



Tratamiento multimodal de carcinoma adrenocortical metastásico: caso clínico y propuesta de estrategia integral en Colombia

Multimodal Treatment of Metastatic Adrenal Cortical Carcinoma: Clinical Case and Proposed Comprehensive Strategy in Colombia

» Lucy Maritza Pérez Lugo^{1,2}

» Álvaro Enrique Osorio Franco¹



¹ Fundación Valle de Lili. Cali, Colombia.

² Universidad ICESI. Cali, Colombia.

Recibido el 23 de abril de 2024; aceptado el 31 de octubre de 2024

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.699>

Resumen

La frecuencia de los tumores adrenales es alta, llegando a afectar entre un 3 a 10 % de la población. Por el contrario, el carcinoma adrenocortical es una enfermedad rara que tiene una incidencia estimada en 0.7 casos por millón por año. En la mayoría de los pacientes con carcinoma adrenocortical se logra demostrar sobreproducción hormonal, siendo el síndrome de Cushing el cuadro clínico más frecuentemente asociado. Existe poca evidencia acerca del tratamiento óptimo de esta entidad. **Caso clínico:** presentamos el caso de una mujer de 60 años con un síndrome de Cushing secundario a un carcinoma adrenocortical con compromiso metastásico a hígado, tratada de manera multimodal con cirugía, radioterapia y manejo sistémico con mitotane. **Conclusión:** este caso contribuye significativamente al modelo actual de atención en Colombia para este tipo de neoplasia rara, y plantea una estrategia integral de tratamiento de acuerdo con elementos pronósticos identificados en el estudio histopatológico y con los últimos avances a nivel mundial.

Palabras clave: carcinoma corticosuprarrenal; neoplasias de la corteza suprarrenal; síndrome de Cushing; mitotane; glándulas suprarrenales.

* **Autor para correspondencia:** Lucy Maritza Pérez Médica Internista, Fellow de Hematología y Oncología. Fundación Valle de Lili y Universidad ICESI.

Correo electrónico: lucyperezlugo@outlook.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.699>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Abstract

The frequency of adrenal tumors is high, affecting 3-10% of the population. In contrast, adrenocortical carcinoma is a rare disease with an estimated incidence of 0.7 cases per million per year. In most patients with adrenocortical carcinoma, hormonal overproduction can be demonstrated, with Cushing's syndrome being the most commonly associated clinical presentation. There is limited evidence regarding the optimal treatment for this condition. **Clinical case:** We present the case of a 60-year-old woman with Cushing's syndrome secondary to adrenocortical carcinoma with liver metastasis, treated with a multimodal approach including surgery, radiotherapy, and systemic management with mitotane. **Conclusion:** This case significantly contributes to the current care model in Colombia for these rare neoplasms and proposes an integrated treatment strategy based on prognostic factors identified in the histopathological study, in line with the latest global advances.

Keywords: adrenocortical carcinoma; adrenal gland neoplasms; cushing syndrome; mitotane; adrenal glands.

Introducción

La frecuencia de los tumores adrenales es alta, pueden llegar a afectar entre el 3 a 10 % de la población general, siendo la mayoría lesiones benignas no funcionales. Por el contrario, el carcinoma adrenocortical (CAC) es una enfermedad rara que tiene una incidencia estimada en 0.7 casos por millón por año, con picos en la primera y quinta década de la vida y un ligero predominio en el género femenino.^{1,3}

Se trata de una enfermedad agresiva con medianas de sobrevida que oscilan entre 7-51.2 meses^{4,6} y una supervivencia a cinco años de <15 % en sus formas avanzadas.⁷ Entre los factores que confieren agresividad están el grado histológico (WEISS >6) y/o el índice de proliferación (Ki67≥20 %), el estatus de resección (R0, R1 o R2), la edad del paciente y la presencia de síndrome de Cushing.⁸

En más de la mitad de los pacientes con carcinoma adrenocortical se logra demostrar sobreproducción hormonal, siendo el síndrome de Cushing el cuadro clínico más frecuentemente asociado, ocasionando síntomas clásicos del exceso de cortisol como plétora facial, disglucemia, miopatía y osteoporosis, entre otros.^{4,9}

Existe poca evidencia de alta calidad respecto

al tratamiento óptimo de este tumor. El pilar fundamental del tratamiento es la resección quirúrgica.² Otras opciones como la terapia adrenolítica, en menor medida la radioterapia y la quimioterapia, se deben considerar según las características de cada paciente.¹⁰

Este reporte pretende describir el manejo clínico de un caso de carcinoma adrenocortical metastásico con síndrome de Cushing, resaltando la importancia de un enfoque multimodal que incluya cirugía, radioterapia y tratamiento sistémico con mitotane; además de contribuir al entendimiento y desarrollo de estrategias de tratamiento en Colombia.

Caso clínico

Se describe el caso de una mujer de 60 años con antecedentes de hipertensión arterial, hipotiroidismo y dislipidemia, quien consulta por cuadro clínico de un año de evolución con edema de extremidades, disnea de medianos esfuerzos, palpitaciones y cefalea. Al examen físico se destacaba: facies abotagada, obesidad centrípeta y presencia de joroba. Los estudios hormonales confirmaron hipercortisolismo con cortisol libre urinario en 24 horas 215 mcgr/dl, no dependiente de ACTH (9 mcgr/ml). La tomografía simple y contrastada de abdomen

con protocolo para glándulas adrenales documentó una masa adrenal derecha de 7.4x4.9x1.4 cm, sin dato de lavado en el informe. Se contemplaron diagnósticos diferenciales como la secreción ectópica de cortisol, formas iatrogénicas o facticias y enfermedad micronodular pigmentada adrenocortical primaria. Al encontrarse una lesión establecida se consideró un tumor adrenal unilateral funcional productor de cortisol, por lo que se llevó a resección quirúrgica abierta de la masa suprarrenal, encontrando de manera incidental una lesión amarillo parda de 6 mm en segmento VII del hígado, que también fue resecada. Los hallazgos morfológicos y de inmunohistoquímica mostraron positividad para SF-1, TP53, alfa inhibina compatibles con carcinoma cortical adrenal de 9x5.5x5 cm con Ki67: 1 % y menos de 20 mitosis en 50 campos de alto poder. La lesión hepática fue reportada como carcinoma adrenal metastásico con ki67:10 %, con margen comprometido, considerándose una enfermedad PT2 NX M1 para un estadio IV. Cirugía oncológica consideró que no era candidata a ampliación de bordes.

Fue valorada en el servicio de oncología clínica y tras descartar enfermedad a distancia con nuevas tomografías, se indicó manejo con mitotane. El servicio de oncología radioterápica consideró manejo con radioterapia de intensidad modulada (IMRT), con una dosis total de 5040 CGY en 28 sesiones sobre lecho quirúrgico a nivel suprarrenal.

Posterior a tres años de adyuvancia se documenta en imágenes de resonancia de abdomen, múltiples lesiones focales hepáticas con contenido graso, segmento IV, V, VI, VII, y VIII que oscilan entre 3.4 cm a 2.5 cm, por lo que es llevada a resección quirúrgica con confirmación histopatológica de carcinoma cortical adrenal metastásico, con bordes de resección positivos. Sin embargo, la paciente no desea manejo con terapia sistémica y se indica manejo con radiocirugía extracraneal (SBRT) sobre lesión residual en segmento VII hepático y continua

actualmente manejo con mitotane con enfermedad estable.

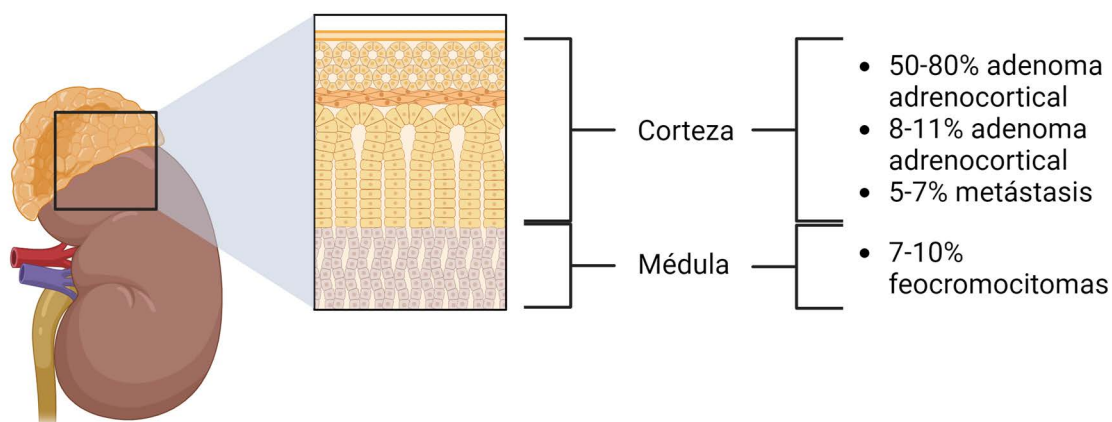
Discusión

El carcinoma adrenocortical es una enfermedad poco común que representa el 0.2 % de todos los casos de cáncer. Su incidencia se estima en 0.7 casos por millón de personas por año, siendo más frecuente en mujeres que en hombres, con una relación de 1:5. Además, constituye del 8 al 11 % de todos los tumores adrenales.^{10,11} Se han identificado alteraciones genéticas presentes en este tipo de tumor, las principales son CTNNB1, ZNRF3, TP53, RB1, CDKN2A, MEN1, DAXX, TERT y MED12. De estas, las tres vías principales alteradas incluyen en un 30 % mutaciones activantes de la vía Wnt/ β -catenina, 90 % sobreexpresión del factor de crecimiento parecido a la insulina 2 (IGF-2) y 30 % mutaciones inactivantes de la vía del TP53; de estas, en hasta el 90 % hay pérdida de la heterocigosidad alélica del mismo.¹²⁻¹⁵ Si bien la mayoría de CAC son esporádicos, en algunos casos el diagnóstico puede hacer parte de un síndrome de cáncer hereditario como Li-Fraumeni, Beckwith-Wiedemann y neoplasia endocrina múltiple tipo 1.¹²

Existen cuatro formas en las que puede debutar un CAC: como un incidentaloma adrenal en un 10-20 % de los casos, síntomas derivados del crecimiento local del tumor con 40-60 % de los casos, síntomas derivados de la hipersecreción hormonal que ocurre en un 40-70 % de los casos como en el caso descrito y menos comúnmente como un síndrome paraneoplásico (Figura 1).¹⁰ La principal hormona producida es el cortisol, llegando a debutar como un síndrome de Cushing hasta en un 80 % de los casos de CAC productores. Los andrógenos son la segunda hormona más frecuentemente producida (30%), causando alopecia, hirsutismo, virilización e irregularidad menstrual en las mujeres. La secreción concurrente de andrógenos y cortisol es frecuente. Los tumores secretores de aldosterona y estradiol son menos frecuentes.^{4,9,16}

Figura 1.

Distribución de las lesiones neoplásicas más prevalentes en la corteza suprarrenal; las formas más comunes corresponden a los adenomas adrenocorticales



En el abordaje inicial de un tumor adrenal se recomienda establecer un diagnóstico endocrinológico preciso y definir si existe o no hipersecreción de esteroides. La solicitud de exámenes hormonales para un paciente con sospecha de CAC involucra la medición de exceso de glucocorticoides (el test de inhibición con dexametasona es de elección, otros estudios de tamización útiles son el cortisol salival nocturno y la medición del cortisol en orina de 24 horas), además de la medición de mineralocorticoides, hormonas sexuales, precursores esteroideos y metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas o metanefrinas libres en plasma.¹⁷

Una vez confirmado el hipercortisolismo, se debe establecer si es o no dependiente de ACTH. El hipercortisolismo independiente de ACTH puede ser causado además del carcinoma adrenal, por una hiperplasia macronodular o un adenoma productor de cortisol, causas que se descartaron en la paciente descrita. Los hallazgos en la tomografía adrenal que aumentan la sospecha de CAC son la presencia de masas de gran tamaño, alta densidad (mayor de 10 unidades hounsfield), necrosis intratumoral y la forma y márgenes irregulares.¹⁸

Al momento del diagnóstico de CAC el tamaño tumoral medio es de alrededor de 11 cm y en el 24 % de los pacientes se identifica enfermedad avanzada. Los órganos más frecuentemente comprometidos son el hígado, como en el caso reportado, y el pulmón. Entre el 2 % y el 10 % de los pacientes con CAC tienen tumor contralateral.¹⁶ La biopsia de tumores suprarrenales suele estar contraindicada debido al riesgo de derrame tumoral y el escaso poder diagnóstico para discriminar tumores adrenocorticales benignos de malignos. Sin embargo, esta podría incluirse en el caso de tumores sin exceso hormonal, en pacientes en los que ya se conoce una neoplasia maligna extraadrenal o en indicación de estudios moleculares.¹⁹

El sistema de estadificación propuesto por The European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) (Tablas 1 y 2) es el más aceptado, y su valor pronóstico es superior a otras clasificaciones.^{20,21} Además del estadio tumoral, otros factores de mal pronóstico identificados son el índice mitótico alto, la invasión vascular y capsular, el compromiso de órganos adyacentes, la sobreexpresión de MDM-2 y el Ki67 elevado.²²

Los pacientes con CAC tienen un curso clínico desfavorable, con tasas medianas de supervivencia a cinco años del 58-66 % para pacientes con

tumores estadio I y II, y del 0-24 % para pacientes con estadio III y IV.²³⁻²⁵

Tabla 1.

Sistema de estadificación European Network for the Study of Adrenal Tumors Classification (ENSAT)

Estadio	Definición
T1	Tumor <5 cm
T2	Tumor >5 cm
T3	Infiltración tumoral en el tejido adiposo circundante
T4	Invasión tumoral a órganos adyacentes o trombo venoso tumoral en vena cava o vena renal
No	Sin ganglios linfáticos positivos
N1	Ganglios linfáticos positivos
Mo	Sin metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia

Tabla 2.

El estadio TNM se evalúa preoperatoriamente (cTNM) o posoperatoriamente (pTNM) y luego se agrupa en estadios de la 8.ª edición de la UICC (equivalente al estadio ENSAT)

Estadio	T N M *
I	T1 No Mo
II	T2 No Mo
III	T1-T2 N1 Mo, T3-T4 No-N1 Mo
IV	T1-T4 No-N1 M1

Nota: *TNM: Tumor, ganglios y metástasis.

El único tratamiento potencialmente curativo disponible es la resección quirúrgica completa, a través de cirugía abierta transperitoneal que incluya la escisión completa “en bloque” de toda la glándula y la grasa periadrenal, sin rotura del tumor. Está indicada solo para estadios I, II y III, este último siempre y cuando la resección completa pueda lograrse.²⁶ La cirugía Ro es el principal predictor de supervivencia, alcanzando medianas en quienes se logra la resección completa de 74 meses versus 12 meses en quienes la resección completa no es posible.²⁵

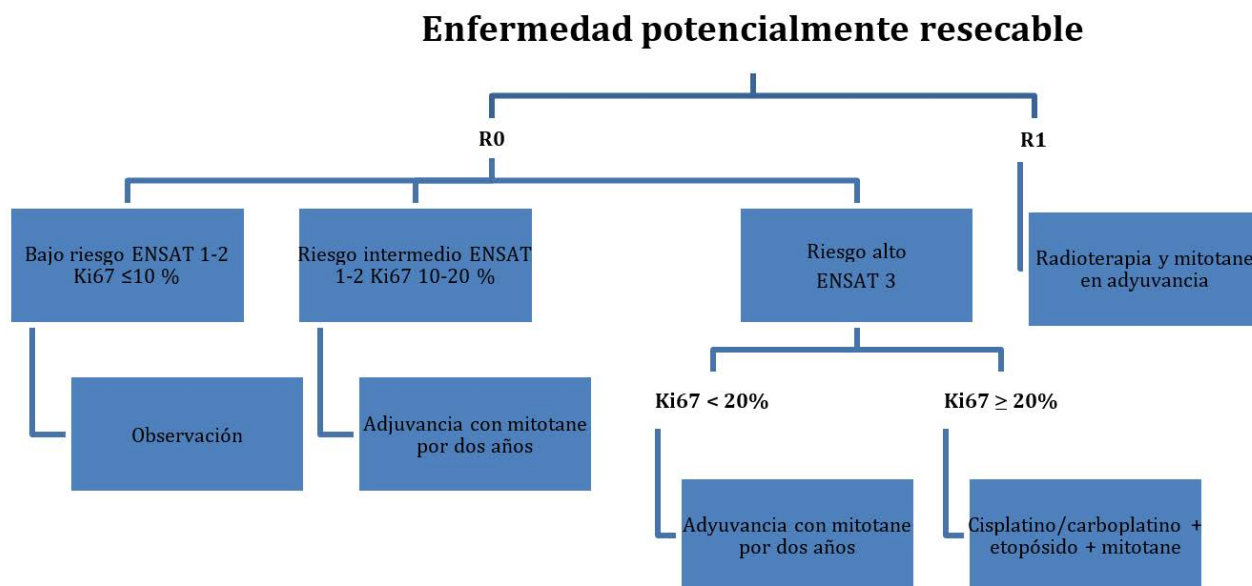
Mitotane es un medicamento adrenolítico sintetizado a partir del insecticida DDT (dicloro difenil tricloroetano), que ha sido probado como manejo adyuvante en los pacientes con CAC resecable y como manejo definitivo en el escenario irresecable, metastásico y recurrente. Su mecanismo de acción poco conocido, involucra la supresión de la transcripción génica de varias enzimas vinculadas con la esteroidogénesis.^{27,28}

Se debe clasificar la enfermedad temprana y

resecada en bajo, intermedio y alto riesgo, de acuerdo a la clasificación ENSAT y el Ki67 (Figura 2). El estudio ADIUVO no encontró diferencias en la eficacia de la adyuvancia con mitotane versus observación en pacientes localizados de bajo grado (estadios I-III con cirugías Ro y KI

<10 %), con resultados de supervivencia libre de recurrencia a cinco años del 79 % (IC del 95 %: 67-94) en el grupo de mitotano y del 75 % (63-90) en el grupo de vigilancia (índice de riesgo 0.74 [IC del 95 %: 0.30-1.85])²⁹.

Figura 2. Algoritmo de tratamiento de carcinoma adrenocortical (CAC) en la enfermedad localizada y resecable



Una revisión sistemática y metanálisis que incluyó 1249 pacientes de cinco estudios retrospectivos, concluyó que mitotane adyuvante fue asociado con una supervivencia libre de recaída prolongada (HR = 0.62; 95 %CI, 0.42-0.94; P <0.05) y una supervivencia global mayor (HR= 0.69; 95 %CI, 0.55-0.88, P <0.05).²⁵ El tiempo óptimo de duración del tratamiento adyuvante con mitotane es desconocido; se recomienda no menos de dos años.²⁶

Un subgrupo de pacientes de muy alto riesgo se beneficia de manejo con quimioterapia y mitotane en adyuvancia, como lo demuestra el estudio de cohorte publicado por Otilia Kimpel

et al. en el cual 31 pacientes con enfermedad de muy alto riesgo (mediana de Ki-67 del 30 %) tratados con quimioterapia a base de cisplatino/carboplatino, etopósido y mitotane, presentaban mejores recurrencias libres de recaídas de 17.3 frente a 7.3 meses, en comparación con aquellos que no recibían quimioterapia adyuvante HR ajustado 0.19 (IC 95 % 0.09-0.42; P <0.001).³⁰

Los eventos adversos asociados a mitotane más frecuentes son náuseas, vómito, elevación de transaminasas, inducción de CYP3A4 e insuficiencia suprarrenal; se recomienda desde su inicio la suplencia con corticoesteroides.³¹

A pesar de la poca evidencia, algunos investigadores han demostrado un papel importante de la radioterapia adyuvante en los pacientes con alto riesgo de recurrencia, principalmente en aquellos con resección incompleta o márgenes de resección inciertos, compromiso ganglionar o tumores grandes con invasión linfovascular y Ki67 > 10 %.^{10,32}

Para el manejo sistémico de la enfermedad metastásica se ha probado el mitotane en monoterapia, con tasas de respuesta de alrededor del 30 % y la combinación con terapia citotóxica basada en etopósido, doxorubicina y cisplatino o estreptozocina, entre otros.^{33,34}

El papel de la inmunoterapia parece ser prometedor con estudios fase 2 publicados en la actualidad con uso de pembrolizumab. Un primer ensayo incluyó 39 pacientes que alcanzaron una tasa de respuesta objetiva de 23 %, tasa de control de enfermedad de 52 % y una media de supervivencia global de 24.9 meses (IC del 95 %, 4.2 meses -NR); la expresión de PDL-1 y la inestabilidad de microsatélites no se correlacionó con las respuestas obtenidas.³⁵ Otro estudio de 14 pacientes logró una tasa de respuesta objetiva de tan solo 14 % (IC del 95 %, 12-43 %), sin embargo, todos eran negativos para la expresión del ligando PDL-1, tenían microsatélites estables y solo un 57 % presentaba alta puntuación de TILs (linfocitos infiltrantes de tumor) por inmunohistoquímica.³⁶ En un estudio basket que incluía 127 pacientes con tumores raros, 15 de ellos tenían diagnóstico de CAC alcanzando solo el 15 % de tasas de respuesta objetivas y solo el 20 % eran expresores de PDL-1.³⁷ En caso de contarse con aprobación del INVIMA esta propuesta de tratamiento podría ser una terapia prometedora para el paciente expuesto.

Actualmente hay estudios en curso que buscan probar la efectividad de inhibidores de checkpoint inmune en combinación con

otras moléculas: nivolumab e ipilimumab (NCT03333616 y NCT02834013), pembrolizumab y relacorilant (NCT04373265), camrelizumab y apatinib (NCT04318730), y pembrolizumab con lenvatinib (NCT05036434).³⁸

Conclusión

El carcinoma adrenocortical (CAC) es una enfermedad rara y agresiva, con una incidencia baja pero un impacto significativo en la salud de los pacientes. A pesar de que la mayoría de los tumores adrenales son benignos, el CAC requiere un enfoque diagnóstico y terapéutico meticuloso. La resección quirúrgica sigue siendo el tratamiento de elección, y el uso de mitotane, aunque con evidencia limitada, ha demostrado ser un componente valioso en la terapia adyuvante y en el manejo de la enfermedad metastásica. Es esencial considerar las características individuales de cada paciente, así como su estadio y perfil hormonal, para determinar el enfoque terapéutico más adecuado.

Este caso destaca la necesidad de un manejo integral y multidisciplinario que incluya endocrinología, oncología, cirugía y radioterapia, especialmente en situaciones complejas como el síndrome de Cushing asociado. Además, la creciente evidencia sobre la inmunoterapia y la combinación de tratamientos sugiere un camino prometedor para mejorar los resultados en pacientes con CAC avanzado. Se requiere una mayor investigación y ensayos clínicos aleatorizados para establecer guías de tratamiento más robustas y específicas. La colaboración entre centros especializados en oncología y endocrinología es crucial para optimizar el manejo de esta enfermedad, garantizando que los pacientes reciban la atención más completa y efectiva posible.

Aspectos éticos

La paciente autorizó el uso de la historia clínica para la realización de este manuscrito mediante firma del consentimiento informado institucional indicado por el Comité de Ética de la Fundación Valle del Lili. Dicho Comité aprobó el reporte de caso en cuestión.

Fuente de financiación del estudio

No se recibió ningún soporte financiero para la realización de este manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses económicos o intelectuales que puedan resultar en sesgos o decisiones inadecuadas sobre la investigación.

Colaboraciones

Los dos autores contribuyeron en la concepción del estudio, el análisis de la información y la escritura del manuscrito.

Biografía de autores

Lucy Maritza Pérez Lugo. Médica internista, Fellow de Hematología y Oncología. Fundación Valle de Lili y Universidad ICESI.

Álvaro Enrique Osorio Franco. Médico internista, Hematólogo y Oncólogo. Fundación Valle de Lili.

Referencias

1. Kebebew E, Reiff E, Duh QY, Clark OH, McMillan A. Extent of Disease at Presentation and Outcome for Adrenocortical Carcinoma: Have We Made Progress? *World J Surg* [Internet]. 2006;30(5):1658. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00268-005-0329-x>
2. Passman JE, Amjad W, Soegaard Ballester JM, Ginzberg SP, Wachtel H. Defining Optimal Management of Non-metastatic Adrenocortical Carcinoma. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2024;31(2):1097-1107. Disponible en: <https://doi.org/10.1245/s10434-023-14533-w>
3. Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer* [Internet]. 1993;72(11):3145-3155. Disponible en: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19931201\)72:11<3145::aid-cn-cr2820721105>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19931201)72:11<3145::aid-cn-cr2820721105>3.0.co;2-n)
4. 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* [Internet]. 2013;169(6):891-899. Disponible en: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0519>
5. Alexander K, Katherine M, Daniel C, Yu-Ning W, G UR. Effects of Increased Cross-Sectional Imaging on the Diagnosis and Prognosis of Adrenocortical Carcinoma: Analysis of the National Cancer Database. *Journal of Urology* [Internet]. 2011;186(3):805-810. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.04.072>
6. Mihai R. Diagnosis, treatment and outcome of adrenocortical cancer. *British Journal of Surgery* [Internet]. 2015;102(4):291-306. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/bjs.9743>
7. Libé R, Huillard O. Adrenocortical carcinoma: Diagnosis, prognostic classification and treatment of localized and advanced disease. *Cancer Treat Res Commun* [Internet]. 2023;37:100759. Disponible en: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2023.100759>
8. Libé R, Borget I, Ronchi CL, et al. Prognostic factors in stage III–IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network

- for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. *Annals of Oncology* [Internet]. 2015;26(10):2119-2125. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv329>
9. Ng L, Libertino J. Adrenocortical Carcinoma: Diagnosis, Evaluation and Treatment. *J Urol* [Internet]. 2003;169:5-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000030148.59051.35>
 10. Libé R, Huillard O. Adrenocortical carcinoma: Diagnosis, prognostic classification and treatment of localized and advanced disease. *Cancer Treat Res Commun* [Internet]. 2023;37:100759. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2023.100759>
 11. Schteingart DE. Adjuvant Mitotane Therapy of Adrenal Cancer-Use and Controversy. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2007;356(23):2415-2418. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMeo78087>
 12. Koch CA, Pacak K, Chrousos GP. The Molecular Pathogenesis of Hereditary and Sporadic Adrenocortical and Adrenomedullary Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2002;87(12):5367-5384. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021069>
 13. Zheng S, Cherniack AD, Dewal N, et al. Comprehensive Pan-Genomic Characterization of Adrenocortical Carcinoma. *Cancer Cell* [Internet]. 2016;29(5):723-736. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.04.002>
 14. Juhlin CC, Goh G, Healy JM, et al. Whole-exome sequencing characterizes the landscape of somatic mutations and copy number alterations in adrenocortical carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2015;100(3):E493-E502. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/JC.2014-3282>
 15. Assié G, Letouzé E, Fassnacht M, et al. Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma. *Nat Genet* [Internet]. 2014;46(6):607-612. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ng.2953>
 16. Abiven G, Coste J, Groussin L, et al. 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* [Internet]. 2006;91(7):2650-2655. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2730>
 17. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, et al. 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* [Internet]. 2018;179(4):G1-G46. Disponible en: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608>
 18. McCarthy CJ, McDermott S, Blake MA. Adrenal Imaging: Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography. *Front Horm Res* [Internet]. 2016;45:55-69. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000442313>
 19. Fassnacht M, Assie G, Baudin E, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [Internet]. 2020;31(11):1476-1490. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2099>
 20. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2009;115(2):243-250. Disponible en: <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cncr.24030>
 21. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, et al. The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the international union against cancer-staging system: A North American validation. *Eur J Cancer*. [Internet] 2010;46(4):713-719. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.12.007>
 22. Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, et al. Adrenocortical Carcinoma: Clinical, Morphologic, and Molecular Characterization. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20(4):941-950. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.4.941>

23. Vassilopoulou-Sellin R, Schultz P. Adrenocortical carcinoma. Clinical outcome at the end of the 20th century. *Cancer* [Internet]. 2001;92:1113-1121.
24. 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* [Internet]. 2001;25(7):891-897. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00268-001-0047-y>
25. Schulick RD, Brennan MF. Long-Term Survival After Complete Resection and Repeat Resection in Patients With Adrenocortical Carcinoma. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 1999;6(8):719-726. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10434-999-0719-7>
26. Gaujoux S, Mihai R, Carnaille B, et al. European Society of Endocrine Surgeons (ESES) and European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT) recommendations for the surgical management of adrenocortical carcinoma. *British Journal of Surgery* [Internet]. 2017;104(4):358-376. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/bjs.10414>
27. Szalabska U, Szyszka P, Dworakowska D. Understanding mitotane mode of action. *J Physiol Pharmacol*. [Internet]. 2017;68:13-26.
28. Terzolo M, Zaggia B, Allasino B, De Francia S. Practical treatment using mitotane for adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2014;21(3). Disponible en: https://journals.lww.com/co-endocrinology/fulltext/2014/06000/practical_treatment_using_mitotane_for.4.aspx
29. Terzolo M, Fassnacht M, Perotti P, et al. Adjuvant mitotane versus surveillance in low-grade, localised adrenocortical carcinoma (ADIUVO): an international, multi-centre, open-label, randomised, phase 3 trial and observational study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2023;11(10):720-730. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00193-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00193-6)
30. Kimpel O, Bedrose S, Megerle F, et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy in radically resected adrenocortical carcinoma: a cohort study. *Br J Cancer* [Internet]. 2021;125(9):1233-1238. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01513-8>
31. Else T, Kim AC, Sabolch A, et al. Adrenocortical Carcinoma. *Endocr Rev* [Internet]. 2014;35(2):282-326. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/er.2013-1029>
32. Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, et al. Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2009;115(13):2816-2823. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.24331>
33. Paragliola RM, Corsello A, Locantore P, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM. Medical Approaches in Adrenocortical Carcinoma. *Biomedicines* [Internet]. 2020;8(12):1-18. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/B10MEDICINES8120551>
34. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination Chemotherapy in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2012;366(23):2189-2197. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200966>
35. Raj N, Zheng Y, Kelly V, et al. PD-1 Blockade in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2019;38(1):71-80. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01586>
36. Habra MA, Stephen B, Campbell M, et al. Phase II clinical trial of pembrolizumab efficacy and safety in advanced adrenocortical carcinoma. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2019;7(1):253. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0722-x>
37. Naing A, Meric-Bernstam F, Stephen B, et al. Phase 2 study of pembrolizumab in patients with advanced rare cancers. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2020;8(1):e000347. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000347>
38. Chukkalore D, MacDougall K, Master V, Bilen MA, Nazha B. Adrenocortical Carcinomas: Molecular Pathogenesis, Treatment Options, and Emerging Immunotherapy and Targeted Therapy Approaches. *Oncologist* [Internet]. February 21, 2024:oyae029. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae029>