El tamaño de los tumores suprarrenales ¿está en relación al tiempo de evolución o expresa una diferencia biológica?

Carlos Stehr¹, Soledad Velasco¹, Alfredo Velasco², José Manuel López M¹.

Is adrenal tumor size related to evolution time or does it represent a biological difference?

Background: Adrenal tumor (AT) malignancy has been related to tumor size. Since laparoscopic surgery is being used, smaller adrenal tumors are being excised. **Aim:** To evaluate eventual clinical and histological differences between adrenal tumors smaller than 4 cm. and those larger than 6 cm. **Patients and Methods:** Retrospective review of pathological reports and clinical records of patients operated for adrenal tumors, dividing them in two groups. Group 1 had 29 patients aged 52 ± 13 years with AT < 4 cm operated during the period 2000-2005, and Group 2 was formed by 52 patients aged 46 ± 18 years with AT > 6 cm operated between 1984-2005. Tumors between 4 and 6 cm were not included in the study to establish clear cut differences between groups. **Results:** Tumors were functional in 40 and 41% of cases in groups 1 and 2 respectively. Fifty percent of functional tumors of group 1 were pheochromocytomas and the rest secreted aldosterone. In group 2, 66% of tumors were pheochromocytomas and no aldosterone secreting tumors were found. Fifty two and eight percent of tumors in Groups 1 and 2 were adenomas, respectively ($p < 0.001$). Nineteen tumors of group 2 were malignant, compared with one of group 1 ($p < 0.001$). **Conclusions:** The tumor size of adrenal cortical tumors may represent biological differences, suggesting two different tumor populations. At time of diagnosis adrenal carcinomas are almost always larger than 6 cm (Rev Méd Chile 2007; 135: 1526-29).

(Key words: Adrenal gland neoplasm; Aldosterone; Pheochromocytoma)

Recibido el 17 de abril, 2007. Aceptado el 4 de julio, 2007.

Departamentos de ¹Endocrinología y ²Urología. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

Los tumores suprarrenales (TS) pueden derivar de la corteza o de la médula suprarrenal. En los últimos años ha aumentado su detección,

mayoritariamente pesquisados en forma incidental, a raíz de estudios de imagen indicados por otra causa; a estos tumores se les conoce como "incidentalomas suprarrenales"¹. Este hecho ha ampliado la detección a tumores de tamaño más pequeño que los diagnosticados en décadas pasadas. La prevalencia de «incidentalomas suprarrenales» es 3% en adultos, aumentando a 10% en los adultos mayores².

Correspondencia a: José Manuel López M. Departamento de Endocrinología. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Lira 85, 5º piso. Santiago-Chile. Teléfono: 56-2-3543095. Fax: 56-2-6385675. E mail: jmlopez@med.puc.cl

La indicación quirúrgica para los tumores suprarrenales se sustenta principalmente en la funcionalidad y el riesgo de malignidad. La funcionalidad se refiere a la secreción hormonal excesiva, ya sea por parte de la corteza o médula suprarrenal. Se ha comunicado que un porcentaje importante de los «incidentalomas suprarrenales» son funcionantes, secretando aldosterona el 1,6 a 3,3%³⁻⁵, cortisol el 5 a 47%^{3,6}, y catecolaminas el 1,5 a 23%⁷⁻⁹. Los tumores productores de andrógenos con hiperandrogenismo clínico son raros, asociándose principalmente a carcinoma suprarrenal¹.

La sospecha de malignidad se basa en los caracteres imagenológicos del tumor, tales como heterogeneidad de la masa, irregularidad de los bordes, necrosis, invasión de tejidos vecinos¹⁰ y tamaño. Respecto del tamaño, clásicamente se ha atribuido un mayor riesgo de malignidad a aquellos tumores mayores de 6 cm de diámetro, grupo en el cual la incidencia de carcinoma suprarrenal alcanza a 25%^{11,12}; contrariamente, en tumores menores de 4 cm, el riesgo de malignidad es sólo 2%¹².

La introducción, en los últimos años, de la suprarrenalectomía laparoscópica, ha minimizado claramente los riesgos, complicaciones y estadía hospitalaria¹¹. Ello ha favorecido el operar tumores no funcionantes con indicación relativa basada sólo en el tamaño tumoral; como resultado, actualmente se resecan más tumores de menor tamaño que en décadas anteriores.

La fisiopatología de las neoplasias suprarrenales no ha sido aclarada, por lo que es lícito preguntarse si el tamaño tumoral es sólo exponente del mayor o menor tiempo de crecimiento de una población única de tumores, o si éste se explica por haber diferentes poblaciones de tumores con un patrón biológico distinto, que incluye su carácter maligno o benigno y su mayor o menor crecimiento.

Para intentar responder esta pregunta quisimos estudiar y caracterizar clínica e histológicamente dos poblaciones de tumores suprarrenales diferenciados por su tamaño.

PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes: Se analizaron retrospectivamente las fichas clínicas e informes anatomopatológicos de

81 pacientes operados por tumores suprarrenales en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, dividiéndose en dos grupos. El Grupo 1 incluyó 29 pacientes con TS menores de 4 cm, operados entre los años 2000 y 2005. El Grupo 2 estuvo constituido por 52 pacientes con TS mayores de 6 cm, operados entre los años 1984 y 2005.

Se excluyeron aquellos pacientes con TS que medían entre 4 y 6 cm, para favorecer una mejor diferenciación y corte entre los grupos en estudio.

Método: El análisis de las fichas clínicas consideró las variables de edad, sexo, lateralización y funcionalidad. Se revisaron además los informes de anatomía patológica para certificar el diagnóstico histológico.

En el análisis estadístico se utilizó el test de t de Student (edad), χ^2 (funcionalidad tumoral) y el test exacto de Fisher (diagnóstico histológico y lateralización tumoral), considerando estadísticamente significativo un $p < 0,05$.

RESULTADOS

La edad promedio en el Grupo 1 fue $51,9 \pm 12,7$ años y en el Grupo 2 $46,4 \pm 18,1$ años ($p = n.s.$). Hubo 21 mujeres (72%) en el Grupo 1 y 25 (48%) en el Grupo 2 ($p = 0,034$). No se observó diferencia en el porcentaje de tumores funcionantes entre los dos grupos (41% versus 40%). Los tumores funcionantes en el Grupo 1 (12 casos) correspondieron igualitariamente a feocromocitomas y aldosteronomas, mientras que en el Grupo 2, de 21 tumores funcionantes, 2/3 eran feocromocitomas y no se encontraron aldosteronomas (Tabla 1).

No hubo diferencia significativa en relación a la lateralización, siendo derechos 41%, izquierdos 55% y bilaterales 4% en el Grupo 1, y 48%, 42%, 10%, respectivamente en el Grupo 2.

En relación a la histología, en el Grupo 1 sólo se encontró un cáncer (3%), mientras que en el Grupo 2 se diagnosticaron 19 casos malignos (37%) ($p < 0,0009$). El único caso maligno en el Grupo 1 correspondió a metástasis de un hepatocarcinoma previamente pesquisado. En el Grupo 2, de los 19 tumores malignos, 11 eran de carácter primario, correspondiendo 1 de ellos a un feocromocitoma maligno y los otros 10 a carcinomas suprarrenales. Los 8 tumores malignos restantes

Tabla 1. Distribución de tumores suprarrenales según tamaño tumoral y tipo de funcionalidad al diagnóstico

	Grupo 1 (< 4 cm.)	Grupo 2 (> 6 cm.)	P
Hiperaldosteronismo 1º	6 (50%)	0	< 0,001
Síndrome de Cushing	0	6 (29%)	< 0,001
Hiperandrogenismo	0	1 (5%)	n.s.
Feocromocitoma	6 (50%)	14 (66%)	n.s.
Total	12 (100%)	21 (100%)	

correspondieron a metástasis de distintos orígenes. La población de tumores benignos estuvo constituida por diversos tipos histológicos, siendo los adenomas los más frecuentes, con mayor representación en el Grupo 1 ($p < 0,001$). No se observó diferencia en relación a otros tipos histológicos (Tabla 2). Del total de 20 tumores secretores de catecolaminas, 6 pertenecieron al Grupo 1, 5 de los cuales correspondieron histológicamente a feocromocitoma, y el sexto a hiperplasia suprarrenal cortico medular con diagnóstico funcional preoperatorio de feocromocitoma y aspecto nodular en el estudio de imagen.

DISCUSIÓN

Los tumores de origen suprarrenal pueden derivar de la corteza o médula, de lo cual depende el tipo de funcionalidad que pueden desarrollar. El hallazgo incidental de un tumor suprarrenal no significa ausencia de funcionalidad, pudiendo correspon-

der a un TS funcionante o no¹¹. En nuestro estudio encontramos que globalmente el 40% de los TS eran funcionantes, siendo este porcentaje mayor al descrito en la literatura. Esta diferencia podría estar dada porque nuestra casuística incluyó ampliamente pacientes operados por tumor suprarrenal, «incidentalomas» o no, mientras que otros estudios evalúan sólo pacientes con «incidentalomas suprarrenales»^{3,4,11}.

En el grupo de tumores pequeños hubo un mayor porcentaje de mujeres, lo que podría estar relacionado con el hecho que ellas se someten a mayor número de exámenes y controles médicos que los hombres, lo que conlleva una mayor probabilidad de detección de «incidentalomas suprarrenales».

La funcionalidad de los tumores de la corteza suprarrenal se manifestó como hiperaldosteronismo primario en el grupo de tumores menores, mientras que el hipercortisolismo e hiperandrogenismo se presentaron sólo en aquellos mayores.

Tabla 2. Distribución de tumores suprarrenales según histología y tamaño tumoral

		Grupo 1 (<4 cm)	Grupo 2 (>6 cm)	P
Malignos	Total	1	19	0,0009
	Primario/Metastásico	0/1	11/8	
Benignos	Total	28	33	<0,001
	Adenoma	15	4	<0,001
	Mielolipoma	2	3	n.s.
	Ganglioneuroma	0	4	n.s.
	Hiperplasia suprarrenal	4*	1	n.s.
	Feocromocitoma	5	13	n.s.
	Otros	2	9	n.s.

*Incluye 1 caso de hiperplasia córtico medular de aspecto nodular y con funcionalidad hiperadrenérgica.

En relación a los carcinomas suprarrenales, todos ellos se detectaron en el grupo mayor de 6 cm, siendo 63% de ellos funcionantes. Estos hallazgos podrían expresar una diferencia biológica, tanto en lo funcional como en la malignidad, entre estos 2 grupos de tumores, sugiriendo la existencia de dos poblaciones distintas, los mayores y menores, y no una misma población en distinta etapa de crecimiento.

En los tumores de la médula suprarrenal no se encontraron diferencias en el porcentaje de funcionalidad entre los tumores menores de 4 o mayores de 6 cm, por lo que éstos sí podrían corresponder a una misma población en distinta etapa de crecimiento según el tiempo transcurrido.

Los carcinomas suprarrenales se encontraron exclusivamente en el grupo de tumores grandes. El único tumor maligno menor de 4 cm correspondió a una metástasis de un hepatocarcinoma. Probablemente los carcinomas suprarrenales son de crecimiento rápido, por lo que es difícil pesquisarlos en forma precoz, cuando su tamaño es menor. El crecimiento rápido estaría también en relación al pronóstico desfavorable que tienen

estos tumores, habiéndose comunicado que a pesar de haber aumentado la pesquisa precoz de tumores adrenales no ha disminuido la mortalidad asociada a los carcinomas suprarrenales¹³.

Si bien existen algunas diferencias en el tipo de funcionalidad entre tumores pequeños y grandes, en ambos grupos se encontró el mismo porcentaje de tumores funcionantes. Por esto, todo tumor suprarrenal siempre debe ser estudiado respecto de su eventual funcionalidad, independiente del tamaño.

Respecto a la conducta, los tumores suprarrenales no funcionantes menores de 4 cm. pueden ser seguidos, no teniendo razón de indicación quirúrgica sólo por su tamaño. El crecimiento comprobado durante el seguimiento sustenta la indicación quirúrgica.

En conclusión, dependiendo del origen medular o cortical y del tamaño del tumor suprarrenal, éstos pueden corresponder a una en el primer caso, o a distintas poblaciones de tumores en el segundo, debiendo estudiarse en todos su funcionalidad; aquellos tumores no funcionantes menores de 4 cm podrían ser seguidos con imágenes.

REFERENCIAS

1. YOUNG F. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med.* 2007; 356: 601-10.
2. KLOOS RT, GROSS MD, FRANCIS JR, KOROBKIN M, SHAPIRO B. Incidentally discovered adrenal mass. *Endocr Reviews.* 1995; 16: 460-84.
3. MANTERO F, TERZOLO M, ARNALDI G, OSELLA G, MASINI AM, ALI A, ET AL. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J. Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637-44.
4. BARZON L, SCARONI C, SONINO N, FALLO F, GREGIANIN M, MACRI C ET AL. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 55-62.
5. ASO J, HOMMA Y. A survey on incidental adrenal tumors in Japan. *Journal Urology.* 1992; 147:8-1.
6. AMBROSSI B, PEVERELLI S, PASSINI E, RE T, FERRARIO R, COLOMBO P. Abnormalities of endocrine function in patients with clinically "silent" adrenal masses. *Eur J Endocrinol.* 132: 422-8.
7. HERRERA MF, GRANT CS, VAN HEERDEN JA, SHEEDY PF, ILSTRUP DM. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery.* 1991; 110: 1014-21.
8. ASO Y, HOMMA Y. a survey on incidental adrenal tumors. *J Endocrinol Invest.* 1992; 147: 1478-81.
9. BASTOUNIS EA, KARAYIANNAKIS AJ, ANAPLIOTOU ML, ANAPLIOTOU ML, NAKOPOULOU L, MAKRI GC, PAPALAMBROS EL. Incidentalomas of the adrenal gland: diagnostic and therapeutic implications. *Am. Surg.* 1997; 63:356-60.
10. FASSNACHT M, KENN W, ALLOLIO B. Adrenal tumors: how to establish malignancy? *J Endocrinol Invest.* 2004; 27: 387-99.
- 11.- MANSMANN G, LAU J, BALK E, ROTHBERG M, MIYACHI Y, BORNSTEIN S. The clinically inapparent adrenal mass: Update in diagnosis and management. *Endocrine Reviews.* 2004; 25: 309-40.
12. LÓPEZ JM, FARDELLA C, ARTEAGA E, MICHAUD P, RODRIGUEZ JA, CRUZ F. Adrenal macrotumors diagnosed by computed tomography. *J. Endocrinol Invest.* 1990; 13: 581-5.
13. PATON L, NOVITSKY Y, ZEREY M, HARRELL A, NORTON J, ASBUN H ET AL. Outcomes of adrenal cortical carcinoma in the United States. *Surgery* 2006; 140: 914-20.