



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

“Adenomas y Carcinomas Adrenocorticales: Estudio clínico patológico, inmunohistoquímico y evaluación de escalas de puntaje diagnóstico en población mexicana: experiencia de 15 años de un hospital de referencia”

Tesis

Que para obtener el título de:
Especialista en Anatomía Patológica

Presenta:

Dr. Roberto Javier Redding Ochoa

Tutor de Tesis:

Daniel Montante Montes de Oca

Ciudad Universitaria, CDMX, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Índice

Resumen	3
Introducción y Marco Teórico	4-5
Problema y Justificación	6
Objetivos	7
Metodología	8-9
Resultados	10-12
Discusión	13-14
Conclusiones	15
Referencias	16

Resumen

Título: Adenomas y Carcinomas Adrenocorticales: Estudio clínico patológico, inmunohistoquímico y evaluación de escalas de puntaje diagnóstico en población mexicana: experiencia de 15 años de un hospital de referencia.

Introducción: Las neoplasias adrenocorticales plantean un problema diagnóstico desde el punto de vista clínico, radiológico e histopatológico. La detección radiológica incidental de tumores en la glándula adrenal genera la necesidad de desarrollar escalas de puntaje diagnóstico para incrementar la precisión diagnóstica y pronóstica en la evaluación de este grupo de neoplasias. Múltiples estudios concuerdan que la escala de puntaje de Helsinki es más sensible y específica que los criterios de Weiss originales.

Objetivos: Comparar el rendimiento diagnóstico de las dos escalas de puntaje (Weiss y Helsinki) en población mexicana.

Materiales y métodos: El estudio consta de 63 casos de neoplasias adrenocorticales en pacientes mayores de 18 años, en un período de 15 años (2002 a 2019) en el cual se utilizaron las laminillas del archivo del INCMNSZ y tejido de dichos casos en bloques de parafina para realizar reacciones de inmunohistoquímica (e.g. KI67). Se compararon las escalas de puntaje Weiss y Helsinki para determinar cuál de estas cuenta con mayor rendimiento diagnóstico, así como características clínico patológicas de las neoplasias adrenocorticales.

Resultados: En los carcinomas se registró mayor peso y tamaño en comparación con los adenomas. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en edad, género ni estado funcional de ambos tipos de neoplasias. Los carcinomas cumplieron con puntajes mayores a 3 en relación a los criterios de Weiss, en los casos de adenomas es poco frecuente encontrar los criterios que se han asociado a mayor riesgo de malignidad (e.g. mitosis, invasión venosa y mitosis). En relación a la sensibilidad de ambas escalas, se detectaron más casos de malignidad utilizando los criterios de Weiss (27.8%) que la de Helsinki (11.1%).

Conclusiones: No se detectó mayor precisión diagnóstica utilizando los criterios de Helsinki en comparación con los criterios de Weiss.

Introducción y Marco Teórico

Los tumores adrenocorticales son muy frecuentes en humanos y la vasta mayoría tienen un excelente pronóstico (e.g. “adenomas”). Por otro lado los carcinomas adrenocorticales (CAC) son tumores malignos poco frecuentes con incidencia anual estimada de 0.5-2.0 casos por millón (Henley, 1983), sin embargo tienen conducta biológica muy agresiva. De manera que es crítico realizar con precisión la diferencia entre adenoma y carcinoma. Desafortunadamente realizar el diagnóstico diferencial entre adenoma adrenocortical (AAC) y carcinoma es un reto mayor desde el punto de vista clínico como histopatológico debido a la baja correlación de parámetros aislados usados en otros órganos (e.g: atipia, índice de mitosis, tamaño del tumor, etc) para predecir la conducta biológica de la neoplasia, con excepción de la presencia de metástasis e invasión a tejidos adyacentes(Jain, 2010), datos que implican necesariamente un estadio oncológico más avanzado. El incremento en la detección de tumores adrenales por estudios radiológicos impulsa la necesidad de encontrar datos que ayuden en la predicción de malignidad(Aubert, 2002).

Con base en esta incertidumbre pronóstica se han creado esquemas complejos para asistir en la separación de adenomas y carcinomas basados tanto en criterios estrictamente morfológicos como la escala de Weiss (e.g. Grado nuclear, mitosis, citoplasma, arquitectura difusa, necrosis e invasión capsular, venosa y sinusoidal) siendo esta el sistema más utilizado a nivel mundial actualmente (Weiss, 1984; Weiss, 1989; Hough, 1979; van Slooten, 1985). Por otro lado, el puntaje de Helsinki es una opción propuesta distinta en la que de combinan parámetros morfológicos (e.g. presencia de necrosis y conteo de mitosis), inmunohistoquímicos (e.g. Ki-67) herramienta que ha demostrado predecir confiablemente el potencial metastásico de estas lesiones (Duregon, 2017). A pesar de diferencias notables en el pronóstico de ambas entidades, con una supervivencia menor a 12 meses en CAC irresecables (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 diagnóstico de las escalas de Weiss y Helsinki en población mexicana.

Problema y Justificación

Definición del Problema

El problema medular consiste en saber si existe una manera confiable desde el punto de vista clínico patológico de predecir el comportamiento de las neoplasias adrenocorticales. A diferencia de otros órganos de la economía, en los órganos endocrinos la designación adenoma versus carcinoma es siempre un problema para el anatomopatólogo debido a que no hay un parámetro confiable, con las excepciones de datos que implican un estadio más avanzado metástasis o la franca invasión extracapsular, de manera que interesa poder realizar un diagnóstico diferencial oportuno entre las dos entidades.

Justificación del estudio

Los tumores suprarrenales se detectan en estudios radiológicos muy frecuentemente, y en contextos en los que el tumor genera una inquietud diagnóstica para el clínico (e.g. paciente de edad avanzada, tamaño del tumor, pacientes con primario conocido en otro sitio) como evidentemente la ansiedad para el paciente. En un hospital de referencia como el Instituto en el cual se realizó este estudio, no es poco frecuente recibir en el laboratorio de patología quirúrgica productos de adrenalectomías. La necesidad de someter a prueba y validar las escalas de puntaje propuestas por otros autores impulsó este estudio dirigido a un problema frecuente en nuestro Departamento de Anatomía Patológica.

Objetivos

Objetivo principal

- Comparar las escalas de puntaje diagnóstico de Weiss original y Helsinki en casos de tumores suprarrenales de un Instituto de referencia mexicano en un período de 15 años.

Objetivos secundarios

- Comparar parámetros clínicopatológicos entre los pacientes con carcinomas y adenomas suprarrenales.
- Someter a prueba los criterios de Helsinki, los cuales son descritos en la literatura como los más precisos para discriminar entre adenomas y carcinomas suprarrenales.
- Aportar datos que ayuden a solventar el problema en cuestión. No se cuentan con estudios de este tipo en población mexicana.

Metodología

Este estudio consiste en una serie consecutiva de 63 casos de neoplasias adrenocorticales en pacientes mayores a 18 años de Enero de 2002 a Diciembre de 2019 en un centro de referencia nacional en México. Las variables clínicas, quirúrgicas, los reportes histopatológicos y los datos de seguimiento fueron obtenidos del expediente del paciente, con previa aprobación del estudio por el comité de bioética institucional.

Se re-evaluaron los casos con dos escalas diagnósticas por dos patólogos con experiencia en estas neoplasias, utilizando dos herramientas diagnósticas, los criterios 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, $\leq 25\%$ 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 >3 puntos son clasificados como carcinomas adrenocorticales. Así mismo se realizó el algoritmo propuesto de Helsinki conformado: 3 por el índice mitótico (>5 mitosis por 50 campos de alto poder) + 5 en presencia de necrosis + valor absoluto del índice de proliferación de Ki-67, tomando como punto de corte 8.5 puntos, sugerido así por curva ROC del estudio inicial.

Se seleccionó un bloque representativo 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 (Clona MIB-1, dilución 1:150, Dako-Agilent, Glostrup, Dinamarca). 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 ImmunoRatio.

Se realizó estadística descriptiva para describir las características generales de los casos, media y desviación estándar para las variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, excluyendo los valores perdidos. Para evaluar diferencias entre los grupos para las variables cualitativas dicotómicas se realizó exacta de Fisher y para las 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. Con motivos del estudio, se crearon dos grupos: metástasis documentada y sin metástasis.

Resultados

En la evaluación de los resultados de ambos grupos (metástasis y sin metástasis) no observamos diferencias en la edad ($p=0.58$) ni en el sexo ($p=0.84$) (Tabla 1). En relación a las características macroscópicas y quirúrgicas del tumor, los CAC tuvieron un mayor tamaño y peso comparado contra los AAC ($p<0.01$) (Tabla 1). 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).

Tabla 1. Características generales de pacientes con neoplasias adrenocorticales en un centro de referencia del 2002-2019

N (%)			
Pacientes (n=57)			
Variable	Metástasis (n=3)	Sin metástasis (n=54)	p ^A
Edad (años)	39.7 ± 8.5	44.4 ± 14.8	0.58 ^B
Tamaño (centímetros)	13.5 ± 3.7	4.7 ± 4.0	0.01
Peso (gramos)	975.0 ± 247.5	89.4 ± 36.8	0.02*
Seguimiento (meses)	65.7 ± 67.8	52.7 ± 6.4	0.69

^ABasado en una prueba exacta de fisher ^BBasado en una prueba de U de mann-whitney *Estadísticamente significativo

Tabla 2. Características clínicas de pacientes con neoplasias adrenocorticales en un centro de referencia del 2002-2019

N (%)			
Pacientes (n=57)			
Variable	Metástasis (n=3)	Sin metástasis (n=54)	p ¹
Sexo (Hombre)	0 (0.0)	12 (22.2)	0.84
Lateralidad (Izquierda)	3 (100.0)	28 (51.8)	0.30
Funcionalidad (si)	2 (66.7)	39 (73.6)	0.98
Sustancia			<0.01*

Cortisol	1 (33.3)	20 (37.0)	
Aldosterona	0 (0.0)	18 (33.3)	
Andrógenos	0 (0.0)	1 (1.9)	
Cortisol y andrógenos	1 (33.3)	0 (0.0)	
No documentado	1 (33.3)	15 (27.8)	
Márgenes positivos	2 (66.7)	4 (7.6)	0.02*
Casos fatales	0 (0.0)	2 (3.7)	-

¹Basado en una prueba exacta de fisher *Estadísticamente significativo

Dentro de las características de la distribución de los puntajes de la escala de Weiss (Tabla 3) podemos observar que en los pacientes con metástasis los criterios sobrepasan el punto de corte de 3 en casi todos los casos, mientras que en los casos sin metástasis aquellos criterios que son definidos como lo más fuertes (mitosis, mitosis atípicas, necrosis e invasión venosa) son los menos frecuentes, siendo el más frecuente el grado nuclear 3-4 de la escala de fuhrman.

Tabla 3. Distribución de prevalencia de los criterios de Weiss en los casos evaluados

N (%)		
Pacientes (n=57)		
Variable	Metástasis (n=3)	Sin metástasis (n=54)
Grado nuclear (3-4 fuhrman)	3 (100.0)	25 (46.3)
Mitosis ($\geq 5/50$ campos de alto poder)	3 (100.0)	4 (7.4)
Mitosis atípicas	3 (100.0)	4 (7.4)
Citoplasma claro ($\leq 25\%$)	3 (100.0)	17 (31.5)
Crecimiento difuso ($\leq 25\%$)	3 (100.0)	13 (24.1)
Necrosis (presente)	3 (100.0)	6 (11.1)
Invasión venosa (presente)	2 (66.7)	5 (9.3)
Invasión sinusoidal (presente)	3 (100.0)	11 (20.4)
Invasión capsular (presente)	3 (100.0)	11 (20.4)

¹Basado en una prueba exacta de fisher *Estadísticamente significativo

En relación a las herramientas diagnósticas para estas neoplasias, ambas definieron como CAC a aquellas que presentaron metástasis, sin embargo, la escala de Weiss definió en mayor porcentaje a lesiones sin metástasis como CAC (27.8%), comparado contra el puntaje de Helsinki (11.1%), sin que estas diferencias sean estadísticamente significativas ($p>0.05$).

Escala de Weiss y puntaje de Helsinki en neoplasias adrenocorticales en un centro de referencia del 2002-2019

N (%)			
Pacientes (n=57)			
Variable	Metástasis (n=3)	Sin metástasis (n=54)	p ¹
Escala de Weiss			<0.53
Adenoma	0 (0.0)	39 (72.2)	
Carcinoma	3 (100.0)	15 (27.8)	
Puntaje de Helsinki			<0.75
Adenoma	1 (33.0)	48 (88.9)	
Carcinoma	2 (66.6)	6 (11.1)	

¹Basado en una prueba exacta de fisher *Estadísticamente significativo

Discusión

En cuanto a la comparación de ambas escalas de puntaje, todos los casos con metástasis (n=3) cumplieron con los criterios de Weiss originales los cuales son los que interesaron en el análisis comparativo, pero inclusive los casos con metástasis cumplen con el punto de corte establecido para los criterios de Weiss modificados (i.e. >4). Llama la atención el gran porcentaje (i.e. 46.3 %) de adenomas con grado nuclear muy alto, cabe mencionar en este respecto que el Fuhrman es una escala que cuenta con alta variabilidad interobservador, y que en años recientes el CAP (i.e. Colegio Americano de Patólogos) ha intentado disminuir este problema proponiendo el tamaño del nucléolo como parámetro principal. Sin embargo este parámetro no se ha validado en tumores suprarrenales. Además en tumores suprarrenales, tanto adrenocorticales y feocromocitomas, como en algunos otros órganos endocrinos (i.e. hipófisis) y tumores de tejidos blandos (i.e. Schwannomas) el concepto de atipia degenerativa le resta valor al grado nuclear de Fuhrman, debido a que el tipo de distribución de la cromatina y las formas abigarradas de los núcleos en el contexto de atipia degenerativa no reflejan un comportamiento agresivo del tumor, sin embargo no se establece una diferencia entre estas dos instancias (i.e. atipia convencional vs atipia degenerativa) de acuerdo a la escala de Fuhrman.

En relación al uso de la escala de Helsinki, llama poderosamente la atención que a pesar de un número muy bajo de muestra en el grupo con metástasis (n=3), no se cumplió en un caso con el punto de corte establecido mayor a 8.5. Afectando el porcentaje de detección (i.e. sensibilidad) de carcinomas por medio de esta escala de puntaje. El número de casos en este grupo es muy bajo, la p resultante mayor a .05 abre la posibilidad que el resultado obtenido sea debido al azar. Igualmente no coincide este porcentaje de detección de casos de malignidad en comparación al de la literatura disponible.

En este estudio también se evaluaron características clínico patológicas (e.g. género, edad, lateralidad de la neoplasia, síntomas endocrinos asociados, etc.) de los casos obtenidos en nuestro Instituto, en los cuales encontramos diferencias significativa en relación al peso y tamaño entre los dos grupos, siendo el grupo con metástasis (i.e. carcinomas suprarrenales) el que cuenta con cifras mayores en estos dos parámetros con diferencias estadísticamente significativas.

Conclusión

No se pudo establecer una ventaja verdadera en la utilización de la escala de Helsinki en comparación de la de Weiss original. Ninguna de estas dos escalas resultó infalible en relación al rendimiento diagnóstico. La escala de Helsinki detectó el 66% de los casos con metástasis, la escala de Weiss detectó el 100 % . Sin embargo la proporción de errores tipo 2 es mayor usando la escala de Weiss, pudiendo generar el sobretratamiento de una proporción alta de pacientes, con los riesgos de morbimortalidad que esto conlleva. La escala de Helsinki detectó con mayor precisión los verdaderos negativos, sin embargo no se detectaron todos los casos con metástasis. Es importante ampliar el tamaño de muestra de pacientes con criterios de carcinoma para aumentar la potencia de las pruebas estadísticas.

Referencias

1. Aubert S, Wacrenier A, Leroy X, Devos P, Carnaille B, Proye C, Wemeau JL, Lecomte-Houcke M, Leteurtre E. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1612-9.
2. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 1984;8: 163-9.
3. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL Jr. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989;13: 202-6.
4. Hough AJ, Hollifield JW, Page DL, Hartmann WH. Prognostic factors in adrenal cortical tumors: A mathematical analysis of clinical and morphologic data. *Am J Clin Pathol* 1979;72:390-9.
5. van Slooten H, Schaberg A, Smeenk D, Moolenaar AJ. Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer* 1985;55:766-73.
6. Duregon E, Cappellesso R, Maffei V, Zaggia B, Ventura L, Berruti A, Terzolo M, Fassina A, Volante M, Papotti M. Validation of the prognostic role of the "Helsinki score" in 225 cases of adrenocortical carcinoma. *Human pathology* 2017; 62: 1-7.
7. Jain M, Kapoor S, Mishra A, Gupta S, Agarwal A. Weiss criteria in large adrenocortical tumors: a validation study. *Indian Journal of pathology and microbiology* 2010; 53 (2): 222-226
8. Henley DJ, van Heerden JA, Grant CS, et al. Adrenal cortical carcinoma: a continuing challenge. *Surgery* 1983; 94: 926-31
9. Velázquez-Fernández D, Laurell C, Geli J, Höög A, Odeberg J, Kjellman M, Lundeberg J, Hamberger B, Nilsson P, Bäckdahl M. Expression profiling of adrenocortical neoplasms suggests a molecular signature of malignancy. *Surgery* 2005; 138 (6): 1087-94.