150	1.93604	<0.001
Spline natural del tiempo de tratamiento, componente 2	-4.6374	0.7382	-6.2820	<0.001
Edad	0.0099	0.0053	1.8513	0.0641
Mujer	-0.1446	0.1667	-0.8676	0.3856
Año de tratamiento	0.0317	0.0160	1.9796	0.0477
Proceso de eventos: Término	Valor	Error Est.	z-valor	p-valor
Mujer	0.2039	0.2897	0.7040	0.4815
Tamaño tumor primario	0.0205	0.0123	1.6628	0.0964
N	0.2876	0.3340	0.8611	0.3892
Edad	0.0357	0.0095	3.7450	0.0002
Año de tratamiento	0.0176	0.0306	0.5753	0.5651
Spline natural de Ki-67%, componente 1	3.3000	1.0565	3.1234	0.0018
Spline natural de Ki-67%, componente 2	0.6557	0.5541	1.1835	0.2366
Coeficiente de asociación entre procesos	-0.1267	0.1225	-1.0343	0.3010

Abreviaturas: N: número de individuos.

Pie de tabla: El coeficiente de asociación entre proceso captura la relación entre el marcador longitudinal (mitotinia dinámica) y el riesgo de evento (recaída o muerte) en el proceso de supervivencia.

Figura 33. Predicción de supervivencia libre de evento según mitotinia



En el análisis de sensibilidad realizado, se utilizó un modelo de Cox que consideró la mitotinia (medida en mg/l con transformación raíz cuadrada) como una variable dependiente del tiempo. Además, se empleó un ajuste por *clustering* utilizando el identificador de cada paciente, para corregir por la falta de independencia entre las observaciones. Los resultados obtenidos en este análisis de sensibilidad fueron equiparables a los resultados obtenidos con el modelo principal (Tabla 29).

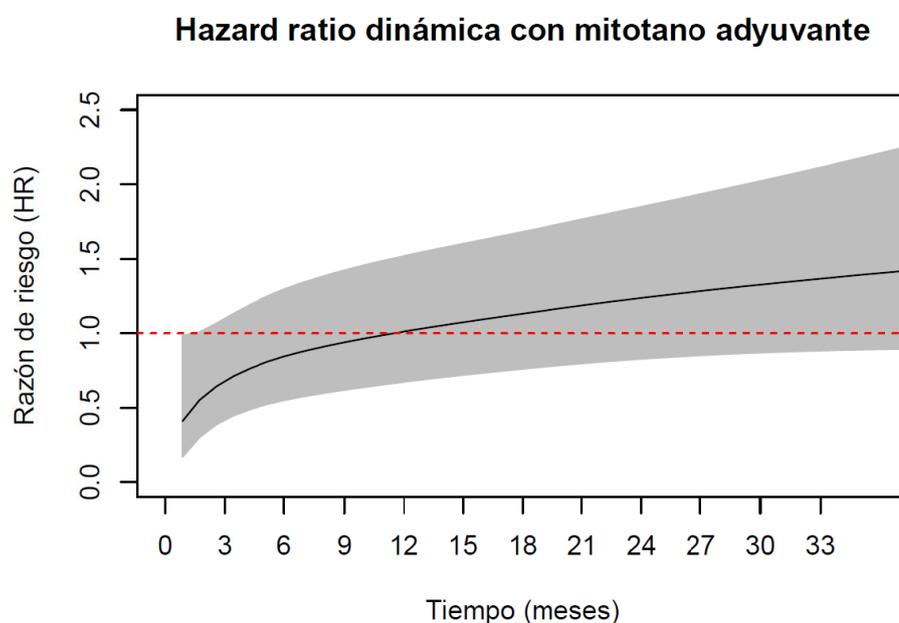
Tabla 29. Resumen del modelo de Cox para variable dependiente del tiempo y clustering por identificador.

Variable	Coficiente	exp(coef)	Error Estándar	Error Est. Robusto	z	p-valor
Mujer	0.150078	1.161925	0.287497	0.286897	0.523	0.60090
Tamaño del tumor primario (cm)	0.026056	1.026398	0.013163	0.009309	2.799	0.00513
Afectación ganglionar (N+)	0.240456	1.271830	0.335353	0.329177	0.730	0.46510
Edad	0.035964	1.036618	0.009395	0.008209	4.381	<0.0001
Spline natural de Ki-67% (Componente 1)	3.419822	30.563981	1.082794	1.205323	2.837	0.00455
Spline natural de Ki-67% (Componente 2)	0.673230	1.960561	0.552936	0.644514	1.045	0.29623
Año de tratamiento	-0.013536	0.986556	0.026906	0.024818	-0.545	0.58548
Raíz cuadrada de la mitotinia, mg/l	-0.105486	0.899887	0.104373	0.106253	-0.993	0.32082

Lo siguiente fue ajustar un modelo dinámico de Royston-Parmar (Figura 34), un enfoque flexible de modelado de supervivencia que permite estimar la HR en función del tiempo, utilizando funciones splines restringidas. Este método es útil para captar la variación de la HR a lo largo del tiempo, permitiendo identificar si el efecto de un tratamiento es constante o transitorio. El objetivo del ajuste fue describir las HR dinámicas para indagar si el beneficio del tratamiento con mitotano era sostenido en el tiempo o si disminuía. Por ejemplo, algunas de las HR dinámicas estimadas fueron 0.68 (IC 95%, 0.42-1.10) a los 3 meses, 1.01 (IC 95%, 0.67-1.52) a los 12 meses y 1.24 (IC 95%, 0.83-1.85) a los 24 meses.

Como puede observarse, el efecto beneficioso del tratamiento parece ser transitorio, ya que la HR aumenta con el tiempo, devaluándose el impacto pronóstico de manera progresiva. Esto sugiere que, aunque puede haber un beneficio inicial, éste no se mantiene a largo plazo, lo que subraya la necesidad de un seguimiento continuo y de considerar estrategias terapéuticas adicionales.

Figura 34. Evolución de la HR dependiente del tiempo con mitotano adyuvante (modelo de Royston-Parmar)



2.6. Toxicidad asociada con la administración de mitotano adyuvante

El 88% de los pacientes que recibieron mitotano en adyuvancia (117/133) tuvieron al menos una toxicidad de cualquier grado. No obstante, las toxicidades grado 3-4 ocurrieron en 37/133 (28%) (Figura 35).

El desglose de las toxicidades se muestra en la Figura 36 y Tabla 30. Las toxicidades más frecuentes, como la astenia, el vómito y la diarrea, mostraron una presencia notable tanto en las categorías de cualquier grado como en las de grado 3-4, subrayando su relevancia clínica. Sin embargo, algunas toxicidades graves, como la deficiencia de vitamina B12 y la deficiencia de ácido fólico, fueron infrecuentes o inexistentes en grado 3-4. Los valores faltantes fueron relativamente uniformes entre las diferentes toxicidades.

Figura 35. Pacientes con toxicidad con mitotano (porcentajes)

Proporción de cualquier toxicidad

Proporción de toxicidad grado 3-4

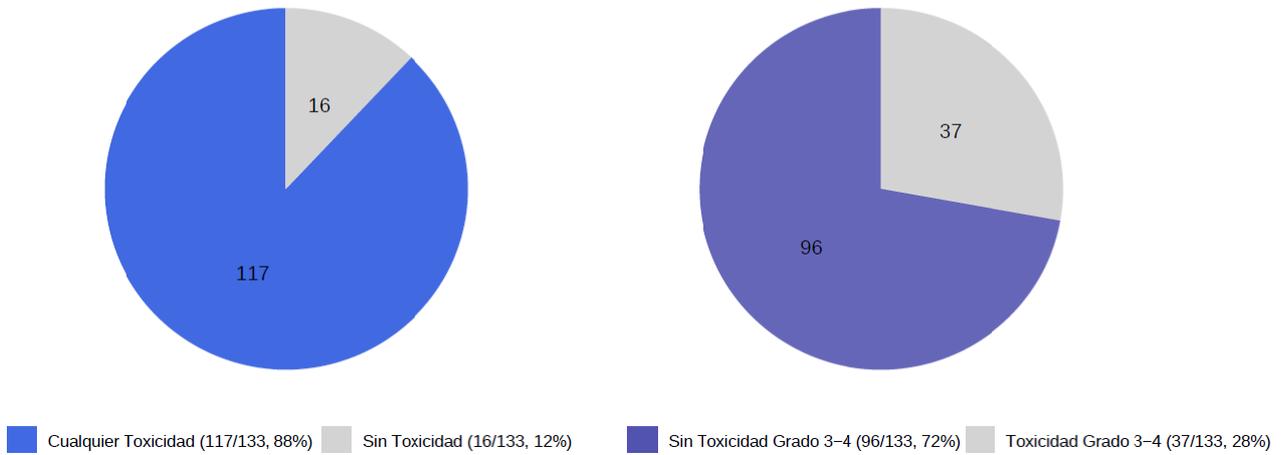


Figura 36. Toxicidades más frecuentes con mitotano en adyuvancia (porcentajes)

Comparación de toxicidades: cualquier grado vs. grado 3-4

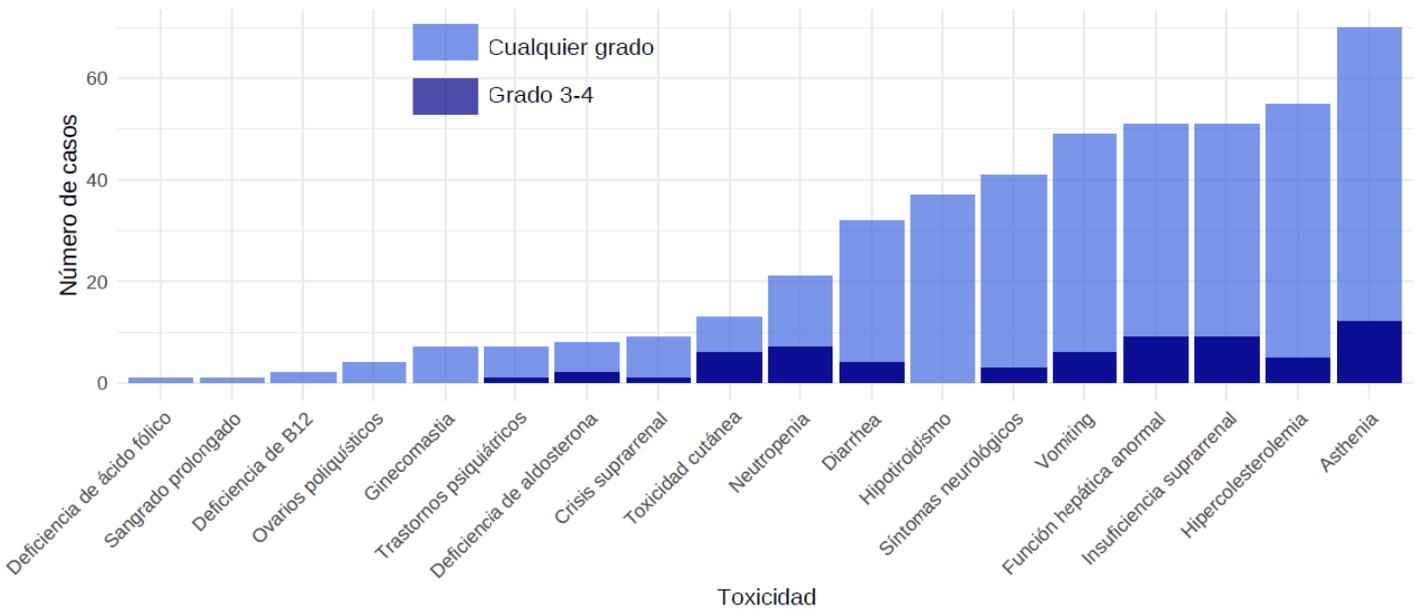


Tabla 30. Resumen de toxicidades de mitotano en adyuvancia

Toxicidad	Toxicidad cualquier grado, n (%)	Toxicidad grado 3-4, n (%)	Valores faltantes, n
Astenia	70 (63.64)	12 (10.91)	23
Hipercolesterolemia	55 (56.70)	5 (5.15)	36
Función hepática anormal	51 (50.00)	9 (8.82)	31
Insuficiencia suprarrenal	51 (50.00)	9 (8.82)	31
Emesis	49 (46.23)	6 (5.66)	27
Síntomas neurológicos	41 (41.41)	3 (3.03)	34
Hipotiroidismo	37 (37.37)	0 (0.00)	34
Diarrea	32 (31.68)	4 (3.96)	32
Neutropenia	21 (21.21)	7 (7.07)	34
Toxicidad cutánea	13 (13.98)	6 (6.45)	40
Trastornos psiquiátricos	7 (7.87)	1 (1.12)	44
Sangrado prolongado	1 (1.27)	0 (0.00)	54
Deficiencia de aldosterona	8 (10.26)	2 (2.56)	55
Crisis suprarrenal	9 (9.47)	1 (1.05)	38
Ginecomastia	7 (7.45)	0 (0.00)	39
Ovarios poliquísticos	4 (5.48)	0 (0.00)	60
Deficiencia de B12	2 (3.92)	0 (0.00)	82
Deficiencia de ácido fólico	1 (1.89)	0 (0.00)	80

En esta serie de casos, no se evidenció una asociación significativa entre la mitotinemia máxima y una mayor incidencia de toxicidad grado 3-4. De los 100 pacientes en los que se monitorizó la mitotinemia durante el tratamiento adyuvante, el 31% presentó al menos una medición con niveles superiores a 20 mg/L. En este subgrupo, la tasa de toxicidad grado 3-4 fue del 22%, en comparación con el 31% observado en aquellos con niveles de mitotano inferiores a 20 mg/L ($\chi^2 = 0.8233$, g.l. = 1, $p = 0.3642$).

La distribución de los niveles máximos de mitotano en los pacientes analizados muestra que el 25% de los casos presentaron niveles máximos $\leq 10 \mu\text{g/mL}$, lo que indica que una cuarta parte de los pacientes no alcanzaron el rango terapéutico deseado. Por otro lado, el 34% de los pacientes tuvieron niveles máximos dentro del rango terapéutico ($10\text{-}20 \mu\text{g/mL}$). Sin embargo, es importante destacar que el 41% excedieron este rango en algún momento, alcanzando niveles superiores a $20 \mu\text{g/mL}$ (Figura 37). El análisis muestra que los pacientes pasaron, en promedio, el 72.5% del

tiempo por debajo del rango terapéutico (<14 µg/mL), el 8.8% dentro del rango óptimo (14-20 µg/mL), y el 18.7% por encima (>20 µg/mL) (Figura 38).

Asimismo, el análisis de la distribución de los valores máximos de mitotinemia no reveló diferencias estadísticamente significativas en relación con el desarrollo de toxicidad grado 3-4. La mediana de los niveles máximos fue de 16 mg/L en sujetos que experimentaron toxicidad grado 3-4, frente a 1.9 mg/L en aquellos que no la presentaron (p = 0.2674, prueba de Wilcoxon).

Figura 37. Mitotinemia máxima por paciente

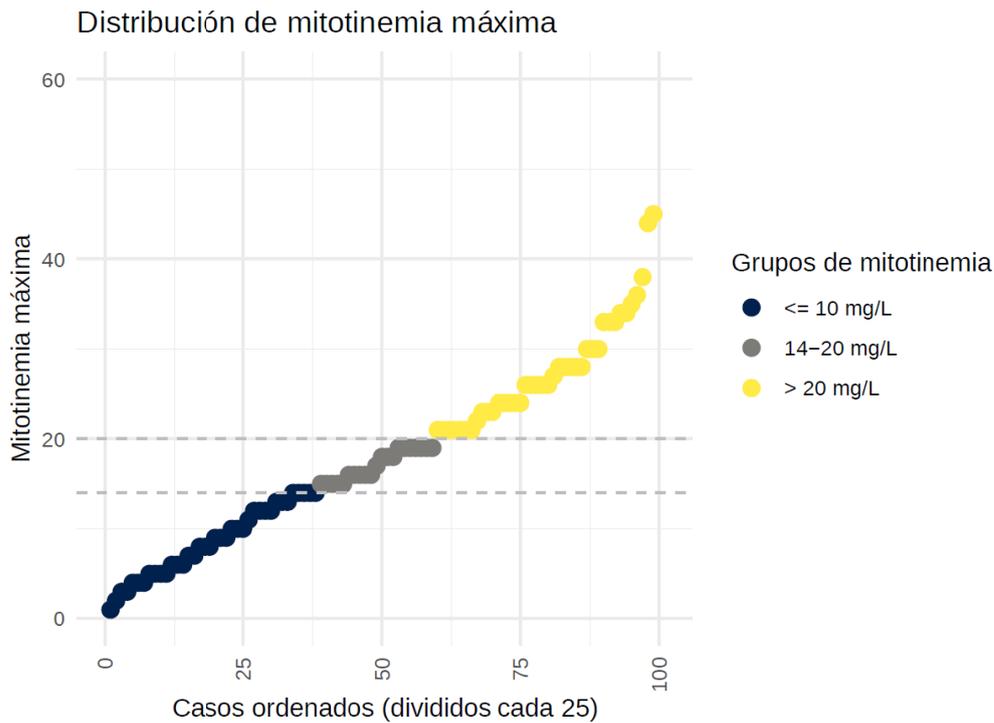
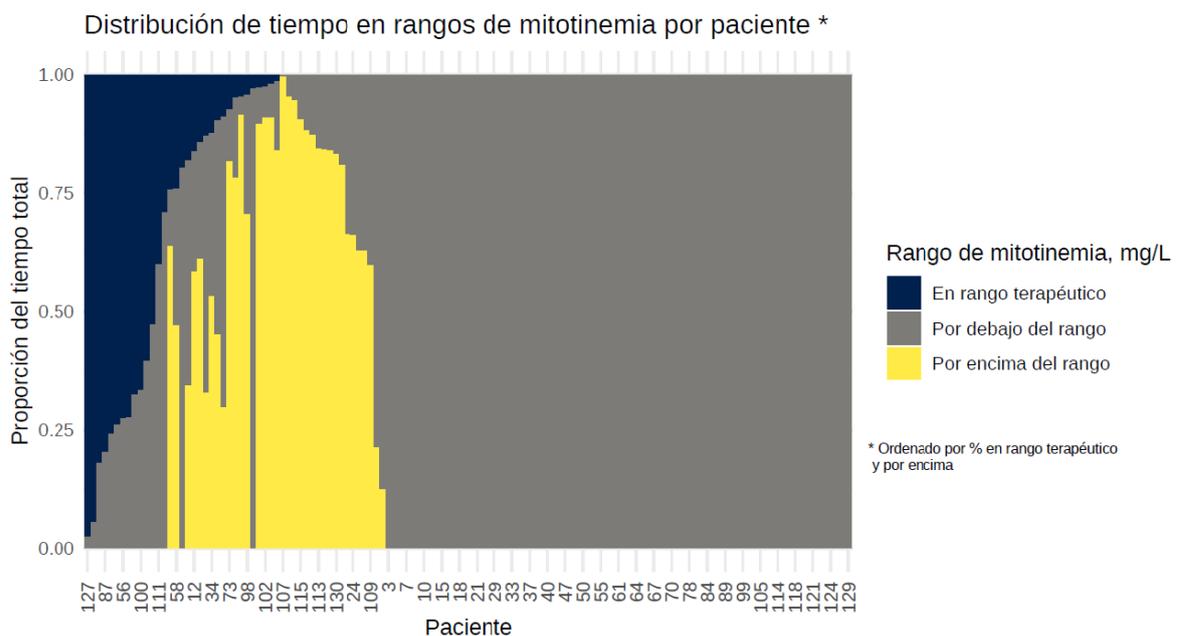


Figura 38. Tiempo en rango terapéutico



3. ABORDAJE DEL ACC METASTÁSICO

El registro ÍCARO comprende dos cohortes de pacientes con ACC metastásico: una constituida por 103 pacientes que presentaban enfermedad avanzada desde el diagnóstico y otra formada por 121 pacientes inicialmente diagnosticados con cánceres localizados que posteriormente experimentaron una recaída. Por tanto, el tamaño muestral es de 224 pacientes con enfermedad avanzada.

3.1. Características basales de los pacientes con ACC metastásico

La Tabla 31 muestra las características basales de los pacientes con ACC metastásico. La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 50 años (rango 15-88), con una mayoría de mujeres afectadas (65.1%).

El estado funcional, evaluado mediante la escala ECOGPS, mostró que la mayoría de los pacientes presentaba un ECOG PS 0 o 1 (34.6% y 53.8%, respectivamente), con un porcentaje menor presentando un ECOG PS más deteriorado (7.6% con ECOG PS 2, 3.3% con ECOG 3 y solo un paciente con ECOG PS 4).

En cuanto a la distribución temporal de los tratamientos, se observa una tendencia creciente en el número de casos tratados en los últimos años, con un 46.4% de los pacientes tratados entre 2017 y 2024.

En términos clínicos, el 46.4% de los pacientes presentaba un ACC funcionante, siendo el síndrome de Cushing lo más común (30.3%), seguido de hirsutismo (23.6%), virilización (11.1%) y exceso de mineralocorticoides (10.7%).

En cuanto a los sitios de metástasis, el 42.8% de los pacientes tenía metástasis hepáticas, seguido de metástasis pulmonares (41.5%), adenopatías (25.8%), metástasis óseas (10.7%), metástasis en riñón o invasión de vena cava (6.7%) y extensión peritoneal (2.2%).

La mediana del índice de proliferación Ki-67 fue del 20% (rango intercuartílico, 30), lo que refleja un comportamiento agresivo del tumor en la mayoría de los casos.

Tabla 31. Características basales de pacientes y tumores con metástasis

Características	N (%) 224 (100%)
Sexo, mujer	146 (65.1)
Edad, años, mediana (rango)	50 (15-88)
Estado general ECOG	
0	72 (34.6)
1	112 (53.8)
2	16 (7.6)
3	7 (3.3)
4	1 (0.4)
No disponible	16
Año de tratamiento	
1987-1994	3 (1.34)
1995-2002	14 (6.25)
2003-2009	30 (13.3)
2010-2017	73 (32.5)
2018-2024	104 (46.4)
Clínica funcionante	104 (46.4)
Síndrome de Cushing	68 (30.3)
Hirsutismo	53 (23.6)
Virilización	25 (11.1)
Exceso de mineralcorticoides	24 (10.7)
Sitio de las metástasis	
Hepática	96 (42.8)
Pulmonar	93 (41.5)
Adenopatías	58 (25.8)
Óseas	24 (10.7)
Vena cava/renal	15 (6.7)
Peritoneal	5 (2.2)
Ki-67%, mediana (rango intercuartílico)	20 (30)

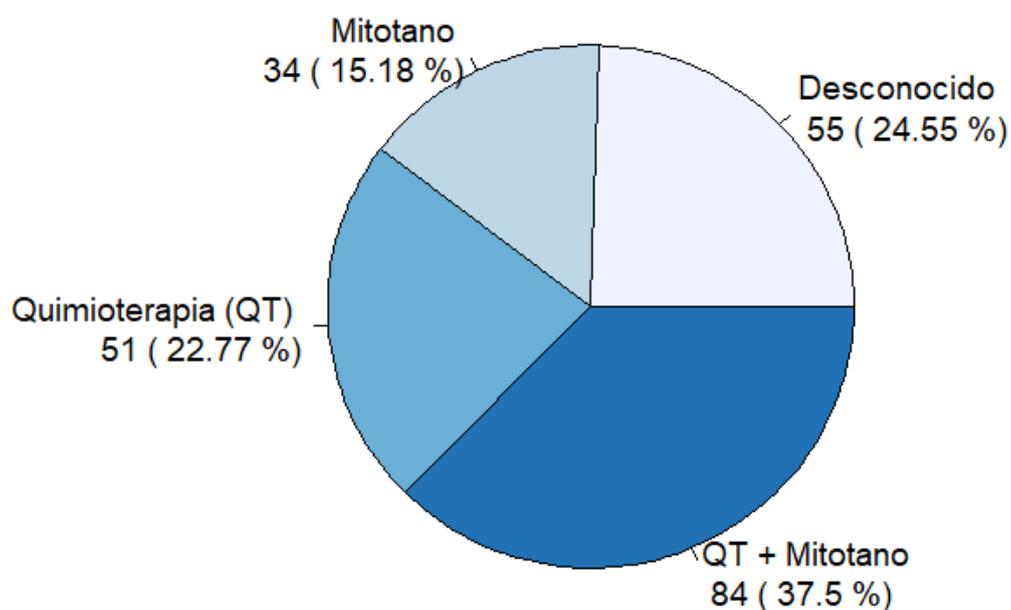
3.2. Cirugía en ACC metastásico

El cáncer primario se resecó a 46 pacientes (45%). En tumores metastásicos, la cirugía del primario ocurrió tras mediana de 36 días (rango intercuartílico, 50) desde el diagnóstico.

3.3. Tratamiento sistémico en primera línea de ACC metastásico

En los 224 pacientes con ACC metastásico, el tratamiento más frecuentemente administrado fue quimioterapia y mitotano concurrente en 84 (37.5%), quimioterapia sin mitotano en 51 (22.7%), mitotano sin quimioterapia en 34 (15.8%), y desconocido en 55 (24.5%) (Figura 39).

Figura 39. Distribución de tratamientos en enfermedad avanzada



En los 135 pacientes que recibieron quimioterapia con o sin mitotano (60.27%), los esquemas utilizados para tratar la enfermedad avanzada se detallan en la Tabla 32. El régimen más comúnmente administrado fue cisplatino, etopósido y doxorubicina, utilizado en el 44.44% de los pacientes. Otro esquema frecuente fue cisplatino y etopósido (16.30%). Los esquemas combinados con carboplatino representaron una menor proporción de casos, con carboplatino y etopósido administrado al 2.96% y carboplatino, etopósido y doxorubicina en el 2.22% de los pacientes.

Otros esquemas menos frecuentes incluyeron combinaciones complejas que involucraron a los citotóxicos anteriores (platino, etopósido y/o epirrubicina) combinados con otros fármacos como fluoropirimidinas, estreptozotocina, ciclofosfamida, gemicitabina y/o taxanos. Cada uno de estos regímenes fue utilizado en menos del 1% de los casos.

Este patrón de tratamiento refleja una preferencia por combinaciones de platinos con antraciclinas y etopósido, esquema cuyo empleo está basado en el ensayo fase III FIRM-ACT, siendo los regímenes con cisplatino los más utilizados. Como alternativa, cisplatino y etopósido.

Tabla 32. Esquema de quimioterapia administrados en enfermedad avanzada

Esquema de quimioterapia	N (%)
Total	135 (100%)
Cisplatino-Etopósido-Doxorrubicina	60 (44.44)
Cisplatino-Etopósido	22 (16.30)
Carboplatino-Etopósido	4 (2.96)
Etopósido-Doxorrubicina	4 (2.96)
Carboplatino-Etopósido-Doxorrubicina	3 (2.22)
Cisplatino-Etopósido-Estreptozotocina	3 (2.22)
Cisplatino-Otro	3 (2.22)
Capecitabina-Gemcitabina	2 (1.48)
Cisplatino	2 (1.48)
Cisplatino-Doxorrubicina	2 (1.48)
Etopósido-Otro	2 (1.48)
Carboplatino	1 (0.74)
Carboplatino-Paclitaxel	1 (0.74)
Ciclofosfamida-Doxorrubicina	1 (0.74)
Cisplatino-Capecitabina-Ciclofosfamida-Etopósido-Otro	1 (0.74)
Cisplatino-Capecitabina-Etopósido-Doxorrubicina-Gemcitabina	1 (0.74)
Cisplatino-Capecitabina-Etopósido-Estreptozotocina-Gemcitabina	1 (0.74)
Cisplatino-Ciclofosfamida-Doxorrubicina	1 (0.74)
Cisplatino-Ciclofosfamida-Etopósido-Doxorrubicina	1 (0.74)
Cisplatino-5-Fluorouracilo-Etopósido-Doxorrubicina-Estreptozotocina	1 (0.74)
Cisplatino-Paclitaxel-Etopósido	1 (0.74)
Docetaxel	1 (0.74)
Doxorrubicina-Otro	1 (0.74)
5-Fluorouracilo-Carboplatino-Paclitaxel-Doxorrubicina	1 (0.74)
5-Fluorouracilo-Estreptozotocina	1 (0.74)
Estreptozotocina	1 (0.74)
Otros esquemas	13 (9.63)

3.4. Supervivenciaglobal de pacientes con ACC metastásico

Los resultados de tiempo al evento medidos en SLP y SGsegún la estrategia terapéuticase muestran en las Tablas 33 y 34, y en las curvas de Kaplan-Meier de las Figuras 40 y 41.

Tabla 33. Resultados de SLP según la estrategia terapéutica

Tratamiento	n	Eventos	Mediana (meses)	IC 95%, límite inferior	IC 95%, límite superior
Quimioterapia (QT)	33	31	4.04	2.70	10.9
QT + Mitotano	102	88	6.35	4.83	9.6

Pie de tabla: 89 observaciones fueron eliminadas debido a datos faltantes. Test log-rank: $\chi=4.7$, 1 g.l., $p=0.03$. La SLP se calculó desde el inicio de las terapias. No se dispone de datos de SLP para los sujetos que recibieron mitotano en monoterapia.

Tabla 34. Resultados de SG según estrategia terapéutica

Tratamiento	n	Eventos	Mediana (meses)	IC 95%, límite inferior	IC 95%, límite superior
Desconocido	33	26	15.1	2.86	43.0
Mitotano	33	21	18.9	11.84	NA
Quimioterapia (QT)	51	44	20.3	14.04	29.6
QT + Mitotano	84	59	18.5	15.35	24.2

Pie de tabla: 23 observaciones fueron eliminadas debido a datos faltantes.

Test log-rank: $\chi = 3.2$, 3 g.l., $p = 0.4$.

La SG se calculó desde el diagnóstico de la enfermedad avanzada.

Figura 40. Curvas de Kaplan-Meier para SLP en enfermedad avanzada

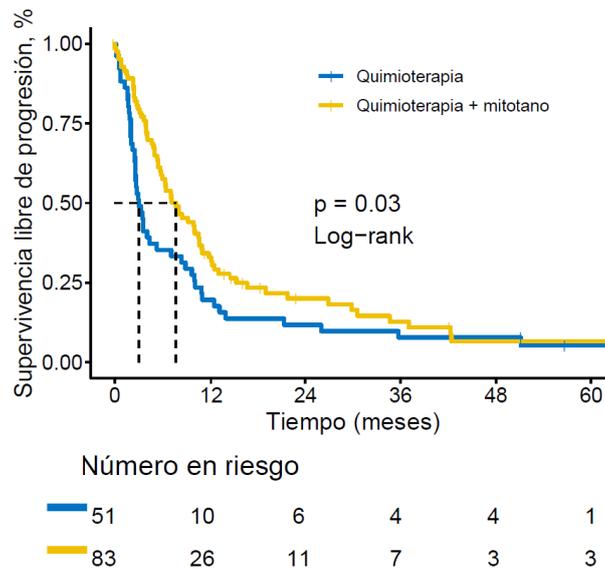
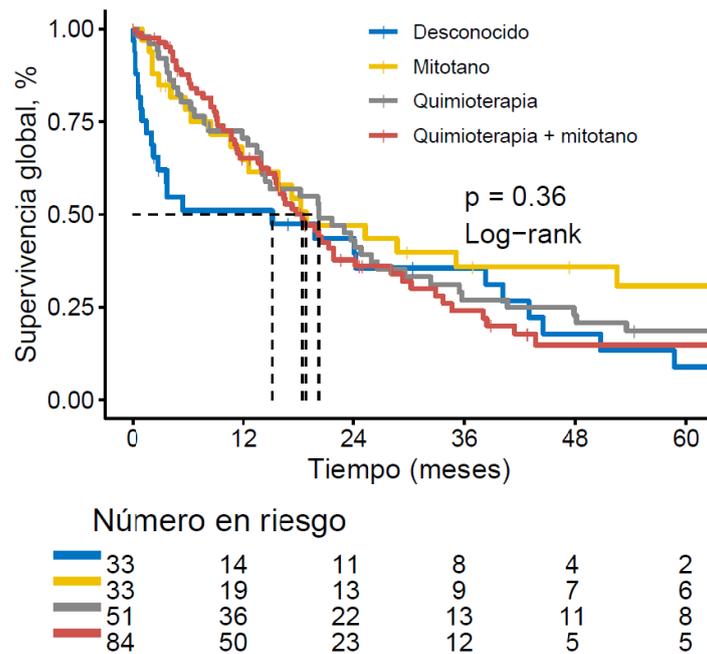


Figura 41. Curvas de Kaplan-Meier para SG en enfermedad avanzada



3.5. Factores pronósticos en pacientes con ACC metastásico

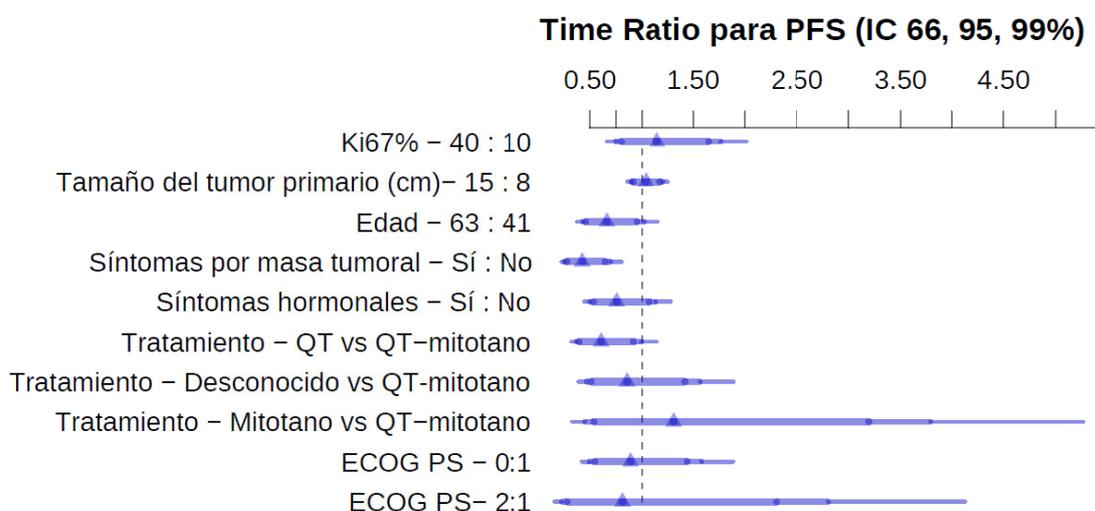
En el modelo multivariable para SLP, los pacientes en el grupo de quimioterapia sin mitotano tuvieron tiempos hasta el evento (progresión o muerte) más cortos en promedio (un 39% más cortos) en comparación con aquellos que recibieron quimioterapia y mitotano (test de Wald, $p = 0.0450$) (Tabla 35 y Figura 42). No recibir mitotano combinado con quimioterapia acortó el tiempo a la progresión (time ratio 0.61, IC 95%, 0.37-0.99) frente a esquemas de poli-quimioterapia con mitotano.

Tabla 35. Ratios de tiempo para SLP (modelo AFT multivariable).

Variable	Ratio de tiempo de supervivencia	IC 95% Límite inferior	IC 95% Límite superior
Índice Ki67, 40 vs 10	1.15	0.75	1.76
Tamaño tumor primario (cm), 15 vs 8	1.04	0.90	1.20
Edad (años), 63 vs 41	0.66	0.43	1.02
Síntomas de masa tumoral, sí vs no	0.43	0.26	0.69
Síntomas hormonales, sí vs no	0.76	0.50	1.14
Quimioterapia, sin vs con mitotano	0.61	0.37	0.99
Tratamiento, desconocido vs QT-M	0.86	0.47	1.57
Mitotano, sin vs con quimioterapia	1.31	0.45	3.81
Estado general ECOG, 0 vs 1	0.89	0.50	1.58
Estado general ECOG, 2 vs 1	0.81	0.23	2.82

Pie de tabla: Los ratios de tiempo de supervivencia y sus IC95% fueron calculados utilizando un modelo AFT multivariable con distribución de Weibull. Se usó procedimiento de imputación múltiple. La variable de respuesta es la SLP (progresión o muerte). Los valores presentados reflejan cómo diferentes variables afectan el tiempo de supervivencia en los pacientes estudiados. El *time ratio* se refiere al tiempo de la variable1/variable2, por ejemplo, un *time ratio* de 0.61 para la comparación entre quimioterapia (QT) y quimioterapia más mitotano (QT-M) indica que, en promedio, el tiempo de supervivencia en el grupo de pacientes que recibieron solo quimioterapia es el 61% del tiempo de supervivencia en el grupo que recibió QT-M. Por tanto, los pacientes en el grupo de QT sin M tienen tiempos de supervivencia más cortos en promedio (un 39% más cortos) en comparación con aquellos que recibieron QT-M. En el caso de variables continuas como Ki67%, los contrastes son Q3 vs Q1.

Figura 42. Modelo AFT multivariable



En el modelo AFT multivariable para SG, no hay evidencia de que la administración de quimioterapia sin mitotano sea peor que con mitotano (*time ratio* 1.04, IC 95%, 0.63-1.71) (Tabla 36).

Tabla 36. Ratios de tiempo para SG

Variable	Ratio de tiempo de supervivencia	IC 95%, límite inferior	IC 95%, límite superior
Índice Ki-67%, 40 vs 10	0.65	0.47	0.91
Tamaño tumor primario (cm), 15 vs 8	0.98	0.85	1.12
Edad (años), 63 vs 41	0.52	0.37	0.73
Síntomas de masa tumoral, sí vs no	0.63	0.40	0.99
Síntomas hormonales, sí vs no	0.82	0.53	1.28
Quimioterapia, sin vs con mitotano	1.04	0.63	1.71
Tratamiento, desconocido vs QT-M	1.21	0.72	2.05
Mitotano, sin vs con quimioterapia	2.13	1.13	4.03
Estado general ECOG, 0 vs 1	1.16	0.74	1.81
Estado general ECOG, 2 vs 1	0.46	0.23	0.92

Pie de tabla: Los ratios de tiempo de supervivencia y sus IC 95% fueron calculados utilizando un modelo AFT de supervivencia. El objetivo aquí fue la SG (muerte por cualquier causa). Los valores presentados reflejan cómo diferentes variables afectan el tiempo de SG en los pacientes estudiados. En el caso de variables continuas como Ki-67%, los contrastes son Q3 vs Q1.

Discusión

El ACC es un tumor infrecuente caracterizado por su alta agresividad y pronóstico desfavorable en estadios avanzados. El abordaje terapéutico del ACC localizado resecable se fundamenta en la cirugía, seguida de terapia adyuvante con mitotano en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, el beneficio clínico del mitotano adyuvante continúa siendo objeto de debate en la comunidad oncológica, existiendo controversia sobre su beneficio real y su impacto en la calidad de vida de los pacientes debido a su perfil de toxicidad. Igualmente, tampoco está claro el beneficio incremental de quimioterapia con o sin mitotano en el caso de enfermedad avanzada, puesto que no existen comparaciones directas.

Esta tesis, basada en el análisis de datos del registro ICARO-GETTHI-SEEN, proporciona una visión del manejo del ACC en España, dilucidando los patrones de tratamiento y factores pronósticos, con especial énfasis en el papel del mitotano adyuvante y en enfermedad avanzada. Nuestros hallazgos revelan que aproximadamente el 50% de los pacientes con ACC resecable reciben mitotano en el contexto adyuvante, y la prescripción de este tratamiento se asocia significativamente a factores como un Ki-67% elevado, estadio avanzado, presentación en comité multidisciplinar y un año de diagnóstico más reciente. Todas estas asociaciones son esperables. En enfermedad avanzada, la quimioterapia con mitotano es más frecuente que la quimioterapia sin mitotano concurrente, con una ratio de aproximadamente 1.5:1.

Un resultado importante de esta tesis es que la omisión de la terapia adyuvante con mitotano se asocia con una recurrencia significativamente más rápida, reduciendo a la mitad el tiempo hasta la recaída, con un *time ratio* de 0.51 (IC 95%, 0.27 - 0.96). Esto se refleja en las estimaciones ajustadas de recurrencia, donde la supervivencia libre de recaída al primer año fue del 52.8% sin mitotano frente al 66.0% con mitotano, lo que representa una diferencia de 13.2 puntos porcentuales. A los tres años, las tasas fueron del 31.2% y 44.1%, respectivamente, con una diferencia de 12.9 puntos porcentuales.

El resultado es consistente con la literatura previa, donde se ha reportado un empeoramiento de la supervivencia libre de recurrencia con una HR entre 2.79 (IC 95%, 1.58-4.91) y 3.79 (IC 95%, 2.27-6.32) asociado a la omisión del mitotano en tratamiento adyuvante (A. Calabrese et al., 2019; Terzolo et al., 2007). Nuestro estudio ofrece un valor añadido significativo, dado que la serie italiana sólo se ajusta por variables como la edad, el sexo y el estadio de la enfermedad, sin tener en cuenta otras posibles fuentes de sesgo de confusión, por lo que el resultado del análisis multivariable no puede considerarse completo y preciso. Además, su investigación se basa en una muestra de 102 pacientes, de los cuales 73 experimentaron recaídas, un tamaño muestral exiguo que puede afectar a la generalización de hallazgos (Terzolo et al., 2007).

Además, este efecto hipotético no sería uniforme entre todos los pacientes. Nuestros datos confirman la recomendación ENSAT de tratar sólo a los pacientes considerados de alto riesgo (Ki-67% >10%, ganglios positivos o margen quirúrgico afecto) (Fassnacht et al., 2018). Particularmente, los pacientes con Ki-67% bajo (<10%) no obtuvieron aparentemente beneficio con mitotano. Este resultado es compatible con los datos de la serie italiana, que reportó que los tumores con valores altos de Ki-67% eran los que más se beneficiaban de mitotano adyuvante (A. Calabrese et al., 2019).

Asimismo, nuestros hallazgos coinciden con las conclusiones del ensayo ADIUVO-1, que sugirieron que el mitotano adyuvante podría no estar indicado en pacientes con carcinoma adrenocortical localizado y de bajo grado (R0, estadio I-III, y Ki-67% ≤10%), dado el buen pronóstico relativo de estos pacientes y la falta de una mejora significativa en la supervivencia libre de recurrencia, así como la toxicidad asociada al tratamiento. En promedio, la supervivencia libre de recurrencia a 5 años fue del 79%

(IC 95%, 67–94) en el grupo tratado con mitotano y del 75% (IC 95%, 63–90) en el grupo sin tratamiento (HR 0.74, IC 95%, 0.30–1.85) (Terzolo et al., 2023). Sin embargo, hay que tener en cuenta que el estudio fue interrumpido prematuramente debido a la baja tasa de reclutamiento, lo que impide descartar completamente una posible eficacia en algunos estratos relevantes.

En relación con los factores histopatológicos, nuestros datos indican que la presencia de invasión venosa se asocia a una mayor efectividad del mitotano. Específicamente, se observa un *time ratio* de 2.91 (IC 95%, 1.23 – 6.87) en pacientes con invasión venosa (es decir, se dobla el tiempo que este estrato tarda en recaer, con mitotano), en contraste con un *time ratio* de 0.86 (IC 95%, 0.32 – 2.27) en aquellos sin invasión venosa. Este hallazgo sugiere que la invasión venosa podría actuar como un marcador de agresividad tumoral, lo que justificaría un mayor beneficio del tratamiento adyuvante con mitotano en este subgrupo. Hasta donde sabemos, esta interacción no había sido previamente reportada en la literatura. El motivo detrás de esta relación podría estar relacionado con la capacidad de la invasión venosa para reflejar una mayor diseminación sistémica potencial del carcinoma, lo que haría más probable la aparición de micrometástasis no detectables.

Por otra parte, los pacientes que recibieron mitotano en combinación con radioterapia adyuvante presentaron un *time ratio* de 7.27 (IC 95%, 1.67 – 31.49), lo cual sugiere un posible efecto sinérgico entre ambas modalidades terapéuticas en determinados subgrupos. En comparación, aquellos que recibieron únicamente mitotano adyuvante tuvieron un *time ratio* más modesto de 1.40 (IC 95%, 0.70 – 2.80). Este hallazgo sugiere que la combinación de mitotano y radioterapia puede ofrecer beneficios adicionales, particularmente en pacientes con características de mayor riesgo o con enfermedades más agresivas. La interacción entre mitotano y radioterapia no ha sido claramente establecida en la literatura, en parte debido a que la mayoría de los estudios disponibles son pequeñas series observacionales, donde los pacientes que recibieron radioterapia frecuentemente también fueron tratados con mitotano adyuvante (Zhu et al., 2020). Sin embargo, es conocido que el mitotano actúa como radiosensibilizante, incrementando el efecto inhibitorio de la radioterapia e induciendo la parada en la fase G2 del ciclo celular cuando se combinan ambos tratamientos en líneas celulares adrenocorticales como H295R y SW13 (Cerquetti et al., 2008). Este efecto podría potenciar la capacidad de la radioterapia para controlar la enfermedad residual o micrometastásica. Además, investigaciones previas han demostrado que la combinación de radioterapia adyuvante con mitotano presenta una baja toxicidad aguda, similar a la observada con la radioterapia sola. El evento adverso más común en este contexto son las náuseas de grado 1-2 (Sabolch et al., 2014). Con este trasfondo, nuestros resultados sugieren una hipótesis sobre el posible sinergismo entre ambas modalidades terapéuticas. Esta hipótesis, por los motivos mencionados, merece ser evaluada de forma prospectiva para determinar con mayor precisión su efectividad y perfil de toxicidad.

Se observó una notable diferencia en la respuesta al mitotano según el sexo: en hombres, la *ratio* de tiempo a favor del tratamiento fue de 4.47 (IC 95%, 1.59 - 12.57), mientras que en mujeres fue de 1.00 (IC 95%, 0.46 - 2.15), lo que sugiere un mayor beneficio en varones. Hasta donde sabemos, en la actualidad, este tipo de diferencias relacionadas con el sexo han sido poco exploradas en ensayos clínicos (Anderson, 2008). Si se confirma, el mecanismo detrás de esta interacción probablemente sea de origen multifactorial, involucrando tanto diferencias farmacocinéticas como el impacto de los andrógenos en las glándulas suprarrenales. Investigaciones futuras deberán explorar estos factores para optimizar tratamientos personalizados en pacientes con

carcinoma suprarrenal. Una posible explicación podría encontrarse en las diferencias farmacocinéticas del mitotano entre hombres y mujeres. Estudios recientes han mostrado que las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos del mitotano, como o,p'-DDD y o,p'-DDE, son significativamente menores en mujeres que en hombres (0.37/0.82 µg/ml vs. 7.6/11.0 µg/ml, respectivamente) (Allegra et al., 2021a). Esta disparidad en los niveles de metabolitos podría dificultar que las mujeres alcancen y mantengan niveles terapéuticos del fármaco. Asimismo, en un análisis de regresión múltiple realizado previamente, se encontró que el sexo femenino se asociaba inversamente con la dosis de mitotano durante la fase de mantenimiento ($\beta = -0.23$, $p = 0.02$). Por otro lado, el índice de masa corporal presentó una correlación positiva ($\beta = 0.22$, $p = 0.02$), sugiriendo que, a mayor índice de masa corporal, se requiere una dosis más alta de mitotano (Puglisi et al., 2019a). Otros factores fisiológicos, como las variaciones hormonales, la composición corporal y el metabolismo, también podrían influir en la respuesta al mitotano. Las diferencias promedio en la masa corporal y la distribución de la grasa entre hombres y mujeres pueden afectar la absorción y distribución del fármaco (Allegra et al., 2021b). Además, se ha sugerido que los hombres requieren dosis más altas de mitotano para alcanzar la ventana terapéutica óptima (Cusato et al., 2017), lo que apoya la idea de que los factores hormonales y metabólicos juegan un papel en la respuesta diferencial al tratamiento.

Aunque la relación entre los andrógenos y la eficacia del mitotano no ha sido estudiada a fondo, es plausible que los andrógenos desempeñen un papel clave en esta diferencia. Dado que los andrógenos influyen en los procesos celulares de las glándulas suprarrenales, podrían modificar la expresión génica relacionada con la proliferación y apoptosis celular, lo que podría afectar los mecanismos de acción del mitotano en los hombres (Gannon et al., 2019). Esto podría explicar el mayor beneficio observado en los hombres, aunque esta hipótesis requiere confirmación a través de estudios traslacionales adicionales.

Este patrón es consistente con estudios previos que han identificado la edad como un factor pronóstico significativo. En particular, Ayala-Ramírez et al. (2013) reportaron un aumento en el riesgo con la edad al diagnóstico, con una hazard ratio de 1.013 (IC 95%, 1.003–1.024, $p = 0.0089$), lo que sugiere que el beneficio del mitotano podría ser menor en pacientes de mayor edad (Ayala-Ramírez et al., 2013b). La baja respuesta a mitotano podría contribuir al peor pronóstico en pacientes mayores reportado en la mayoría de series de la literatura (Abiven et al., 2006; Asare et al., 2014; Ayala-Ramírez et al., 2013a; Nowak et al., 2018).

Dado que parte del mecanismo de acción del mitotano se fundamenta en la inhibición de la esteroidogénesis, y considerando que los pacientes con exceso de corticoides presentan un peor pronóstico (Ayabe et al., 2020; Vanbrabant et al., 2018), una pregunta relevante fue si la funcionalidad de las glándulas suprarrenales podría modular el efecto del mitotano. No obstante, nuestra investigación no ha logrado encontrar evidencia que respalde esta interacción. Otros autores tampoco han sido capaces de confirmar esta hipótesis. Por ejemplo, una serie alemana con 127 pacientes con ACC tratado con mitotano en monoterapia reportó que el estado no funcionante se asociaba con HR para progresión de 1.07 (IC 95%, 0.66–1.72) vs tumor funcionante (Megerle et al., 2018b).

Una cuestión crucial es determinar si el mitotano tiene un efecto curativo o si simplemente retrasa la recaída de la enfermedad. Para investigar esto, utilizamos el modelo dinámico de Royston-Parmar basado en splines, que permite modelar la supervivencia de manera flexible a través del tiempo. Aunque los resultados de este modelo no son concluyentes, indican una posible tendencia: el riesgo de recaída parece disminuir temporalmente durante los primeros meses de tratamiento con mitotano, pero este beneficio se atenúa entre los 9 y 12 meses. Este comportamiento

se correlaciona con los patrones de concentración de mitotinemia, lo que sugiere que el mitotano podría estar actuando sobre micrometástasis indetectables en las etapas iniciales del tratamiento. Esto limitaría las probabilidades de alcanzar una curación definitiva o un control prolongado de la enfermedad. El efecto transitorio del mitotano en el tratamiento adyuvante no ha sido documentado explícitamente, aunque es común observar curvas de supervivencia estratificadas por niveles de mitotinemia que se separan en las primeras etapas del tratamiento, pero que eventualmente vuelven a converger. Un ejemplo de esto se encuentra en el estudio de Ayala-Ramírez et al. (2013), donde observaron que las curvas de supervivencia de los pacientes que alcanzaron niveles de mitotano de 14 mg/l o más mostraban una separación temprana en comparación con aquellos que no lograban dichos niveles. Se considera que esta separación refleja el período durante el cual la mayoría de los pacientes estaban en tratamiento con mitotano, lo que sugiere un efecto beneficioso al alcanzar niveles terapéuticos de 14-20 mg/l, como se ha señalado repetidamente en la literatura. En ese estudio, la mediana de supervivencia global para los pacientes con niveles de mitotano de 14 mg/l o superiores fue de 4.1 años (IC 95%, 2.8 – 7.0 años), en comparación con 2.9 años (IC 95%, 2.2 - 3.8 años) para aquellos con niveles más bajos (Ayala-Ramírez et al., 2013b).

Una serie europea reportó hallazgos similares, mostrando que la SG de los pacientes que alcanzaron concentraciones terapéuticas de mitotano fue significativamente mejor en comparación con aquellos que los que nunca las alcanzaron (27.0 meses [IC 95%, 2-175] meses frente a 18.0 meses [IC 95%, 2-83]; $p < 0.05$) (Töke et al., 2022). Estos resultados coinciden con la evidencia que indica que alcanzar el rango terapéutico de mitotano se asocia con una mejor supervivencia global. Estudios adicionales, como el de Puglisi et al. (2019b), han señalado que las mujeres tienden a recibir dosis más bajas de mitotano, lo que puede influir en su capacidad para alcanzar niveles terapéuticos adecuados, y esto podría explicar, al menos en parte, la diferencia en la respuesta al tratamiento entre sexos.

En nuestro modelo, aunque se sugiere que niveles más altos de mitotano están relacionados con una mejor supervivencia, no encontramos evidencia estadísticamente significativa que confirme esta relación (coeficiente de asociación - 0.1267, $p = 0.3010$). No obstante, nuestros hallazgos son coherentes con el resto de la literatura, lo que refuerza la hipótesis de que alcanzar niveles adecuados de mitotano mejora los resultados en los pacientes con carcinoma suprarrenal. Estos datos subrayan la necesidad de más estudios prospectivos para validar y profundizar en la relación entre la mitotinemia y la supervivencia, así como para optimizar el manejo del tratamiento adyuvante. La causa de este efecto transitorio posiblemente se relaciona con la caída de los niveles una vez que se suspende el tratamiento. De hecho, el tiempo óptimo de tratamiento con mitotano sigue siendo un tema no resuelto. Aunque los regímenes de dosis bajas son generalmente bien tolerados, requieren un tiempo prolongado para alcanzar concentraciones terapéuticas, lo que expone a los pacientes a periodos limitados de efectividad (Basile et al., 2021; Puglisi et al., 2019b). Esto plantea la necesidad de explorar ajustes en las dosis o estrategias de monitoreo para maximizar los beneficios del tratamiento adyuvante.

El efecto transitorio observado en el contexto adyuvante es consistente con lo que se ha documentado en casos de enfermedad avanzada, donde el uso concurrente de mitotano con quimioterapia parece prolongar la supervivencia libre de progresión, una vez ajustada por factores de confusión. Sin embargo, este tratamiento combinado no parece tener un impacto significativo en la supervivencia global. Este hallazgo es particularmente interesante, ya que, aunque se había sospechado una sinergia entre mitotano y quimioterapia en la enfermedad avanzada, no había sido confirmada previamente (Russell, 2024b).

En nuestra serie se observó una gran variabilidad en los esquemas de quimioterapia de primera línea, en su mayoría variaciones de poliquimioterapia con platino. Este hallazgo es consistente con la literatura, donde también se reporta una falta de estandarización en el tratamiento de la enfermedad metastásica. Por ejemplo, Ayala-Ramírez et al. (2013) identificaron más de 20 regímenes diferentes de quimioterapia tradicional administrados como primera línea en 163 pacientes, reflejando la diversidad de enfoques en la práctica clínica (Ayala-Ramírez et al., 2013b)

En cuanto al año de tratamiento, se observó un mayor beneficio del mitotano en los pacientes tratados en épocas más recientes, con un time ratio de 2.55 (IC 95%, 1.08 - 6.01) en 2020, más modesto en décadas anteriores. Esto podría reflejar mejoras tanto en la selección de pacientes como en el manejo terapéutico del fármaco. Este hallazgo coincide con la implementación de comités multidisciplinares en la mayoría de los centros, así como la monitorización regular de niveles de mitotano, lo que probablemente refleja múltiples avances realizados en los últimos años en la optimización del tratamiento.

Este estudio tiene varias **limitaciones** importantes que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados. En primer lugar, se trata de un análisis retrospectivo que abarca más de 40 años, lo que introduce una considerable variabilidad temporal en los diagnósticos y tratamientos utilizados. En segundo lugar, aunque esta serie es una de las más grandes sobre ACC en España, el tamaño muestral sigue siendo limitado para ciertos subgrupos, lo que reduce la potencia estadística de algunos análisis. En tercer lugar, existen posibles sesgos de confusión no controlados a pesar del uso de análisis multivariados, ya que algunos factores pronósticos clave, como el índice de proliferación Ki-67% y la puntuación de Weiss, no estaban disponibles en todos los casos, lo que requirió la utilización de imputación múltiple. Esta falta de datos aumenta el riesgo de sesgo residual, que no se puede eliminar completamente. El modelo AFT asume que la mayoría de pacientes están en riesgo de evento si se prolonga el seguimiento lo suficiente, interpretándose los time ratios bajo este supuesto. Por último, la variabilidad en la precisión del diagnóstico, dada la larga ventana temporal del estudio, podría haber afectado la consistencia en la interpretación de los resultados.

A pesar de estas limitaciones, las estimaciones obtenidas son compatibles con la literatura actual, lo que refuerza la validez de los hallazgos. Sin embargo, sigue siendo necesario realizar estudios prospectivos que puedan abordar de manera más exhaustiva las limitaciones inherentes a los estudios retrospectivos.

Teniendo en cuenta estas limitaciones, se pueden extraer **conocimientos clave aplicables al manejo clínico del ACC**:

1. **Selección de pacientes para terapia adyuvante con mitotano:** El tratamiento adyuvante con mitotano es especialmente beneficioso para pacientes de alto riesgo, como aquellos con un índice de proliferación Ki67 elevado (>10%), estadios localmente avanzados de la enfermedad o márgenes quirúrgicos afectados tras la cirugía. En pacientes con Ki67 bajo ($\leq 10\%$) o aquellos considerados de bajo riesgo según los criterios de ENSAT, el beneficio de la terapia adyuvante es menos evidente. En estos casos, se podría evitar el tratamiento adyuvante con mitotano, reduciendo así la exposición innecesaria a la toxicidad.
2. **Duración del tratamiento con mitotano:** La duración óptima del tratamiento con mitotano aún no está claramente definida. Sin embargo, el efecto terapéutico del fármaco parece ser dependiente del tiempo de exposición (tiempo-variable). Para evitar una pérdida de eficacia, nuestro estudio sugiere

que tratamientos más prolongados podrían ser beneficiosos, bajo un control estrecho de la toxicidad. En particular, una duración del tratamiento más allá de los 24 meses podría resultar ventajoso en determinados pacientes.

3. **Monitorización de niveles plasmáticos:** Un porcentaje significativo de pacientes no alcanza niveles plasmáticos terapéuticos de mitotano durante la mayor parte de la adyuvante. Por ello es fundamental desarrollar estrategias que permitan alcanzar rápidamente los niveles plasmáticos terapéuticos (14-20 mg/L) y mantener a los pacientes dentro de este rango durante el mayor tiempo posible (p.e., monitorización estricta de niveles, ajustes rápidos de la dosificación, escalada rápida...), buscando el equilibrio óptimo entre eficacia y toxicidad.
4. **Consideraciones según subgrupos de pacientes:** Nuestros datos sugieren que los hombres y los pacientes más jóvenes obtienen un mayor beneficio del tratamiento adyuvante con mitotano. No obstante, se requiere una investigación más exhaustiva en mujeres y pacientes de mayor edad, para comprender mejor el impacto del tratamiento en estos subgrupos y adaptar las estrategias terapéuticas a sus características y necesidades específicas. Las interacciones con la invasión venosa y el sexo, de validarse, serían particularmente interesantes en práctica clínica.
5. **Combinación con radioterapia:** La combinación de mitotano con radioterapia adyuvante ha demostrado un efecto sinérgico, lo que sugiere su posible utilidad en pacientes seleccionados de alto riesgo. Este enfoque combinado podría mejorar los resultados clínicos en estos pacientes, aunque se necesitan más estudios para confirmar su efectividad a largo plazo.
6. **Manejo de la enfermedad metastásica:** En el contexto de enfermedad avanzada, la combinación de quimioterapia con mitotano ha mostrado una mejora en la supervivencia libre de progresión en comparación con la quimioterapia sola, aunque ello no impacta de forma significativa en la supervivencia global. Estos resultados sugieren la hipótesis de que mantener el tratamiento con mitotano el mayor tiempo posible podría ofrecer beneficios adicionales, hipótesis que deberá ser explorada y confirmada en investigaciones futuras.
7. **Seguimiento y manejo de la toxicidad:** La monitorización estrecha de la toxicidad es crucial, especialmente durante los primeros meses de tratamiento, ya que aproximadamente el 28% de los pacientes presentan toxicidad de grado 3-4, lo que requiere ajustes oportunos en la dosis. Un seguimiento estricto permite optimizar el manejo del tratamiento, minimizando los efectos adversos y mejorando la tolerabilidad del fármaco.
8. **Enfoque multidisciplinar:** Los pacientes evaluados en comités multidisciplinarios presentan mejores resultados clínicos, lo que subraya la importancia de un enfoque integral y colaborativo en el manejo del ACC. La integración de diversas especialidades médicas en la toma de decisiones diagnóstico-terapéuticas mejora la precisión y eficacia del tratamiento, beneficiando a los pacientes en términos de pronóstico y calidad de vida.

En resumen, los resultados de esta tesis proporcionan una base para optimizar el manejo del ACC, enfatizando la importancia de la selección adecuada de pacientes, la monitorización continua, el manejo de la toxicidad y la implementación de enfoques multidisciplinarios para maximizar los beneficios terapéuticos.

Conclusiones

1.1. Conclusión principal

- El mitotano retrasa el tiempo hasta la recaída en pacientes con carcinoma adrenocortical, aunque sus efectos se muestran transitorios, con el máximo beneficio observado en los primeros 24 meses de tratamiento. Ciertos subgrupos, como los pacientes más jóvenes, varones, y tumores con invasión venosa parecen obtener un mayor beneficio de esta terapia.

1.2. Conclusiones secundarias

- El carcinoma adrenocortical es una neoplasia predominantemente de mujeres (65%), de edad media (mediana de 50 años) y con un comportamiento clínico agresivo. Al diagnóstico, el 27% presentaba metástasis, cifra que aumentó al 60% durante el seguimiento.
- En pacientes con enfermedad reseca, el 52% recibió tratamiento adyuvante con mitotano, siendo su indicación más frecuente en casos con factores de alto riesgo, como un Ki-67% elevado, estadio avanzado y discusión en comités multidisciplinares.
- En el contexto de la enfermedad metastásica, el 37% de los pacientes recibió quimioterapia en combinación con mitotano, lo que se asoció con una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión, alcanzando una mediana de 6.35 meses, frente a 4.04 meses en aquellos tratados solo con quimioterapia ($p=0.03$).

Referencias

- Abiven, G., Coste, J., Groussin, L., Anract, P., Tissier, F., Legmann, P., Dousset, B., Bertagna, X., Bertherat, J., 2006. Clinical and Biological Features in the Prognosis of Adrenocortical Cancer: Poor Outcome of Cortisol-Secreting Tumors in a Series of 202 Consecutive Patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 2650–2655. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2730>
- Abraham, J., Bakke, S., Rutt, A., Meadows, B., Merino, M., Alexander, R., Schrupp, D., Bartlett, D., Choyke, P., Robey, R., Hung, E., Steinberg, S.M., Bates, S., Fojo, T., 2002. A phase II trial of combination chemotherapy and surgical resection for the treatment of metastatic adrenocortical carcinoma: Continuous infusion doxorubicin, vincristine, and etoposide with daily mitotane as a P-glycoprotein antagonist. *Cancer* 94, 2333–2343. <https://doi.org/10.1002/cncr.10487>
- Al Asadi, A., Hubbs, D.M., Sweigert, P.J., Baker, M.S., Kabaker, A.S., 2021. Analysis of adjuvant chemotherapy in patients undergoing curative-intent resection of localized adrenocortical carcinoma. *Am. J. Surg.* 222, 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.10.038>
- Allegra, S., Puglisi, S., Brescia, I., Chiara, F., Basile, V., Calabrese, A., Reimondo, G., De Francia, S., 2021a. Sex Differences on Mitotane Concentration and Treatment Outcome in Patients with Adrenocortical Carcinoma. *Life Basel Switz.* 11, 266. <https://doi.org/10.3390/life11030266>
- Allegra, S., Puglisi, S., Brescia, I., Chiara, F., Basile, V., Calabrese, A., Reimondo, G., De Francia, S., 2021b. Sex Differences on Mitotane Concentration and Treatment Outcome in Patients with Adrenocortical Carcinoma. *Life* 11, 266. <https://doi.org/10.3390/life11030266>
- Allolio, B., Fassnacht, M., 2006a. Adrenocortical Carcinoma: Clinical Update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 2027–2037. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2639>
- Allolio, B., Fassnacht, M., 2006b. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 2027–2037. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2639>
- Alsaab, H.O., Sau, S., Alzhrani, R., Tatiparti, K., Bhise, K., Kashaw, S.K., Iyer, A.K., 2017. PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. *Front. Pharmacol.* 8, 561. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00561>
- Al-Ward, R., Zsembery, C., Habra, M.A., 2022. Adjuvant therapy in adrenocortical carcinoma: prognostic factors and treatment options. *Endocr. Oncol.* 2, R90–R101. <https://doi.org/10.1530/EO-22-0050>
- and Réseau Comète INSERM, Bonacci, R., Gigliotti, A., Baudin, E., Wion-Barbot, N., Emy, P., Bonnay, M., Cailleux, A., Nakib, I., Schlumberger, M., 1998. Cytotoxic therapy with etoposide and cisplatin in advanced adrenocortical carcinoma. *Br. J. Cancer* 78, 546–549. <https://doi.org/10.1038/bjc.1998.530>
- Anderson, G.D., 2008. Gender differences in pharmacological response. *Int. Rev. Neurobiol.* 83, 1–10. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(08\)00001-9](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(08)00001-9)
- Anderson, K.L., Adam, M.A., Thomas, S.M., Youngwirth, L., Stang, M.T., Scheri, R.P., Roman, S.A., Sosa, J.A., 2018. Impact of Micro- and Macroscopically Positive Surgical Margins on Survival after Resection of Adrenocortical Carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 25, 1425–1431. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6398-5>
- Asare, E.A., Wang, T.S., Winchester, D.P., Mallin, K., Kebebew, E., Sturgeon, C., 2014. A novel staging system for adrenocortical carcinoma better predicts survival in patients with stage I/II disease. *Surgery* 156, 1378–1386. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.08.018>
- Assié, G., Antoni, G., Tissier, F., Caillou, B., Abiven, G., Gicquel, C., Leboulleux, S., Travagli, J.-P., Dromain, C., Bertagna, X., Bertherat, J., Schlumberger, M., Baudin, E., 2007. Prognostic Parameters of Metastatic Adrenocortical Carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 148–154. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0706>
- Assié, G., Jouinot, A., Fassnacht, M., Libé, R., Garinet, S., Jacob, L., Hamzaoui, N., Neou, M., Sakat, J., De La Villéon, B., Perlemoine, K., Ragazzon, B., Sibony, M., Tissier, F., Gaujoux, S., Dousset, B., Sbiera, S., Ronchi, C.L., Kroiss, M., Korpershoek, E., De Krijger, R., Waldmann, J., Quinkler, M., Haisssaguerre, M., Tabarin, A., Chabre, O., Luconi, M., Mannelli, M., Groussin, L., Bertagna, X., Baudin, E., Amar, L., Coste, J., Beuschlein, F., Bertherat, J., 2019. Value of Molecular Classification for Prognostic Assessment of Adrenocortical Carcinoma. *JAMA Oncol.* 5, 1440. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1558>
- Auchus, R.J., 2017. Steroid 17-hydroxylase and 17,20-lyase deficiencies, genetic and pharmacologic. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 165, 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.02.002>
- Autorino, R., Bove, P., De Sio, M., Miano, R., Micali, S., Cindolo, L., Greco, F., Nicholas, J., Fiori, C., Bianchi, G., Kim, F.J., Porpiglia, F., 2016. Open Versus Laparoscopic Adrenalectomy for Adrenocortical Carcinoma: A Meta-analysis of Surgical and Oncological Outcomes. *Ann. Surg. Oncol.* 23, 1195–1202. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4900-x>
- Avisse, C., Marcus, C., Patey, M., Ladam-Marcus, V., Delattre, J.-F., Flament, J.-B., 2000. SURGICAL ANATOMY AND EMBRYOLOGY OF THE ADRENAL GLANDS. *Surg. Clin. North Am.* 80, 403–415. [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(05\)70412-6](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(05)70412-6)
- Ayabe, R.I., Narayan, R.R., Ruff, S.M., Wach, M.M., Lo, W., Nierop, P.M.H., Steinberg, S.M., Ripley, R.T., Davis, J.L., Koerkamp, B.G., D'Angelica, M.I., Kingham, T.P., Jarnagin, W.R., Hernandez, J.M., 2020. Disease-free interval and tumor functional status can be used to select patients for resection/ablation of liver metastases from adrenocortical carcinoma: insights from a multi-institutional study. *HPB* 22, 169–175. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.07.002>
- Ayala-Ramirez, M., Jasim, S., Feng, L., Ejaz, S., Deniz, F., Busaidy, N., Waguespack, S.G., Naing, A., Sircar, K., Wood, C.G., Pagliaro, L., Jimenez, C., Vassilopoulou-Sellin, R., Habra, M.A., 2013a.

- Adrenocortical carcinoma: clinical outcomes and prognosis of 330 patients at a tertiary care center. *Eur. J. Endocrinol.* 169, 891–899. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0519>
- Ayala-Ramirez, M., Jasim, S., Feng, L., Ejaz, S., Deniz, F., Busaidy, N., Waguespack, S.G., Naing, A., Sircar, K., Wood, C.G., Pagliaro, L., Jimenez, C., Vassilopoulou-Sellin, R., Habra, M.A., 2013b. Adrenocortical carcinoma: clinical outcomes and prognosis of 330 patients at a tertiary care center. *Eur. J. Endocrinol.* 169, 891–899. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0519>
- Baba, R., Oki, K., Gomez-Sanchez, C.E., Otagaki, Y., Itcho, K., Kobuke, K., Kodama, T., Nagano, G., Ohno, H., Yoneda, M., Hattori, N., 2021. Genotype-specific cortisol production associated with Cushing's syndrome adenoma with PRKACA mutations. *Mol. Cell. Endocrinol.* 538, 111456. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111456>
- Barzon, L., Fallo, F., Sonino, N., Daniele, O., Boscaro, M., 1997. Adrenocortical Carcinoma: Experience in 45 Patients. *Oncology* 54, 490–496. <https://doi.org/10.1159/000227608>
- Basile, V., Puglisi, S., Altieri, B., Canu, L., Libè, R., Ceccato, F., Beuschlein, F., Quinkler, M., Calabrese, A., Perotti, P., Berchiolla, P., Dischinger, U., Megerle, F., Baudin, E., Bourdeau, I., Lacroix, A., Loli, P., Berruti, A., Kastelan, D., Haak, H.R., Fassnacht, M., Terzolo, M., 2021. What Is the Optimal Duration of Adjuvant Mitotane Therapy in Adrenocortical Carcinoma? An Unanswered Question. *J. Pers. Med.* 11, 269. <https://doi.org/10.3390/jpm11040269>
- Baudin, E., Docao, C., Gicquel, C., Vassal, G., Bachelot, A., Penfornis, A., Schlumberger, M., 2002. Use of a topoisomerase I inhibitor (irinotecan, CPT-11) in metastatic adrenocortical carcinoma. *Ann. Oncol.* 13, 1806–1809. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf291>
- Baudin, E., Jimenez, C., Fassnacht, M., Grisanti, S., Menke, C.W., Haak, H., Subbiah, V., Capdevila, J., De La Fouchardiere, C., Granberg, D., Daugaard, G., Kimpel, O., Kroiss, M., Lamartina, L., Chêne, L., Paillarse, J.-M., Berruti, A., 2022. EO2401, a novel microbiome-derived therapeutic vaccine for patients with adrenocortical carcinoma (ACC): Preliminary results of the SPENCER study. *J. Clin. Oncol.* 40, 4596–4596. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4596
- Baudin, E., Pellegriti, G., Bonnay, M., Penfornis, A., Laplanche, A., Vassal, G., Schlumberger, M., 2001. Impact of monitoring plasma 1,1-dichlorodiphenildichloroethane (o,p?DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma. *Cancer* 92, 1385–1392. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010915\)92:6<1385::AID-CNCR1461>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010915)92:6<1385::AID-CNCR1461>3.0.CO;2-2)
- Bechmann, N., Berger, I., Bornstein, S.R., Steenblock, C., 2021. Adrenal medulla development and medullary-cortical interactions. *Mol. Cell. Endocrinol.* 528, 111258. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111258>
- Bednarski, B.K., Habra, M.A., Phan, A., Milton, D.R., Wood, C., Vauthey, N., Evans, D.B., Katz, M.H., Ng, C.S., Perrier, N.D., Lee, J.E., Grubbs, E.G., 2014. Borderline Resectable Adrenal Cortical Carcinoma: A Potential Role for Preoperative Chemotherapy. *World J. Surg.* 38, 1318–1327. <https://doi.org/10.1007/s00268-014-2484-4>
- Bedrose, S., Miller, K.C., Altameemi, L., Ali, M.S., Nassar, S., Garg, N., Daher, M., Eaton, K.D., Yorio, J.T., Daniel, D.B., Campbell, M., Bible, K.C., Ryder, M., Chintakuntlawar, A.V., Habra, M.A., 2020. Combined lenvatinib and pembrolizumab as salvage therapy in advanced adrenal cortical carcinoma. *J. Immunother. Cancer* 8, e001009. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001009>
- Bergental, D.M., Lipsett, M.B., Moy, R.H., Hertz, R., 1960. Regression of Adrenal Cancer and Suppression of Adrenal Function in Man by o,p'-DDD, in: *Biological Activities of Steroids in Relation to Cancer*. Elsevier, pp. 463–475. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4832-2866-2.50035-0>
- Berruti, A., Fassnacht, M., Haak, H., Else, T., Baudin, E., Sperone, P., Kroiss, M., Kerkhofs, T., Williams, A.R., Ardito, A., Leboulleux, S., Volante, M., Deutschbein, T., Feelders, R., Ronchi, C., Grisanti, S., Gelderblom, H., Porpiglia, F., Papotti, M., Hammer, G.D., Allolio, B., Terzolo, M., 2014. Prognostic Role of Overt Hypercortisolism in Completely Operated Patients with Adrenocortical Cancer. *Eur. Urol.* 65, 832–838. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.006>
- Berruti, A., Sperone, P., Ferrero, A., Germano, A., Ardito, A., Priola, A.M., De Francia, S., Volante, M., Daffara, F., Generali, D., Leboulleux, S., Perotti, P., Baudin, E., Papotti, M., Terzolo, M., 2012. Phase II study of weekly paclitaxel and sorafenib as second/third-line therapy in patients with adrenocortical carcinoma. *Eur. J. Endocrinol.* 166, 451–458. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0918>
- Berruti, A., Terzolo, M., Pia, A., Angeli, A., Dogliotti, L., 1998. Mitotane associated with etoposide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma. Italian Group for the Study of Adrenal Cancer. *Cancer* 83, 2194–2200.
- Berruti, A., Terzolo, M., Sperone, P., Pia, A., Della Casa, S., Gross, D.J., Carnaghi, C., Casali, P., Porpiglia, F., Mantero, F., Reimondo, G., Angeli, A., Dogliotti, L., 2005. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr. Relat. Cancer* 12, 657–666. <https://doi.org/10.1677/erc.1.01025>
- Beuschlein, F., Weigel, J., Saeger, W., Kroiss, M., Wild, V., Daffara, F., Libé, R., Ardito, A., Al Ghuzlan, A., Quinkler, M., Oßwald, A., Ronchi, C.L., De Krijger, R., Feelders, R.A., Waldmann, J., Willenberg, H.S., Deutschbein, T., Stell, A., Reincke, M., Papotti, M., Baudin, E., Tissier, F., Haak, H.R., Loli, P., Terzolo, M., Allolio, B., Müller, H.-H., Fassnacht, M., 2015a. Major Prognostic Role of Ki67 in Localized Adrenocortical Carcinoma After Complete Resection. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 841–849. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3182>
- Beuschlein, F., Weigel, J., Saeger, W., Kroiss, M., Wild, V., Daffara, F., Libé, R., Ardito, A., Al Ghuzlan, A., Quinkler, M., Oßwald, A., Ronchi, C.L., De Krijger, R., Feelders, R.A., Waldmann, J., Willenberg,

- H.S., Deutschbein, T., Stell, A., Reincke, M., Papotti, M., Baudin, E., Tissier, F., Haak, H.R., Loli, P., Terzolo, M., Allolio, B., Müller, H.-H., Fassnacht, M., 2015b. Major Prognostic Role of Ki67 in Localized Adrenocortical Carcinoma After Complete Resection. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 841–849. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3182>
- Bilimoria, K.Y., Shen, W.T., Elaraj, D., Bentrem, D.J., Winchester, D.J., Kebebew, E., Sturgeon, C., 2008. Adrenocortical carcinoma in the United States: Treatment utilization and prognostic factors. *Cancer* 113, 3130–3136. <https://doi.org/10.1002/cncr.23886>
- Bisceglia, M., Ludovico, O., Di Mattia, A., Ben-Dor, D., Sandbank, J., Pasquinelli, G., Lau, S.K., Weiss, L.M., 2004. Adrenocortical Oncocytic Tumors: Report of 10 Cases and Review of the Literature. *Int. J. Surg. Pathol.* 12, 231–243. <https://doi.org/10.1177/106689690401200304>
- Bodie, B., Novick, A.C., Pontes, J.E., Straffon, R.A., Montie, J.E., Babiak, T., Sheeler, L., Schumacher, P., 1989. The Cleveland Clinic Experience with Adrenal Cortical Carcinoma. *J. Urol.* 141, 257–260. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)40734-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)40734-8)
- Brabo, E.P., Moraes, A.B., Neto, L.V., 2020. The role of immune checkpoint inhibitor therapy in advanced adrenocortical carcinoma revisited: review of literature. *J. Endocrinol. Invest.* 43, 1531–1542. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01306-5>
- Brix, D., Allolio, B., Fenske, W., Agha, A., Dralle, H., Jurowich, C., Langer, P., Mussack, T., Nies, C., Riedmiller, H., Spahn, M., Weismann, D., Hahner, S., Fassnacht, M., 2010. Laparoscopic Versus Open Adrenalectomy for Adrenocortical Carcinoma: Surgical and Oncologic Outcome in 152 Patients. *Eur. Urol.* 58, 609–615. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.06.024>
- Bukowski, R.M., Wolfe, M., Levine, H.S., Crawford, D.E., Stephens, R.L., Gaynor, E., Harker, W.G., 1993. Phase II trial of mitotane and cisplatin in patients with adrenal carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 11, 161–165. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.1.161>
- Calabrese, A., Basile, V., Puglisi, S., Perotti, P., Pia, A., Saba, L., Berchiolla, P., Porpiglia, F., Veltri, A., Volante, M., Reimondo, G., Berruti, A., Terzolo, M., 2019. Adjuvant mitotane therapy is beneficial in non-metastatic adrenocortical carcinoma at high risk of recurrence. *Eur. J. Endocrinol.* 180, 387–396. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0923>
- Calabrese, A., Basile, V., Puglisi, S., Perotti, P., Pia, A., Saba, L., Berchiolla, P., Porpiglia, F., Veltri, A., Volante, M., Reimondo, G., Berruti, A., Terzolo, M., 2019. Adjuvant mitotane therapy is beneficial in non-metastatic adrenocortical carcinoma at high risk of recurrence. *Eur. J. Endocrinol.* 180, 387–396. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0923>
- Carneiro, B.A., Konda, B., Costa, R.B., Costa, R.L.B., Sagar, V., Gursel, D.B., Kirschner, L.S., Chae, Y.K., Abdulkadir, S.A., Rademaker, A., Mahalingam, D., Shah, M.H., Giles, F.J., 2019. Nivolumab in Metastatic Adrenocortical Carcinoma: Results of a Phase 2 Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 104, 6193–6200. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00600>
- Cavallaro, G., Tarallo, M., Chiappini, A., Crocetti, D., Polistena, A., Petramala, L., Sibio, S., De Toma, G., Fiori, E., Letizia, C., 2021. Surgical Management of Adrenocortical Carcinoma: Current Highlights. *Biomedicines* 9, 909. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080909>
- Cerquetti, L., Bucci, B., Marchese, R., Misiti, S., De Paula, U., Miceli, R., Muleti, A., Amendola, D., Piergrossi, P., Brunetti, E., Toscano, V., Stigliano, A., 2008. Mitotane increases the radiotherapy inhibitory effect and induces G2-arrest in combined treatment on both H295R and SW13 adrenocortical cell lines. *Endocr. Relat. Cancer* 15, 623–634. <https://doi.org/10.1677/erc.1.1315>
- Chang, T.-Y., Li, B.-L., Chang, C.C.Y., Urano, Y., 2009. Acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferases. *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.* 297, E1–E9. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90926.2008>
- Chen, E., Kharouta, M.Z., Biswas, T., 2021. The Role of Adjuvant Radiotherapy in Non-Metastatic Adrenocortical Carcinoma: Analysis of a National Hospital-Based Registry. *Int. J. Radiat. Oncol.* 111, e261. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.07.859>
- Cooper, A.B., Habra, M.A., Grubbs, E.G., Bednarski, B.K., Ying, A.K., Perrier, N.D., Lee, J.E., Aloia, T.A., 2013. Does laparoscopic adrenalectomy jeopardize oncologic outcomes for patients with adrenocortical carcinoma? *Surg. Endosc.* 27, 4026–4032. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3034-0>
- Corso, C.R., Acco, A., Bach, C., Bonatto, S.J.R., De Figueiredo, B.C., De Souza, L.M., 2021. Pharmacological profile and effects of mitotane in adrenocortical carcinoma. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 87, 2698–2710. <https://doi.org/10.1111/bcp.14721>
- Cree, I.A., Tan, P.H., Travis, W.D., Wesseling, P., Yagi, Y., White, V.A., Lokuhetty, D., Scolyer, R.A., 2021. Counting mitoses: SI(ze) matters! *Mod. Pathol.* 34, 1651–1657. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00825-7>
- Crucitti, F., Bellantone, R., Ferrante, A., Boscherini, M., Crucitti, P., 1996. The Italian registry for adrenal cortical carcinoma: Analysis of a multiinstitutional series of 129 patients. *Surgery* 119, 161–170. [https://doi.org/10.1016/S0039-6060\(96\)80164-4](https://doi.org/10.1016/S0039-6060(96)80164-4)
- Cusato, J., De Francia, S., Allegra, S., Carrella, S., Pirro, E., Piccione, F.M., De Martino, F., Ferrero, A., Daffara, F.C., Terzolo, M., Berruti, A., Di Carlo, F., Tampellini, M., D'Avolio, A., 2017. Circannual variation of mitotane and its metabolites plasma levels in patients with adrenocortical carcinoma††. *J. Pharm. Pharmacol.* 69, 1524–1530. <https://doi.org/10.1111/jphp.12798>
- De Filipo, G., Mannelli, M., Canu, L., 2021. Adrenocortical carcinoma: current treatment options. *Curr. Opin. Oncol.* 33, 16–22. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000695>

- De Jossineau, C., Sahut-Barnola, I., Levy, I., Saloustros, E., Val, P., Stratakis, C.A., Martinez, A., 2012. The cAMP pathway and the control of adrenocortical development and growth. *Mol. Cell. Endocrinol.* 351, 28–36. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.10.006>
- De León, D.D., Lange, B.J., Walterhouse, D., Moshang, T., 2002. Long-term (15 years) outcome in an infant with metastatic adrenocortical carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 4452–4456. <https://doi.org/10.1210/jc.2001-011978>
- Decker, R.A., Elson, P., Hogan, T.F., Citrin, D.L., Westring, D.W., Banerjee, T.K., Gilchrist, K.W., Horton, J., 1991. Eastern Cooperative Oncology Group study 1879: mitotane and adriamycin in patients with advanced adrenocortical carcinoma. *Surgery* 110, 1006–1013.
- Dickstein, G., Shechner, C., Arad, E., Best, L.-A., Nativ, O., 1998. Is There a Role for Low Doses of Mitotane (o,p'-DDD) as Adjuvant Therapy in Adrenocortical Carcinoma? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 3100–3103. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.9.5113>
- Duregon, E., Fassina, A., Volante, M., Nesi, G., Santi, R., Gatti, G., Cappellesso, R., Dalino Ciaramella, P., Ventura, L., Gambacorta, M., Dei Tos, A.P., Loli, P., Mannelli, M., Mantero, F., Berruti, A., Terzolo, M., Papotti, M., 2013. The Reticulin Algorithm for Adrenocortical Tumor Diagnosis: A Multicentric Validation Study on 245 Unpublished Cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 37, 1433–1440. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31828d387b>
- Duregon, E., Molinaro, L., Volante, M., Ventura, L., Righi, L., Bolla, S., Terzolo, M., Sapino, A., Papotti, M.G., 2014. Comparative diagnostic and prognostic performances of the hematoxylin-eosin and phospho-histone H3 mitotic count and Ki-67 index in adrenocortical carcinoma. *Mod. Pathol.* 27, 1246–1254. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.230>
- Dy, B.M., Strajina, V., Cayo, A.K., Richards, M.L., Farley, D.R., Grant, C.S., Harmsen, W.S., Evans, D.B., Grubbs, E.G., Bible, K.C., Young, W.F., Perrier, N.D., Que, F.G., Nagorney, D.M., Lee, J.E., Thompson, G.B., 2015. Surgical Resection of Synchronously Metastatic Adrenocortical Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 22, 146–151. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3944-7>
- Elhassan, Y.S., Altieri, B., Berhane, S., Cosentini, D., Calabrese, A., Haissaguerre, M., Kastelan, D., Fragoso, M.C.B.V., Bertherat, J., Al Ghuzlan, A., Haak, H., Boudina, M., Canu, L., Loli, P., Sherlock, M., Kimpel, O., Laganà, M., Sitch, A.J., Kroiss, M., Arlt, W., Terzolo, M., Berruti, A., Deeks, J.J., Libé, R., Fassnacht, M., Ronchi, C.L., __, 2022. S-GRAS score for prognostic classification of adrenocortical carcinoma: an international, multicenter ENSAT study. *Eur. J. Endocrinol.* 186, 25–36. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0510>
- Else, T., 2012. Association of adrenocortical carcinoma with familial cancer susceptibility syndromes. *Mol. Cell. Endocrinol.* 351, 66–70. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.12.008>
- Else, T., Kim, A.C., Sabolch, A., Raymond, V.M., Kandathil, A., Caoili, E.M., Jolly, S., Miller, B.S., Giordano, T.J., Hammer, G.D., 2014a. Adrenocortical Carcinoma. *Endocr. Rev.* 35, 282–326. <https://doi.org/10.1210/er.2013-1029>
- Else, T., Lerario, A.M., Everett, J., Haymon, L., Wham, D., Mullane, M., Wilson, T.L., Rainville, I., Rana, H., Worth, A.J., Snyder, N.W., Blair, I.A., McKay, R., Kilbridge, K., Hammer, G., Barletta, J., Vaidya, A., 2017. Adrenocortical carcinoma and succinate dehydrogenase gene mutations: an observational case series. *Eur. J. Endocrinol.* 177, 439–444. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0358>
- Else, T., Rodriguez-Galindo, C., 2016. 5th International ACC Symposium: Hereditary Predisposition to Childhood ACC and the Associated Molecular Phenotype: 5th International ACC Symposium Session: Not Just for Kids! *Horm. Cancer* 7, 36–39. <https://doi.org/10.1007/s12672-015-0244-z>
- Else, T., Williams, A.R., Sabolch, A., Jolly, S., Miller, B.S., Hammer, G.D., 2014b. Adjuvant Therapies and Patient and Tumor Characteristics Associated With Survival of Adult Patients With Adrenocortical Carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, 455–461. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2856>
- Espiard, S., Bertherat, J., 2015. The Genetics of Adrenocortical Tumors. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 44, 311–334. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.02.004>
- Falhammar, H., Nordenström, A., 2015. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrine* 50, 32–50. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0656-0>
- Fassnacht, M., Assie, G., Baudin, E., Eisenhofer, G., De La Fouchardiere, C., Haak, H.R., De Krijger, R., Porpiglia, F., Terzolo, M., Berruti, A., 2020. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 31, 1476–1490. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2099>
- Fassnacht, M., Berruti, A., Baudin, E., Demeure, M.J., Gilbert, J., Haak, H., Kroiss, M., Quinn, D.I., Hesseltine, E., Ronchi, C.L., Terzolo, M., Choueiri, T.K., Poondru, S., Fleege, T., Rorig, R., Chen, J., Stephens, A.W., Worden, F., Hammer, G.D., 2015. Linsitinib (OSI-906) versus placebo for patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 16, 426–435. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70081-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70081-1)
- Fassnacht, M., Dekkers, O.M., Else, T., Baudin, E., Berruti, A., De Krijger, R.R., Haak, H.R., Mihai, R., Assie, G., Terzolo, M., 2018. 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.* 179, G1–G46. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608>

- Fassnacht, M., Hahner, S., Polat, B., Koschker, A.-C., Kenn, W., Flentje, M., Allolio, B., 2006. Efficacy of Adjuvant Radiotherapy of the Tumor Bed on Local Recurrence of Adrenocortical Carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 4501–4504. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1007>
- Fassnacht, M., Johanssen, S., Fenske, W., Weismann, D., Agha, A., Beuschlein, F., Führer, D., Jurowich, C., Quinkler, M., Petersenn, S., Spahn, M., Hahner, S., Allolio, B., on behalf of the German ACC Registry Group, Führer-Sakel, D., 2010. Improved Survival in Patients with Stage II Adrenocortical Carcinoma Followed Up Prospectively by Specialized Centers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, 4925–4932. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0803>
- Fassnacht, M., Johanssen, S., Quinkler, M., Bucszy, P., Willenberg, H.S., Beuschlein, F., Terzolo, M., Mueller, H., Hahner, S., Allolio, B., for the German Adrenocortical Carcinoma Registry Group and the European Network for the Study of Adrenal Tumors, 2009. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: Proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer* 115, 243–250. <https://doi.org/10.1002/cncr.24030>
- Fassnacht, M., Kroiss, M., Allolio, B., 2013. Update in Adrenocortical Carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, 4551–4564. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3020>
- Fassnacht, M., Libé, R., Kroiss, M., Allolio, B., 2011. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat. Rev. Endocrinol.* 7, 323–335. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.235>
- Fassnacht, M., Terzolo, M., Allolio, B., Baudin, E., Haak, H., Berruti, A., Welin, S., Schade-Brittinger, C., Lacroix, A., Jarzab, B., Sorbye, H., Torpy, D.J., Stepan, V., Scheingart, D.E., Arlt, W., Kroiss, M., Leboulleux, S., Sperone, P., Sundin, A., Hermsen, I., Hahner, S., Willenberg, H.S., Tabarin, A., Quinkler, M., De La Fouchardière, C., Schlumberger, M., Mantero, F., Weismann, D., Beuschlein, F., Gelderblom, H., Wilmink, H., Sender, M., Edgerly, M., Kenn, W., Fojo, T., Müller, H.-H., Skogseid, B., 2012. Combination Chemotherapy in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 366, 2189–2197. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200966>
- Ferreira, A.M., Brondani, V.B., Helena, V.P., Charchar, H.L.S., Zerbini, M.C.N., Leite, L.A.S., Hoff, A.O., Latronico, A.C., Mendonca, B.B., Diz, M.D.P.E., De Almeida, M.Q., Fragoso, M.C.B.V., 2019. Clinical spectrum of Li-Fraumeni syndrome/Li-Fraumeni-like syndrome in Brazilian individuals with the TP53 p.R337H mutation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 190, 250–255. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.04.011>
- For Comete-Cancer Network, Vezzosi, D., Do Cao, C., Hescot, S., Bertherat, J., Haissaguerre, M., Bongard, V., Druil, D., De La Fouchardière, C., Illouz, F., Borson-Chazot, F., Djobo, B., Berdelou, A., Tabarin, A., Schlumberger, M., Briet, C., Caron, P., Leboulleux, S., Libe, R., Baudin, E., 2018. Time Until Partial Response in Metastatic Adrenocortical Carcinoma Long-Term Survivors. *Horm. Cancer* 9, 62–69. <https://doi.org/10.1007/s12672-017-0313-6>
- Fragoso, M.C.B.V., Almeida, M.Q., Mazzuco, T.L., Mariani, B.M.P., Brito, L.P., Gonçalves, T.C., Alencar, G.A., Lima, L.D.O., Faria, A.M., Bourdeau, I., Lucon, A.M., Freire, D.S., Latronico, A.C., Mendonca, B.B., Lacroix, A., Lerario, A.M., 2012. Combined expression of BUB1B, DLGAP5, and PINK1 as predictors of poor outcome in adrenocortical tumors: validation in a Brazilian cohort of adult and pediatric patients. *Eur. J. Endocrinol.* 166, 61–67. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0806>
- Funder, J.W., Carey, R.M., Mantero, F., Murad, M.H., Reincke, M., Shibata, H., Stowasser, M., Young, W.F., 2016. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 101, 1889–1916. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4061>
- Gannon, A.-L., O'Hara, L., Mason, J.I., Jørgensen, A., Frederiksen, H., Milne, L., Smith, S., Mitchell, R.T., Smith, L.B., 2019. Androgen receptor signalling in the male adrenal facilitates X-zone regression, cell turnover and protects against adrenal degeneration during ageing. *Sci. Rep.* 9, 10457. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46049-3>
- García-Donas, J., Hernando Polo, S., Guix, M., Climent Duran, M.A., Méndez-Vidal, M.J., Jiménez-Fonseca, P., Laínez, N., Leon Mateos, L., Moreno, F., Segura Gonzalez, E.R., Duran, I., Perez, F.J., Rodriguez-Moreno, J.F., Maciá, S., Vazquez-Estevez, S., Arranz, J.A., Castellano, D.E., Rodriguez De Antona, C., Spanish Oncology Genitourinary Group, 2014. Phase II study of dovitinib in first line metastatic or (non resectable primary) adrenocortical carcinoma (ACC): SOGUG study 2011-03. *J. Clin. Oncol.* 32, 4588–4588. https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.4588
- Gatta-Cherifi, B., Chabre, O., Murat, A., Niccoli, P., Cardot-Bauters, C., Rohmer, V., Young, J., Delemer, B., Du Boullay, H., Verger, M.F., Kuhn, J.M., Sadoul, J.L., Ruzsniowski, P., Beckers, A., Monsaingeon, M., Baudin, E., Goudet, P., Tabarin, A., 2012. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines database. *Eur. J. Endocrinol.* 166, 269–279. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0679>
- Gaujoux, S., Grabar, S., Fassnacht, M., Ragazzon, B., Launay, P., Libé, R., Chokri, I., Audebourg, A., Royer, B., Sbiera, S., Vacher-Lavenu, M.-C., Dousset, B., Bertagna, X., Allolio, B., Bertherat, J., Tissier, F., 2011. β -Catenin Activation Is Associated with Specific Clinical and Pathologic Characteristics and a Poor Outcome in Adrenocortical Carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 17, 328–336. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2006>
- Gaujoux, S., Weinandt, M., Bonnet, S., Reslinger, V., Bertherat, J., Dousset, B., 2017. Surgical treatment of adrenal carcinoma. *J. Visc. Surg.* 154, 335–343. <https://doi.org/10.1016/j.jvisc.2017.06.010>

- Gerry, J.M., Tran, T.B., Postlewait, L.M., Maithel, S.K., Prescott, J.D., Wang, T.S., Glenn, J.A., Phay, J.E., Keplinger, K., Fields, R.C., Jin, L.X., Weber, S.M., Salem, A., Sicklick, J.K., Gad, S., Yopp, A.C., Mansour, J.C., Duh, Q.-Y., Seiser, N., Solorzano, C.C., Kiernan, C.M., Votanopoulos, K.I., Levine, E.A., Hatzaras, I., Shenoy, R., Pawlik, T.M., Norton, J.A., Poultides, G.A., 2016. Lymphadenectomy for Adrenocortical Carcinoma: Is There a Therapeutic Benefit? *Ann. Surg. Oncol.* 23, 708–713. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5536-1>
- Gicquel, C., Bertagna, X., Schneid, H., Francillard-Leblond, M., Luton, J.P., Girard, F., Le Bouc, Y., 1994. Rearrangements at the 11p15 locus and overexpression of insulin-like growth factor-II gene in sporadic adrenocortical tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 78, 1444–1453. <https://doi.org/10.1210/jcem.78.6.7911125>
- Giordano, T.J., 2011. The Argument for Mitotic Rate-based Grading for the Prognostication of Adrenocortical Carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 35, 471–473. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31820bcf21>
- Giordano, T.J., Berney, D., De Krijger, R.R., Erickson, L., Fassnacht, M., Mete, O., Papathomas, T., Papotti, M., Sasano, H., Thompson, L.D.R., Volante, M., Gill, A.J., 2021. Data set for reporting of carcinoma of the adrenal cortex: explanations and recommendations of the guidelines from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Hum. Pathol.* 110, 50–61. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.10.001>
- Giordano, T.J., Thomas, D.G., Kuick, R., Lizyness, M., Misek, D.E., Smith, A.L., Sanders, D., Aljundi, R.T., Gauger, P.G., Thompson, N.W., Taylor, J.M.G., Hanash, S.M., 2003. Distinct Transcriptional Profiles of Adrenocortical Tumors Uncovered by DNA Microarray Analysis. *Am. J. Pathol.* 162, 521–531. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63846-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63846-1)
- Glenn, J.A., Else, T., Hughes, D.T., Cohen, M.S., Jolly, S., Giordano, T.J., Worden, F.P., Gauger, P.G., Hammer, G.D., Miller, B.S., 2019. Longitudinal patterns of recurrence in patients with adrenocortical carcinoma. *Surgery* 165, 186–195. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.04.068>
- Gonzalez, R.J., Tamm, E.P., Ng, C., Phan, A.T., Vassilopoulou-Sellin, R., Perrier, N.D., Evans, D.B., Lee, J.E., 2007. Response to mitotane predicts outcome in patients with recurrent adrenal cortical carcinoma. *Surgery* 142, 867–875. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2007.09.006>
- Grande, E., Benavent Viñuales, M., Molina-Cerrillo, J., Teule, A., Jimenez-Fonseca, P., Carmona-Bayonas, A., López, C., Garcia-Carbonero, R., Hierro, C., Custodio, A., Martinez-Trufero, J., Llanos, M., Sevilla, I., Hernando, J., Gallego Jimenez, I., Alonso-Gordoa, T., Gallego, J., Capdevila, J., 2024. Cabozantinib plus atezolizumab in locally advanced/metastatic adrenocortical carcinoma: Results from a multi-cohort basket phase II trial, CABATEN/GETNET1914. *J. Clin. Oncol.* 42, 1–1. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.1
- Gratian, L., Pura, J., Dinan, M., Reed, S., Scheri, R., Roman, S., Sosa, J.A., 2014. Treatment Patterns and Outcomes for Patients with Adrenocortical Carcinoma Associated with Hospital Case Volume in the United States. *Ann. Surg. Oncol.* 21, 3509–3514. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3931-z>
- Greco, F., Hoda, M.R., Rassweiler, J., Fahlenkamp, D., Neisius, D.A., Kutta, A., Thüroff, J.W., Krause, A., Strohmaier, W.L., Bachmann, A., Hertle, L., Popken, G., Deger, S., Doehn, C., Jocham, D., Loch, T., Lahme, S., Janitzky, V., Gilfrich, C.P., Klotz, T., Kopper, B., Rebmann, U., Kälbe, T., Wetterauer, U., Leitenberger, A., Raßler, J., Kawan, F., Inferrera, A., Wagner, S., Fornara, P., 2011. Laparoscopic adrenalectomy in urological centres – the experience of the German Laparoscopic Working Group. *BJU Int.* 108, 1646–1651. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.10038.x>
- Grisanti, S., Filice, A., Basile, V., Cosentini, D., Rapa, I., Albano, D., Morandi, A., Laganà, M., Dalla Volta, A., Bertagna, F., Tiberio, G.M.A., Volante, M., Terzolo, M., Versari, A., Berruti, A., 2020. Treatment With 90Y/177Lu-DOTATOC in Patients With Metastatic Adrenocortical Carcinoma Expressing Somatostatin Receptors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 105, e1–e5. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz091>
- Grubbs, E.G., Callender, G.G., Xing, Y., Perrier, N.D., Evans, D.B., Phan, A.T., Lee, J.E., 2010. Recurrence of Adrenal Cortical Carcinoma Following Resection: Surgery Alone Can Achieve Results Equal to Surgery Plus Mitotane. *Ann. Surg. Oncol.* 17, 263–270. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0716-x>
- Gwynne, J.T., Strauss, J.F., 1982. The Role of Lipoproteins in Steroidogenesis and Cholesterol Metabolism in Steroidogenic Glands*. *Endocr. Rev.* 3, 299–329. <https://doi.org/10.1210/edrv-3-3-299>
- Haak, H., Hermans, J., Van De Velde, C., Lentjes, E., Goslings, B., Fleuren, G.-J., Krans, H., 1994. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. *Br. J. Cancer* 69, 947–951. <https://doi.org/10.1038/bjc.1994.183>
- Habra, M.A., Stephen, B., Campbell, M., Hess, K., Tapia, C., Xu, M., Rodon Ahnert, J., Jimenez, C., Lee, J.E., Perrier, N.D., Boraddus, R.R., Pant, S., Subbiah, V., Hong, D.S., Zarifa, A., Fu, S., Karp, D.D., Meric-Bernstam, F., Naing, A., 2019. Phase II clinical trial of pembrolizumab efficacy and safety in advanced adrenocortical carcinoma. *J. Immunother. Cancer* 7, 253. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0722-x>
- Hahner, S., Kreissl, M.C., Fassnacht, M., Haenscheid, H., Knoedler, P., Lang, K., Buck, A.K., Reiners, C., Allolio, B., Schirbel, A., 2012. [131I]Iodometomidate for Targeted Radionuclide Therapy of

- Advanced Adrenocortical Carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, 914–922. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2765>
- Halperin, D.M., Phan, A.T., Hoff, A.O., Aaron, M., Yao, J.C., Hoff, P.M., 2014. A phase I study of imatinib, dacarbazine, and capecitabine in advanced endocrine cancers. *BMC Cancer* 14, 561. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-561>
- Haluska, P., Worden, F., Olmos, D., Yin, D., Schteingart, D., Batzel, G.N., Paccagnella, M.L., De Bono, J.S., Gualberto, A., Hammer, G.D., 2010. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the anti-IGF-1R monoclonal antibody figitumumab in patients with refractory adrenocortical carcinoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 65, 765–773. <https://doi.org/10.1007/s00280-009-1083-9>
- Head, L., Kiseljak-Vassiliades, K., Clark, T.J., Somerset, H., King, J., Raeburn, C., Albuja-Cruz, M., Weyant, M., Cleveland, J., Wierman, M.E., Leong, S., 2019. Response to Immunotherapy in Combination With Mitotane in Patients With Metastatic Adrenocortical Cancer. *J. Endocr. Soc.* 3, 2295–2304. <https://doi.org/10.1210/je.2019-00305>
- Heaton, J.H., Wood, M.A., Kim, A.C., Lima, L.O., Barlaskar, F.M., Almeida, M.Q., Fragoso, M.C.B.V., Kuick, R., Lerario, A.M., Simon, D.P., Soares, I.C., Starnes, E., Thomas, D.G., Latronico, A.C., Giordano, T.J., Hammer, G.D., 2012. Progression to Adrenocortical Tumorigenesis in Mice and Humans through Insulin-Like Growth Factor 2 and β -Catenin. *Am. J. Pathol.* 181, 1017–1033. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.05.026>
- Henley, D.E., Lightman, S.L., 2011. New insights into corticosteroid-binding globulin and glucocorticoid delivery. *Neuroscience* 180, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.02.053>
- Hermesen, I.G., Fassnacht, M., Terzolo, M., Houterman, S., Den Hartigh, J., Leboulleux, S., Daffara, F., Berruti, A., Chadarevian, R., Schlumberger, M., Allolio, B., Haak, H.R., Baudin, E., 2011. Plasma Concentrations of o,p'DDD, o,p'DDA, and o,p'DDE as Predictors of Tumor Response to Mitotane in Adrenocortical Carcinoma: Results of a Retrospective ENS@T Multicenter Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96, 1844–1851. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2676>
- Hodgson, A., Pakbaz, S., Mete, O., 2019. A Diagnostic Approach to Adrenocortical Tumors. *Surg. Pathol. Clin.* 12, 967–995. <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.08.005>
- Hutter, A.M., Kayhoe, D.E., 1966. Adrenal cortical carcinoma. *Am. J. Med.* 41, 572–580. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(66\)90219-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(66)90219-1)
- Icard, P., Goudet, P., Charpenay, C., Andreassian, B., Carnaille, B., Chapuis, Y., Cougard, P., Henry, J., Proye, C., 2001. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J. Surg.* 25, 891–897. <https://doi.org/10.1007/s00268-001-0047-y>
- Ise, T., Shimoda, A., Takakuwa, H., Kato, T., Izumiya, Y., Shimizu, K., Suzuki, T., Sasano, H., Yokoyama, H., Kobayashi, K., 2001. A chimeric *CYP11B1/CYP11B2* gene in glucocorticoid-insuppressible familial hyperaldosteronism. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 55, 131–134. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01192.x>
- Itcho, K., Oki, K., Ohno, H., Yoneda, M., 2021. Update on Genetics of Primary Aldosteronism. *Biomedicines* 9, 409. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9040409>
- Jain, M., Kapoor, S., Mishra, A., Gupta, S., Agarwal, A., 2010. Weiss criteria in large adrenocortical tumors: a validation study. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 53, 222–226. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.64325>
- Jasim, S., Habra, M.A., 2019. Management of Adrenocortical Carcinoma. *Curr. Oncol. Rep.* 21, 20. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0773-7>
- Kasperlik-Zalutka, A.A., Migdalska, B.M., Zgliczyński, S., Makowska, A.M., 1995. Adrenocortical carcinoma. A clinical study and treatment results of 52 patients. *Cancer* 75, 2587–2591. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19950515\)75:10<2587::AID-CNCR2820751028>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19950515)75:10<2587::AID-CNCR2820751028>3.0.CO;2-5)
- Kemp, C.D., Ripley, R.T., Mathur, A., Steinberg, S.M., Nguyen, D.M., Fojo, T., Schrupp, D.S., 2011. Pulmonary resection for metastatic adrenocortical carcinoma: the National Cancer Institute experience. *Ann. Thorac. Surg.* 92, 1195–1200. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.05.013>
- Khan, T.S., Imam, H., Juhlin, C., Skogseid, B., Gröndal, S., Tibblin, S., Wilander, E., Öberg, K., Eriksson, B., 2000. Streptozocin and o,p'DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: Long-term survival in its adjuvant use. *Ann. Oncol.* 11, 1281–1288. <https://doi.org/10.1023/A:1008377915129>
- Khan, T.S., Sundin, A., Juhlin, C., Wilander, E., Öberg, K., Eriksson, B., 2004. Vincristine, Cisplatin, Teniposide, and Cyclophosphamide Combination in the Treatment of Recurrent or Metastatic Adrenocortical Cancer. *Med. Oncol.* 21, 167–178. <https://doi.org/10.1385/MO:21:2:167>
- Kimpel, O., Bedrose, S., Megerle, F., Berruti, A., Terzolo, M., Kroiss, M., Mai, K., Dekkers, O.M., Habra, M.A., Fassnacht, M., 2021. Adjuvant platinum-based chemotherapy in radically resected adrenocortical carcinoma: a cohort study. *Br. J. Cancer* 125, 1233–1238. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01513-8>
- Klein, O., Senko, C., Carlino, M.S., Markman, B., Jackett, L., Gao, B., Lum, C., Kee, D., Behren, A., Palmer, J., Cebon, J., 2021. Combination immunotherapy with ipilimumab and nivolumab in patients with advanced adrenocortical carcinoma: a subgroup analysis of CA209-538. *Oncol Immunology* 10, 1908771. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2021.1908771>
- Kroiss, M., Megerle, F., Kurlbaum, M., Zimmermann, S., Wendler, J., Jimenez, C., Lapa, C., Quinkler, M., Scherf-Clavel, O., Habra, M.A., Fassnacht, M., 2020. Objective Response and Prolonged

- Disease Control of Advanced Adrenocortical Carcinoma with Cabozantinib. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 105, 1461–1468. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz318>
- Kroiss, M., Quinkler, M., Johanssen, S., Van Erp, N.P., Lankheet, N., Pöllinger, A., Laubner, K., Strasburger, C.J., Hahner, S., Müller, H.-H., Alolio, B., Fassnacht, M., 2012. Sunitinib in Refractory Adrenocortical Carcinoma: A Phase II, Single-Arm, Open-Label Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, 3495–3503. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1419>
- Lam, A.K., 2021. Adrenocortical Carcinoma: Updates of Clinical and Pathological Features after Renewed World Health Organisation Classification and Pathology Staging. *Biomedicines* 9, 175. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020175>
- Landwehr, L.-S., Altieri, B., Schreiner, J., Sbiere, I., Weigand, I., Kroiss, M., Fassnacht, M., Sbiere, S., 2020. Interplay between glucocorticoids and tumor-infiltrating lymphocytes on the prognosis of adrenocortical carcinoma. *J. Immunother. Cancer* 8, e000469. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000469>
- Le Tourneau, C., Hoimes, C., Zarwan, C., Wong, D.J., Bauer, S., Claus, R., Wermke, M., Hariharan, S., Von Heydebreck, A., Kasturi, V., Chand, V., Gulley, J.L., 2018. Avelumab in patients with previously treated metastatic adrenocortical carcinoma: phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial. *J. Immunother. Cancer* 6, 111. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0424-9>
- Lerario, A.M., Worden, F.P., Ramm, C.A., Hasseltine, E.A., Stadler, W.M., Else, T., Shah, M.H., Agamah, E., Rao, K., Hammer, G.D., 2014. The Combination of Insulin-Like Growth Factor Receptor 1 (IGF1R) Antibody Cixutumumab and Mitotane as a First-Line Therapy for Patients with Recurrent/Metastatic Adrenocortical Carcinoma: a Multi-institutional NCI-Sponsored Trial. *Horm. Cancer* 5, 232–239. <https://doi.org/10.1007/s12672-014-0182-1>
- Lifton, R.P., Dluhy, R.G., Powers, M., Rich, G.M., Cook, S., Ulick, S., Lalouel, J.-M., 1992. A chimaeric 11β -hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 355, 262–265. <https://doi.org/10.1038/355262a0>
- Lin, Y., Yang, S., Yang, W., Cheng, H., Chang, X., Zhu, Z., Feng, J., Han, J., Ren, Q., Chang, S., Liu, S., Yu, T., Hou, B., Li, P., Meng, D., Zhang, X., Qin, H., Wang, H., 2023. Pediatric adrenocortical carcinoma: clinical features and application of neoadjuvant chemotherapy. *Eur. J. Med. Res.* 28, 411. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01381-3>
- Lodish, M., Stratakis, C.A., 2016. A genetic and molecular update on adrenocortical causes of Cushing syndrome. *Nat. Rev. Endocrinol.* 12, 255–262. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.24>
- Lombardi, C.P., Raffaelli, M., Boniardi, M., De Toma, G., Marzano, L.A., Miccoli, P., Minni, F., Morino, M., Pelizzo, M.R., Pietrabissa, A., Renda, A., Valeri, A., De Crea, C., Bellantone, R., 2012. Adrenocortical carcinoma: effect of hospital volume on patient outcome. *Langenbecks Arch. Surg.* 397, 201–207. <https://doi.org/10.1007/s00423-011-0866-8>
- Luton, J.P., Cerdas, S., Billaud, L., Thomas, G., Guilhaume, B., Bertagna, X., Laudat, M.H., Louvel, A., Chapuis, Y., Blondeau, P., 1990. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N. Engl. J. Med.* 322, 1195–1201. <https://doi.org/10.1056/NEJM199004263221705>
- Luton, J.-P., Cerdas, S., Billaud, L., Thomas, G., Guilhaume, B., Bertagna, X., Laudat, M.-H., Louvel, A., Chapuis, Y., Blondeau, P., Bonnini, A., Bricaire, H., 1990. Clinical Features of Adrenocortical Carcinoma, Prognostic Factors, and the Effect of Mitotane Therapy. *N. Engl. J. Med.* 322, 1195–1201. <https://doi.org/10.1056/NEJM199004263221705>
- Lyraki, R., Schedl, A., 2021. Adrenal cortex renewal in health and disease. *Nat. Rev. Endocrinol.* 17, 421–434. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00491-4>
- Maher, V.M., Trainer, P.J., Scoppola, A., Anderson, J.V., Thompson, G.R., Besser, G.M., 1992. Possible mechanism and treatment of o,p'DDD-induced hypercholesterolaemia. *Q. J. Med.* 84, 671–679.
- Mai, P.L., Best, A.F., Peters, J.A., DeCastro, R.M., Khincha, P.P., Loud, J.T., Bremer, R.C., Rosenberg, P.S., Savage, S.A., 2016. Risks of first and subsequent cancers among *TP53* mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer* 122, 3673–3681. <https://doi.org/10.1002/cncr.30248>
- Margonis, G.A., Amini, N., Kim, Y., Tran, T.B., Postlewait, L.M., Maithel, S.K., Wang, T.S., Evans, D.B., Hatzaras, I., Shenoy, R., Phay, J.E., Keplinger, K., Fields, R.C., Moses, L.E., Weber, S.M., Salem, A., Sicklick, J.K., Gad, S., Yopp, A.C., Mansour, J.C., Duh, Q., Seiser, N., Solorzano, C.C., Kiernan, C.M., Votanopoulos, K.I., Levine, E.A., Poultsides, G.A., Pawlik, T.M., 2016a. Incidence of Perioperative Complications Following Resection of Adrenocortical Carcinoma and Its Association with Long-Term Survival. *World J. Surg.* 40, 706–714. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3307-y>
- Margonis, G.A., Kim, Y., Prescott, J.D., Tran, T.B., Postlewait, L.M., Maithel, S.K., Wang, T.S., Evans, D.B., Hatzaras, I., Shenoy, R., Phay, J.E., Keplinger, K., Fields, R.C., Jin, L.X., Weber, S.M., Salem, A., Sicklick, J.K., Gad, S., Yopp, A.C., Mansour, J.C., Duh, Q.-Y., Seiser, N., Solorzano, C.C., Kiernan, C.M., Votanopoulos, K.I., Levine, E.A., Poultsides, G.A., Pawlik, T.M., 2016b. Adrenocortical Carcinoma: Impact of Surgical Margin Status on Long-Term Outcomes. *Ann. Surg. Oncol.* 23, 134–141. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4803-x>
- Mariniello, B., Finco, I., Sartorato, P., Patalano, A., Iacobone, M., Guzzardo, V., Fassina, A., Mantero, F., 2011. Somatostatin receptor expression in adrenocortical tumors and effect of a new

- somatostatin analog SOM230 on hormone secretion in vitro and in ex vivo adrenal cells. *J. Endocrinol. Invest.* 34, e131–e138. <https://doi.org/10.1007/BF03346721>
- Martins-Filho, S.N., Almeida, M.Q., Soares, I., Wakamatsu, A., Alves, V.A.F., Fragoso, M.C.B.V., Zerbini, M.C.N., 2021. Clinical Impact of Pathological Features Including the Ki-67 Labeling Index on Diagnosis and Prognosis of Adult and Pediatric Adrenocortical Tumors. *Endocr. Pathol.* 32, 288–300. <https://doi.org/10.1007/s12022-020-09654-x>
- Mauclère-Denost, S., Leboulleux, S., Borget, I., Paci, A., Young, J., Al Ghuzlan, A., Deandreis, D., Drouard, L., Tabarin, A., Chanson, P., Schlumberger, M., Baudin, E., 2012. High-dose mitotane strategy in adrenocortical carcinoma: prospective analysis of plasma mitotane measurement during the first 3 months of follow-up. *Eur. J. Endocrinol.* 166, 261–268. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0557>
- McBride, M.W., McVie, A.J., Burridge, S.M., Brintnell, B., Craig, N., Wallace, A.M., Wilson, R.H., Varley, J., Sutcliffe, R.G., 1999. Cloning, Expression, and Physical Mapping of the 3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Gene Cluster (HSD3BP1–HSD3BP5) in Human. *Genomics* 61, 277–284. <https://doi.org/10.1006/geno.1999.5459>
- McGregor, B.A., Campbell, M.T., Xie, W., Farah, S., Bilen, M.A., Schmidt, A.L., Sonpavde, G.P., Kilbridge, K.L., Choudhury, A.D., Mortazavi, A., Shah, A.Y., Venkatesan, A.M., Bubley, G.J., Siefker-Radtke, A.O., McKay, R.R., Choueiri, T.K., 2021. Results of a multicenter, phase 2 study of nivolumab and ipilimumab for patients with advanced rare genitourinary malignancies. *Cancer* 127, 840–849. <https://doi.org/10.1002/cncr.33328>
- Medina-Arana, V., Delgado, L., González, L., Bravo, A., Díaz, H., Salido, E., Riverol, D., González-Aguilera, J.J., Fernández-Peralta, A.M., 2011. Adrenocortical carcinoma, an unusual extracolonic tumor associated with Lynch II syndrome. *Fam. Cancer* 10, 265–271. <https://doi.org/10.1007/s10689-010-9416-8>
- Megerle, F., Herrmann, W., Schloetelburg, W., Ronchi, C.L., Pulzer, A., Quinkler, M., Beuschlein, F., Hahner, S., Kroiss, M., Fassnacht, M., German ACC Study Group, 2018a. Mitotane Monotherapy in Patients With Advanced Adrenocortical Carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 103, 1686–1695. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02591>
- Megerle, F., Herrmann, W., Schloetelburg, W., Ronchi, C.L., Pulzer, A., Quinkler, M., Beuschlein, F., Hahner, S., Kroiss, M., Fassnacht, M., German ACC Study Group, 2018b. Mitotane Monotherapy in Patients With Advanced Adrenocortical Carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 103, 1686–1695. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02591>
- Merke, D.P., Auchus, R.J., 2020. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *N. Engl. J. Med.* 383, 1248–1261. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1909786>
- Mete, O., Asa, S.L., Giordano, T.J., Papotti, M., Sasano, H., Volante, M., 2018a. Immunohistochemical Biomarkers of Adrenal Cortical Neoplasms. *Endocr. Pathol.* 29, 137–149. <https://doi.org/10.1007/s12022-018-9525-8>
- Mete, O., Erickson, L.A., Juhlin, C.C., De Krijger, R.R., Sasano, H., Volante, M., Papotti, M.G., 2022. Overview of the 2022 WHO Classification of Adrenal Cortical Tumors. *Endocr. Pathol.* 33, 155–196. <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09710-8>
- Mete, O., Gucer, H., Kefeli, M., Asa, S.L., 2018b. Diagnostic and Prognostic Biomarkers of Adrenal Cortical Carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 42, 201–213. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000943>
- Mete, O., Pakbaz, S., Lerario, A.M., Giordano, T.J., Asa, S.L., 2021. Significance of Alpha-inhibin Expression in Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 45, 1264–1273. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001715>
- Miller, B. S., Ammori, J.B., Gauger, P.G., Broome, J.T., Hammer, G.D., Doherty, G.M., 2010. Laparoscopic Resection is Inappropriate in Patients with Known or Suspected Adrenocortical Carcinoma. *World J. Surg.* 34, 1380–1385. <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0532-2>
- Miller, Barbra S., Gauger, P.G., Hammer, G.D., Giordano, T.J., Doherty, G.M., 2010. Proposal for modification of the ENSAT staging system for adrenocortical carcinoma using tumor grade. *Langenbecks Arch. Surg.* 395, 955–961. <https://doi.org/10.1007/s00423-010-0698-y>
- Mirallié, E., Blanchard, C., Caillard, C., Rodien, P., Briet, C., Mucci, S., Drui, D., Hamy, A., 2019. Adrenocortical carcinoma: Impact of surgical treatment. *Ann. Endocrinol.* 80, 308–313. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2019.09.001>
- Mohan, D.R., Lerario, A.M., Else, T., Mukherjee, B., Almeida, M.Q., Vinco, M., Rege, J., Mariani, B.M.P., Zerbini, M.C.N., Mendonca, B.B., Latronico, A.C., Marie, S.K.N., Rainey, W.E., Giordano, T.J., Fragoso, M.C.B.V., Hammer, G.D., 2019a. Targeted Assessment of *G0S2* Methylation Identifies a Rapidly Recurrent, Routinely Fatal Molecular Subtype of Adrenocortical Carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 25, 3276–3288. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2693>
- Mohan, D.R., Lerario, A.M., Else, T., Mukherjee, B., Almeida, M.Q., Vinco, M., Rege, J., Mariani, B.M.P., Zerbini, M.C.N., Mendonca, B.B., Latronico, A.C., Marie, S.K.N., Rainey, W.E., Giordano, T.J., Fragoso, M.C.B.V., Hammer, G.D., 2019b. Targeted Assessment of *G0S2* Methylation Identifies a Rapidly Recurrent, Routinely Fatal Molecular Subtype of Adrenocortical Carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 25, 3276–3288. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2693>

- Moolenaar, A.J., Van Slooten, H., Van Seters, A.P., Smeenk, D., 1981. Blood levels of o,p'-DDD following administration in various vehicles after a single dose and during long-term treatment. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 7, 51–54. <https://doi.org/10.1007/BF00258213>
- Morimoto, R., Satoh, F., Murakami, O., Suzuki, T., Abe, T., Tanemoto, M., Abe, M., Uruno, A., Ishidoya, S., Arai, Y., Takahashi, K., Sasano, H., Ito, S., 2008. Immunohistochemistry of a Proliferation Marker Ki67/MIB1 in Adrenocortical Carcinomas: Ki67/MIB1 Labeling Index Is a Predictor for Recurrence of Adrenocortical Carcinomas. *Endocr. J.* 55, 49–55. <https://doi.org/10.1507/endocrj.K07-079>
- Morin, E., Mete, O., Wasserman, J.D., Joshua, A.M., Asa, S.L., Ezzat, S., 2012. Carney Complex with Adrenal Cortical Carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, E202–E206. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2321>
- Mpaili, E., Moris, D., Tsilimigras, D.I., Oikonomou, D., Pawlik, T.M., Schizas, D., Papalampros, A., Felekouras, E., Dimitroulis, D., 2018. Laparoscopic Versus Open Adrenalectomy for Localized/Locally Advanced Primary Adrenocortical Carcinoma (ENSAT I–III) in Adults: Is Margin-Free Resection the Key Surgical Factor that Dictates Outcome? A Review of the Literature. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* 28, 408–414. <https://doi.org/10.1089/lap.2017.0546>
- Naing, A., LoRusso, P., Fu, S., Hong, D., Chen, H.X., Doyle, L.A., Phan, A.T., Habra, M.A., Kurzrock, R., 2013. Insulin growth factor receptor (IGF-1R) antibody cixutumumab combined with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with metastatic adrenocortical carcinoma. *Br. J. Cancer* 108, 826–830. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.46>
- Nelson, A.A., Woodard, G., 1949. Severe adrenal cortical atrophy (cytotoxic) and hepatic damage produced in dogs by feeding 2,2-bis(parachlorophenyl)-1,1-dichloroethane (DDD or TDE). *Arch. Pathol.* 48, 387–394.
- Nelson, D.W., Chang, S.-C., Bandera, B.C., Fischer, T.D., Wollman, R., Goldfarb, M., 2018. Adjuvant Radiation is Associated with Improved Survival for Select Patients with Non-metastatic Adrenocortical Carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 25, 2060–2066. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6510-x>
- Nichols, J., Green, H.D., 1954. Effect of DDD Treatment on Metabolic Response of Dogs to ACTH Injection. *Am. J. Physiol.-Leg. Content* 176, 374–376. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1954.176.3.374>
- Nowak, K.M., Samsel, R., Cichocki, A., Ambroziak, U., Roszkowska-Purska, K., Łebek-Sztańska, A., Koperski, Ł., Otto, M., Zgliczyński, W., Papierska, L., 2018. Prognostic factors in adrenocortical carcinoma: data from a large Polish series. *Pol. Arch. Intern. Med.* <https://doi.org/10.20452/pamw.4260>
- O'Sullivan, C., Edgerly, M., Velarde, M., Wilkerson, J., Venkatesan, A.M., Pittaluga, S., Yang, S.X., Nguyen, D., Balasubramaniam, S., Fojo, T., 2014. The VEGF Inhibitor Axitinib Has Limited Effectiveness as a Therapy for Adrenocortical Cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, 1291–1297. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2298>
- Painter, T.A., Jagelman, D.G., 1985. Adrenal adenomas and adrenal carcinomas in association with hereditary adenomatosis of the colon and rectum. *Cancer* 55, 2001–2004. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19850501\)55:9<2001::AID-CNCR2820550929>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850501)55:9<2001::AID-CNCR2820550929>3.0.CO;2-7)
- Panjwani, S., Moore, M.D., Gray, K.D., Finnerty, B.M., Beninato, T., Brunaud, L., Fahey, T.J., Zarnegar, R., 2017. The Impact of Nodal Dissection on Staging in Adrenocortical Carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 24, 3617–3623. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6064-3>
- Papathomas, T.G., Duregon, E., Korpershoek, E., Restuccia, D.F., Van Marion, R., Cappellesso, R., Sturm, N., Rossi, G., Coli, A., Zucchini, N., Stoop, H., Oosterhuis, W., Ventura, L., Volante, M., Fassina, A., Dinjens, W.N.M., Papotti, M., De Krijger, R.R., 2016a. Sarcomatoid adrenocortical carcinoma: a comprehensive pathological, immunohistochemical, and targeted next-generation sequencing analysis. *Hum. Pathol.* 58, 113–122. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2016.08.006>
- Papathomas, T.G., Pucci, E., Giordano, T.J., Lu, H., Duregon, E., Volante, M., Papotti, M., Lloyd, R.V., Tischler, A.S., Van Nederveen, F.H., Nose, V., Erickson, L., Mete, O., Asa, S.L., Turchini, J., Gill, A.J., Matias-Guiu, X., Skordilis, K., Stephenson, T.J., Tissier, F., Feelders, R.A., Smid, M., Nigg, A., Korpershoek, E., Van Der Spek, P.J., Dinjens, W.N.M., Stubbs, A.P., De Krijger, R.R., 2016b. An International Ki67 Reproducibility Study in Adrenal Cortical Carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 40, 569–576. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000574>
- Papotti, M., Volante, M., Duregon, E., Delsedime, L., Terzolo, M., Berruti, A., Rosai, J., 2010. Adrenocortical Tumors With Myxoid Features: A Distinct Morphologic and Phenotypical Variant Exhibiting Malignant Behavior. *Am. J. Surg. Pathol.* 34, 973–983. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181e2b726>
- Pennanen, M., Heiskanen, I., Sane, T., Remes, S., Mustonen, H., Haglund, C., Arola, J., 2015. Helsinki score—a novel model for prediction of metastases in adrenocortical carcinomas. *Hum. Pathol.* 46, 404–410. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2014.11.015>
- Pignatti, E., Leng, S., Carlone, D.L., Breault, D.T., 2017. Regulation of zonation and homeostasis in the adrenal cortex. *Mol. Cell. Endocrinol.* 441, 146–155. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.09.003>
- Pinto, E.M., Chen, X., Easton, J., Finkelstein, D., Liu, Z., Pounds, S., Rodriguez-Galindo, C., Lund, T.C., Mardis, E.R., Wilson, R.K., Boggs, K., Yergeau, D., Cheng, J., Mulder, H.L., Manne, J., Jenkins, J., Mastellaro, M.J., Figueiredo, B.C., Dyer, M.A., Pappo, A., Zhang, J., Downing, J.R., Ribeiro,

- R.C., Zambetti, G.P., 2015. Genomic landscape of paediatric adrenocortical tumours. *Nat. Commun.* 6, 6302. <https://doi.org/10.1038/ncomms7302>
- Pinto, E.M., Zambetti, G.P., 2020. What 20 years of research has taught us about the *TP53* p.R337H mutation. *Cancer* 126, 4678–4686. <https://doi.org/10.1002/cncr.33143>
- Pinto, E.M., Zambetti, G.P., Rodriguez-Galindo, C., 2020. Pediatric adrenocortical tumours. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 34, 101448. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101448>
- Pitsava, G., Maria, A.G., Faucz, F.R., 2022. Disorders of the adrenal cortex: Genetic and molecular aspects. *Front. Endocrinol.* 13, 931389. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.931389>
- Pommier, R.F., Brennan, M.F., 1992. An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. *Surgery* 112, 963–970; discussion 970-971.
- Puglisi, S., Calabrese, A., Basile, V., Ceccato, F., Scaroni, C., Simeoli, C., Torlontano, M., Cannavò, S., Arnaldi, G., Stigliano, A., Malandrino, P., Saba, L., Altieri, B., Della Casa, S., Perotti, P., Berchiarella, P., De Filipo, G., Canu, L., Loli, P., Reimondo, G., Terzolo, M., 2019a. Mitotane Concentrations Influence the Risk of Recurrence in Adrenocortical Carcinoma Patients on Adjuvant Treatment. *J. Clin. Med.* 8, 1850. <https://doi.org/10.3390/jcm8111850>
- Puglisi, S., Calabrese, A., Basile, V., Ceccato, F., Scaroni, C., Simeoli, C., Torlontano, M., Cannavò, S., Arnaldi, G., Stigliano, A., Malandrino, P., Saba, L., Altieri, B., Della Casa, S., Perotti, P., Berchiarella, P., De Filipo, G., Canu, L., Loli, P., Reimondo, G., Terzolo, M., 2019b. Mitotane Concentrations Influence the Risk of Recurrence in Adrenocortical Carcinoma Patients on Adjuvant Treatment. *J. Clin. Med.* 8, 1850. <https://doi.org/10.3390/jcm8111850>
- Puglisi, S., Calabrese, A., Basile, V., Pia, A., Reimondo, G., Perotti, P., Terzolo, M., 2020. New perspectives for mitotane treatment of adrenocortical carcinoma. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 34, 101415. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101415>
- Quinkler, M., Hahner, S., Wortmann, S., Johanssen, S., Adam, P., Ritter, C., Strasburger, C., Allolio, B., Fassnacht, M., 2008. Treatment of advanced adrenocortical carcinoma with erlotinib plus gemcitabine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 2057–2062. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2564>
- Ragazzon, B., Libé, R., Gaujoux, S., Assié, G., Fratticci, A., Launay, P., Clauser, E., Bertagna, X., Tissier, F., De Reyniès, A., Bertherat, J., 2010. Transcriptome Analysis Reveals that p53 and β -Catenin Alterations Occur in a Group of Aggressive Adrenocortical Cancers. *Cancer Res.* 70, 8276–8281. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2014>
- Raj, N., Zheng, Y., Kelly, V., Katz, S.S., Chou, J., Do, R.K.G., Capanu, M., Zamarin, D., Saltz, L.B., Ariyan, C.E., Untch, B.R., O'Reilly, E.M., Gopalan, A., Berger, M.F., Olino, K., Segal, N.H., Reidy-Lagunes, D.L., 2020. PD-1 Blockade in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 38, 71–80. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01586>
- Rangel, C., Scattolin, G., Pais-Costa, S.R., Vieira, E., Gaio, E., 2013. Neoadjuvant chemotherapy and salvage surgery for an aldosterone-producing adrenal carcinoma with inferior vena cava thrombus: Case report and literature review. *Asian J. Surg.* 36, 134–136. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2012.08.008>
- Raymond, V.M., Everett, J.N., Furtado, L.V., Gustafson, S.L., Jungbluth, C.R., Gruber, S.B., Hammer, G.D., Stoffel, E.M., Greenson, J.K., Giordano, T.J., Else, T., 2013. Adrenocortical Carcinoma Is a Lynch Syndrome-Associated Cancer. *J. Clin. Oncol.* 31, 3012–3018. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.0988>
- Reimondo, G., Puglisi, S., Zaggia, B., Basile, V., Saba, L., Perotti, P., De Francia, S., Volante, M., Zatelli, M.C., Cannavò, S., Terzolo, M., 2017. Effects of mitotane on the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in patients with adrenocortical carcinoma. *Eur. J. Endocrinol.* 177, 361–367. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0452>
- Ronchi, C.L., Sbiera, S., Leich, E., Tissier, F., Steinhauer, S., Deutschbein, T., Fassnacht, M., Allolio, B., 2012. Low SGK1 Expression in Human Adrenocortical Tumors Is Associated with ACTH-Independent Glucocorticoid Secretion and Poor Prognosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, E2251–E2260. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2669>
- Russell, J.S., 2024a. Systemic Management of Advanced Adrenocortical Carcinoma. *Curr. Treat. Options Oncol.* 25, 1063–1072. <https://doi.org/10.1007/s11864-024-01249-6>
- Russell, J.S., 2024b. Systemic Management of Advanced Adrenocortical Carcinoma. *Curr. Treat. Options Oncol.* 25, 1063–1072. <https://doi.org/10.1007/s11864-024-01249-6>
- Sabolch, A., Else, T., Williams, A., Miller, B.S., Worden, F., Hammer, G.D., Jolly, S., 2014. Toxicity of Concurrent Radiation Therapy With Mitotane Compared to Radiation Therapy Alone in the Adjuvant Treatment of Adrenocortical Carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol.* 90, S466–S467. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.05.1454>
- Sarvestani, A.L., Gregory, S.N., Teke, M.E., Terzolo, M., Berruti, A., Hernandez, J.M., Habra, M.A., 2023. Mitotane With or Without Cisplatin and Etoposide for Patients with a High Risk of Recurrence in Stages 1–3 Adrenocortical Cancer After Surgery. *Ann. Surg. Oncol.* 30, 680–682. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-12725-4>
- Sbiera, S., Sbiera, I., Ruggiero, C., Doghman-Bouguerra, M., Korpershoek, E., De Krijger, R.R., Ettaieb, H., Haak, H., Volante, M., Papotti, M., Reimondo, G., Terzolo, M., Luconi, M., Nesi, G., Mannelli, M., Libé, R., Ragazzon, B., Assié, G., Bertherat, J., Altieri, B., Fadda, G., Rogowski-Lehmann, N., Reincke, M., Beuschlein, F., Fassnacht, M., Lalli, E., 2017. Assessment of VAV2 Expression

- Refines Prognostic Prediction in Adrenocortical Carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 102, 3491–3498. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00984>
- Sbiera, S., Schull, S., Assie, G., Voelker, H.-U., Kraus, L., Beyer, M., Ragazzon, B., Beuschlein, F., Willenberg, H.S., Hahner, S., Saeger, W., Bertherat, J., Allolio, B., Fassnacht, M., 2010. High Diagnostic and Prognostic Value of Steroidogenic Factor-1 Expression in Adrenal Tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, E161–E171. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0653>
- Schlumberger, M., Brugieres, L., Gicquel, C., Travagli, J., Droz, J., Parmentier, C., 1991. 5-Fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin as treatment for adrenal cortical carcinoma. *Cancer* 67, 2997–3000. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19910615\)67:12<2997::AID-CNCR2820671211>3.0.CO;2-#](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19910615)67:12<2997::AID-CNCR2820671211>3.0.CO;2-#)
- Scholl, U.I., Goh, G., Stölting, G., De Oliveira, R.C., Choi, M., Overton, J.D., Fonseca, A.L., Korah, R., Starker, L.F., Kunstman, J.W., Prasad, M.L., Hartung, E.A., Mauras, N., Benson, M.R., Brady, T., Shapiro, J.R., Loring, E., Nelson-Williams, C., Libutti, S.K., Mane, S., Hellman, P., Westin, G., Åkerström, G., Björklund, P., Carling, T., Fahlke, C., Hidalgo, P., Lifton, R.P., 2013. Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism. *Nat. Genet.* 45, 1050–1054. <https://doi.org/10.1038/ng.2695>
- Scholl, U.I., Stölting, G., Nelson-Williams, C., Vichot, A.A., Choi, M., Loring, E., Prasad, M.L., Goh, G., Carling, T., Juhlin, C.C., Quack, I., Rump, L.C., Thiel, A., Lande, M., Frazier, B.G., Rasoulpour, M., Bowlin, D.L., Sethna, C.B., Trachtman, H., Fahlke, C., Lifton, R.P., 2015. Recurrent gain of function mutation in calcium channel CACNA1H causes early-onset hypertension with primary aldosteronism. *eLife* 4, e06315. <https://doi.org/10.7554/eLife.06315>
- Scholl, U.I., Stölting, G., Schewe, J., Thiel, A., Tan, H., Nelson-Williams, C., Vichot, A.A., Jin, S.C., Loring, E., Untiet, V., Yoo, T., Choi, J., Xu, S., Wu, A., Kirchner, M., Mertins, P., Rump, L.C., Onder, A.M., Gamble, C., McKenney, D., Lash, R.W., Jones, D.P., Chune, G., Gagliardi, P., Choi, M., Gordon, R., Stowasser, M., Fahlke, C., Lifton, R.P., 2018. CLCN2 chloride channel mutations in familial hyperaldosteronism type II. *Nat. Genet.* 50, 349–354. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0048-5>
- Sgourakis, G., Lanitis, S., Kouloura, A., Zaphiriadou, P., Karkoulas, K., Raptis, D., Anagnostara, A., Caraliotas, C., 2015. Laparoscopic versus Open Adrenalectomy for Stage I/II Adrenocortical Carcinoma: Meta-Analysis of Outcomes. *J. Invest. Surg.* 28, 145–152. <https://doi.org/10.3109/08941939.2014.987886>
- Sieber, S.M., 1976. The Lymphatic Absorption of *pp’-DDT* and Some Structurally-Related Compounds in the Rat. *Pharmacology* 14, 443–454. <https://doi.org/10.1159/000136627>
- Smith, D.C., Kroiss, M., Kebebew, E., Habra, M.A., Chugh, R., Schneider, B.J., Fassnacht, M., Jafarinasabian, P., Ijzerman, M.M., Lin, V.H., Mohideen, P., Naing, A., 2020. A phase 1 study of nevanimibe HCl, a novel adrenal-specific sterol O-acyltransferase 1 (SOAT1) inhibitor, in adrenocortical carcinoma. *Invest. New Drugs* 38, 1421–1429. <https://doi.org/10.1007/s10637-020-00899-1>
- Speiser, P.W., Azziz, R., Baskin, L.S., Ghizzoni, L., Hensle, T.W., Merke, D.P., Meyer-Bahlburg, H.F.L., Miller, W.L., Montori, V.M., Oberfield, S.E., Ritzen, M., White, P.C., 2010. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, 4133–4160. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2631>
- Sperone, P., Ferrero, A., Daffara, F., Priola, A., Zaggia, B., Volante, M., Santini, D., Vincenzi, B., Badalamenti, G., Intrivici, C., Del Buono, S., De Francia, S., Kalomirakis, E., Ratti, R., Angeli, A., Dogliotti, L., Papotti, M., Terzolo, M., Berruti, A., 2010. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. *Endocr. Relat. Cancer* 17, 445–453. <https://doi.org/10.1677/ERC-09-0281>
- Steffensen, C., Bak, A.M., Zøylner Rubeck, K., Jørgensen, J.O.L., 2010. Epidemiology of Cushing's Syndrome. *Neuroendocrinology* 92, 1–5. <https://doi.org/10.1159/000314297>
- Stojadinovic, A., Ghossein, R.A., Hoos, A., Nissan, A., Marshall, D., Dudas, M., Cordon-Cardo, C., Jaques, D.P., Brennan, M.F., 2002. Adrenocortical Carcinoma: Clinical, Morphologic, and Molecular Characterization. *J. Clin. Oncol.* 20, 941–950. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.4.941>
- Takazawa, R., Ajima, J., Yamauchi, A., Goto, M., 2004. Unusual Double Primary Neoplasia: Adrenocortical and Ureteral Carcinomas in Werner Syndrome. *Urol. Int.* 72, 168–170. <https://doi.org/10.1159/000075974>
- Terzolo, M., Angeli, A., Fassnacht, M., Daffara, F., Tauchmanova, L., Conton, P.A., Rossetto, R., Buci, L., Sperone, P., Grossrubatscher, E., Reimondo, G., Bollito, E., Papotti, M., Saeger, W., Hahner, S., Koschker, A.-C., Arvat, E., Ambrosi, B., Loli, P., Lombardi, G., Mannelli, M., Bruzzi, P., Mantero, F., Allolio, B., Dogliotti, L., Berruti, A., 2007. Adjuvant Mitotane Treatment for Adrenocortical Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 356, 2372–2380. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063360>
- Terzolo, M., Fassnacht, M., Perotti, P., Libé, R., Kastelan, D., Lacroix, A., Arlt, W., Haak, H.R., Loli, P., Decoudier, B., Lasolle, H., Quinkler, M., Haissaguerre, M., Chabre, O., Caron, P., Stigliano, A., Giordano, R., Zatelli, M.C., Bancos, I., Fragoso, M.C.B.V., Canu, L., Luconi, M., Puglisi, S., Basile, V., Reimondo, G., Kroiss, M., Megerle, F., Hahner, S., Kimpel, O., Dusek, T., Nölting, S., Bourdeau, I., Chortis, V., Ettaieb, M.H., Cosentini, D., Grisanti, S., Baudin, E., Berchiolla, P., Bovis, F., Sormani, M.P., Bruzzi, P., Beuschlein, F., Bertherat, J., Berruti, A., 2023. Adjuvant mitotane versus surveillance in low-grade, localised adrenocortical carcinoma (ADIUVO): an

- international, multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial and observational study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 11, 720–730. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00193-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00193-6)
- Terzolo, M., Fassnacht, M., Perotti, P., Libe, R., Lacroix, A., Kastelan, D., Haak, H.R., Arlt, W., Loli, P., Decoudier, B., Lasolle, H., Bancos, I., Quinkro, M., Villares Frago, M.C.B., Canu, L., Puglisi, S., Kroiss, M., Dusek, T., Bourdeau, I., Baudin, E., Berchiolla, P., Beuschlein, F., Bertherat, J.Y., Berruti, A., 2021. Results of the ADIUVO Study, the First Randomized Trial on Adjuvant Mitotane in Adrenocortical Carcinoma Patients. *J. Endocr. Soc.* 5, A166–A167. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.336>
- Tizianel, I., Caccese, M., Torresan, F., Lombardi, G., Evangelista, L., Crimi, F., Sepulcri, M., Iacobone, M., Padovan, M., Galuppini, F., Zagonel, V., Scaroni, C., Ceccato, F., 2022. The Overall Survival and Progression-Free Survival in Patients with Advanced Adrenocortical Cancer Is Increased after the Multidisciplinary Team Evaluation. *Cancers* 14, 3904. <https://doi.org/10.3390/cancers14163904>
- Tőke, J., Uhlyarik, A., Lohinszky, J., Stark, J., Huszty, G., Micsik, T., Borka, K., Reismann, P., Horányi, J., Igaz, P., Tóth, M., 2022. Prognostic factors and mitotane treatment of adrenocortical cancer. Two decades of experience from an institutional case series. *Front. Endocrinol.* 13, 952418. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.952418>
- Turcu, A., Smith, J.M., Auchus, R., Rainey, W.E., 2014. Adrenal Androgens and Androgen Precursors—Definition, Synthesis, Regulation and Physiologic Actions, in: Terjung, R. (Ed.), *Comprehensive Physiology*. Wiley, pp. 1369–1381. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140006>
- Vaidya, A., Mulatero, P., Baudrand, R., Adler, G.K., 2018. The Expanding Spectrum of Primary Aldosteronism: Implications for Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr. Rev.* 39, 1057–1088. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00139>
- Van Slooten, H., Moolenaar, A.J., Van Seter, A.P., Smeenk, D., 1984. The treatment of adrenocortical carcinoma with o,p'-DDD: Prognostic implications of serum level monitoring. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 20, 47–53. [https://doi.org/10.1016/0277-5379\(84\)90033-6](https://doi.org/10.1016/0277-5379(84)90033-6)
- van Slooten, H., van Oosterom, A.T., 1983. CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) regimen in adrenal cortical carcinoma. *Cancer Treat. Rep.* 67, 377–379.
- Vanbrabant, T., Fassnacht, M., Assie, G., Dekkers, O.M., 2018. Influence of hormonal functional status on survival in adrenocortical carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Endocrinol.* 179, 429–436. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0450>
- Venkatesh, S., Hickey, R.C., Sellin, R.V., Fernandez, J.F., Samaan, N.A., 1989. Adrenal cortical carcinoma. *Cancer* 64, 765–769. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19890801\)64:3<765::AID-CNCR2820640333>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19890801)64:3<765::AID-CNCR2820640333>3.0.CO;2-I)
- Veytsman, I., Nieman, L., Fojo, T., 2009. Management of Endocrine Manifestations and the Use of Mitotane As a Chemotherapeutic Agent for Adrenocortical Carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 27, 4619–4629. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.2775>
- Wagner, A.S., Fleitz, J.M., Kleinschmidt-DeMasters, B.K., 2005. Pediatric Adrenal Cortical Carcinoma: Brain Metastases and Relationship to NF-1, Case Reports and Review of the Literature. *J. Neurooncol.* 75, 127–133. <https://doi.org/10.1007/s11060-005-0376-z>
- Wängberg, B., Khorram-Manesh, A., Jansson, S., Nilsson, B., Nilsson, O., Jakobsson, C.E., Lindstedt, S., Odén, A., Ahlman, H., 2010. The long-term survival in adrenocortical carcinoma with active surgical management and use of monitored mitotane. *Endocr. Relat. Cancer* 17, 265–272. <https://doi.org/10.1677/ERC-09-0190>
- Weigand, I., Altieri, B., Lacombe, A.M.F., Basile, V., Kircher, S., Landwehr, L.-S., Schreiner, J., Zerbini, M.C.N., Ronchi, C.L., Megerle, F., Berruti, A., Canu, L., Volante, M., Paiva, I., Della Casa, S., Sbiera, S., Fassnacht, M., Frago, M.C.B.V., Terzolo, M., Kroiss, M., 2020. Expression of SOAT1 in Adrenocortical Carcinoma and Response to Mitotane Monotherapy: An ENSAT Multicenter Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 105, 2642–2653. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa293>
- Weiss, L.M., 1984. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors: *Am. J. Surg. Pathol.* 8, 163–170. <https://doi.org/10.1097/00000478-198403000-00001>
- Weiss, L.M., Medeiros, L.J., Vickery, A.L., 1989. Pathologic Features of Prognostic Significance in Adrenocortical Carcinoma: *Am. J. Surg. Pathol.* 13, 202–206. <https://doi.org/10.1097/00000478-198903000-00004>
- White, P.C., Curnow, K.M., Pascoe, L., 1994. Disorders of Steroid 11 β -Hydroxylase Isozymes*. *Endocr. Rev.* 15, 421–438. <https://doi.org/10.1210/edrv-15-4-421>
- Wieneke, J.A., Thompson, L.D.R., Heffess, C.S., 2003. Adrenal Cortical Neoplasms in the Pediatric Population: A Clinicopathologic and Immunophenotypic Analysis of 83 Patients. *Am. J. Surg. Pathol.* 27, 867–881. <https://doi.org/10.1097/00000478-200307000-00001>
- Wilkin, F., Gagné, N., Paquette, J., Oligny, L.L., Deal, C., 2000. Pediatric Adrenocortical Tumors: Molecular Events Leading to Insulin-Like Growth Factor II Gene Overexpression*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 2048–2056. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.5.6589>
- Williams, T.A., Gomez-Sanchez, C.E., Rainey, W.E., Giordano, T.J., Lam, A.K., Marker, A., Mete, O., Yamazaki, Y., Zerbini, M.C.N., Beuschlein, F., Satoh, F., Burrello, J., Schneider, H., Lenders, J.W.M., Mulatero, P., Castellano, I., Knösel, T., Papotti, M., Saeger, W., Sasano, H., Reincke, M., 2021. International Histopathology Consensus for Unilateral Primary Aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 106, 42–54. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa484>

- Williamson, S.K., Lew, D., Miller, G.J., Balcerzak, S.P., Baker, L.H., Crawford, E.D., 2000. Phase II evaluation of cisplatin and etoposide followed by mitotane at disease progression in patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 88, 1159–1165.
- Zheng, G.-Y., Li, H.-Z., Deng, J.-H., Zhang, X.-B., Wu, X.-C., 2018. Open adrenalectomy versus laparoscopic adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: a retrospective comparative study on short-term oncologic prognosis. *OncoTargets Ther.* Volume 11, 1625–1632. <https://doi.org/10.2147/OTT.S157518>
- Zheng, S., Cherniack, A.D., Dewal, N., Moffitt, R.A., Danilova, L., Murray, B.A., Lerario, A.M., Else, T., Knijnenburg, T.A., Ciriello, G., Kim, S., Assie, G., Morozova, O., Akbani, R., Shih, J., Hoadley, K.A., Choueiri, T.K., Waldmann, J., Mete, O., Robertson, A.G., Wu, Hsin-Ta, Raphael, B.J., Shao, L., Meyerson, M., Demeure, M.J., Beuschlein, F., Gill, A.J., Sidhu, S.B., Almeida, M.Q., Fragoso, M.C.B.V., Cope, L.M., Kebebew, E., Habra, Mouhammed A., Whitsett, T.G., Bussey, K.J., Rainey, W.E., Asa, S.L., Bertherat, J., Fassnacht, M., Wheeler, D.A., Hammer, G.D., Giordano, T.J., Verhaak, R.G.W., Zheng, S., Verhaak, R.G.W., Giordano, T.J., Hammer, G.D., Cherniack, A.D., Dewal, N., Moffitt, R.A., Danilova, L., Murray, B.A., Lerario, A.M., Else, T., Knijnenburg, T.A., Ciriello, G., Kim, S., Assié, G., Morozova, O., Akbani, R., Shih, J., Hoadley, K.A., Choueiri, T.K., Waldmann, J., Mete, O., Robertson, A.G., Wu, Hsin-Tu, Raphael, B.J., Meyerson, M., Demeure, M.J., Beuschlein, F., Gill, A.J., Sidhu, S.B., Almeida, M., Barisson Fragoso, M.C., Cope, L.M., Kebebew, E., Habra, Mouhammed Amir, Whitsett, T.G., Bussey, K.J., Rainey, W.E., Asa, S.L., Bertherat, J., Fassnacht, M., Wheeler, D.A., Benz, C., Ally, A., Balasundaram, M., Bowlby, R., Brooks, D., Butterfield, Y.S.N., Carlsen, R., Dhalla, N., Guin, R., Holt, R.A., Jones, S.J.M., Kasaian, K., Lee, D., Li, H.I., Lim, L., Ma, Y., Marra, M.A., Mayo, M., Moore, R.A., Mungall, A.J., Mungall, K., Sadeghi, S., Schein, J.E., Sipahimalani, P., Tam, A., Thiessen, N., Park, P.J., Kroiss, M., Gao, J., Sander, C., Schultz, N., Jones, C.D., Kucherlapati, R., Mieczkowski, P.A., Parker, J.S., Perou, C.M., Tan, D., Veluvolu, U., Wilkerson, M.D., Hayes, D.N., Ladanyi, M., Quinkler, M., Auman, J.T., Latronico, A.C., Mendonca, B.B., Sibony, M., Sanborn, Z., Bellair, M., Buhay, C., Covington, K., Dahdouli, M., Dinh, H., Doddapaneni, H., Downs, B., Drummond, J., Gibbs, R., Hale, W., Han, Y., Hawes, A., Hu, J., Kakkar, N., Kalra, D., Khan, Z., Kovar, C., Lee, S., Lewis, L., Morgan, M., Morton, D., Muzny, D., Santibanez, J., Xi, L., Dousset, B., Groussin, L., Libé, R., Chin, L., Reynolds, S., Shmulevich, I., Chudamani, S., Liu, J., Lolla, L., Wu, Y., Yeh, J.J., Balu, S., Bodenheimer, T., Hoyle, A.P., Jefferys, S.R., Meng, S., Mose, L.E., Shi, Y., Simons, J.V., Soloway, M.G., Wu, J., Zhang, W., Mills Shaw, K.R., Demchok, J.A., Felau, I., Sheth, M., Tarnuzzer, R., Wang, Z., Yang, L., Zenklusen, J.C., Zhang, J. (Julia), Davidsen, T., Crawford, C., Hutter, C.M., Sofia, H.J., Roach, J., Bshara, W., Gaudioso, C., Morrison, C., Soon, P., Alonso, S., Baboud, J., Pihl, T., Raman, R., Sun, Q., Wan, Y., Naresh, R., Arachchi, H., Beroukhim, R., Carter, S.L., Cho, J., Frazer, S., Gabriel, S.B., Getz, G., Heiman, D.I., Kim, J., Lawrence, M.S., Lin, P., Noble, M.S., Saksena, G., Schumacher, S.E., Sougnez, C., Voet, D., Zhang, H., Bowen, J., Coppens, S., Gastier-Foster, J.M., Gerken, M., Helsel, C., Leraas, K.M., Lichtenberg, T.M., Ramirez, N.C., Wise, L., Zmuda, E., Baylin, S., Herman, J.G., LoBello, J., Watanabe, A., Haussler, D., Radenbaugh, A., Rao, A., Zhu, J., Bartsch, D.K., Sbiera, S., Allolio, B., Deutschbein, T., Ronchi, C., Raymond, V.M., Vinco, M., Shao, L., Amble, L., Bootwalla, M.S., Lai, P.H., Van Den Berg, D.J., Weisenberger, D.J., Robinson, B., Ju, Z., Kim, H., Ling, S., Liu, W., Lu, Y., Mills, G.B., Sircar, K., Wang, Q., Yoshihara, K., Laird, P.W., Fan, Y., Wang, W., Shinbrot, E., Reincke, M., Weinstein, J.N., Meier, S., Defreitas, T., 2016. Comprehensive Pan-Genomic Characterization of Adrenocortical Carcinoma. *Cancer Cell* 29, 723–736. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.04.002>
- Zhu, J., Zheng, Z., Shen, Jing, Lian, X., Miao, Z., Shen, Jie, Zhang, F., 2020. Efficacy of adjuvant radiotherapy for treatment of adrenocortical carcinoma: a retrospective study and an updated meta-analysis. *Radiat. Oncol.* 15, 118. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01533-3>

Anexos

ANEXO I. Aprobación por el Comité Ético de Investigación Médica (CEIM) del Hospital Universitario Central de Asturias



SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS IV

Comité de Ética de la Investigación del
Principado de Asturias
Avda. de Roma s/n
33011.-Oviedo
Tfno: 985.10.79.27/985.10.80.28
e-mail: ceicr_asturias@hca.es

Área Sanitaria

Oviedo, 29 de Diciembre de 2017

El Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de Investigación nº218/17 titulado "ICARO: REGISTRO ESPAÑOL DE CARCINOMA ADRENOCORTICAL", Investigador principal: Dra. Paula Jimenez Fonseca del Sº de Oncología Médica del HUCA.

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.

Los Consentimientos informados deberán firmarse por duplicado (para dejar constancia de ello) y una copia deberá ser archivada con la documentación del estudio.

Le recuerdo que deberá guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.

Fdo: Mauricio Telenti Asensio
Secretario del Comité de Ética de la Investigación
del Principado de Asturias

ANEXO 2. Clasificación por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

 <p>MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD</p>	 <p>agencia española de medicamentos y productos sanitarios</p>	DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO
---	--	--

DESTINATARIO:

<p>D^a PAULA JIMENEZ FONSECA S^a ONCOLOGÍA MÉDICA PLANTA-1. BLOQUE D. CONSULTA 8 HOSPITAL UNIV. CENTRAL DE ASTURIAS AVENIDA DE ROMA, S/N 33011 – OVIEDO. ASTURIAS</p>

Fecha: 6 de septiembre de 2017

REFERENCIA: ESTUDIO REGISTRO ICARO

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "Registro Español de Carcinoma Adrenocortical. REGISTRO ICARO"

<p>CÓDIGO ELECTRÓNICO 13000001@empsa.es</p>	 <p>MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD REGISTRO AUXILIAR AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS SALUD N.º de Registro: 12201/ RG 21681 Fecha: 10/09/2017 10:20:54</p>	<p>D/CANPEZO.1 - EDICIÓN 2007/04/08</p>
---	---	---



ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a PAULA JIMENEZ FONSECA

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha 28 de agosto de 2017, por D^a PAULA JIMENEZ FONSECA, para la clasificación del estudio titulado "Registro Español de Carcinoma Adrenocortical. REGISTRO ICARO", y cuyo promotor es "Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes (GETHI)", se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ RESUELVE clasificar el estudio citado anteriormente como "Estudio Observacional No Posautorización" (abreviado como No-EPA).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA) ⁽²⁾, pero sí es necesario presentarlo a un CEIC acreditado en nuestro país y obtener su dictamen favorable.

El promotor tendrá que informar a los responsables de las entidades proveedoras de servicios sanitarios donde se lleve a cabo el estudio y les entregará copia del protocolo y de los documentos que acrediten la aprobación por parte del CEIC y, en su caso, la clasificación de la AEMPS. Asimismo estos documentos se entregarán a los órganos competentes de las CCAA, cuando sea requerido. La gestión y formalización del contrato estará sujeta a los requisitos específicos de cada Comunidad Autónoma.

CORREO ELECTRÓNICO

formozap@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO I
28021 MADRID

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽¹⁾

Madrid, a 6 de septiembre de 2017

**EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO**

César Hernández García


**agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios**
Departamento de Medicamentos de Uso Humano
Calle Velázquez 144, 28002 Madrid

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/0470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/0470/2009, de 16 de diciembre

³ De conformidad con lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercer cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacia@ansa.es

**C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO J
2802 MADRID**

ANEXO 3. Análisis del modelo log-normal para datos de supervivencia

Se eligió un modelo de supervivencia paramétrico log-normal para analizar los datos de recaída en pacientes con cáncer post-operatorio debido a:

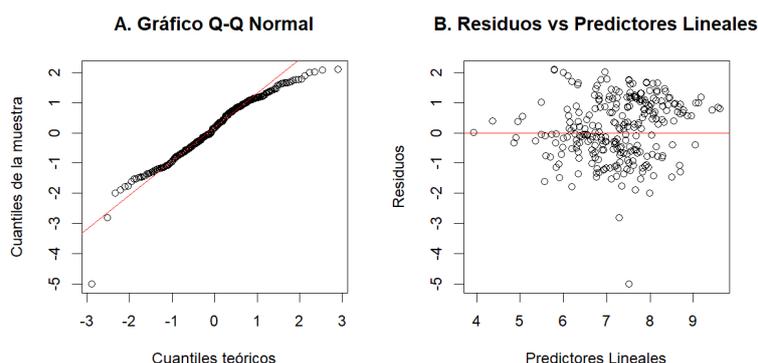
1. Capacidad para modelar tasas de riesgo no monótonas, permitiendo capturar el efecto inicial del tratamiento (mitotano) y su posterior disminución.
2. Flexibilidad para representar diferentes patrones de supervivencia, incluyendo aquellos donde el riesgo aumenta inicialmente y luego disminuye.
3. Adecuación para escenarios clínicos donde se espera que el efecto del tratamiento se desvanezca con el tiempo (en este caso, aproximadamente después de 2 años).

Proceso de análisis:

1. Se ajustó el modelo log-normal a los datos de supervivencia, incluyendo covariables relevantes como el uso de mitotano y otros factores pronósticos.
2. Se realizaron diagnósticos del modelo mediante:
 - a) Gráfico de residuos vs. predictores lineales para evaluar la homocedasticidad y detectar patrones no lineales.
 - b) Gráfico Q-Q normal para evaluar la normalidad de los residuos.

Resultados y conclusiones:

1. Ajuste general del modelo:
 - El modelo log-normal mostró un ajuste razonablemente bueno a los datos de supervivencia.
 - Los residuos se distribuyeron simétricamente alrededor de cero, sin patrones sistemáticos evidentes.
2. Evaluación de la normalidad:
 - El gráfico Q-Q mostró una buena aproximación a la normalidad para la mayoría de los datos.
 - Se observaron ligeras desviaciones en las colas, lo cual es común en datos de supervivencia y no invalida el modelo.



3. Implicaciones clínicas:

- El modelo log-normal capturó adecuadamente la dinámica de recaída observada clínicamente, incluyendo el efecto inicial del mitotano y su disminución con el tiempo.
 - La flexibilidad del modelo permitió representar el patrón de riesgo cambiante a lo largo del tiempo de seguimiento.
4. Limitaciones: Se identificaron algunos valores atípicos, principalmente en los residuos negativos, que podrían merecer una investigación clínica adicional. Las ligeras desviaciones en las colas del gráfico Q-Q sugieren que algunos aspectos de la supervivencia a largo plazo podrían no estar perfectamente capturados por el modelo.

ANEXO 4. Análisis y justificación de la transformación raíz cuadrada para la variable mitotinemia

La selección de la transformación apropiada para la variable 'exposure' en nuestro modelo conjunto se fundamentó en un análisis de las propiedades estadísticas y las implicaciones metodológicas de diversas transformaciones. Se evaluaron la transformación logarítmica, la raíz cuadrada, la raíz cúbica y la transformación de Box-Cox, comparándolas con la distribución original de los datos.

El análisis se basó en tres criterios principales: normalidad, evaluada mediante la prueba de Shapiro-Wilk; simetría, cuantificada por el coeficiente de asimetría; y forma de la distribución, examinada a través de la curtosis. Adicionalmente, se consideraron aspectos de interpretabilidad clínica y coherencia con los fundamentos teóricos del fenómeno estudiado.

Los resultados indicaron que, si bien ninguna transformación logró una normalidad perfecta según la prueba de Shapiro-Wilk, la transformación de raíz cuadrada demostró ser la más efectiva en términos de optimización global de los criterios evaluados:

Simetría: La raíz cuadrada produjo la distribución más simétrica (coeficiente de asimetría de -0.4824), siendo la que más se aproximó a una simetría perfecta entre todas las transformaciones analizadas.

Forma de la distribución: Con una curtosis de 1.975, la raíz cuadrada generó una distribución ligeramente más plana que la normal, pero manteniendo una forma que se presta a la modelización estadística.

Interpretabilidad: En comparación con transformaciones más complejas como la Box-Cox, la raíz cuadrada ofrece una mayor facilidad de interpretación en el contexto clínico, aspecto crucial en la investigación biomédica.

Consistencia con el modelo: La eficacia previamente observada de la raíz cuadrada en el modelo conjunto inicial corrobora su idoneidad para capturar la estructura subyacente de los datos.

Equilibrio en la transformación: A diferencia de la transformación logarítmica o la raíz cúbica, que invertían excesivamente la asimetría, la raíz cuadrada proporcionó un equilibrio óptimo, mitigando la asimetría positiva original sin sobre corregirla.

Aunque la distribución original presentó el valor p más alto en la prueba de Shapiro-Wilk, este resultado se interpretó con cautela debido a la marcada asimetría y la presencia de valores extremos observados en el análisis gráfico.

Figura. Distribución de la variable mitotinemia bajo distintas transformaciones.

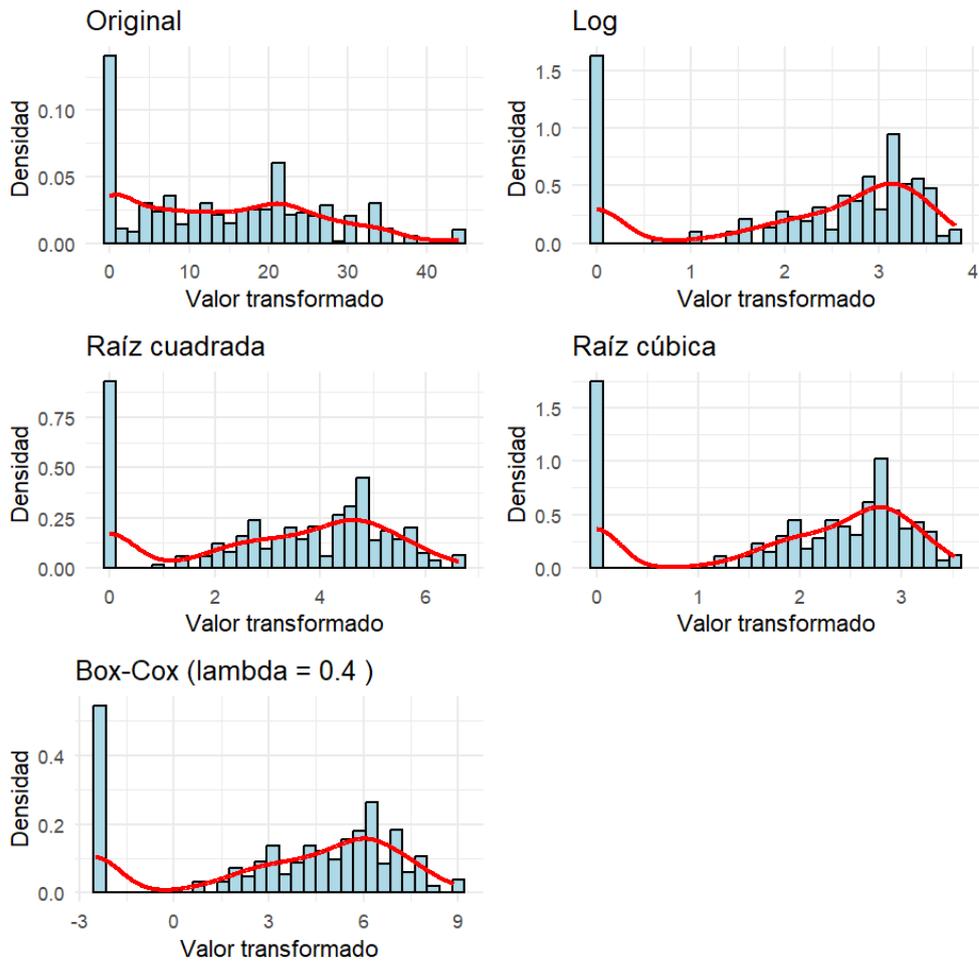


Tabla: Medidas estadísticas para diferentes transformaciones

	Original	Logaritmo	Raíz Cuadrada	Raíz Cúbica	Box-Cox
Valor p de Shapiro	6.426394e-16	1.418872e-25	5.960045e-20	2.641823e-25	5.589133e-23
Asimetría	3.519218e-01	-8.237170e-01	-4.823561e-01	-8.509800e-01	-6.990159e-01
Curtosis	2.171705e+00	2.182372e+00	1.975240e+00	2.284669e+00	2.136534e+00

Publicaciones relativas al tema de tesis

Referencias:

1. **Inmaculada Ballester Navarro**, Clara Iglesias, Belén García Iniesta, Nuria Valdés, Cristina Álvarez Escola, Jorge Hernando Cubero, María José Picón, Lourdes García, Patricia Saiz-López, Nerea Egaña Zunzunegui, Ana Custodio, Concha Blanco Carrera, Ana Fernández Montes, Alberto Carmona-Bayonas, Paula Jimenez Fonseca. Factores pronóstico en cáncer adrenocortical estadio I-III: datos de 230 pacientes del registro ICARO-GETHI/SEEN. **Comunicación plenaria** con el nº PLE-4 en el **Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2021**, celebrado online entre el 18 y 22 de octubre de 2021.
2. Clara Iglesias Gómez, **Inmaculada Ballester Navarro**, Cristina Álvarez Escola, Javier Aller, Jesús García Donas, Javier Martínez Trufero, Miguel Paja, Rosa García, Teresa Alonso, Jersy Cárdenas-Salas, Juan Carlos Percovich, Felicia Alexandra Hanzu, Teresa Ramón y Cajal, Paula Jimenez Fonseca, Alberto Carmona Bayonas. Resultados del tratamiento sistémico en cáncer adrenocortical avanzado: datos de 152 pacientes del registro ICARO-GETHI/SEEN. **Poster destacado y premio a mejor poster**, con el nº PDEST-10 en el **Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2021**, celebrado online entre el 18 y 22 de octubre de 2021.
3. Álvarez-Escolá CA, **Ballester IB**, Garcia Donas JC, Paja MD, Iglesias CE, Garcia RF, Alonso-Gordoa TG, Martinez Trufero JH, López CI, Egaña Zunzunegui NJ, Jimenez-Fonseca PE, Carmona-Bayonas AK. Treatment of advanced adrenocortical cancer (ACC): Data from 152 patients of the national and multicenter ICARO_GETHI/SEEN registry. Abstract #3573 (K01). **Poster** en el **18th Annual European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) Conference**; 10-11 marzo, 2022.
4. **Ballester IA**, Álvarez-Escolá CB, Valdes NC, Hernando JD, Picon M JE, Percovich J CF, Garcia LG, Hanzu F AH, Cardenas JI, Saiz-Lopez PJ, Carmona-Bayonas AK, Jimenez-Fonseca PL. Prognostic factors in stage I-III adrenocortical cancer (ACC): Data of 230 patients from the ICARO_GETHI/SEEN registry. Abstract #3562. **Poster** en el **18th Annual European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) Conference**; 10-11 marzo, 2022.
5. Alberto Carmona-Bayonas, **Inmaculada Ballester Navarro**, Jorge Hernando Cubero, Miguel Ángel Mangas Cruz, María José Picón, Clara Iglesias, Lourdes García, Concepción Blanco Carrera, Paula Jimenez-Fonseca, Cristina Álvarez Escola. Eficacia de mitotano adyuvante en carcinoma adrenocortical: resultados del registro ICARO-SEEN&GETHI. Aceptado como **Poster** en el **65 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) 2024**, que se celebrará entre el 17 y 18 de octubre de 2024.
6. Paula Jimenez-Fonseca, **Inmaculada Ballester Navarro**, Jorge Hernando Cubero, Clara Iglesias, Miguel Paja, Jesús García Donas, Rogelio Garcia Centeno, Felicia Hanzu, Javier Martínez Trufero, Nuria Valdés. Efectividad de mitotano combinado con quimioterapia y factores predictivos de supervivencia libre de progresión en carcinoma adrenocortical metastásico: datos del registro ICARO-SEEN&GETHY. Aceptado como **Poster** en el **65 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) 2024**, que se celebrará entre el 17 y 18 de octubre de 2024.

