

Mesa Redonda. Patología suprarrenal. ¿La cenicienta de la cirugía endocrina?

Carcinoma suprarrenal. Metástasis adrenales.

Adrenal carcinoma. Adrenal metastases.

Martos Martínez JM

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

CARCINOMA SUPRARRENAL

El carcinoma corticosuprarrenal (CCS) o carcinoma adrenocortical (CAC) es un tumor infrecuente, con una incidencia anual de unos 2 casos por millón de habitantes. Se presenta principalmente en adultos, con una mediana de edad al diagnóstico de 46 años, pero puede aparecer también en niños.

Al menos en los estadios I a III, el tratamiento de elección es la cirugía, realizada siempre por un cirujano experto en el contexto de un equipo multidisciplinar, con el objetivo de lograr una resección completa. La recidiva local es frecuente especialmente después de la rotura de la cápsula tumoral. Por otra parte, la cirugía también juega un papel importante en la recidiva local del tumor y también en la enfermedad metastásica. Las metástasis aparecen con mayor frecuencia en pulmones, hígado y peritoneo y, con menos frecuencia, en huesos y venas principales (trombosis tumoral).

En los últimos 15 años, se ha avanzado mucho en el conocimiento de este tumor, tanto en los aspectos relativos a su patogénesis como en los referidos a diagnóstico, tratamiento y pronóstico (Figura 1).

Patogénesis

En los últimos años se han descrito defectos en la regulación de diversas vías moleculares en relación con el carcinoma adrenocortical, tanto en adultos como en niños. Las vías moleculares más frecuentemente implicadas, a través de mutación génica y sobreexpresión o subexpresión de genes que codifican proteínas de estas vías son, en el adulto, p53 e inhibición de la apoptosis, WNT/activación de β -catenina, IGF2 (factor de crecimiento insulínico 2), PKA (*protein kinase A* dependiente de AMP cíclico) y las vías de mantenimiento de los telómeros, con aberraciones cromosómicas frecuentes y una hipometilación global. En los casos pediátricos, también se han observado la sobreexpresión de MAPK8 y la subexpresión de PRICKLE, que son mediadores de señalización de la vía WNT5A (WNT-PCP, *planar cell polarity*), que asocian peor pronóstico en niños, aunque no en adultos (Figura 2).

En correspondencia con estas y otras alteraciones moleculares, se ha descrito la relación del CCS con diferentes síndromes clínicos

CORRESPONDENCIA

Juan Manuel Martos Martínez
Hospital Universitario Virgen del Rocío
41013 Sevilla
jmmartos66@gmail.com

XREF

CITA ESTE TRABAJO

Martos Martínez JM. Carcinoma suprarrenal. Metástasis adrenales. Cir Andal. 2024;35(3):354-367. DOI: 10.37351/2024353.17

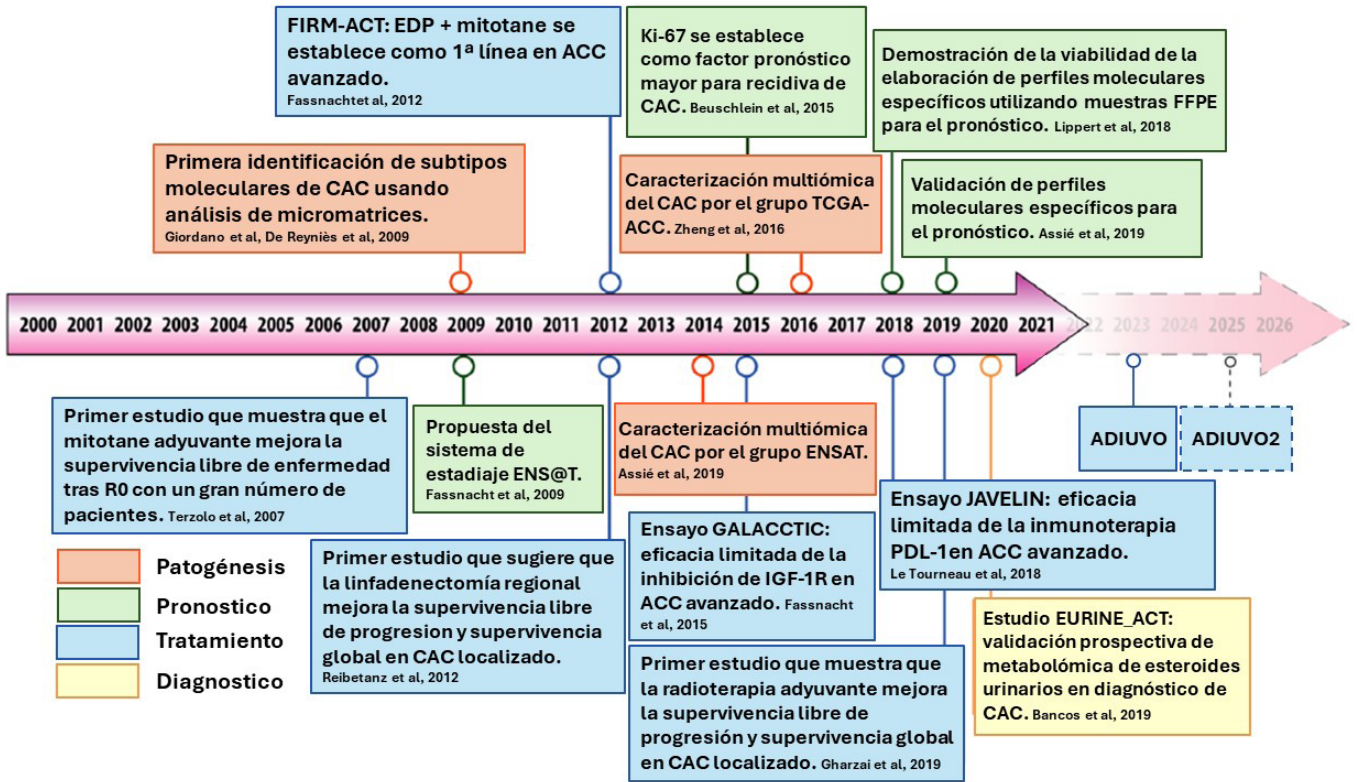


Figura 1

Hitos relativos al Carcinoma Adrenocortical en los últimos 15 años (Modificada de Sharik et al).

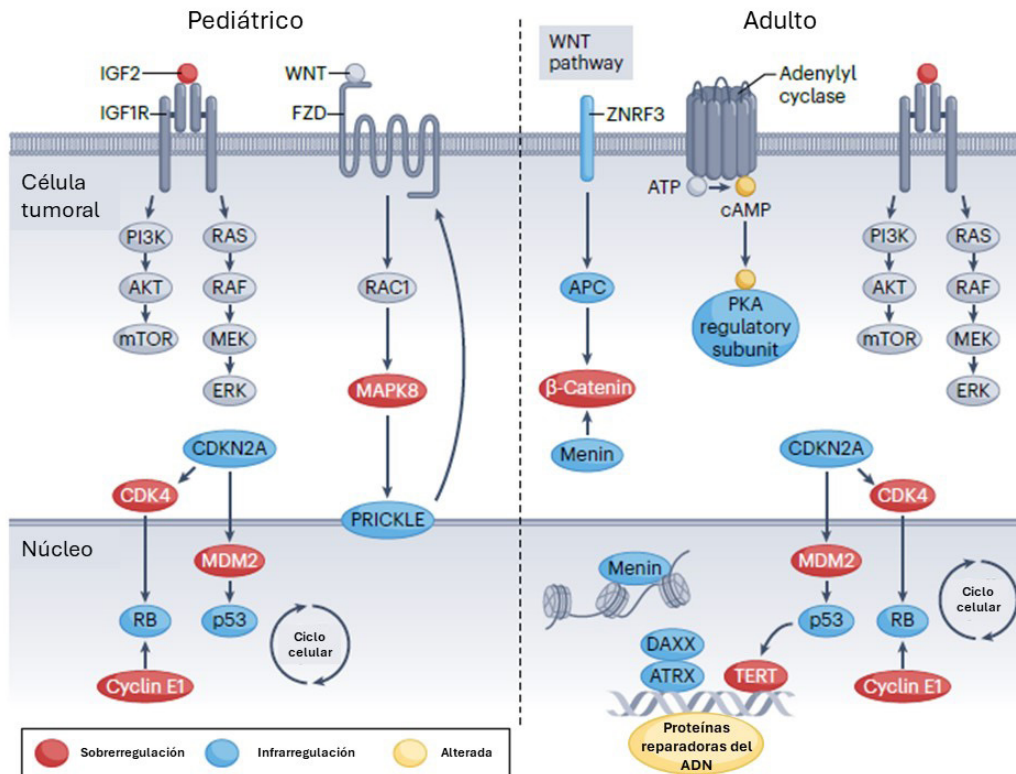


Figura 2

Vías moleculares alteradas en el carcinoma corticosuprarrenal en adultos y niños. (Adaptada de Ghosh et al).

tales como el Síndrome de Li Fraumeni, Síndrome de Lynch, MEN 1, Neurofibromatosis tipo 1, Poliposis adenomatosa familiar, Complejo de Carney o el síndrome de Beckwith-Widemann.

Clínica y diagnóstico

Alrededor de un 50-60% de los pacientes van a presentar una secreción hormonal excesiva adrenal autónoma. Lo más frecuente, en torno a un 50-70% de los casos, es el hipercortisolismo aunque también aparece con frecuencia un exceso de secreción de andrógenos, en torno a un 20-30% y, más raramente, un exceso de estrógenos o mineralocorticoides. No es infrecuente la aparición de una secreción hormonal mixta.

En torno a un 30 -40% de los casos no van a presentar secreción hormonal y manifestarán generalmente síntomas inespecíficos debidos a la presencia de una masa abdominal. En los casos en los que no existe secreción hormonal el diagnóstico suele ser más tardío, por lo que se encuentran tumores de mayor tamaño habitualmente. Un 10-15% de los pacientes con carcinoma adrenocortical se van a diagnosticar como un incidentaloma suprarrenal, detectado en una prueba de imagen realizada por otro motivo.

El procedimiento diagnóstico estándar para estos tumores ya fue establecido por el grupo de trabajo de la ENS@T para el carcinoma adrenocortical en mayo de 2005 y ha sufrido pocas variaciones (**Tabla 1**).

En cuanto a las técnicas de imagen, tanto la TAC como la RMN son útiles y su elección dependerá fundamentalmente del hábito del equipo que estudia al paciente. En la TAC se pueden apreciar metástasis ganglionares o viscerales, invasión de los tejidos y órganos circundantes, incluido el riñón ipsilateral y la TAC con contraste nos puede mostrar también una evaluación funcional del riñón contralateral. En la RMN se puede valorar la extensión tumoral e infiltración de estructuras vecinas, si bien en este caso puede ser superior a la TAC en la valoración de la trombosis venosa tumoral e infiltración de grandes vasos como venas renales y cava. Asimismo, podremos evaluar la presencia de adenopatías. Con respecto al PET-FDG, si bien es eficaz para identificar sitios de metástasis no sospechados, su función como herramienta de diagnóstico no está clara.

El CAC presenta típicamente un aspecto heterogéneo en las pruebas de imagen, con bordes irregulares, y difiere de los tumores

Tabla 1. Procedimiento diagnóstico estándar recomendado por la ENSAT en el CAC.

Estudio hormonal	
Exceso de glucocorticoides (mínimo 3 pruebas)	<ul style="list-style-type: none"> • Test de supresión con dexametasona (1 mg, 23:00 h) • Cortisol libre urinario (orina de 24 h) • Cortisol basal (suero) • ACTH basal (plasma)
Esteroides sexuales y precursores	<ul style="list-style-type: none"> • DHEA-S (suero) • 17-β-H-progesterona (suero) • Androstenediona (suero) • Testosterona (suero) • 17-beta-estradiol (suero, solo hombres y mujeres postmenopáusicas)
Exceso de mineralocorticoides	<ul style="list-style-type: none"> • Potasio (suero) • Cociente aldosterona/renina (si HTA y/o hipokaliemia)
Exclusión de feocromocitoma	<ul style="list-style-type: none"> • Catecolaminas y metanefrinas (orina de 24h) • Meta y normetanefrinas (plasma)
Pruebas de imagen	
	<ul style="list-style-type: none"> • TAC o RMN de abdomen y TAC de tórax • Gammagrafía ósea (sospecha metástasis esqueléticas) • PET-FDG (sospecha de metástasis)
Seguimiento	
	<ul style="list-style-type: none"> • TAC o RMN de abdomen y TAC de tórax cada 2-3 meses (dependiendo del tratamiento)

benignos por su bajo contenido en lípidos. No obstante, en ausencia de infiltración de estructuras vecinas, adenopatías o metástasis, las pruebas de imagen no pueden afirmar por sí solas que la tumoración ante la que nos encontramos se trate de un carcinoma suprarrenal. Y este es uno de los principales problemas con los que se encuentra el cirujano en la práctica clínica habitual, como se verá más adelante. En realidad, las pruebas de imagen sólo nos van a caracterizar si el tumor adrenal que presenta el paciente es o no un adenoma. El resto de los datos que se valoran orientan hacia una posible malignidad, pero no la pueden confirmar, de modo que, mediante las pruebas de imagen exclusivamente, solo se puede afirmar si la tumoración es o no un adenoma o, en caso de no estar complicado, un mielolipoma (Tabla 2).

La histopatología es crucial para el diagnóstico de malignidad y también puede proporcionar información pronóstica importante. Clásicamente se han utilizado los criterios de Weiss (1989), que valoran entre 0 y 1 el grado nuclear (Fuhrman III/IV), las mitosis (> 5 por campo de gran aumento), la presencia de mitosis atípicas, el componente de células claras (> 25% del tumor), la arquitectura difusa (> 1/3 del tumor), la necrosis confluyente, la invasión venosa, la invasión sinusoidal y la invasión capsular. Una puntuación total mayor de 3 es sugestiva de CAC. Este sistema se ha ido modificando a lo largo del tiempo, eliminando y modificando el valor algunos parámetros (Weiss modificado, 2002) e incluyendo otros como el tipo de tumor (convencional, oncocítico o mixoide) y el tamaño y peso tumoral > 10 cm y > 200 gr (Lin-Weiss-Bisceglia, 2004) y se han añadido otros scores como el Algoritmo de Reticulina (2009) y, más recientemente, el *Score de Helsinki* (2015). En este último ya se introducen pruebas moleculares, siendo el valor porcentual de Ki67 un dato fundamental, como se verá.

Posteriormente, se han ido estudiando otros numerosos marcadores moleculares, que se analizan en el tejido tumoral para la confirmación diagnóstica (SF1, IGF2, ADIPOR-ADIPOR2, β -catenina, entre otros) o, al menos, para la confirmación de malignidad (IL13RA2, HTR2B, MCM3-MCM7, entre otros).

Estadaje

Las discrepancias entre la caracterización por estadios entre la ENS@T y el AJCC (TNM) existentes hasta la 7ª edición de este último se han unificado con su 8ª edición. Los principales cambios se muestran en la figura 3.

Con este nuevo estadiaje, las curvas de supervivencia global de los distintos estadios se adaptan mejor a la realidad de la evolución de estos pacientes.

Tratamiento

Las opciones terapéuticas en el CAC van a depender del estadio en que se encuentre la enfermedad y, en relación con la terapia adyuvante, de otras características del tumor.

En los pacientes con estadios I a III y también en algunos pacientes con estadio IV, el tratamiento de elección va a ser el tratamiento quirúrgico. Con respecto a éste, es necesario recordar las recomendaciones de la Sociedad Europea de Endocrinología, la Sociedad Europea de Cirujanos Endocrinos (ESES) y de la Red Europea para el Estudio de los Tumores Adrenales (ENSAT). Dichas sociedades recomiendan que el tratamiento se lleve a cabo en el seno de un equipo multidisciplinario experto y la cirugía sea realizada por cirujanos con gran experiencia en cirugía adrenal y oncológica. Se recomienda la resección en bloque de todo el tumor adrenal incluyendo la grasa retroperitoneal peritumoral y perirrenal. Si hay afectación de órganos adyacentes, se recomienda la resección en bloque de estos con la pieza adrenal. No obstante, se desaconseja la práctica tradicional de algunos autores de extirpar el riñón ipsilateral, salvo que haya invasión renal directa.

Estas sociedades recomiendan el abordaje mediante cirugía abierta para todos los tumores en los que los hallazgos radiológicos sean altamente sospechosos de malignidad y presenten evidencia de invasión local o de órganos vecinos. Sin embargo, se acepta el planteamiento de cirugía laparoscópica en los tumores de menor tamaño y sin evidencia alguna de invasión peritumoral, siempre que se respeten los principios oncológicos básicos. Más adelante se debatirá este tema con más profundidad.

Igualmente recomiendan la linfadenectomía asociada a la suprarrenalectomía. Si bien en el retroperitoneo los niveles ganglionares no están tan bien definidos como, por ejemplo, en el caso del cáncer de tiroides, se aconseja, como mínimo, la extirpación de los ganglios periadrenales y los del hilio renal. Igualmente, todos los ganglios linfáticos aumentados de tamaño o sospechosos de infiltración mediante las técnicas de imagen preoperatorias o bien como hallazgo intraoperatorio deberían ser extirpados. Por otra

Tabla 2. Características benignas e indeterminadas en las pruebas de imagen (adaptada de Long et al).

	Tamaño	TAC	RMN	PET-TAC
Benigna	< 4 cm (si el resto de características son de benignidad)	< 10 UH Lavado > 50%	Desplazamiento químico >50%	SUV <3,4 SUV ratio tumor/hígado <1,45
Indeterminada	> 4-6 cm (si el resto de características son indeterminadas)	> 10 UH Lavado < 50%	Desplazamiento químico <50%	SUV >3,4 SUV ratio tumor/hígado >1,45

Características indeterminadas: atenuación interna heterogénea, calcificación, necrosis, bordes irregulares, invasión local, trombosis tumoral, adenopatías adyacentes

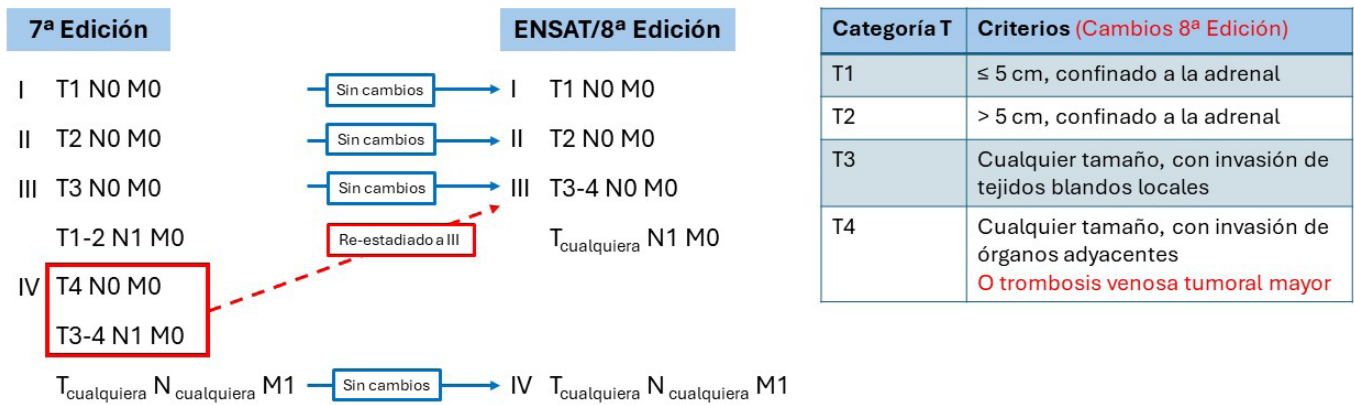


Figura 3

Cambios en el sistema de estadiaje del CCS entre la 7ª Edición del American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la ENSAT/8ª edición AJCC (adaptada de Fisher et al).

parte, los tumores que presentan trombosis tumoral de grandes vasos requerirán un enfoque individualizado, y no deben ser descartados de entrada como irreseccables solo por este hecho. La afectación trombotica tumoral de grandes vasos es muy variable (tabla 3) y su resolución puede ir desde una trombectomía hasta intervenciones más complejas que requerirán incluso circulación extracorpórea, por lo que solo deben realizarse en centros altamente especializados. En el caso de pacientes que se han intervenido previamente por equipos menos experimentados y que han tenido una resección subóptima o macroscópicamente incompleta (resección R2), se sugiere el plantear una nueva cirugía de rescate en el contexto del equipo multidisciplinar.

Aunque la afectación ganglionar en grandes series era difícil de evaluar, de manera global se obtenía un 35% de reducción del riesgo de recidiva y un 46% de reducción de mortalidad específica cuando se asociaba la linfadenectomía a la actuación sobre el tumor adrenal. Estos autores recomiendan una linfadenectomía sistemática que incluya tronco celíaco, adenopatías interaortocava, adenopatías paraaórticas izquierdas en el caso de tumores izquierdos y paracava derecha en el caso de los derechos, hasta mesentérica inferior, incluyendo el hilio renal correspondiente. En un metaanálisis más reciente publicado por Hendricks et al (2022), la supervivencia global en los pacientes con carcinoma adrenocortical en estadio I a III era significativamente mejor en los pacientes en los que se había realizado linfadenectomía que en aquellos en los que no se había realizado tal técnica. Sin embargo, en este mismo estudio cuando se incluían también los pacientes con estadio cuatro no había diferencia alguna en la supervivencia entre los pacientes en los que se realizaba linfadenectomía y en los que no se realizaba.

Tabla 3. Niveles de trombosis tumoral (adaptada de Miller et al).

Nivel	Extensión de la trombosis tumoral
I derecho	Vena suprarrenal y cava infrahepática
Ia izquierdo	Vena suprarrenal y vena renal
Ib izquierdo	Vena suprarrenal, vena renal y cava infrahepática
II	Afectación de cava inferior hasta venas suprahepáticas
IIIa	Afectación de cava inferior entre v. suprahepáticas y diafragma
IIIb	Afectación de cava inferior por encima del diafragma
IV	Afectación de cava inferior hasta aurícula derecha

Respecto a la linfadenectomía, Reibetanz et al presentaron en 2012 el primer estudio sobre el impacto de la linfadenectomía en la supervivencia de los pacientes con carcinoma cortico suprarrenal.

La cirugía siempre estará indicada en los pacientes con estadio I-III y en aquellos pacientes en estadio IV con posibilidad de resección completa, incluyendo cirugía vascular en las trombosis y abordaje de metástasis y/o mediante cirugía citorrreductora cuando esta es posible pero no una cirugía curativa, especialmente en los tumores con hiperfunción difícilmente controlable con tratamiento médico. Existen diversos algoritmos de indicación de tratamiento adyuvante y seguimiento en el carcinoma suprarrenal que, en general, tienen en cuenta fundamentalmente la reseccabilidad (intento paliativo o curativo) y el estadio, si la resección fue completa o no (R0, R1 o R2), el estado general del paciente y, cada vez más, la expresión de Ki67 (%). Probablemente, el más difundido en nuestro medio es el que plantea la Guía de Práctica Clínica de 2018 de la Sociedad Europea de Endocrinología en colaboración con la Red Europea para el Estudio de los Tumores Adrenales (ENSAT) (Figuras 4 y 5), aunque se han propuesto otros con algunas variaciones, como el de Kerkofs et al (2015) o el de la Reseau National ENDOCAN-COMETE/Association francophone de Chirurgie Endocrinienne/Société Française d'Urologie (2023). Este último distingue entre riesgo intermedio (ENSAT I-II, Ki67 10-20%) y riesgo alto (ENSAT III, Ki67>20%), aconsejando en los de riesgo alto mitotane, radioterapia y quimioterapia incluso en cirugía R0.

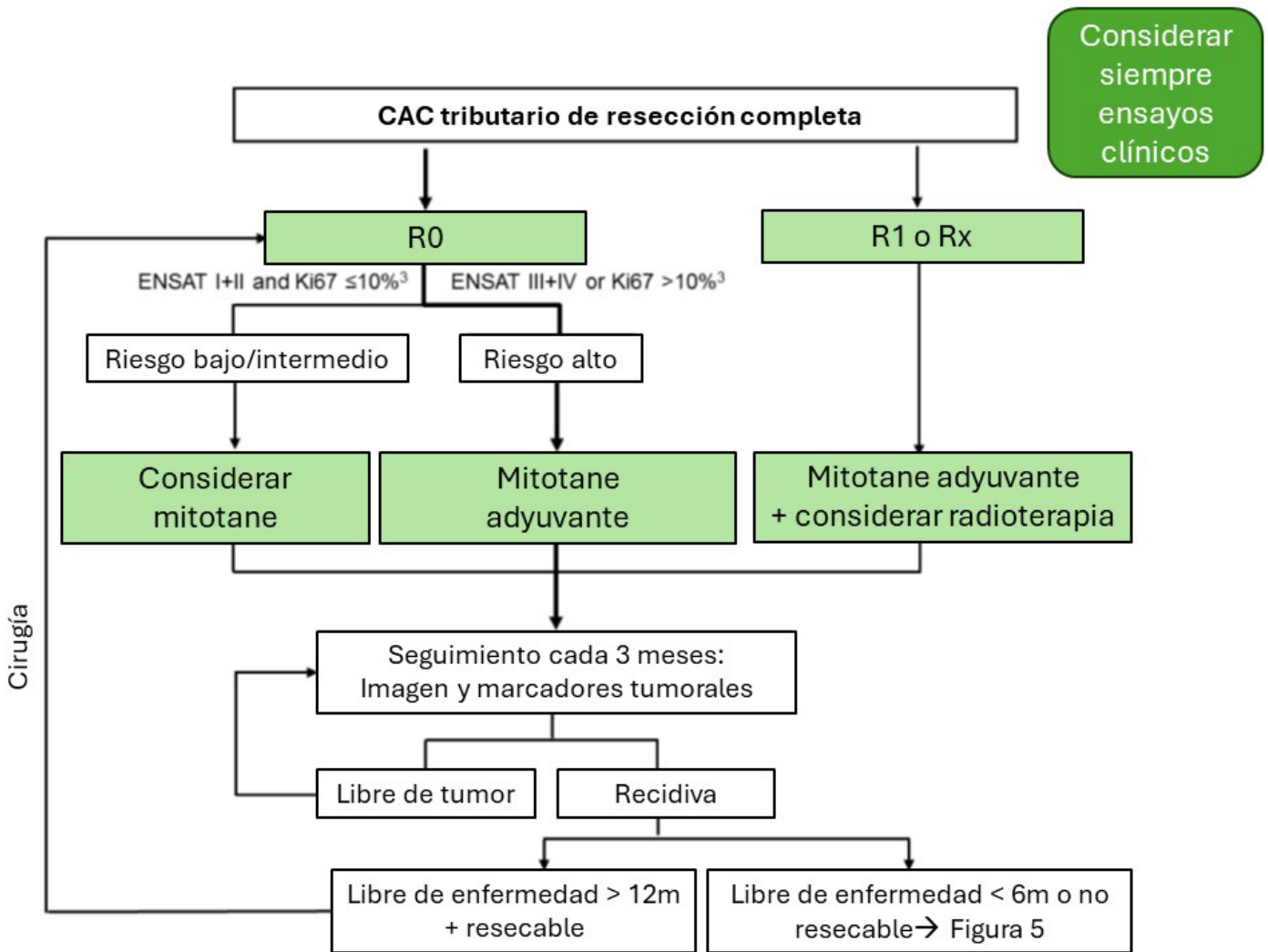


Figura 4 Algoritmo para el CAC resecable, según ESE/ENSAT (adaptada de Fassnatch et al).

En lo que se refiere a las terapias adyuvantes, el mitotane parece mejorar tanto el intervalo libre de enfermedad como las recidivas y la supervivencia global en estos pacientes, aunque a expensas de una toxicidad importante, que aparece en mayor o menor grado en prácticamente todos los pacientes sometidos a tratamiento, con unas tasas de necesidad de suspensión del tratamiento de en torno a un 20%. Este fue el motivo por el que se desarrolló el ensayo clínico ADIUVO (Terzolo et al, 2023) en el que se ha comprobado que en los CAC localizados de bajo grado, el mitotane no produce mejoras significativas respecto al seguimiento activo ni en cuanto al intervalo libre de enfermedad ni en lo que a la supervivencia global se refiere, por lo que probablemente en estos pacientes es preferible evitar una toxicidad innecesaria. La radioterapia, aunque parece mejorar las recidivas, no se ha comprobado que produzca mejoras en cuanto a la supervivencia global. Además de su aplicación sobre el lecho tumoral tras la cirugía, se ha empleado también en tumores irresecables, en recidivas abdominales, así como en el caso de metástasis linfáticas o metástasis a distancia, fundamentalmente en metástasis óseas y con intención paliativa o antiálgica.

La quimioembolización transarterial y la radioembolización transarterial se han ido usando a lo largo de estos últimos años en

tumores irresecables y metástasis hepáticas, aunque las series en general son bastante cortas y con resultados variables. También se han publicado diversos estudios sobre el tratamiento de recidivas y metástasis a distancia mediante ablación percutánea guiada por pruebas de imagen, bien con radiofrecuencia, microondas o crioblación, presentando en los últimos tiempos resultados prometedores.

En cuanto a tratamientos sistémicos, la combinación de etopósido, doxorubicina y cisplatino, junto al mitotane, es la combinación que mejores resultados obtiene. Aunque la tasa de respuestas completas es baja o muy baja, esta combinación es la que obtiene mejor porcentaje de respuestas parciales y enfermedad estable, con menor porcentaje de progresión de la enfermedad. Se han empleado otras terapias dirigidas y combinaciones tales como *Sunitinib*, *Axitinib*, *Sorafenib+Paclitaxel*, *Bevacizumab+capecitabina* o *Cixutumumab+Temsirrolimus*, entre otros, aunque con resultados poco esperanzadores, con tasas de progresión de la enfermedad superiores al 80% en la mayoría de los estudios y con medianas de progresión de la enfermedad en torno a 2-5 meses en la mayoría de los casos. Los pobres resultados de la inmunoterapia en los pacientes con CAC, comparados con los obtenidos en otro tipo de tumores, a

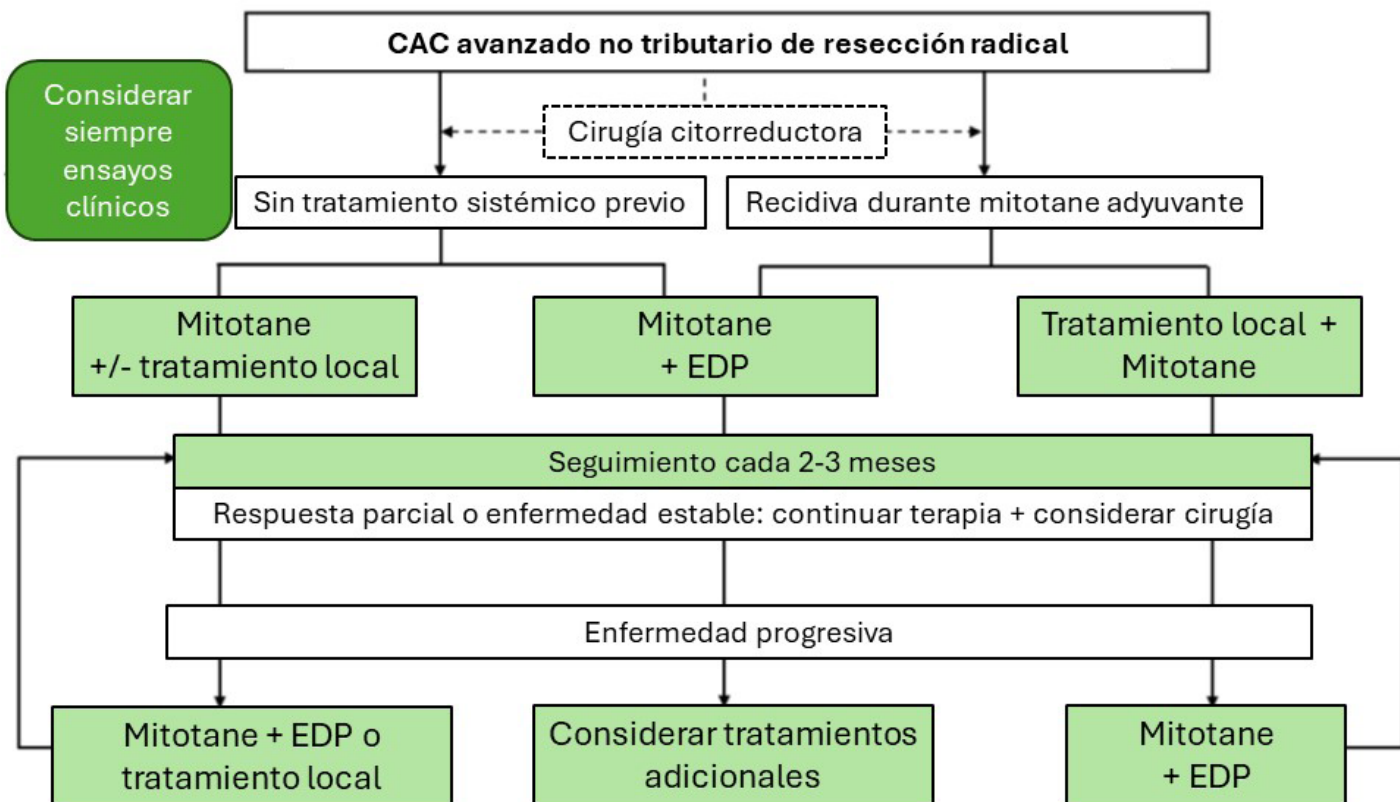


Figura 5

Algoritmo para el CAC avanzado no tributario de cirugía radical, según ESE/ENSAT (adaptada de Fassnatch et al).

veces incluso espectaculares, ha llevado a pensar que el propio microentorno tumoral del CAC supone una barrera para el éxito de estos tratamientos.

Pronóstico

Los factores pronósticos fundamentales en el CAC son: sí la resección fue completa o no, el estadio TNM o ENSAT, fundamentalmente la presencia o no de metástasis, y el grado histológico de la tumoración. Se han descrito otros indicadores pronósticos, aunque están más discutidos.

Según Margonis *et al* (2016) el impacto del estado de los márgenes quirúrgicos, excluyendo las resecciones R2 y considerando solo las diferencias entre R0 y R1, si bien no parece tener influencia significativa en cuanto al intervalo libre de enfermedad, sí que tiene un impacto muy importante en la supervivencia global.

Por lo que a las metástasis se refiere, en un estudio reciente publicado por Prendergast *et al* (2020) se muestra cómo la supervivencia global tras la cirugía inicial era significativamente mejor en los pacientes que presentaron metástasis metacronas que en aquellos que las presentaban al diagnóstico. En el caso de las metástasis metacronas, la supervivencia global era mejor cuando éstas aparecían más de 12 meses después del diagnóstico y cirugía

inicial y también de manera significativa cuando el número de metástasis era de 1 o 2 que cuando eran 3 o más.

Como ya se mencionó, el índice Ki67 tiene también un importante papel pronóstico. Este impacto es especialmente importante en el caso de los tumores localizados con resección completa, de tal manera que Beuschein *et al* (2015) lo consideran como la herramienta más potente para predecir la recidiva tras una resección quirúrgica completa y establecen un score de riesgo en función de la expresión de Ki67:

- Score 0: < 10%
- Score 1: 10-19%
- Score 2: ≥ 20%

Este score ha sido validado posteriormente por otros autores, aunque no tanto para predecir el intervalo libre de enfermedad como sí para establecer la supervivencia global.

Algunos autores, como Kong *et al* (2019) han llegado a establecer, en base a series muy amplias, nomogramas para la estimación individualizada de la supervivencia en base a diversos parámetros, que permite estimar dicha supervivencia a los 1, 3 y 5 años.

En los últimos años se han ido describiendo múltiples determinaciones, moleculares (ya mencionadas previamente) y celulares (CTC, ADN tumoral circulante libre de células), tanto en el tejido tumoral como en sangre, que parecen tener implicaciones pronósticas. Especial interés han despertado en los últimos años los estudios sobre ARNs no codificantes, que parecen presentar un futuro prometedor con un papel importante tanto diagnóstico como pronóstico.

Retos actuales

A la espera de las aportaciones que presente el 9th International Adrenal Cancer Symposium que se celebrará en noviembre de 2024 en Houston, Texas, la revisión de las principales tendencias del 8th Symposium desarrollado en Brescia en 2021, pone de manifiesto la importancia de trazar nuevos objetivos en los estudios sobre CAC, como la validación de sustitutos de la supervivencia global como objetivo principal, que permita obtener datos de interés clínico a la vez que acortar la duración de los estudios en los pacientes de bajo riesgo (riesgo relativo, supervivencia libre de recidiva, supervivencia libre de progresión, tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida, etc.), estudiar los patrones de fallo tras la cirugía, que guíe a los cirujanos hacia qué cambiar para un mejor tratamiento quirúrgico, o plantear la calidad de vida como un co-objetivo principal en los diferentes estudios, en relación también con la toxicidad de los tratamientos. Asimismo, en dicho simposio, se insistía en la necesidad de seguir avanzando en aspectos más recientes como los aspectos moleculares implicados en la tumorigénesis y el desarrollo de terapias dirigidas, el desarrollo la biopsia líquida para el adecuado diagnóstico preoperatorio o el avance en las terapias de soporte para mejorar la calidad de vida de los pacientes con CAC avanzado.

Cirugía abierta vs laparoscópica en el CAC

En el caso de tumores sospechosos de gran tamaño o cuando existe manifiesta infiltración en las pruebas de imagen de los órganos adyacentes, la elección de la cirugía abierta presenta pocas dudas. Sin embargo, en la práctica clínica es habitual que el cirujano se encuentre con una amplia "zona gris" de tumores con tamaño importante y características indeterminadas en las pruebas de imagen, donde la elección es más difícil de hacer. Ya en 2015, Radu Mihai revisaba las publicaciones al respecto, encontrando argumentos en favor y en contra de ambas vías. Metaanálisis posteriores (Nakanishi *et al*, 2023; Giordano *et al*, 2023) encuentran resultados que favorecen a la adrenalectomía abierta en la mayoría de parámetros analizados (recidivas; supervivencia libre de enfermedad: supervivencia global; tasa de recurrencias a los 1, 2, 3, 5 y 10 años; tasa de supervivencia global a los 1, 2, 3, 5 y 10 años). El problema de estos estudios es que comparan lo incomparable, es decir, analizan estudios que incluyen pacientes desde estadio I hasta estadio IV, lo cual hace que el número de pacientes analizado sea mayor, pero la heterogeneidad de estos también, por lo que la validez de la recomendación global hacia la cirugía abierta es, cuando menos, discutible.

Los estudios que incluyen solo estadios menos avanzados presentan una mejor perspectiva del abordaje laparoscópico, aunque tampoco están exentos de limitaciones. El trabajo de Lombardi *et al* (2012) concluía que en los estadios I y II, la adrenalectomía laparoscópica no era inferior a la abierta ni en supervivencia libre de enfermedad a 5 años ni en supervivencia global a 5 años, si bien analizaba solo los pacientes que finalmente fueron R0, lo cual,

obviamente, es imposible conocer antes de la intervención. El estudio de Gaillard *et al*, también sobre pacientes con estadio I y II, encontró que, aunque la supervivencia global era similar en ambos grupos, la supervivencia libre de enfermedad a 3 años era superior en la adrenalectomía abierta. De este modo, aunque admiten que puede proponerse abordaje laparoscópico en pacientes muy seleccionados, ante cualquier duda, la vía abierta debe ser la elección según estos autores.

Otro aspecto que ha sido objeto de discusión desde hace muchos años es qué se entiende como tumor "grande" cuando se habla del abordaje laparoscópico de la glándula suprarrenal, como para tener una alta sospecha de malignidad y cuyos resultados oncológicos puedan verse comprometidos por la vía de abordaje. Diferentes autores han ido estableciendo diferentes límites, que han ido aumentando a lo largo de los años conforme avanzaba la experiencia en cirugía laparoscópica: hasta 5 cm, hasta 6 cm, hasta 8 cm y hasta 10 cm. Un estudio reciente de David *et al* (2023) puede arrojar luz en este sentido, pues encuentra que el pronóstico es similar en tumores de hasta 9,5 cm, proponiendo incluso que se consideren como estadio I los CAC hasta ese tamaño.

En nuestro centro, consideramos que, con la experiencia oncológica y laparoscópica suficiente, pueden intervenir con seguridad pacientes con sospecha de CAC estadio I-II con tamaños de incluso hasta 10 cm. Por encima de este tamaño, probablemente sea preferible el abordaje abierto.

METASTASIS ADRENALES

Toda masa adrenal no funcionante, en contexto de malignidad previa, debe considerarse una metástasis mientras no se demuestre lo contrario.

El primario de origen más frecuente de las metástasis adrenales es, habitualmente, de pulmón (no microcítico fundamentalmente), mama, gástrico y colon, piel (melanoma), riñón, hígado y esófago. El diagnóstico se realiza normalmente durante el seguimiento de alguno de estos tumores previamente conocidos, aunque cada vez más se están detectando también como incidentalomas en un estudio por otra causa, sin primario conocido con anterioridad.

Como pruebas diagnósticas, se detectan y estudian mediante TAC, RMN y, cada vez más, 18F-FDG-PET/PET_TAC. Las metástasis adrenales son, probablemente, la única indicación de realización de PAAF/BAG de confirmación en patología adrenal. Aunque la necesidad de su realización en casos con primario ya conocido está en discusión, en ocasiones puede evitar hallazgos inesperados e incluso cirugías innecesarias. Para las metástasis que asientan en la glándula adrenal izquierda, además de la biopsia guiada por TAC, se dispone en la actualidad de la posibilidad de realizar biopsia mediante PAAF por ecoendoscopia, con prácticamente un 100% de éxito en la mayoría de las series publicadas (Moretti *et al*, 2023).

Las indicaciones quirúrgicas las resumían perfectamente JJ Sancho *et al* en 2012 y siguen estando plenamente vigentes, siendo tributarios de cirugía los pacientes en los que:

- Se tiene o se puede conseguir el control de la enfermedad extraadrenal.

- La metástasis es aislada y se limita a la glándula adrenal.
- Las pruebas de imagen son altamente sugestivas de metástasis adrenal o se ha demostrado su presencia mediante biopsia.
- Ausencia de infiltración extraadrenal confirmada por una prueba de imagen reciente.
- El estado general del paciente permite un tratamiento quirúrgico.

En años más recientes, se incluyen también como indicaciones la necesidad de paliación de síntomas producidos por la metástasis y la inclusión en ensayos clínicos con terapias dirigidas, que precisan diagnóstico molecular en el tejido de la tumoración adrenal (Wachtel *et al*, 2023).

A diferencia del tratamiento del CAC, en el caso de las metástasis no existe controversia sobre el abordaje laparoscópico siempre que sea factible, tanto por vía transabdominal lateral como posterior en prono en los casos de menor tamaño, reservándose la cirugía abierta para las metástasis de mayor tamaño o con cierta extensión a la grasa periadrenal.

Hay que tener también en cuenta la cronología de las metástasis a la hora de plantear la estrategia quirúrgica. En el caso de las metástasis sincronas de origen pulmonar, se aconseja realizar primero la metastasectomía y posteriormente la resección pulmonar para llevar al paciente a la primera cirugía con mejor reserva funcional respiratoria.

En la bibliografía, el estudio promovido desde la Asociación Española de Cirujanos, liderado por Pablo Moreno (Surgery, 2013) sigue siendo el estudio con mayor número de pacientes que hemos encontrado. En él se analizaban los resultados del tratamiento de 317 pacientes reclutados en 30 centros europeos. Los principales resultados de este estudio fueron los siguientes:

- El primario más frecuente fue el cáncer de pulmón no microcítico (47%), seguido del cáncer colo-rectal (14%) y el carcinoma de células renales (12%).
- Las metástasis fueron sincronas (≤ 6 meses) en el 23% de pacientes y metacronas aisladas en el 67%.
- La mediana del intervalo libre de enfermedad fue de 18,5 meses.
- El abordaje se realizó por laparoscopia en el 46% de los pacientes.
- La cirugía estaba limitada a la glándula adrenal en el 73% de los pacientes y se consiguió una R0 en el 86%.
- La mediana de supervivencia global fue de 29 meses (95% IC: 24,69-33,30).
- Las tasas de supervivencia fueron del 80% al año, 61% a 2 años, 42% a 3 años y 35% a 5 años.

- Los pacientes con mejor mediana de supervivencia fueron aquellos en los que el primario era un cáncer renal (84 meses), seguidos por el cáncer colo-rectal (29 meses) y el cáncer de pulmón no microcítico (26 meses).
- Hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los pacientes con metástasis metacronas (30 meses) y sincronas (23 meses).

En un estudio estadounidense más reciente de Wachtel *et al* (2021), los autores comprueban un aumento lineal de las indicaciones de adrenalectomía por metástasis a o largo de los años. En este estudio, el tumor primario más frecuente era el cáncer de pulmón no microcítico (46,5%), seguido del carcinoma de células renales (14,1%) y el melanoma (12,3%). El 26% de las metástasis fueron sincronas (≤ 6 meses) y el 71% metacronas. En casi un 21% de los pacientes, se habían realizado metastasectomías previas a la adrenal. La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 18 meses, similar al estudio previamente referido, mientras que la mediana de supervivencia global fue de 53 meses, superior al estudio europeo. Estos datos sugieren que la diferencia entre los resultados no se debe al abordaje quirúrgico, sino al decalaje de 9 años entre los estudios, en los que el tratamiento sistémico y dirigido de muchos cánceres, como por ejemplo el mencionado melanoma, ha presentado avances espectaculares.

Frente a la cirugía, en los últimos años se han ido difundiendo también otras alternativas terapéuticas para las metástasis adrenales, menos cruentas. La radioterapia estereotáxica ha presentado unos resultados muy prometedores, aunque aun con supervivencias globales algo inferiores a la cirugía, tal vez por un sesgo de selección de pacientes. Otras técnicas que se han ido desarrollando también estos años son las de ablación percutánea guiada por técnicas de imagen, que también están presentando buenos resultados y, probablemente, sigan difundiendo en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abdel-Aziz TE, Rajeev P, Sadler G, Weaver A, Mihai R. Risk of adrenocortical carcinoma in adrenal tumours greater than 8 cm. *World J Surg*. 2015 May;39(5):1268-73. doi: 10.1007/s00268-014-2912-5. PMID: 25526921.
2. Amodru V, Garcia ME, Libe R, Brue T, Reznik Y, Castinetti F. Medical management of adrenocortical carcinoma: Current recommendations, new therapeutic options and future perspectives. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2021 Feb;82(1):52-58. doi: 10.1016/j.ando.2020.12.003. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33279475.
3. Angelousi A, Kassi E, Kaltsas GA. Current Issues in the Diagnosis and Management of Adrenocortical Carcinomas. 2021 Aug 30. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hoffland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905240.
4. Aoun HD, Littrup PJ, Nahab B, Rizk M, Prus M, Samantray J, Weaver D, Vaishampayan U, Pontes E. Percutaneous cryoablation of adrenal metastases: technical feasibility and safety. *Abdom Radiol (NY)*. 2021 Jun;46(6):2805-2813. doi: 10.1007/s00261-020-02848-1. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33543315.

5. Araújo AN, Bugalho MJ. Advanced Adrenocortical Carcinoma: Current Perspectives on Medical Treatment. *Horm Metab Res.* 2021 May;53(5):285-292. doi: 10.1055/a-1453-0806. Epub 2021 May 7. PMID: 33962475.
6. Arıkan AE, Makay O, Teksoz S, Vatansever S, Alptekin H, Albeniz G, Demir A, Ozpek A, Tunca F. Efficacy of PET-CT in the prediction of metastatic adrenal masses that are detected on follow-up of the patients with prior nonadrenal malignancy: A nationwide multicenter case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2022 Aug 26;101(34):e30214. doi: 10.1097/MD.00000000000030214. PMID: 36042684; PMCID: PMC9410641.
7. Asari R, Koperek O, Niederle B. Endoscopic adrenalectomy in large adrenal tumors. *Surgery.* 2012 Jul;152(1):41-9. doi: 10.1016/j.surg.2012.02.003. Epub 2012 Apr 6. PMID: 22483579.
8. Bancos I, Tamhane S, Shah M, Delivanis DA, Alahdab F, Arlt W, Fassnacht M, Murad MH. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: The diagnostic performance of adrenal biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2016 Aug;175(2):R65-80. doi: 10.1530/EJE-16-0297. Epub 2016 Jun 2. PMID: 27257146.
9. Baudin E; Endocrine Tumor Board of Gustave Roussy. Adrenocortical carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015 Jun;44(2):411-34. doi: 10.1016/j.ecl.2015.03.001. Erratum in: *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015 Sep;44(3):xix. multiple investigator names added. PMID: 26038209.
10. Berruti A, Terzolo M, Filetti S. Eighth International Adrenal Cancer Symposium Brescia, Italy, September 30 to October 1-2, 2021. *Endocrine.* 2022 Sep;77(3):409-410. doi: 10.1007/s12020-022-03147-z. PMID: 35867326; PMCID: PMC9305057.
11. Beuschlein F, Weigel J, Saeger W, Kroiss M, Wild V, Daffara F, Libé R, Ardito A, Al Ghuzlan A, Quinkler M, Oßwald A, Ronchi CL, de Krijger R, Feelders RA, Waldmann J, Willenberg HS, Deutschbein T, Stell A, Reincke M, Papotti M, Baudin E, Tissier F, Haak HR, Loli P, Terzolo M, Alolio B, Müller HH, Fassnacht M. Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Mar;100(3):841-9. doi: 10.1210/jc.2014-3182. Epub 2015 Jan 5. PMID: 25559399.
12. Bharwani N, Rockall AG, Sahdev A, Gueorguiev M, Drake W, Grossman AB, Reznik RH. Adrenocortical carcinoma: the range of appearances on CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Jun;196(6):W706-14. doi: 10.2214/AJR.10.5540. PMID: 21606258.
13. Bradley CT, Strong VE. Surgical management of adrenal metastases. *J Surg Oncol.* 2014 Jan;109(1):31-5. doi: 10.1002/jso.23461. Epub 2013 Oct 21. PMID: 24338382.
14. Buergy D, Würschmidt F, Gkika E, Hörner-Rieber J, Knippen S, Gerum S, Balermphas P, Henkenberens C, Voglhuber T, Kornhuber C, Barczyk S, Röper B, Rashid A, Blanck O, Wittig A, Herold HU, Brunner TB, Klement RJ, Kahl KH, Ciernik IF, Ottinger A, Izaguirre V, Putz F, König L, Hoffmann M, Combs SE, Guckenberger M, Boda-Heggemann J. Stereotactic or conformal radiotherapy for adrenal metastases: Patient characteristics and outcomes in a multicenter analysis. *Int J Cancer.* 2021 Jul 15;149(2):358-370. doi: 10.1002/ijc.33546. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33682927.
15. Buller DM, Hennessey AM, Ristau BT. Open versus minimally invasive surgery for suspected adrenocortical carcinoma. *Transl Androl Urol.* 2021 May;10(5):2246-2263. doi: 10.21037/tau.2020.01.11. PMID: 34159107; PMCID: PMC8185676.
16. Campbell MT, Balderrama-Brondani V, Jimenez C, Tamsen G, Marcal LP, Varghese J, Shah AY, Long JP, Zhang M, Ochieng J, Haymaker C, Habra MA. Cabozantinib monotherapy for advanced adrenocortical carcinoma: a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2024 May;25(5):649-657. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00095-0. Epub 2024 Apr 9. PMID: 38608694.
17. Cavallaro G, Tarallo M, Chiappini A, Crocetti D, Polistena A, Petramala L, Sibio S, De Toma G, Fiori E, Letizia C. Surgical Management of Adrenocortical Carcinoma: Current Highlights. *Biomedicines.* 2021 Jul 28;9(8):909. doi: 10.3390/biomedicines9080909. PMID: 34440112; PMCID: PMC8389566.
18. Chen WC, Baal JD, Baal U, Pai J, Gottschalk A, Boreta L, Braunstein SE, Raleigh DR. Stereotactic Body Radiation Therapy of Adrenal Metastases: A Pooled Meta-Analysis and Systematic Review of 39 Studies with 1006 Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020 May 1;107(1):48-61. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.01.017. Epub 2020 Jan 27. PMID: 32001383; PMCID: PMC8177042.
19. Choi YM, Kwon H, Jeon MJ, Sung TY, Hong SJ, Kim TY, Kim WB, Shong YK, Lee JL, Song DE, Kim WG. Clinicopathological Features Associated With the Prognosis of Patients With Adrenal Cortical Carcinoma: Usefulness of the Ki-67 Index. *Medicine (Baltimore).* 2016 May;95(21):e3736. doi: 10.1097/MD.0000000000003736. PMID: 27227935; PMCID: PMC4902359.
20. Cremaschi V, Abate A, Cosentini D, Grisanti S, Rossini E, Laganà M, Tamburello M, Turla A, Sigala S, Berruti A. Advances in adrenocortical carcinoma pharmacotherapy: what is the current state of the art? *Expert Opin Pharmacother.* 2022 Aug;23(12):1413-1424. doi: 10.1080/14656566.2022.2106128. Epub 2022 Aug 3. PMID: 35876101.
21. d'Amuri FV, Maestroni U, Pagnini F, Russo U, Melani E, Ziglioli F, Negrini G, Cella S, Cappabianca S, Reginelli A, Barile A, De Filippo M. Magnetic resonance imaging of adrenal gland: state of the art. *Gland Surg.* 2019 Sep;8(Suppl 3):S223-S232. doi: 10.21037/gs.2019.06.02. PMID: 31559189; PMCID: PMC6755942.
22. David SO, Krieg S, Esposito I, Schott M, Giesel FL, Roderburg C, Loosen SH, Luedde T, Knoefel WT, Krieg A. A Revised Version of the TNM Classification Leads to Optimized Predictive Performance in Patients with Adrenocortical Carcinoma. *Horm Metab Res.* 2023 Apr;55(4):227-235. doi: 10.1055/a-2042-2431. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36828028; PMCID: PMC10076106.
23. Dickson PV, Kim L, Yen TWF, Yang A, Grubbs EG, Patel D, Solórzano CC. Adjuvant and Neoadjuvant Therapy, Treatment for Advanced Disease, and Genetic Considerations for Adrenocortical Carcinoma: An Update from the SSO Endocrine and Head and Neck Disease Site Working Group. *Ann Surg Oncol.* 2018 Nov;25(12):3453-3459. doi: 10.1245/s10434-018-6750-9. Epub 2018 Sep 14. PMID: 30218246.
24. Donlon P, Denny MC. Thermal ablation in adrenal disorders: a discussion of the technology, the clinical evidence and the future. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2021 Jun 1;28(3):291-302. doi: 10.1097/MED.0000000000000627. PMID: 33741778; PMCID: PMC8183491.
25. Faron M, Lamartina L, Hescot S, Moog S, Deschamps F, Roux C, Libe R, Durand-Labrunie J, Al Ghuzlan A, Hadoux J, Baudin E. New endpoints in adrenocortical carcinoma studies: a mini review. *Endocrine.* 2022 Sep;77(3):419-424. doi: 10.1007/s12020-022-03128-2. Epub 2022 Jul 23. PMID: 35869971.

26. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger R, Haak HR, Mihai R, Assie G, Terzolo M. 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.* 2018 Oct 1;179(4):G1-G46. doi: 10.1530/EJE-18-0608. PMID: 30299884.
27. Fay AP, Elfiky A, Teló GH, McKay RR, Kaymakalan M, Nguyen PL, Vaidya A, Ruan DT, Bellmunt J, Choueiri TK. Adrenocortical carcinoma: the management of metastatic disease. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014 Nov;92(2):123-32. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.05.009. Epub 2014 Jun 4. PMID: 24958272; PMCID: PMC4578298.
28. Feo CV, Portinari M, Maestroni U, Del Rio P, Severi S, Viani L, Pravisan R, Soliani G, Zatelli MC, Ambrosio MR, Tong J, Terroso G, Bresadola V. Applicability of laparoscopic approach to the resection of large adrenal tumours: a retrospective cohort study on 200 patients. *Surg Endosc.* 2016 Aug;30(8):3532-40. doi: 10.1007/s00464-015-4643-6. Epub 2015 Nov 5. PMID: 26541739.
29. Fisher SB, Habra MA, Chiang YJ, Wu SY, Graham PH, Grubbs EG, Lee JE, Perrier ND. Comparative Performance of the 7th and 8th Editions of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual for Adrenocortical Carcinoma. *World J Surg.* 2020 Feb;44(2):544-551. doi: 10.1007/s00268-019-05136-2. PMID: 31493191.
30. Franzese C, Nicosia L, Facondo G, Lo Faro L, Cuccia F, Vullo G, Osti MF, Alongi F, Scorsetti M. Stereotactic body radiation therapy for adrenal gland metastases: outcome and predictive factors from a multicenter analysis. *Clin Exp Metastasis.* 2021 Dec;38(6):511-518. doi: 10.1007/s10585-021-10124-9. Epub 2021 Oct 15. PMID: 34651241.
31. Franzese C, Stefanini S, Scorsetti M. Radiation Therapy in the Management of Adrenal Metastases. *Semin Radiat Oncol.* 2023 Apr;33(2):193-202. doi: 10.1016/j.semradonc.2022.11.001. PMID: 36990636.
32. Frenk NE, Daye D, Tuncali K, Arellano RS, Shyn PB, Silverman SG, Fintelmann FJ, Uppot RN. Local Control and Survival after Image-Guided Percutaneous Ablation of Adrenal Metastases. *J Vasc Interv Radiol.* 2018 Feb;29(2):276-284. doi: 10.1016/j.jvir.2017.07.026. Epub 2017 Sep 18. PMID: 28927661.
33. Gambella A, Volante M, Papotti M. Histopathologic Features of Adrenal Cortical Carcinoma. *Adv Anat Pathol.* 2023 Jan 1;30(1):34-46. doi: 10.1097/PAP.0000000000000363. Epub 2022 Sep 8. PMID: 36084635.
34. Gaillard M, Razafinimanana M, Challine A, Araujo RLC, Libé R, Sibony M, Barat M, Bertherat J, Dousset B, Fuks D, Gaujoux S. Laparoscopic or Open Adrenalectomy for Stage I-II Adrenocortical Carcinoma: A Retrospective Study. *J Clin Med.* 2023 May 26;12(11):3698. doi: 10.3390/jcm12113698. PMID: 37297891; PMCID: PMC10253560.
35. Gaujoux S, Mihai R; joint working group of ESES and ENSAT. European Society of Endocrine Surgeons (ESES) and European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT) recommendations for the surgical management of adrenocortical carcinoma. *Br J Surg.* 2017 Mar;104(4):358-376. doi: 10.1002/bjs.10414. PMID: 28199015.
36. Georgantzoglou N, Kokkali S, Tsourouflis G, Theocharis S. Tumor Microenvironment in Adrenocortical Carcinoma: Barrier to Immunotherapy Success? *Cancers (Basel).* 2021 Apr 9;13(8):1798. doi: 10.3390/cancers13081798. PMID: 33918733; PMCID: PMC8069982.
37. Ghosh C, Hu J, Kebebew E. Advances in translational research of the rare cancer type adrenocortical carcinoma. *Nat Rev Cancer.* 2023 Dec;23(12):805-824. doi: 10.1038/s41568-023-00623-0. Epub 2023 Oct 19. PMID: 37857840.
38. Giordano A, Feroci F, Podda M, Botteri E, Ortenzi M, Montori G, Guerrieri M, Vettoretto N, Agresta F, Bergamini C. Minimally invasive versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: the keys surgical factors influencing the outcomes-a collective overview. *Langenbecks Arch Surg.* 2023 Jun 30;408(1):256. doi: 10.1007/s00423-023-02997-z. PMID: 37386332.
39. Giordano TJ, Berney D, de Krijger RR, Erickson L, Fassnacht M, Mete O, Papatomas T, Papotti M, Sasano H, Thompson LDR, Volante M, Gill AJ. Data set for reporting of carcinoma of the adrenal cortex: explanations and recommendations of the guidelines from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Hum Pathol.* 2021 Apr;110:50-61. doi: 10.1016/j.humpath.2020.10.001. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33058949.
40. Glenn JA, Kiernan CM, Yen TW, Solorzano CC, Carr AA, Evans DB, Wang TS. Management of suspected adrenal metastases at 2 academic medical centers. *Am J Surg.* 2016 Apr;211(4):664-70. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.11.019. Epub 2016 Jan 5. PMID: 26822269.
41. Goto T, Inoue T, Kobayashi T, Yamasaki T, Ishitoya S, Segawa T, Ito N, Shichiri Y, Okumura K, Okuno H, Kawakita M, Kanaoka T, Terada N, Mukai S, Sugi M, Kinoshita H, Kamoto T, Matsuda T, Ogawa O. Feasibility of laparoscopic adrenalectomy for metastatic adrenal tumors in selected patients: a retrospective multicenter study of Japanese populations. *Int J Clin Oncol.* 2020 Jan;25(1):126-134. doi: 10.1007/s10147-019-01533-8. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31471786.
42. Goujon A, Schoentgen N, Betari R, Thoulouzan M, Vanalderwerelt V, Oumakhlouf S, Brichart N, Pradere B, Roumiguie M, Rammal A, Soulie M, Fournier G, Bensalah K, Bruyere F, Grise P, Joulin V, Manunta A, Saint F, Huyghe E, Nouhaud FX, Peyronnet B. Prognostic factors after adrenalectomy for adrenal metastasis. *Int Urol Nephrol.* 2020 Oct;52(10):1869-1876. doi: 10.1007/s11255-020-02496-w. Epub 2020 May 17. PMID: 32419066.
43. Gryn A, Peyronnet B, Manunta A, Beauval JB, Bounasr E, Nouhaud FX, Rioux-Leclercq N, Caron P, Thoulouzan M, Verhoest G, Soulie M, Bensalah K, Huyghe E. Patient selection for laparoscopic excision of adrenal metastases: A multicenter cohort study. *Int J Surg.* 2015 Dec;24(Pt A):75-80. doi: 10.1016/j.ijssu.2015.10.038. Epub 2015 Nov 2. PMID: 26542988.
44. Gunjur A, Duong C, Ball D, Siva S. Surgical and ablative therapies for the management of adrenal 'oligometastases' - A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2014 Aug;40(7):838-46. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.04.001. Epub 2014 Apr 16. PMID: 24791623.
45. Hara I, Kawabata G, Hara S, Yamada Y, Tanaka K, Fujisawa M. Clinical outcomes of laparoscopic adrenalectomy according to tumor size. *Int J Urol.* 2005 Dec;12(12):1022-7. doi: 10.1111/j.1442-2042.2005.01199.x. PMID: 16409603.
46. Hendricks A, Müller S, Fassnacht M, Germer CT, Wiegner VA, Wiegner A, Reibetanz J. Impact of Lymphadenectomy on the Oncologic Outcome of Patients with Adrenocortical Carcinoma-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2022 Jan 7;14(2):291. doi: 10.3390/cancers14020291. PMID: 35053453; PMCID: PMC8774191.

47. Hwang EC, Hwang I, Jung SI, Kang TW, Kwon DD, Heo SH, Hwang JE, Kang SG, Kang SH, Lee JG, Kim JJ, Cheon J. Prognostic factors for recurrence-free and overall survival after adrenalectomy for metastatic carcinoma: a retrospective cohort pilot study. *BMC Urol.* 2014 May 23;14:41. doi: 10.1186/1471-2490-14-41. PMID: 24885814; PMCID: PMC4035762.
48. Ierardi AM, Carnevale A, Angileri SA, Pellegrino F, Renzulli M, Golfieri R, Zhang D, Sun H, Giganti M, Dionigi G, Carrafiello G. Outcomes following minimally invasive image-guided percutaneous ablation of adrenal glands. *Gland Surg.* 2020 Jun;9(3):859-866. doi: 10.21037/gs.2020.03.32. PMID: 32775281; PMCID: PMC7347819.
49. Kenney L, Hughes M. Adrenocortical Carcinoma: Role of Adjuvant and Neoadjuvant Therapy. *Surg Oncol Clin N Am.* 2023 Apr;32(2):279-287. doi: 10.1016/j.soc.2022.10.005. PMID: 36925185.
50. Kerkhofs TM, Ettaieb MH, Hermsen IG, Haak HR. Developing treatment for adrenocortical carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2015 Dec;22(6):R325-38. doi: 10.1530/ERC-15-0318. Epub 2015 Aug 10. PMID: 26259571.
51. Kiesewetter B, Riss P, Scheuba C, Mazal P, Kretschmer-Chott E, Haug A, Raderer M. Management of adrenocortical carcinoma: are we making progress? *Ther Adv Med Oncol.* 2021 Aug 31;13:17588359211038409. doi: 10.1177/17588359211038409. PMID: 34484430; PMCID: PMC8411624.
52. Kimpel O, Dischinger U, Altieri B, Fuss CT, Polat B, Kickuth R, Kroiss M, Fassnacht M. Current Evidence on Local Therapies in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *Horm Metab Res.* 2024 Jan;56(1):91-98. doi: 10.1055/a-2209-6022. Epub 2024 Jan 3. PMID: 38171374; PMCID: PMC10764152.
53. Kiseljak-Vassiliades K, Bancos I, Hamrahian A, Habra M, Vaidya A, Levine AC, Else T. American Association of Clinical Endocrinology Disease State Clinical Review on the Evaluation and Management of Adrenocortical Carcinoma in an Adult: a Practical Approach. *Endocr Pract.* 2020 Nov;26(11):1366-1383. doi: 10.4158/DSCR-2020-0567. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33875173; PMCID: PMC8058447.
54. Kong J, Zheng J, Cai J, Wu S, Diao X, Xie W, Chen X, Liao C, Yu H, Fan X, Huang C, Liu Z, Chen W, Lv Q, Qin H, Huang J, Lin T. A nomogram for individualized estimation of survival among adult patients with adrenocortical carcinoma after surgery: a retrospective analysis and multicenter validation study. *Cancer Commun (Lond).* 2019 Nov 27;39(1):80. doi: 10.1186/s40880-019-0426-0. PMID: 31775884; PMCID: PMC6882048.
55. Kothari G, Louie AV, Pryor D, Vela I, Lo SS, Teh BS, Siva S. Stereotactic body radiotherapy for primary renal cell carcinoma and adrenal metastases. *Chin Clin Oncol.* 2017 Sep;6(Suppl 2):S17. doi: 10.21037/cco.2017.06.30. PMID: 28917255.
56. Kwak J, Bae HL, Jung Y, Choi J, Hwang H, Kim JH, Kim SJ, Lee KE. Comparative outcomes and prognostic indicators in adrenalectomy for adrenal metastasis. *Surg Endosc.* 2024 Apr;38(4):1884-1893. doi: 10.1007/s00464-024-10691-4. Epub 2024 Feb 5. PMID: 38316662; PMCID: PMC10978604.
57. Lam AK. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. *Endocr Pathol.* 2017 Sep;28(3):213-227. doi: 10.1007/s12022-017-9484-5. PMID: 28477311.
58. Libé R, Haissaguerre M, Renaudin K, Faron M, Decaussin-Petrucci M, Deschamps F, Gimenez-Roqueplo AP, Mirallie E, Murez T, Pattou F, Rocher L, Taïeb D, Savoie PH, Tabarin A, Bertherat J, Baudin E, de la Fouchardière C. Recommandations conjointes du réseau National ENDOCAN-COMETE, de l'Association francophone de chirurgie endocrinienne et de la Société française d'urologie pour la prise en charge du carcinome corticosurrénalien [Guidelines of the French National ENDOCAN-COMETE, Association of Endocrine Surgery, Society of Urology for the management of adrenocortical carcinoma]. *Bull Cancer.* 2023 Jun;110(6):707-730. French. doi: 10.1016/j.bulcan.2023.03.015. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37061367.
59. Liu W, Zhang Y, Fu YF, Ma WM. Image-guided radiofrequency ablation for adrenal metastatic tumors: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia.* 2023;40(1):2185575. doi: 10.1080/02656736.2023.2185575. PMID: 36889697.
60. Lombardi CP, Raffaelli M, De Crea C, Boniardi M, De Toma G, Marzano LA, Miccoli P, Minni F, Morino M, Pelizzo MR, Pietrabissa A, Renda A, Valeri A, Bellantone R. Open versus endoscopic adrenalectomy in the treatment of localized (stage I/II) adrenocortical carcinoma: results of a multiinstitutional Italian survey. *Surgery.* 2012 Dec;152(6):1158-64. doi: 10.1016/j.surg.2012.08.014. Epub 2012 Oct 13. PMID: 23068084.
61. Long SE, Miller BS. Adrenocortical Cancer Treatment. *Surg Clin North Am.* 2019 Aug;99(4):759-771. doi: 10.1016/j.suc.2019.04.012. Epub 2019 May 27. PMID: 31255205.
62. Marangos IP, Kazaryan AM, Rosseland AR, Røskok BI, Carlsen HS, Kromann-Andersen B, Brennhovd B, Hauss HJ, Giercksky KE, Mathisen Ø, Edwin B. Should we use laparoscopic adrenalectomy for metastases? Scandinavian multicenter study. *J Surg Oncol.* 2009 Jul 1;100(1):43-7. doi: 10.1002/jso.21293. PMID: 19431158.
63. Margonis GA, Kim Y, Prescott JD, Tran TB, Postlewait LM, Maithel SK, Wang TS, Evans DB, Hatzaras I, Shenoy R, Phay JE, Keplinger K, Fields RC, Jin LX, Weber SM, Salem A, Sicklick JK, Gad S, Yopp AC, Mansour JC, Duh QY, Seiser N, Solorzano CC, Kiernan CM, Votanopoulos KI, Levine EA, Poultsides GA, Pawlik TM. Adrenocortical Carcinoma: Impact of Surgical Margin Status on Long-Term Outcomes. *Ann Surg Oncol.* 2016 Jan;23(1):134-41. doi: 10.1245/s10434-015-4803-x. Epub 2015 Aug 19. PMID: 26286195; PMCID: PMC4955567.
64. McLean K, Lilienfeld H, Caracciolo JT, Hoffe S, Tourtelot JB, Carter WB. Management of isolated Adrenal Lesions in Cancer Patients. *Cancer Control.* 2011 Apr;18(2):113-26. doi: 10.1177/107327481101800206. PMID: 21451454.
65. Mete O, Erickson LA, Juhlin CC, de Krijger RR, Sasano H, Volante M, Papotti MG. Overview of the 2022 WHO Classification of Adrenal Cortical Tumors. *Endocr Pathol.* 2022 Mar;33(1):155-196. doi: 10.1007/s12022-022-09710-8. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35288842; PMCID: PMC8920443.
66. Mihai R. Diagnosis, treatment and outcome of adrenocortical cancer. *Br J Surg.* 2015 Mar;102(4):291-306. doi: 10.1002/bjs.9743. PMID: 25689291.
67. Miller BS. 5th International ACC Symposium: Surgical Considerations in the Treatment of Adrenocortical Carcinoma: 5th International ACC Symposium Session: Who, When and What Combination? *Horm Cancer.* 2016 Feb;7(1):24-8. doi: 10.1007/s12672-015-0243-0. Epub 2016 Jan 4. PMID: 26728469; PMCID: PMC10355910.

68. Miller BS, Doherty GM. Surgical management of adrenocortical tumours. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 May;10(5):282-92. doi: 10.1038/nrendo.2014.26. Epub 2014 Mar 18. PMID: 24637859.
69. Moreno P, de la Quintana Basarrate A, Musholt TJ, Paunovic I, Puccini M, Vidal O, Ortega J, Kraimps JL, Bollo Arocena E, Rodríguez JM, González López O, Del Pozo CD, Iacobone M, Veloso E, Del Pino JM, García Sanz I, Scott-Coombes D, Villar-Del-Moral J, Rodríguez JI, Vázquez Echarri J, González Sánchez C, Gutiérrez Rodríguez MT, Escroscas I, Nuño Vázquez-Garza J, Tobalina Aguirrezábal E, Martín J, Candel Arenas MF, Lorenz K, Martos JM, Ramia JM. Adrenalectomy for solid tumor metastases: results of a multicenter European study. *Surgery.* 2013 Dec;154(6):1215-22; discussion 1222-3. doi: 10.1016/j.surg.2013.06.021. PMID: 24238044.
70. Moretti A, Kovacevic B, Vilmann P, Annema JT, Korevaar DA. Performance of EUS-FNA and EUS-B-FNA for the diagnosis of left adrenal glands metastases in patients with lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer.* 2023 Dec;186:107391. doi: 10.1016/j.lungcan.2023.107391. Epub 2023 Oct 5. PMID: 37827042.
71. Nadeem IM, Sakha S, Mashaleh R, Liu E, Albahhar M, Athreya S. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation for adrenal tumours: a systematic review. *Clin Radiol.* 2021 Nov;76(11):829-837. doi: 10.1016/j.crad.2021.06.004. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34243944.
72. Nakanishi H, Miangul S, Wang R, El Haddad J, El Ghazal N, Abdulsalam FA, Matar RH, Than CA, Johnson BE, Chen H. Open Versus Laparoscopic Surgery in the Management of Adrenocortical Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2023 Feb;30(2):994-1005. doi: 10.1245/s10434-022-12711-w. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36344710.
73. Pan S, Baal JD, Chen WC, Baal U, Pai JS, Baal JH, Zagoria R. Image-Guided Percutaneous Ablation of Adrenal Metastases: A Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *J Vasc Interv Radiol.* 2021 Apr;32(4):527-535.e1. doi: 10.1016/j.jvir.2020.12.010. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33518369.
74. Paragliola RM, Corsello A, Locantore P, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM. Medical Approaches in Adrenocortical Carcinoma. *Biomedicines.* 2020 Nov 29;8(12):551. doi: 10.3390/biomedicines8120551. PMID: 33260476; PMCID: PMC7760807.
75. Perge P, Nyirő G, Vékony B, Igaz P. Liquid biopsy for the assessment of adrenal cancer heterogeneity: where do we stand? *Endocrine.* 2022 Sep;77(3):425-431. doi: 10.1007/s12020-022-03066-z. Epub 2022 May 13. PMID: 35552979; PMCID: PMC9385753.
76. Prendergast KM, Smith PM, Tran TB, Postlewait LM, Maithel SK, Prescott JD, Pawlik TM, Wang TS, Glenn J, Hatzaras I, Shenoy R, Phay JE, Shirley LA, Fields RC, Jin LX, Weber SM, Salem A, Sicklick JK, Gad S, Yopp AC, Mansour JC, Duh QY, Seiser N, Votanopoulos KI, Levine EA, Poultsides GA, Solórzano CC, Kiernan CM. Features of synchronous versus metachronous metastasectomy in adrenal cortical carcinoma: Analysis from the US adrenocortical carcinoma database. *Surgery.* 2020 Feb;167(2):352-357. doi: 10.1016/j.surg.2019.05.024. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31272813.
77. Ranvier GG, Inabnet WB 3rd. Surgical management of adrenocortical carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015 Jun;44(2):435-52. doi: 10.1016/j.ecl.2015.02.008. Epub 2015 Mar 17. PMID: 26038210.
78. Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I, Nies C, Rayes N, Dralle H, Behrend M, Alloio B, Fassnacht M; German ACC study group. Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg.* 2012 Feb;255(2):363-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182367ac3. PMID: 22143204.
79. Rossi L, Becucci C, Ambrosini CE, Puccini M, Vasquez MC, Gjeloghi B, Materazzi G. Surgical Management of Adrenocortical Carcinoma: A Literature Review. *J Clin Med.* 2022 Sep 28;11(19):5754. doi: 10.3390/jcm11195754. PMID: 36233622; PMCID: PMC9571837.
80. Sada A, Foster TR, Al-Ward R, Sawani S, Charchar H, Pishdad R, Ben-Shlomo A, Dy BM, Lyden ML, Bergsland E, Jasim S, Raj N, Shank JB, Hamidi O, Hamrahian AH, Chambô JL, Srougi V, Fragoso MC, Graham PH, Habra MA, Bancos I, McKenzie TJ. The effect of hormonal secretion on survival in adrenocortical carcinoma: A multi-center study. *Surgery.* 2024 Jan;175(1):80-89. doi: 10.1016/j.surg.2023.04.070. Epub 2023 Nov 8. PMID: 37945477.
81. Sancho JJ, Triponez F, Montet X, Sitges-Serra A. Surgical management of adrenal metastases. *Langenbecks Arch Surg.* 2012 Feb;397(2):179-94. doi: 10.1007/s00423-011-0889-1. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22205385.
82. Sastry P, Tocock A, Coonar AS. Adrenalectomy for isolated metastasis from operable non-small-cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014 Apr;18(4):495-7. doi: 10.1093/icvts/ivt526. Epub 2013 Dec 18. PMID: 24357471; PMCID: PMC3957285.
83. Shariq OA, McKenzie TJ. Adrenocortical carcinoma: current state of the art, ongoing controversies, and future directions in diagnosis and treatment. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021 Jul 20;12:20406223211033103. doi: 10.1177/20406223211033103. PMID: 34349894; PMCID: PMC8295938.
84. Sigala S, Rossini E, Abate A, Tamburello M, Bornstein SR, Hantel C. An update on adrenocortical cell lines of human origin. *Endocrine.* 2022 Sep;77(3):432-437. doi: 10.1007/s12020-022-03112-w. Epub 2022 Jun 28. PMID: 35764904; PMCID: PMC9385758.
85. Souteiro P, Donato S, Costa C, Pereira CA, Simões-Pereira J, Oliveira J, Belo S, Santos AP, Cardoso H, Leite V, Carvalho D, Torres I. Diagnosis, treatment, and survival analysis of adrenocortical carcinomas: a multicentric study. *Hormones (Athens).* 2020 Jun;19(2):197-203. doi: 10.1007/s42000-019-00161-1. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31823340.
86. Spartalis E, Drikos I, Ioannidis A, Chrysikos D, Athanasiadis DI, Spartalis M, Avgerinos D. Metastatic Carcinomas of the Adrenal Glands: From Diagnosis to Treatment. *Anticancer Res.* 2019 Jun;39(6):2699-2710. doi: 10.21873/anticancer.13395. PMID: 31177104.
87. Taffurelli G, Ricci C, Casadei R, Selva S, Minni F. Open adrenalectomy in the era of laparoscopic surgery: a review. *Updates Surg.* 2017 Jun;69(2):135-143. doi: 10.1007/s13304-017-0440-1. Epub 2017 May 24. PMID: 28540670.
88. Tai Y, Shang J. Wnt/ β -catenin signaling pathway in the tumor progression of adrenocortical carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Jan 9;14:1260701. doi: 10.3389/fendo.2023.1260701. PMID: 38269250; PMCID: PMC10806569.
89. Tamburello M, Altieri B, Sbiera I, Sigala S, Berruti A, Fassnacht M, Sbiera S. FGF/FGFR signaling in adrenocortical development and tumorigenesis: novel potential therapeutic targets in adrenocortical carcinoma. *Endocrine.* 2022 Sep;77(3):411-418. doi: 10.1007/s12020-022-03074-z. Epub 2022 May 18. PMID: 35583844; PMCID: PMC9385797.

90. Tang Y, Liu Z, Zou Z, Liang J, Lu Y, Zhu Y. Benefits of Adjuvant Mitotane after Resection of Adrenocortical Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2018 Jun 4;2018:9362108. doi: 10.1155/2018/9362108. PMID: 29967789; PMCID: PMC6008618.
91. Terzolo M, Fassnacht M, Perotti P, Libé R, Kastelan D, Lacroix A, Arlt W, Haak HR, Loli P, Decoudier B, Lasolle H, Quinkler M, Haissaguerre M, Chabre O, Caron P, Stigliano A, Giordano R, Zatelli MC, Bancos I, Fragoso MCBV, Canu L, Luconi M, Puglisi S, Basile V, Reimondo G, Kroiss M, Megerle F, Hahner S, Kimpel O, Dusek T, Nölting S, Bourdeau I, Chortis V, Ettaieb MH, Cosentini D, Grisanti S, Baudin E, Berchiolla P, Bovis F, Sormani MP, Bruzzi P, Beuschlein F, Bertherat J, Berruti A. Adjuvant mitotane versus surveillance in low-grade, localised adrenocortical carcinoma (ADIUVO): an international, multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial and observational study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023 Oct;11(10):720-730. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00193-6. Epub 2023 Aug 21. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023 Dec;11(12):e14. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00319-4. PMID: 37619579; PMCID: PMC10522778.
92. Turla A, Laganà M, Grisanti S, Abate A, Ferrari VD, Cremaschi V, Sigala S, Consoli F, Cosentini D, Berruti A. Supportive therapies in patients with advanced adrenocortical carcinoma submitted to standard EDP-M regimen. *Endocrine.* 2022 Sep;77(3):438-443. doi: 10.1007/s12020-022-03075-y. Epub 2022 May 14. PMID: 35567656; PMCID: PMC9385801.
93. Valeri A, Bergamini C, Tozzi F, Martellucci J, Di Costanzo F, Antonuzzo L. A multi-center study on the surgical management of metastatic disease to adrenal glands. *J Surg Oncol.* 2011 Apr;103(5):400-5. doi: 10.1002/jso.21843. Epub 2010 Dec 29. PMID: 21400523.
94. Venkatesan AM, Locklin J, Dupuy DE, Wood BJ. Percutaneous ablation of adrenal tumors. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2010 Jun;13(2):89-99. doi: 10.1053/j.tvir.2010.02.004. PMID: 20540918; PMCID: PMC2886030.
95. Viëtor CL, Creemers SG, van Kemenade FJ, van Ginhoven TM, Hofland LJ, Feelders RA. How to Differentiate Benign from Malignant Adrenocortical Tumors? *Cancers (Basel).* 2021 Aug 30;13(17):4383. doi: 10.3390/cancers13174383. PMID: 34503194; PMCID: PMC8431066.
96. Wachtel H, Dickson P, Fisher SB, Kiernan CM, Solórzano CC. Adrenal Metastectomy in the Era of Immuno- and Targeted Therapy. *Ann Surg Oncol.* 2023 Jul;30(7):4146-4155. doi: 10.1245/s10434-023-13474-8. Epub 2023 Apr 20. PMID: 37079202.
97. Wachtel H, Roses RE, Kuo LE, Lindeman BM, Nehs MA, Tavakkoli A, Parangi S, Hodin RA, Fraker DL, James BC, Carr AA, Wang TS, Solórzano CC, Lubitz CC. Adrenalectomy for Secondary Malignancy: Patients, Outcomes, and Indications. *Ann Surg.* 2021 Dec 1;274(6):1073-1080. doi: 10.1097/SLA.0000000000003876. PMID: 32427760.
98. Wong KK, Miller BS, Viglianti BL, Dwamena BA, Gauger PG, Cook GJ, Colletti PM, Rubello D, Gross MD. Molecular Imaging in the Management of Adrenocortical Cancer: A Systematic Review. *Clin Nucl Med.* 2016 Aug;41(8):e368-82. doi: 10.1097/RLU.0000000000001112. PMID: 26825212.
99. Xu C, Xu P, Zhang J, He S, Hua T, Huang A. Research progress and perspectives of noncoding RNAs in adrenocortical carcinoma: A review. *Medicine (Baltimore).* 2024 Jan 26;103(4):e36908. doi: 10.1097/MD.00000000000036908. PMID: 38277554; PMCID: PMC10817030.
100. Zhong H, Wang Z, Liu Y, Ke H, Liu P, Lian X, Xu Z. Efficacy and Safety of Ultrasound-Guided Percutaneous Ablation for Adrenal Metastases: A Meta-Analysis. *J Ultrasound Med.* 2023 Aug;42(8):1779-1788. doi: 10.1002/jum.16198. Epub 2023 Feb 25. PMID: 36840701.
101. Zografos GN, Perysinakis I, Kyrodinou E, Kassi E, Kaltsas G. Surgical treatment of potentially primary malignant adrenal tumors: an unresolved issue. *Hormones (Athens).* 2015 Jan-Mar;14(1):47-58. doi: 10.1007/BF03401380. PMID: 25885103.
102. <https://ensat.wildapricot.org/page-1317312>
103. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546580/>