



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

Neoplasias adrenocorticales: un estudio clínico-patológico y evaluación de escalas  
pronósticas en 3 centros de referencia en México en el periodo de 1983-2019.

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:  
JESÚS DELGADO DE LA MORA

Tutor o tutores principales  
Dr. Daniel Montante Montes de Oca  
Departamento de Anatomía Patológica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:  
Dr. Braulio Martínez Benítez  
Dr. Arturo Ángeles Ángeles  
Dra. Diana Elodia Aguilar León  
Departamento de Anatomía Patológica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México,  
Febrero de 2021.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

<b>Índice General.....</b>	<b>2</b>
<b>1. Introducción.....</b>	<b>4</b>
<b>2. Planteamiento del problema.....</b>	<b>5</b>
<b>3. Marco teórico.....</b>	<b>6</b>
<b>a. Epidemiología.....</b>	<b>6</b>
<b>b. Diagnóstico.....</b>	<b>7</b>
<b>c. Inmunofenotipo .....</b>	<b>9</b>
<b>d. Anormalidades genéticas .....</b>	<b>10</b>
<b>4. Justificación.....</b>	<b>11</b>
<b>5. Hipótesis.....</b>	<b>12</b>
<b>6. Objetivos.....</b>	<b>12</b>
<b>a. General.....</b>	<b>12</b>
<b>b. Especifico .....</b>	<b>13</b>
<b>7. Pregunta de investigación.....</b>	<b>13</b>
<b>8. Metodología.....</b>	<b>13</b>
<b>a. Descripción general.....</b>	<b>13</b>
<b>b. Sujetos de estudio.....</b>	<b>15</b>
<b>c. Criterios de inclusión.....</b>	<b>15</b>
<b>d. Criterios de exclusión.....</b>	<b>16</b>
<b>e. Criterios de eliminación.....</b>	<b>16</b>
<b>f. Tipo y tamaño de muestra.....</b>	<b>16</b>
<b>g. Fuente de recolección de datos.....</b>	<b>16</b>

h. Plan de análisis.....	17
9. Resultados.....	18
10. Discusión y conclusión.....	19
11. Anexos.....	25
12. Bibliografía .....	29

## 1.- Introducción

Los carcinomas adrenocorticales (CAC) son tumores malignos raros con una incidencia anual estimada de 0.5-2.0 casos por millón (Henley, 1983). El diagnóstico diferencial de adenoma adrenocortical (AAC) y carcinoma ha sido considerado problemático tanto para clínicos como para patólogos, el incremento en el descubrimiento incidental de masas adrenales por estudio radiológicos realizados por razones no relacionadas ha hecho que la predicción de malignidad sea un reto importante en incremento en la práctica clínica (Aubert, 2002).

Invasión a tejidos adyacentes y metástasis distales definen a estas neoplasias como carcinomas, sin embargo, en ausencia de esas características, la diferenciación entre adenomas y carcinomas es tanto crítica como controversial (Jain, 2010). En base a esto se han creado esquemas complejos para asistir en la separación de estas entidades basados tanto en criterios puramente morfológicos como la escala de Weiss (grado nuclear, mitosis, citoplasma, arquitectura difusa, necrosis e invasión capsular, venosa y sinusoidal), siendo este actualmente el sistema más utilizado a nivel mundial (Weiss, 1984; Weiss, 1989; Hough, 1979; van Slooten, 1985). Así mismo, el puntaje de Helsinki es otra de las herramientas propuestas que combina tanto parámetros morfológicos (presencia de necrosis y conteo de mitosis), así como índice de proliferación de Ki-67, herramienta que ha demostrado predecir confiablemente el potencial metastásico de estas lesiones (Duregon, 2017).

A pesar de las diferencias en el pronóstico de ambas entidades, siendo una sobrevivida menor a 12 meses en CAC irresecables y un pronóstico favorable en AAC

(Velázquez-Fernández D, 2005), es escasa la información que existe al respecto en el rendimiento de estas herramientas diagnósticas y pronósticas en población latinoamericana, por lo tanto este estudio pretende evaluar las características clínicas, patológicas y el rendimiento de la escala de Weiss y Helsinki en población mexicana.

## **2.- Planteamiento del problema**

Debido a la mayor utilización de estudios radiológicos, actualmente se ha evidenciado un aumento en el número de lesiones incidentales en glándula suprarrenal, siendo cada vez más frecuente la presencia de lesiones en esta glándula en los laboratorios de patología (Lau, 2009).

Si bien los adenomas son comúnmente encontrados de forma incidental en la glándula suprarrenal, los carcinomas son neoplasias con baja incidencia, este ha sido uno de los principales factores por los cuales el estudio de estas neoplasias se limita a series de centros de referencia, y por lo cual las escalas para diagnóstico solo han podido ser evaluadas en ciertas poblaciones (Aubert, 2002; Jain, 2010; Pennanen, 2015; Duregon, 2016). Si bien, los CAC al diagnóstico pueden presentar invasión a tejidos adyacentes o metástasis a distancia que facilita su identificación, también se pueden presentar confinados a la glándula suprarrenal, siendo crítico en esta situación la adecuada diferenciación entre adenoma y carcinoma.

En Latinoamérica es escasa la información acerca del perfil clínico, histopatológico e inmunohistoquímico de pacientes con AAC y CAC, y si bien las escalas de puntuación que facilitan la diferenciación entre estas neoplasias han sido validadas en diversas

poblaciones (Aubert, 2002; Jain, 2010; Pennanen, 2015; Duregon, 2016), a nuestro conocimiento nunca han sido evaluadas en población latinoamericana. Por lo tanto, este proyecto pretende evaluar las características clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas de pacientes con diagnóstico de AAC y CAC, así como la utilidad de escalas de puntuación para el diagnóstico de las mismas en población mexicana de 3 centros de referencia en el periodo del 1983-2018.

### **3.- Marco teórico**

#### *a.- Epidemiología*

El diagnóstico de neoplasias adrenocorticales usualmente no implica problemas, sin embargo, existen algunos casos de carcinomas adrenocorticales que pueden implicar dificultades; a diferencia de los adenomas adrenocorticales, los cuales son comunes y encontrados frecuentemente de forma incidental, los CAC son raros, con una incidencia anual de 0.7-2 casos por millón (Bilimora, 2008; Else, 2014). Los CAC son más comunes en mujeres que en hombres, y los tumores hormonalmente funcionales son más comunes en mujeres, en general, 42-57% de los CAC son funcionalmente hormonales (Bodie, 1989; Crucitti, 1996; Erickson, 2001; Ayala-Ramirez, 2013; Else, 2013). La presentación más común en pacientes con excesos de hormonas es el hipercortisolismo, y suelen presentarse con una distribución bimodal, tanto en adultos en la quinta década de la vida como en niños (Wooten, 1993; Ahmed, 2009).

Los CAC pueden ser muy agresivos, con una tasa de supervivencia a los 5 años que depende del estadio, variando desde 66-82% en estadio I a 0-17% para estadio IV

(Fassnacht, 2009; Fassnacht, 2013; Kerkhofs, 2013; Libe, 2015). Los sitios de metástasis más frecuentes son tanto el pulmón como el hígado (40-90%), seguido por hueso (5-20%) (20), además de que un 5% de estos pacientes pueden presentar un CAC contralateral que puede ser sincrónico o metacrónico, y diferenciar este tumor de metástasis puede ser imposible en ciertas situaciones. Los CAC pueden ocurrir en síndromes como Li-Fraumeni, Beckwith-Wiedemann, Lynch, neoplasia endocrina múltiple, poliposis adenomatosa familiar y neurofibromatosis (Else, 2012; Lerario, 2013)

#### *b.- Diagnóstico*

Aunque generalmente el diagnóstico de la mayoría de las neoplasias adrenocorticales es simple, el diagnóstico de algunas de ellas puede ser complicado. Los carcinomas adrenocorticales son usualmente tumores grandes, con una medida de 100-140 mm, y pueden presentar necrosis (Didolkar, 1981; Erickson, 2001; Aubert, 2002; Duregon, 2013). Solamente el 3% de los carcinomas son <40 mm (Paton, 2006; Sturgeon, 2006). Sin embargo, el tamaño puede presentar gran variación, con carcinomas tan pequeños como 10 mm (Didolkar, 1981). Por otra parte, la mayoría de los AAC pesan <50 g, pero al igual que el tamaño de los carcinomas, estos pueden presentar gran variación. Un tumor con un peso >50 g o >100 g es preocupante con relación a malignidad. Los CAC comúnmente pesan >100 g, pero se han reportado casos de tumor de <50 g que ya han metastatizado (Gandour, 1986; McNicol, 2008). Por lo tanto, ni el tamaño ni el peso son elementos que solos diagnostican malignidad.

La dificultad para el diagnóstico de algunas neoplasias adrenocorticales se puede ver reflejada en el número de sistemas de puntaje multiparamétricos y algoritmos diagnósticos que han sido propuestos. El sistema que más comúnmente es utilizado es el propuesto por Weiss en 1984 (Weiss, 1984), utiliza nueve parámetros: el grado nuclear (III o IV en la clasificación de Fuhrman), una tasa de mitosis de 5/50 campos de alto poder, presencia de mitosis anormales,  $\leq 25\%$  de células claras,  $>1/3$  de la neoplasia con arquitectura difusa, presencia de necrosis, invasión venosa, invasión sinusoidal e invasión capsular, cada variable recibe un 0 si está ausente, y un 1 si está presente. Ninguna característica por si sola fue diagnóstica de malignidad, sin embargo, las variables más significativas fueron la tasa de mitosis, la presencia de mitosis atípicas y la invasión venosa (Weiss, 1984).

En 2002, el sistema de Weiss fue revisado, se compararon 24 CAC con metástasis distales invasión local o recurrencia (pareados por estado funcional) contra 25 tumores benignos (Aubert, 2002). Las presencias de tres o más criterios de Weiss tuvieron una especificidad del 96% y una sensibilidad del 100% para predecir malignidad. Un sistema modificado basado en los criterios más confiables fue desarrollado (2 x tasa de mitosis + 2 x citoplasma + mitosis anormales + necrosis + invasión capsular), demostrado un rendimiento similar para predecir malignidad (Aubert, 2002).

En 2009, un algoritmo diagnóstico simplificado que incluye la evaluación de la trama reticular (Volante, 2009), este sistema simplificado, en el cual utilizando una tinción para demostrar la disrupción de la trama reticular y al menos algunos de los siguientes

tres parámetros: índice de mitosis >5/50 campos de alto poder, necrosis e invasión vascular, podía ser clasificado como maligno, demostrando una sensibilidad del 100% y especificidad del 100% para CAC (Volante, 2009).

El puntaje de Helsinki fue publicado en 2015 como un modelo de predicción de metástasis en CAC (39) (3 x tasa de mitosis (>5/50 campos de alto poder) + 5 x necrosis + índice de proliferación en el área de mayor proliferación del tumor (evaluado mediante Ki-67), con un punto de corte de 8.5 puntos, este sistema de puntaje ha demostrado una sensibilidad de 100% y especificidad de 99.4% para el diagnóstico de CAC metastásicos, un estudio de validación del rol pronostico del puntaje de Helsinki fue publicado en 2016 (Duregon, 2017).

### *C.- Inmunofenotipo*

Los estudios de inmunofenotipo son importante para lograr la diferenciación entre tumores adrenocorticales de feocromocitomas y de metástasis a glándula adrenal. Tanto los tumores adrenocorticales como los feocromocitomas son positivos para sinaptofisina, pero los tumores adrenocorticales, a diferencia de los feocromocitomas, son negativos para cromogranina. La proteína S100 usualmente resalta las células sustentaculares en feocromocitoma y es negativa en los tumores adrenocorticales, en estos últimos es comúnmente positiva la alfa-inhibina, particularmente en los tumores funcionales, al igual que la calretinina (Arola, 2000; Jorda, 2002).

Los CAC deben ser diferenciados de metástasis a la glándula adrenal, ya que estas últimas son eventos más frecuentes en glándula adrenal que un CAC. Tanto el CAC y el

melanoma metastásico son positivos para Melan A, pero los CAC son negativos para S100 y para otros marcadores de melanoma (Renshaw, 1998). Melan A y alfa-inhibina son útiles para la diferenciación de neoplasia adrenocortical de tumores hepáticos o renales, algunos carcinomas, como el de mama y pulmón, comúnmente pueden metastatizar a glándula adrenal, aquellos de mama son usualmente positivos para queratina 7 y negativos para Melan A, alfa-inhibina, TTF-1; mientras que los adenocarcinomas de pulmón son usualmente positivos para queratina 7 y TTF1. Los estudios de inmunohistoquímica también son útiles para distinguir neoplasias mesenquimales y linfoproliferativas de CAC (Renshaw, 1998)

En adición a Ki-67, que previamente ha sido descrito (escala de Helsinki), otros marcadores de inmunohistoquímica tales como topoisomerasa II alfa, p53, e-caderina, retinoblastoma, CDK4, p27 y HER2, entre otros, han sido evaluados para la diferenciación entre benigno y maligno o como marcadores pronósticos en neoplasias adrenocorticales, sin embargo su sobreposición limita su utilidad (105-108). Así mismo, como la prevalencia de síndrome de Lynch en pacientes con CAC es reportada en 3.2%, el cribado por medio de inmunohistoquímica de todos los CAC para síndrome de Lynch ha sido propuesto (Raymond, 2013).

#### *D.- Anormalidades genéticas*

Los tumores adrenocorticales, tanto benignos como malignos, han mostrado anomalías genéticas, los carcinomas las han presentado en mayor forma que los adenomas (tanto ganancias en 4,5,7,12,16,19 y 20, como pérdidas en 1q, 2q, 11q, 13, 17p

y 22). El síndrome de Li-Fraumeni es causado por una mutación que inactiva TP53, siendo el CAC un componente significativo de este síndrome (Raymond, 2013), además se han asociado con tumores de mayor tamaño, más agresivos, en un estadio más avanzado y con un peor resultado (Libe, 2007; Raggazon, 2010; Faria, 2012). Tanto las mutaciones de TP53 como en CTNNB1 se asocian con peor pronóstico y han se ha encontrado que son mutuamente excluyentes (Faria, 2012).

#### **4.- Justificación**

Los CAC son neoplasias de incidencia baja y comportamiento agresivo (Lau, 2009), comúnmente al diagnóstico se presentan con metástasis distales y/o invasión a tejidos adyacentes (Icard, 2001), sin embargo, con la frecuencia cada vez mayor de estudios de imagen, un mayor número de neoplasias confinadas a la glándula suprarrenal son identificadas de manera incidental.

La diferenciación entre AAC y CAC es vital, especialmente por el mal pronóstico que implica el diagnóstico de CAC, así como por la conducta terapéutica y de seguimiento que requerirá el paciente (Erickson, 2018); en base a esto, múltiples escalas para diferenciación entre AAC y CAC han sido publicadas, siendo tanto la escala de Weiss como la de Helsinki las que actualmente son más utilizadas.

A pesar del aumento en la incidencia de AAC y CAC a nivel mundial, es escasa la información que existe del comportamiento clínico, histopatológico e inmunohistoquímico de estas neoplasias en población latinoamericana; así mismo la validación de estas escalas se limitada a población europea, hindú y norteamericana ((Aubert, 2002; Jain, 2010;

Pennanen, 2015; Duregon, 2016), siendo desconocido si las variables histológicas e inmunohistoquímicas que conforman estos puntajes son reproducibles en nuestra población, dada la variación en la sensibilidad y especificidad que han mostrado durante su validación en diferentes poblaciones.

Por lo tanto, este estudio de ser exitoso describirá las características clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas de una serie de pacientes adultos con AAC y CAC de tres centros de referencia en México, así como permitirá conocer la confiabilidad de la escala de Weiss y Helsinki en población mexicana.

## **5.- Hipótesis**

La escala de Weiss y de Helsinki presentaran una sensibilidad y especificidad similar para predecir un comportamiento maligno (metástasis a distancia) en neoplasias suprarrenales, siendo útiles en población Latinoamericana.

## **6.- Objetivos**

### *a.- General:*

Describir las características clínico-patológicas y de inmunohistoquímica, así como la utilidad de escalas de puntaje diagnóstico en pacientes con neoplasias adrenocorticales en población mexicana en tres centros de referencia del 1983-2019.

### *b.- Específicos:*

- I. Evaluar las características epidemiológicas de las neoplasias adrenocorticales en población mexicana.

- II. Evaluar la utilidad de escalas de puntaje para la diferenciación entre AAC Y CAC en población mexicana.
- III. Evaluar variables clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas que influyan en la sobrevida.

### **7.- Pregunta de investigación**

¿Cuáles son las características clínico-patológicas e inmunohistoquímicas de las neoplasias adrenocorticales, y la utilidad de las escalas pronósticas de puntaje para el diagnóstico de estas neoplasias en 3 centros de referencia en México en el periodo de 1983-2019?

### **8.- Metodología**

#### *a.- Descripción general*

Este estudio consiste en una serie consecutiva de 75 casos de neoplasias adrenocorticales en pacientes mayores a 18 años de Enero de 1983 a Diciembre de 2019 de 3 centros de referencia nacional en la Ciudad de México. Las variables clínicas, quirúrgicas, los reportes histopatológicos y los datos de seguimiento fueron obtenidos del expediente digital y/o físico del paciente, con la previa aprobación del estudio por el comité de bioética de cada institución.

Se re-evaluaron los casos con diferentes escalas diagnósticas, 1) Sistema de puntaje de Weiss que se conforman por 9 puntos: grado nuclear (Fuhrman III/IV), índice mitótico (>5 mitosis por 50 campos de alto poder), mitosis atípicas, ≤25% de células claras, >33% de arquitectura difusa, presencia de necrosis, invasión venosa, invasión capsular y sinusoidal; aquellos pacientes con un puntaje <3 son clasificados como adenomas

adrenocorticales y aquellos con  $\geq 3$  puntos son clasificados como carcinomas adrenocorticales; 2) índice revisado de Weiss: 2 x tasa de mitosis ( $>5$  por 50 campos de alto poder) + 2 x citoplasma ( $\leq 25\%$  de citoplasma claro) + mitosis anormales + necrosis + invasión capsular, siendo aquellos con un puntaje  $\geq 3$  clasificados como carcinomas

3) Criterios de Lin-Weiss-Bisceglia para neoplasias oncocíticas ( $>90\%$  de la neoplasia con cambio oncocítico): tasa de mitosis  $>5$  en 50 campos de alto poder, mitosis atípicas o invasión venosa (criterios mayores), tamaño mayor de 10 cm o peso mayor a 200 gramos, necrosis, invasión capsular, invasión sinusoidal (criterios menores), clasificándose como malignos aquellas neoplasias con cualquier criterio mayor, como neoplasias de potencial maligno limítrofe aquellas con cualquier criterio menor y como benignas aquellas sin criterios mayores o menores; 4) por último, se calculó el puntaje de Helsinki conformado por el algoritmo: 3 x índice mitótico  $>5$  mitosis en 50 campos de alto poder + 5 x presencia de necrosis + valor absoluto del índice de proliferación de Ki-67, tomando como punto de corte 8.5 puntos para ser llamado carcinoma.

Se seleccionó un bloque con la mayor celularidad neoplásica de tejido embebido en parafina para cada caso, cortes seriados de 5 micras de grueso fueron utilizadas para realizar inmunohistoquímica con el anticuerpo contra Ki-67 (Dako-Agilent, Clona MIB-1, dilución 1:150), así mismo se confirmó el origen primario en glándula suprarrenal por la combinación de por lo menos dos de los siguientes anticuerpos: calretinina (Abcam, clona EP1798, dilución 1/150), Melan-A (Dako, clona A103, dilución 1/350), y/o alfa-inhibina (Diamedix, clona R1, dilución 1/75). Se utilizó un sistema de detección basado en cadenas de dextrano (EnVysion, Dako) y diaminobenzidina como cromógeno de acuerdo a los

protocolos estándar. El índice de proliferación de Ki-67 fue determinado por el conteo del punto de mayor proliferación por medio del programa QuPath 0.2.3® de forma manual, con un mínimo de 500 células evaluadas.

*b.- Sujetos de estudio*

Los sujetos de estudio serán todos aquellos pacientes con diagnóstico histopatológico de AAC y CAC. Para que un sujeto sea elegible debe cumplir con los siguientes criterios de selección:

*c.- Criterios de inclusión*

Todo aquel sujeto con diagnóstico histopatológico de AAC y CAC que se haya atendido en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) y/o Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo del 1983 al 2019.

*d.- Criterios de exclusión*

Que no se cuente con las laminillas y/o el bloque del material con el cual se hizo el diagnóstico en el archivo físico del departamento de cualquiera de los 3 centros de referencia.

*e.- Criterios de eliminación*

Que la información clínica o del reporte macroscópico de la pieza se encuentre incompleto.

*f.- Tipo y tamaño de la muestra*

Dado el carácter exploratorio del estudio, se usará un muestreo no probabilístico por conveniencia, que incluirá una serie consecutiva de pacientes que hayan cumplido con los criterios de elegibilidad.

Con motivos académicos se calculará un tamaño de muestra utilizando la fórmula para estimar una proporción. Se utilizará una N = 400 (los pacientes con diagnóstico de neoplasia suprarrenal en la bases de datos de los departamentos de Patología del 1982-2019), y una prevalencia p = 0.30 de diagnóstico de AAC y CAC, con un nivel de significancia de  $\alpha = 0.05$  ( $Z_{\alpha} = 1.96$ ) y una precisión d = 0.05.

$$n = \frac{N \times p \times q \times Z_{\alpha}^2}{(N-1) \times d^2 + p \times q \times Z_{\alpha}^2} = \frac{400 \times 0.30 \times 0.70 \times 1.96^2}{(400-1) \times 0.05^2 + 0.30 \times 0.70 \times 1.96^2} = \frac{322.56}{3.48} = \approx 93$$

Se tomará una muestra de al menos 93 pacientes.

*g.- Fuente de recolección de datos*

Se buscarán en los registros de los departamentos de Anatomía Patológica a todos aquellos pacientes de los cuales se tenga registro de una pieza quirúrgica con diagnóstico de neoplasia adrenocortical en el periodo del 1982-2019, siendo incluidos posteriormente solo aquellos casos con diagnóstico de AAC y CAC, procediendo a verificar la presencia de laminillas y bloque de tejido en el archivo de estos departamentos. Posteriormente se capturará en una base de datos las variables clínicas, histopatológicas y de

inmunohistoquímica de interés tanto del archivo electrónico y/o físico, así como de los reportes de patología.

#### *h.- Plan de análisis*

Se realizó estadística descriptiva para describir las características generales de los casos; media y desviación estándar para las variables cuantitativas y frecuencias, así como porcentajes para las variables cualitativas, excluyendo los valores perdidos. Para evaluar diferencias entre los grupos, en las variables cualitativas dicotómicas se realizó exacta de Fisher y para las variables no dicotómicas chi-cuadrada, en cuanto a las variables cuantitativas se evaluó normalidad por medio de la prueba de kolmogorov-smirnov y en las variables normales se utilizó T de student y en las no normales U de mann-whitney. Así mismo, para analizar la variación inter-observador e intra-observador en las variables morfológicas evaluadas, se realizó el cálculo del coeficiente kappa de Cohen. Con motivos del estudio, se crearon dos grupos: metástasis documentada y/o invasión a tejidos adyacentes y sin metástasis ni invasión a tejidos adyacentes documentado.

Para evaluar la variación inter-observador en las variables del puntaje de Weiss, índice revisado de Weiss e índice de Helsinki, se compararon los puntajes del primer revisor, que fueron evaluados de forma ciega, contra los puntajes de un segundo revisor en las mismas características, ambos patólogos generales con especializaciones diferentes a patología endocrinológica.

## 9.- Resultados

En la evaluación de los resultados de ambos grupos (metástasis y/o invasión a tejidos adyacentes y sin metástasis o invasión a tejidos adyacentes) no observamos diferencias en la edad ( $p=0.42$ ) ni en el sexo ( $p=1.00$ ) (Tabla 1-2). En relación a las características macroscópicas y quirúrgicas del tumor, el grupo con metástasis y/o invasión a tejidos adyacentes tuvieron un mayor tamaño y peso comparado contra los que no ( $p<0.01$ ) (Tabla 1).

Dentro de la distribución de los puntajes de la escala de Weiss podemos observar que en los pacientes con metástasis y/o invasión a tejidos adyacentes estuvieron presentes en todos los casos 6 criterios, exceptuando invasión sinusoidal (85.7%), crecimiento difuso (71.4%) e invasión venosa (71.4%); mientras que en los casos sin metástasis o invasión a tejidos adyacentes, aquellos criterios que son definidos como lo más fuertes (mitosis con 11.8%, mitosis atípicas con 11.8%, necrosis con 14.7% e invasión venosa con 13.2%) son los menos frecuentes, siendo el más frecuente el grado nuclear 3-4 de la escala de fuhrman con un 47.1% (Tabla 3).

Por otra parte, no observamos diferencias entre la funcionalidad de las neoplasias en ambos grupos, siendo el cortisol la sustancia más frecuentemente detectada en estas neoplasias (Tabla 2).

En relación con la escala de Weiss, índice revisado de Weiss y escala de Helsinki, todas presentaron una sensibilidad del 100% para diagnosticar como carcinoma adrenocortical a aquellos casos donde tenemos documentada metástasis y/o invasión a tejido adyacente; sin embargo, la especificidad fue de 76.5 % para la escala de Weiss, 80.9% para el índice modificado de Weiss y de 85.1% para el puntaje de Helsinki (Tabla 4).

Dentro de las variantes morfológicas de interés, en nuestra serie documentamos 3 casos con morfología mixoide y 7 con morfología oncocítica (>90% de la neoplasia con cambio oncocítico), en solamente un caso con morfología oncocítica se documentó invasión a órganos adyacentes y falleció durante la cirugía.

Finalmente, se evaluó la diferencia inter-observador con el índice Kappa de Cohen para el diagnóstico de carcinoma o adenoma adrenocortical utilizando la escala de Weiss, el índice revisado de Weiss y la escala de Helsinki, obteniendo un índice de 0.84 para la escala de Weiss, de 0.70 para el índice revisado de Weiss y de 0.88 para el índice de Helsinki.

## **10.- Discusión y conclusión**

Con base en las descripciones clásicas, los AAC son neoplasias nodulares bien circunscritas con células organizadas en alveolos, cordones o nidos, con pleomorfismo mínimo y generalmente sin actividad mitótica; por otra parte los CAC son neoplasias malignas compuestas por células organizadas en cordones con una red de finos sinusoides, con invasión capsular y vascular, pleomorfismo marcado, necrosis y tasa mitótica variable (Ciaramella, 2017). Si bien, su descripción inicial habla de lesiones con características morfológicas ampliamente diferentes, actualmente es reconocido que algunas de estas lesiones pueden presentar un verdadero reto diagnóstico, especialmente en planos morfológicos (Erickson, 2018).

Debido a la dificultad para predecir el comportamiento de algunas neoplasias adrenocorticales, múltiples variables han sido propuestas como predictivas de malignidad, tales como el peso y tamaño, y si bien en nuestra serie documentados una diferencia

entre AAC y CAC, actualmente no se ha demostrado su utilidad en modelos multivariados de análisis estadístico para predecir mal pronóstico (Gandour, 1986; McNicol, 2008; Canter, 2013;) y por lo tanto, no son útiles para diferenciar entre estas entidades. Como consecuencia de esta necesidad, se han propuesto múltiples herramientas que ayuden a la correcta categorización de estas lesiones.

La escala de Weiss, creada originalmente para identificar potencial maligno en neoplasias suprarrenales, actualmente permanece como la más utilizada debido a su fácil evaluación, basada en variables morfológicas únicamente (Lau, 2009); sin embargo, una de sus principales limitaciones es esta misma característica, se ha discutido ampliamente la subjetividad de las variables utilizadas, con marcada variación inter e intra-observador que limitan la reproducibilidad de la misma (Ciaramella, 2017; Mete, 2018); en nuestro caso, la variación inter-observador fue amplia en múltiples variables, sin embargo, más importante aún, es que de 15 casos que el observador 1 clasificó como CAC, solamente hubo una concordancia en 11 casos con el observador 2, siendo especialmente relevante debido a las implicaciones pronósticas y terapéuticas de esta diferencia diagnóstica.

La variación intra e inter-observador no es el único problema con este sistema, también se han demostrado limitaciones de su utilidad en casos con puntajes intermedios (Pohlink, 2004); así como en la evaluación de variantes morfológicas oncocíticas y mixoides, en la cual se encuentra ampliamente documentada su limitación, debido a las características morfológicas intrínsecas de estas neoplasias (Wong, 2011; Papotti, 2010). En nuestra serie, solamente uno de los casos con morfología oncocítica presentó metástasis y/o invasión a tejido adyacente, sin embargo, 4 de estas lesiones fueron

diagnosticadas como CAC utilizando la escalada de Weiss. Así mismo, si bien en la publicación original de estos criterios se describió una sobrevida a 5 años del 100% en pacientes con puntajes menor a 3, comparado con 0% en aquellos con puntajes de 4-8 (Weiss, 1984), en nuestra serie, de los 23 pacientes diagnosticados como CAC, solamente 7 presentaron metástasis y/o invasión a tejido adyacente en el tiempo de seguimiento evaluado, limitación que ha sido demostrado ampliamente en otras publicaciones (Duregon, 2015).

Debido a lo previamente mencionado, se publicó el índice revisado de Weiss, retirando las variables morfológicas menos reproducibles, con la finalidad de mejorar la concordancia inter-observador, así como la predicción de comportamiento maligno (Aubert, 2002); a pesar de que este método ha demostrado tener mejor rendimiento que la escala de Weiss, continua siendo objetivo de subjetividad, y por lo tanto compartiendo limitaciones con la escala previa, demostrando una especificidad del 80.9% en nuestra serie.

Así mismo, si bien se han propuesto otros métodos diagnósticos como el algoritmo del retículo, estos incluyen variables que son susceptibles de la subjetividad, además de no ser útiles en ciertas variantes morfológicas como la mixoide (Papotti, 2010).

Por lo tanto, en 2015 se propone el sistema de puntaje Helsinki, basado en los criterios morfológicos razonablemente más objetivos y reproducibles (necrosis y mitosis), así como en el índice de proliferación de ki-67 (Pennanen, 2015; Duregon, 2017), y si bien, la evaluación del ki-67 puede estar sujeta a subjetividad, la utilización de un programa semiautomático permite eliminar la subjetividad de esta evaluación. El sistema de puntaje

de Helsinki ha demostrado utilidad como predictor de muerte asociado a enfermedad con una sensibilidad del 100% y especificidad del 99.4% (Pennanen, 2015). En nuestra serie, la escala de Helsinki mostró el mejor rendimiento con una sensibilidad del 100% y especificidad del 85.1%. Así mismo, ha demostrado su utilidad en el pronóstico de neoplasias de suprarrenal con variantes morfológicas oncocíticas y mixoides (Pennanen, 2015; Duregon, 2017), diagnosticando como AAC a 6/9 neoplasias adrenocorticales variantes mixoides y oncocíticas sin evidencia de enfermedad a distancia o invasión a tejidos adyacentes.

Del mismo modo, si bien nuestros índices kappa de concordancia inter-observador son menores a los publicados por otras series, 0.94 vs 0.70 en índice revisado de Weiss (Aubert, 2002), es importante tener en cuenta que en la mayoría de estas publicaciones los autores son expertos en neoplasias endocrinológicas (Weiss, 1984; Aubert, 2002; Papotti, 2010; Ciaramella, 2017; Duregon, 2017), siendo muy pocos los sitios y personas que se dedican exclusivamente a estas neoplasias en Latinoamérica; por lo tanto, debido a que la mayoría de los patólogos en nuestra población se dedican a patología general, es necesaria la utilización de una escala que limite la subjetividad, y por lo tanto, presente un mejor rendimiento diagnóstico, siendo el índice de Helsinki el que ha mostrado mejor concordancia inter-observador, así como mejor rendimiento en nuestra serie.

Del mismo modo, si bien todas estas escalas presentaron una sensibilidad del 100% para identificar aquellos casos con metástasis y/o invasión a tejidos adyacentes, el verdadero reto diagnóstico actual son los casos diagnosticados como CAC sin evidencia de malignidad; en nuestra serie, el puntaje de Helsinki ha sido el que mejor ha predicho

benignidad, con una especificidad del 85.1% vs 80.9 del índice revisado de Weiss y 76.5% de la escala de Weiss. Si bien, es factible que se trate de casos curados quirúrgicamente, también existe la posibilidad de que se trate de un supra-diagnóstico de CAC, y por lo tanto estar sometiendo a procedimientos y tratamientos no necesarios a pacientes sin riesgo de malignidad (Aubert, 2002); por lo tanto, el problema actual no es solamente el diagnóstico adecuado de malignidad, si no de evitar el supra-diagnóstico de carcinomas en lesiones benignas, especialmente en patólogos no especializados en patología endocrinológica.

Nuestro estudio presenta múltiples limitaciones, a pesar de reunir las neoplasias adrenocorticales de 3 centros de referencia nacional, el número de casos con metástasis y/o invasión a tejidos adyacentes es de 7 casos, lo cual limita la realización de estadística inferencial. Así mismo, en la literatura internacional es bien conocida la limitación de caracterizar como CAC solo a aquellos casos con metástasis y/o invasión a tejidos adyacentes, que aunque es un método específico, carece de sensibilidad, al existir la posibilidad de que alguno de los casos definido como adenoma debido a la ausencia de metástasis y/o invasión a tejido adyacente, realmente sea un carcinoma curado por la resección completa o que no haya recurrido aun, debido a un tiempo de seguimiento menor a 3 años, transcurso en el cual recurren el 70% de estas neoplasias (Duregon, 2015).

En conclusión, nuestro estudio representa, a nuestro conocimiento, la serie de neoplasias adrenocorticales más grande a nivel latinoamericano, incluyendo variantes morfológicas poco frecuentes (oncocítica y mixoide). Así mismo, corrobora al índice de

Helsinky como la herramienta con menor variación inter-observador y con mejor rendimiento en el diagnóstico de neoplasias adrenocorticales en un escenario real de patólogos generales no especializados en patología endocrinológica.

## 11.- Anexos

**Tabla 1.- Características generales de pacientes con neoplasias adrenocorticales en 3 centros de referencia del 2002-2018**

<b>Media <math>\pm</math> Desviación estándar</b>			
<b>Pacientes (n=75)</b>			
<b>Variable</b>	<b>Metástasis / invasión a tejidos adyacentes (n=7)</b>	<b>Sin metástasis o invasión a tejidos adyacentes (n=68)</b>	<b>p<sup>A</sup></b>
Edad (años)	42.3 $\pm$ 7.4	47.0 $\pm$ 15.3	0.42
Tamaño (centímetros)	13.9 $\pm$ 4.0	5.0 $\pm$ 4.4	<0.01
Peso (gramos)	1035.0 $\pm$ 715.9	178.0 $\pm$ 724.7	<0.01
Seguimiento (meses)	33.6 $\pm$ 50.3	47.4 $\pm$ 45.9	0.31

<sup>A</sup>Basado en una prueba exacta de fisher <sup>B</sup>Basado en una prueba de U de mann-whitney \*Estadísticamente significativo

**Tabla 2.- Características generales de pacientes con neoplasias adrenocorticales en 3 centros de referencia del 2002-2018**

N (%)			
Pacientes (n=75)			
Variable	Metástasis / invasión a tejidos adyacentes (n=7)	Sin metástasis o invasión a tejidos adyacentes (n=68)	p <sup>1</sup>
Sexo (Hombre)	2 (25.6)	17 (25.0)	1.00
Lateralidad (Izquierda)	5 (71.4)	36 (52.9)	0.44
Funcionalidad (si)	3 (42.9)	0 (65.6)	0.41
Sustancia			<0.01*
Cortisol	0 (0.0)	20 (29.4)	
Aldosterona	0 (0.0)	18 (26.5)	
Andrógenos	1 (14.3)	1 (1.5)	
Mixto	2 (28.6)	0 (0.0)	
No documentado	4 (57.1)	29 (42.6)	
Márgenes positivos	2 (66.7)	7 (10.9)	0.04*
Casos fatales	0 (0.0)	2 (3.2)	1.00

<sup>1</sup>Basado en una prueba exacta de fisher \*Estadísticamente significativo

**Tabla 3.- Características generales de pacientes con neoplasias adrenocorticales en 3 centros de referencia del 2002-2018**

<b>N (%)</b>		
<b>Pacientes (n=75)</b>		
<b>Variable</b>	<b>Metástasis / invasión a tejidos adyacentes (n=7)</b>	<b>Sin metástasis o invasión a tejidos adyacentes (n=68)</b>
Grado nuclear (3-4 fuhrman)	7 (100.0)	32 (47.1)
Mitosis ( $\geq 5/50$ campos de alto poder)	7 (100.0)	8 (11.8)
Mitosis atípicas	7 (100.0)	8 (11.8)
Citoplasma claro ( $\leq 25\%$ )	7 (100.0)	21 (30.9)
Crecimiento difuso ( $\leq 25\%$ )	5 (71.4)	19 (27.9)
Necrosis (presente)	7 (100.0)	10 (14.7)
Invasión venosa (presente)	5 (71.4)	9 (13.2)
Invasión sinusoidal (presente)	6 (85.7)	19 (27.9)
Invasión capsular (presente)	7 (100.0)	21 (30.9)

**Tabla 4.- Características generales de pacientes con neoplasias adrenocorticales en 3 centros de referencia del 2002-2018**

<b>N (%)</b>				
<b>Pacientes (n=75)</b>				
<b>Variable</b>	<b>Metástasis / invasión</b>		<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>
	<b>a tejidos adyacentes (n=7)</b>	<b>Sin metástasis o invasión a tejidos adyacentes (n=68)</b>		
Escala de Weiss			100.0%	76.5%
Adenoma	0 (0.0)	52 (76.5)		
Carcinoma	7 (100.0)	16 (23.5)		
Índice revisado de Weiss			100.0%	80.9%
Adenoma	0 (0.0)	55 (80.9)		
Carcinoma	7 (100.0)	13 (19.1)		
Puntaje de Helsinki			100.0%	85.1%
Adenoma	0 (0.0)	57 (85.1)		
Carcinoma	6 (100.0)	10 (14.9)		

<sup>1</sup>Basado en una prueba exacta de Fisher \*Estadísticamente significativo

## 12.- Bibliografía.

1. Ahmed AA. Adrenocortical neoplasms in young children: age as a prognostic factor. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2009; 39; 277–282.
2. Alloli B, Fassnacht M. Clinical review: adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2027-37.
3. Arola J, Liu J, Heikkila P et al. Expression of inhibin alpha in adrenocortical tumours reflects the hormonal status of the neoplasm. *J. Endocrinol.* 2000; 165; 223–229.  
Jorda M, De MB, Nadji M. Calretinin and inhibin are useful in separating adrenocortical neoplasms from pheochromocytomas. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2002; 10; 67–70.
4. Aubert S, Wacrenier A, Leroy X et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26; 1612–1629.
5. Ayala-Ramirez M, Jasim S, Feng L et al. Adrenocortical carcinoma: clinical outcomes and prognosis of 330 patients at a tertiary care center. *Eur. J. Endocrinol.* 2013; 169; 891–899.
6. Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D et al. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer* 2008; 113; 3130–3136.  
2.
7. Bodie B, Novick AC, Pontes JE et al. The Cleveland Clinic experience with adrenal cortical carcinoma. *J. Urol.* 1989; 141; 257–260.

8. Crucitti F, Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, Crucitti P. The Italian Registry for Adrenal Cortical Carcinoma: analysis of a multiinstitutional series of 129 patients. The ACC Italian Registry Study Group. *Surgery* 1996; 119; 161–170.
9. Didolkar MS, Bescher RA, Elias EG, Moore RH. Natural history of adrenal cortical carcinoma: a clinicopathologic study of 42 patients. *Cancer* 1981; 47; 2153–2161.
10. Duregon E, Cappelleso R, Maffei V, et al. Validation of the prognostic role of the Helsinki Score in 225 cases of adrenocortical carcinoma. *Human Pathology*. 2016; 1-7.
11. Duregon E, Fassina A, Volante M et al. The reticulin algorithm for adrenocortical tumor diagnosis: a multicentric validation study on 245 unpublished cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013; 37; 1433–1440.
12. Else T, Kim AC, Sabolch A et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocr. Rev.* 2014; 35; 282–326.
13. Else T, Williams AR, Sabolch A, Jolly S, Miller BS, Hammer GD. Adjuvant therapies, patient and tumor characteristics associated with survival of adult patients with adrenocortical carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 99; 2013–2856.
14. Else T. Association of adrenocortical carcinoma with familial cancer susceptibility syndromes. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012; 351; 66–70.
15. Erickson L. Challenges in surgical pathology of adrenocortical tumors. *Histopathology*. 2018; 72: 82-96.
16. Erickson LA, Jin L, Sebo TJ et al. Pathologic features and expression of insulin-like growth factor-2 in adrenocortical neoplasms. *Endocr. Pathol.* 2001; 12; 429–435.

17. Faria AM, Almeida MQ. Differences in the molecular mechanisms of adrenocortical tumorigenesis between children and adults. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012; 351; 52–57.
18. Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23 (2): 273-289.
19. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer* 2009; 115; 243–250.
20. Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98; 4551–4564.
21. Fassnacht M, Libe R, Kroiss M, Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7 (6): 323-335.
22. Gandour MJ, Grizzle WE. A small adrenocortical carcinoma with aggressive behavior. An evaluation of criteria for malignancy. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1986; 110; 1076–1079.
23. Icard P, Goudet P, Charpenay C, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg.* 2001; 25: 891-9.
24. Jain M, Kapoor S, Mishra A, Gupta s, Agarwal A. Weiss criteri in large adrenocortical tumors: a validation study. *Indian Journal of Pathology and Microbiology.* 2010; 53 (2): 222-226.

25. Kerkhofs TM, Verhoeven RH, Van der Zwan JM et al. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur. J. Cancer* 2013; 49; 2579–2586.
26. Lau SK, Weiss LM. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. *Human pathology*. 2009; 49: 757:768.
27. Lerario AM, Moraitis A, Hammer GD. Genetics and epigenetics of adrenocortical tumors. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2013; 386; 67–84.
28. Libe R, Groussin L, Tissier F et al. Somatic TP53 mutations are relatively rare among adrenocortical cancers with the frequent 17p13 loss of heterozygosity. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13; 844–850.
29. Libe R. Adrenocortical carcinoma (ACC): diagnosis, prognosis, and treatment. *Front. Cell Dev. Biol.* 2015; 3; 45.
30. McNicol AM. A diagnostic approach to adrenal cortical lesions. *Endocr. Pathol.* 2008; 19; 241–251.
31. Papotti M, Libe R, Duregon E, Volante M, Bertherat J, Tissier F. The Weiss score and beyond – histopathology for adrenocortical carcinoma. *Horm Canc.* 2011; 2: 333-340.
32. Paton BL, Novitsky YW, Zerey M et al. Outcomes of adrenal cortical carcinoma in the United States. *Surgery* 2006; 140; 914–920
33. Pennanen M, Heiskanen I, Sane T, et al. Helsinki score – a novel model for prediction of metastases in adrenocortical carcinomas. *Human pathology*. 2015; 46: 404-410.

34. Ragazzon B, Libe R, Gaujoux S et al. Transcriptome analysis reveals that p53 and {beta}-catenin alterations occur in a group of aggressive adrenocortical cancers. *Cancer Res.* 2010; 70; 8276–8281.
35. Raymond VM, Else T, Everett JN, Long JM, Gruber SB, Hammer GD. Prevalence of germline TP53 mutations in a prospective series of unselected patients with adrenocortical carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98; E119–E125
36. Raymond VM, Everett JN, Furtado LV et al. Adrenocortical carcinoma is a lynch syndrome- associated cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31; 3012–3018.
37. Renshaw AA, Granter SR. A comparison of A103 and inhibin reactivity in adrenal cortical tumors: distinction from hepatocellular carcinoma and renal tumors. *Mod. Pathol.* 1998; 11; 1160–1164.
38. Sturgeon C, Shen WT, Clark OH, Duh QY, Kebebew E. Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: how much does tumor size predict the likelihood of malignancy? *J. Am. Coll. Surg.* 2006; 202; 423–430.
39. Volante M, Bollito E, Sperone P et al. Clinicopathological study of a series of 92 adrenocortical carcinomas: from a proposal of simplified diagnostic algorithm to prognostic stratification. *Histopathology* 2009; 55; 535–543.
40. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL jr. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 202-206
41. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am j Surg Pathol.* 1984;8: 163-169.

42. Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer* 1993; 72; 3145–3155.