

# Carcinoma da glândula supra-renal: aspectos fundamentais, progressos e incertezas

## *Adrenocortical carcinoma: fundamental issues, advancements and uncertainties*

Helder Simões<sup>1,7</sup>, Joana Costa<sup>2</sup>, Carlos Vasconcelos<sup>3</sup>, Luís Raposo<sup>4</sup>, Isabel Paiva<sup>5,7</sup>, Sequeira Duarte<sup>4</sup>, Machado Saraiva<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Médico Interno de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (SEDM – CHLO)

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (SEDM – CHLO)

<sup>3</sup> Chefe de Serviço de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (SEDM – CHLO)

<sup>4</sup> Assistente Hospitalar Graduado de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (SEDM – CHLO)

<sup>5</sup> Assistente Hospitalar Graduada de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospitais da Universidade de Coimbra

<sup>6</sup> Director de Serviço de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (SEDM – CHLO)

<sup>7</sup> Grupo de Estudos dos Tumores da Glândula Supra-renal, Sociedade Portuguesa de Endocrinologia e Metabolismo

**Correspondência:** Helder Simões › Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo › Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (SEDM-CHLO) › Rua da Junqueira, 126, 1349-019 Lisboa › helderffs@gmail.com

**Aceitação:** Artigo recebido em 22/02/2010, revisto em 27/02/2010 e aceite para publicação em 14/04/2010.

### RESUMO

**Objetivos:** rever os aspectos fundamentais e os últimos progressos no que respeita à etiopatogenia, diagnóstico, tratamento e seguimento do carcinoma do córtex da glândula supra-renal.

**Métodos:** pesquisa de bibliografia original ou de revisão publicada até Agosto de 2009.

**Conclusões:** Da escassez de evidência científica sólida sobre o assunto têm resultado várias incertezas. Persistem dúvidas acerca da definição dos estádios III e IV, está por estabelecer o lugar exacto das terapêuticas adjuvantes, assim como quais os esquemas de citotóxicos mais eficazes. Os estádios avançados de doença associam-se a mau prognóstico, sendo a sobrevida global aos cinco anos baixa. A remoção cirúrgica de toda a massa tumoral constitui a única hipótese de cura. O mitotano, alguns citotóxicos e até a radioterapia parecem ter um papel importante como terapêutica adjuvante na doença avançada, e também nas recidivas. Os últimos anos têm acrescentado novidades interessantes no tratamento, mas cujo papel definitivo está por estabelecer.

### PALAVRAS-CHAVE

Carcinoma; Supra-renal; Estadiamento; Suprarrenalectomia; Quimioterapia; Radioterapia.

### ABSTRACT

**Objectives:** to review the principal issues and recent progress in the pathogenesis, diagnosis, treatment and follow-up of adrenocortical carcinoma.

**Methods:** Search of original and review data published until August of 2009.

**Conclusions:** The uncertainty in the management of adrenocortical carcinoma is a result of the lack of solid scientific evidence in the field. Uncertainty persists in the definition of disease stages III and IV, in the exact place of adjuvant therapy, and in establishing the most efficient cytotoxic protocol. Advanced disease stages have a poor prognosis, and the five year survival rate is low. The complete surgical removal of all tumoral tissue is the only chance of cure. Mitotane, cytotoxic

*agents and radiotherapy may have an important role as adjuvant therapy in advanced disease and recurrences. Recently some interesting discoveries in treatment have been published witch definitive role is yet to be established.*

#### KEY-WORDS

*Carcinoma; Adrenocortical; Staging; Adrenalectomy; Chemotherapy; Radiotherapy.*

## INTRODUÇÃO

Embora os tumores da glândula supra-renal (SR) sejam relativamente comuns na população, atingindo cerca de 5% dos indivíduos<sup>1-3</sup>, o carcinoma do córtex da glândula supra-renal (CSR) é uma doença rara. A sua incidência anual global varia entre 0,5 a 2, por milhão de habitantes. Parecem existir dois picos de incidência, um primeiro em crianças e um segundo entre a quarta e a quinta décadas de vida<sup>4-5</sup>. Na região de Curitiba, no Sul do Brasil, detectou-se uma incidência anual particularmente elevada em crianças, comparativamente ao verificado no resto do mundo (3,4 a 4,2 por milhão vs 0,3 milhão, respectivamente)<sup>6-8</sup>. Em geral, as mulheres são mais afectadas do que os homens numa razão de 1,5, aproximadamente<sup>9-10</sup>.

A apresentação clínica depende sobretudo da actividade endócrina do tumor, mas também das suas dimensões e da extensão da doença. A remoção cirúrgica da totalidade do tecido tumoral constitui a única hipótese de cura.

Devido ao número limitado de doentes observados na maior parte dos serviços médicos, as séries publicadas são ainda reduzidas. Os clínicos debatem-se ainda com inúmeras incertezas sobre o CSR que vão desde o diagnóstico ao tratamento, passando pelo estadiamento e seguimento. Todavia, nos últimos anos, tem-se assistido à publicação de importante evidência científica e de algumas tentativas de consenso sobre esta patologia.

## MÉTODOS

Para pesquisa bibliográfica recorreu-se à base de dados PubMed em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. Utilizaram-se, em combinações diversas, os seguintes termos de pesquisa: adrenocortical, adrenal, carcinoma, tumors, neoplasm, cancer, diagnosis, staging, treatment, surgery, radiotherapy, imaging, mitotane. Foram considerados os artigos originais ou de revisão sobre o tema, em humanos, publicados em língua inglesa até Agosto de 2009. Foram igualmente tidas em conta fontes como livros de texto, artigos citados por outras publicações encontradas durante a pesquisa, e outras comunicações científicas, como por exemplo, comunicações orais apresentadas em reuniões científicas sobre o assunto. Seleccionaram-se os artigos e publicações, que, de acordo com a análise dos autores desta revisão, mostraram maior relevância clínica na abordagem desta patologia.

## PATOGÉNESE

Existem poucas certezas acerca da etiopatogenia do CSR. Dados do seguimento de incidentalomas da glândula supra-renal com características iniciais sugestivas de adenoma indicam que provavelmente os CSR não se originam a partir destas massas<sup>1,11-12</sup>. No entanto, estão publicados casos raros de aparente malignização de adenomas, o que poderá ocorrer de acordo com o paradigma das duas mutações sequenciais em genes supressores tumorais<sup>13,14</sup>. A lista de

alterações moleculares proposta é extensa (Quadro I). As mais comuns dizem respeito a mutações inativadoras no P53 e expressão exagerada do IGF-II actuando via receptor do IGF-I. Esta parece também ser a alteração molecular implicada nos casos descritos em crianças na região Sul do Brasil, embora não se tenham demonstrado formas de transmissão familiar<sup>6-8</sup>.

QUADRO I: Alterações moleculares mais implicadas na etiopatogenia do CSR<sup>15</sup>

Expressão exagerada de IGF-II actuando via receptor IGF-I
Mutações do P53
Activação da $\beta$ -catenina
Mutações no oncogene RAS
Inactivação da subunidade R1A da proteína Cinase A
Mutações do receptor da ACTH
Mutações no gene MEN 1

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA, LABORATORIAL E IMAGIOLÓGICA

Embora o diagnóstico de CSR seja raro entre os incidentalomas da SR, actualmente os casos de CSR são identificados sobretudo durante a investigação de tumores da SR encontrados de forma acidental, em vários métodos de imagem. Apesar disso, cerca de 50% dos CSR são endócrino-activos, embora esta percentagem varie consideravelmente consoante as séries publicadas. Entre os tipos hipersecretores, o hipercortisolismo é o mais frequente, sendo a Síndrome de Cushing, com ou sem virilização, a forma de expressão clínica mais comum. Formas produtoras de estrogénio ou de aldosterona são mais raras.<sup>16-20</sup>

Na criança até cerca de 90% dos CSR são secretores, e destes, a maioria produz androgénios, sendo a virilização a apresentação clínica mais frequente<sup>7,21</sup>.

O quadro II mostra as manifestações clínicas mais frequentes associadas a cada forma de hipersecreção endócrina.

As formas endócrino-inactivas podem ser descobertas de forma acidental ou manifestar-se por dor, náuseas, febre, enfartamento ou emagrecimento, dependendo das dimensões da lesão e/ou da extensão da doença.

QUADRO II: Manifestações clínicas associadas a cada tipo de hipersecreção hormonal no CSR.

Hiperandrogenismo (Testosterona, DHEAs)	Hirsutismo, virilização, voz grave, alopecia andrógena, oligomenorreia
Estrogénio	Ginecomastia, atrofia testicular, disfunção eréctil, infertilidade.
Aldosterona	HTA, Hipocaliémia
Hipercortisolismo	Síndrome de <i>Cushing</i> , hipocaliémia
17-OHprogesterona, $\Delta$ 4-androstenediona	Podem apresentar-se como endócrino-inactivo

A dimensão média dos CSR ronda os 10 cm, mas têm sido sucessivamente reportados casos de lesões cada vez menores<sup>16, 22-23</sup>. Tumores com mais de 6 cm são altamente suspeitos de malignidade. Tumores de 3 a 6 cm apresentam um potencial de malignidade incerto. Bordos irregulares, invasão de estruturas vizinhas, densidade elevada na Tomografia Computorizada (TC) ou washout de contraste endovenoso aos 15 minutos inferior a 50-60% na TC, são características altamente sugestivas de malignidade. Densidades menores do que 10 Unidades Hounsfield (UH) na TC sem contraste são características de benignidade, com elevado valor preditivo negativo, e em geral correspondem a adenomas ricos em lípidos. No entanto, muitas massas benignas podem adquirir valores de atenuação de 20 – 40 UH na TC sem contraste e atingir valores 80-90 UH na TC com contraste. Existe portanto bastante sobreposição de densidades entre massas benignas e malignas não estando definido um limiar de distinção suficientemente sensível e específico. Na ressonância magnética (RMN) o CSR apresenta-se muitas vezes isointenso com o fígado em T1 e com intensidade média a aumentada em T2, capta gadolínio com tempo de *washout* prolongado e tem aspecto heterogéneo.<sup>2, 20, 24-27</sup>

Em resultado da frequência elevada das formas endócrino-activas, perante a suspeita de CSR ou a detecção imagiológica de

qualquer lesão na glândula SR, devem ser efectuados doseamentos hormonais que permitam identificar um padrão de secreção hormonal anómalo. O quadro III mostra o perfil analítico a requisitar perante um incidentaloma imagiológico da SR.

QUADRO III: Doseamentos a requisitar perante o achado de uma lesão da glândula SR.

Testosterona total 17-OHprogesterona, Δ4-androstenediona DHEAs β-estradiol em homens e mulheres pós-menopausa
Metanefrinas e normetanefrinas plasmáticas fraccionadas ou Metanefrinas totais e catecolaminas fraccionadas na urina das 24h
Aldosterona Renina Rácio aldosterona/ renina ou actividade da renina plasmática lonograma
Prova de dexametasona com 1 mg ACTH e cortisol plasmático ou cortisol salivar nocturno e cortisol Livre na Urina de 24h (se suspeita elevada de Cushing)

Adaptado a partir de 2 e 24.

Os métodos de medicina nuclear podem desempenhar um papel importante no estudo dos tumores da SR. A tomografia por emissão de positrões (PET) com 18-fluorodesoxiglucose (18FDG) pode permitir distinguir entre lesões benignas e malignas da SR, baseando-se numa maior actividade metabólica e consequente maior captação do radiofármaco por estas últimas<sup>28-29</sup>. A PET com 11C-metomidato, um ligando da 11β-hidroxiase, constitui um excelente método para confirmar a origem SR de lesões e para identificar metástases de CSR<sup>30-31</sup>.

O diagnóstico de CSR é histopatológico. A diferenciação entre malignidade e benignidade é baseada nas características macro e microscópicas do tumor. Na observação macroscópica do tumor, a densidade elevada, a extensão extracapsular e a existência de focos hemorrágicos são características de malignidade. Na microscopia, a presença de mitoses atípicas, de invasão vascular e um número aumentado de mitoses (superior a

QUADRO IV: Características histológicas constituintes do Score de Weiss.

Elevada taxa mitótica (>50 / CGA)
Mitoses Atípicas (≥ 6 / CGA)
Invasão venosa
Elevado padrão nuclear (grau 3 e 4)
Baixa % de células claras (≤ 25%)
Necrose
Arquitectura tumoral difusa (>33%)
Invasão capsular
Invasão sinusoidal

A cada item é atribuída a pontuação de 1, caso esteja presente, e 0, caso não se observe. CGA: campo de grande ampliação.

50/campo de 50x) são as características com maior valor preditivo de malignidade. Têm sido desenvolvidos sistemas de pontuação com base na observação de várias características histológicas. O score de Weiss (varia entre 0-9) é o mais popular e uma elevada acuidade diagnóstica. A presença de 3 ou mais características tem elevado valor preditivo positivo para malignidade. Tem no entanto as limitações inerentes a um método dependente do executante.<sup>32</sup>

O marcador imunohistoquímico Ki67 é um importante auxílio na confirmação da malignidade e poderá ter um valor prognóstico na medida em que a sua expressão aumentada (em mais de 10% do tumor) foi associada a pior prognóstico segundo dados do importante registo alemão de CSR<sup>24</sup>. O Steroidogenic factor 1 (SF-1) é um marcador imunohistoquímico promissor para o CSR. Tem alta sensibilidade para determinar a origem suprarenal das massas e a sua expressão aumentada associa-se a um baixo valor prognóstico<sup>33</sup>. Outros marcadores imunohistoquímicos como D11, melan A e Cromogranina A parecem ter boa acuidade na determinação da origem das massas da SR, mas o seu uso rotineiro não é consensual<sup>27</sup>.

No sentido de obter mais facilmente material histológico, alguns autores têm proposto a execução de biópsia do core tipo *tru-cut*. Em séries de incidentalomas da SR esta prática permite alcançar um diagnóstico, sobretudo em casos de clara benignidade

da amostra ou de suspeita de metástases na SR de tumores com origem diversa. Excluídos os casos de amostras inadequadas, que representam entre 6 – 50%, a sensibilidade, especificidade e acuidade diagnóstica da técnica na detecção de malignidade de lesão da SR são 81-100%, 83-100% e 91%, respectivamente. Pode ser considerada em casos de suspeita de metastização para a supra-renal de neoplasias primárias conhecidas do rim, pulmão ou mama. No entanto, esta técnica pode implicar risco de disseminação de doença em casos de CSR, não existindo estudos a demonstrarem a sua segurança nestas circunstâncias. A biópsia percutânea possui também baixa acuidade diagnóstica na diferenciação entre adenomas e CSR, por não permitir a detecção de invasão capsular. Encontra-se ainda contraindicada na possibilidade de se tratar de feocromocitoma. Esta técnica é portanto desaconselhada como procedimento rotineiro na investigação de massas da SR.<sup>20, 27, 34-35</sup>

Apesar de todas estas armas diagnósticas, o diagnóstico de CSR é difícil, mesmo o histológico, e poderá ser particularmente complexo em casos de tumores da SR não invasivos e não metastizados, podendo discutir-se se este tipo de lesões corresponderá de facto a CSR. Ainda assim, atendendo ao mau prognóstico global da doença e à influência benéfica de uma cirurgia curativa na sobrevida, devem manter-se as recomendações de operar massas da SR que apresentem as referidas características de suspeição.

## ESTADIAMENTO E SOBREVIDA

A classificação de McFarlane proposta em 1958 e modificada por Sullivan em 1978, tem sido até aqui a mais utilizada. Foi adoptada pela União Internacional Contra o Cancro (UICC) e pela OMS em 2004 (quadro V). O quadro VI mostra a sobrevida aos 5 anos associada a cada estágio da classificação UICC, em duas coortes diferentes<sup>16, 23</sup>. No entanto o valor prognóstico das várias classi-

QUADRO V: Classificação de McFarlane modificada.

Estádio	Sullivan et al. 1978	
I	T <sub>1</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub>	T1: Tumor < 5 cm
II	T <sub>2</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub>	T2: Tumor > 5 cm
III	T <sub>3</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub> ou T <sub>1-2</sub> , N <sub>1</sub> , M <sub>0</sub>	T3: Infiltração tumoral local alcançando órgãos vizinhos
IV	T <sub>4</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub> ou T <sub>3</sub> , N <sub>1</sub> , M <sub>0</sub> ou T <sub>3-4</sub> , N <sub>0-1</sub> , M <sub>1</sub>	T4: Invasão tumoral de órgãos vizinhos N1: Gânglios linfáticos positivos M1: Metástases distantes

QUADRO VI: Sobrevida associada a cada Estádio da classificação da UICC.

Estádio	Sobrevida aos 5 anos
I	60 - 82%
II	58 - 61%
III	24 - 50%
IV	0 - 13%

ficações existentes precisa de ser validado por séries com maior número de doentes.

Recentemente a European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) e o Adrenal Carcinoma Registry Group (ACCRG) publicaram dados de uma coorte de 416 doentes que mostram um valor prognóstico limitado da classificação UICC<sup>23</sup>. Neste trabalho a sobrevida específica da doença só é significativamente diferente entre os estádios III e IV, se neste último se incluírem apenas os doentes com metástases à distância e se forem classificados em estágio III os doentes com invasão ganglionar ou invasão de estruturas vizinhas. Foi por isso proposta uma nova classificação TNM para o CSR (quadro VII).

Para além da extensão da doença, Abiven et al.<sup>16</sup> publicaram dados de uma coorte de 202 doentes mostrando que a idade avançada e a produção de cortisol são também factores independentes de pior prognóstico.

A metastização à distância é frequente na altura do diagnóstico e 21 a 36% dos doentes apresenta-se em estágio IV. Os locais mais comuns, por ordem decrescente de frequência, são: fígado, pulmão, ossos e gânglios linfáticos<sup>16, 23</sup>.

QUADRO VII: Classificação proposta pela ENSAT com base na sobrevida específica de doença da coorte de doentes ACCRG. Invasão local inclui gânglios linfáticos, a veia cava inferior, veia renal ou órgãos adjacentes.

Estádio	Dimensão	Nódulos positivos	Invasão local	Metástases	TNM
I	< 5 cm	-	-	-	T <sub>1</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub>
II	> 5 cm	-	-	-	T <sub>2</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub>
III	qualquer	+	+	-	T <sub>1-2</sub> , N <sub>1</sub> , M <sub>0</sub>
IV	qualquer	+	+	+	T <sub>1-2</sub> , N <sub>1</sub> , M <sub>1</sub>

## TRATAMENTO

### CIRURGIA

O tratamento cirúrgico, alcançando a remoção completa de todo o tecido tumoral (R0) representa o procedimento terapêutico associado a maior probabilidade de cura. Infelizmente, na altura do diagnóstico, a maioria dos doentes tem doença avançada ou metástases distantes o que impossibilita frequentemente uma cirurgia curativa<sup>16, 23</sup>. A preservação da cápsula tumoral é um factor prognóstico importante. A ocorrência de disseminação de células ou de extravasamento do tumor durante a ressecção são factores de pior prognóstico e podem implicar a passagem a um estágio IV<sup>22</sup>. Classicamente, tumores com mais de 6 cm deveriam ser removidos através de laparotomia. Actualmente com o desenvolvimento da laparoscopia tem-se assistido a remoção de tumores da SR sucessivamente maiores por esta via. Recentemente foi publicado um estudo comparativo entre a adrenalectomia laparoscópica e aquela realizada por laparotomia, envolvendo 27 doentes com CSR em cada um dos grupos, todos em estágio I-III e T<sub>1-2</sub> ≤ 10 cm, dimensão média 7,0 vs 6,5 cm, emparelhados quanto a idade, sexo, actividade endócrina, estadiamento e terapêutica adjuvante. O seguimento médio foi de 35 meses. Não se encontrou diferença significativa entre os grupos quanto ao tempo de recorrência e sobrevida global. A taxa de conversão para laparotomia foi contudo elevada, de 47%<sup>36</sup>. Estes e outros dados apontam para que a abordagem

laparoscópica possa ser considerada em CSR menores ou iguais a 10 cm, únicos e circunscritos (estádios I e II), em centros com experiência em suprarrenalectomias por esta via. Ainda assim, a maioria dos cirurgiões endócrinos prefere a adrenalectomia por via aberta acima dos 6 cm, pois possibilita ampla exposição de estruturas e ressecções extensas se necessário.

Quanto à extensão da ressecção, é frequente a necessidade de executar linfadenectomias agressivas e, em casos de doença localmente avançada, pode ser necessário recorrer a ressecções alargadas e/ou em bloco. O limiar para ressecar estruturas adjacentes deve ser baixo, havendo indicação para nefrectomia ipsilateral perante suspeita de invasão do rim ou da veia renal. Metástases hepáticas únicas e acessíveis podem ser propostas para cirurgia se esta representar uma possibilidade de cura<sup>37</sup>.

O emprego da cirurgia na redução tumoral no estágio IV (*debulking*) é controverso pelo seu efeito limitado na sobrevida. No entanto, permite reduzir os efeitos nefastos da hipersecreção hormonal e possibilitar a utilização de outras opções terapêuticas. Neste contexto pode ser considerada, mas apenas se for previsível uma remoção superior a 90% do tecido tumoral<sup>27</sup>.

### QUIMIOTERAPIA (QT)

Devido ao estágio avançado em que muitas vezes se encontram os doentes e à impossibilidade de uma cirurgia curativa, a quimioterapia assume um papel importante no tratamento da doença e no controlo do hipersecreção hormonal.

QUADRO VIII: Efeitos adversos devidos ao mitotano.

Sistema / órgão	Efeito adverso	Frequência
Hematologia	Leucopenia, tempo de coagulação prolongado	Muito comum
	Anemia, trombocitopenia	Comum
Sistema nervoso	Ataxia, parestesias, vertigens, miastenia, sonolência, confusão	Muito comum
	Alterações cognitivas polineuropatia, cefaleias	Comum
Gastrointestinal	Anorexia, mucosite, vômito, diarreia, náusea, dispepsia, elevação de enzimas hepáticas	Muito comum
	Hepatites tóxicas ou autoimunes	Comum
Endócrino e metabólico	Insuficiência supra-renal, ginecomastia. Elevação de colesterol, triglicéridos, SHBG, CBG e TBG. Indução da metabolização hepática via microssoma.	Muito comum
	Disfunção tiroideia, hipogonadismo masculino	Comuns
Pele	Rash	Muito comum
Uro-genital	Cistite hemorrágica, proteinúria, hematúria	Desconhecida
Cardiovascular	HTA, hipotensão ortostática, flushing	Desconhecida
Infecções	Micoses oportunistas	Desconhecida

Adaptado de informação disponível em <http://www.ema.europa.eu/>. Muito comum ( $\geq 1/10$ ), Comum ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), Involgar, ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), Muito raro ( $< 1/10,000$ ), Desconhecida (dados indisponíveis). SHBG – sex hormone binding globulin. CBG – cortisol binding globulin. TBG – thyroid binding globulin.

O O,p'DDD [1,1dicloro-2-(*o*-clorofenil)-2-(*p*-etano)], conhecido por mitotano, é de longe o fármaco mais estudado no CSR. Foi utilizado pela primeira vez em humanos na década de 50. Trata-se de um adrenolítico, sobretudo para a zona reticular da SR, mas também com actividade na zona fascicular, sendo metabolizado nestas regiões em formas tóxicas que causam degeneração mitocondrial e originam radicais livres. Tem ainda um efeito inibitório sob a 11 $\beta$ -hidroxilase e na clivagem do colesterol o que explica a sua capacidade de controlar o hipercortisolismo. A absorção intestinal é variável. O fármaco existe sob duas formulações: comprimido (lysodren®) e micronizado em cápsula, cuja absorção é menor, necessitando por isso de doses até duas vezes superiores. O O,p'DDD é altamente lipofílico e pode ser detectado na corrente sanguínea até 20 meses depois da sua administração<sup>15, 38</sup>.

O fármaco está indicado nos casos de ressecção R0 impossível ou doença avançada (estádios III e IV). A sua eficácia na resposta tumoral foi revista por Allolio e

Fassnacht em diversos estudos prospectivos com mais de 10 doentes. No total cerca de 25% dos doentes apresenta algum grau de resposta tumoral, 21% apresenta uma resposta parcial e cerca de 4,5% uma resposta completa. A sua utilização tem ainda lugar nos estádios I e II perante a impossibilidade cirúrgica em remover todo o tecido tumoral. Poderá ainda ser considerado como adjuvante, nestes estádios, em casos de elevado risco de recidiva, como perante tumores mais volumosos, histologia muito desfavorável ou hipersecreção de cortisol<sup>15, 16, 24, 38</sup>. Recentemente Terzollo M. et al, publicaram um estudo multicêntrico, controlado, retrospectivo, que analisou a administração de mitotano como terapia adjuvante da cirurgia, tendo demonstrado maior sobrevida livre de recorrência (média de 42 meses vs 10 meses) e maior sobrevida global (110 meses vs 52 meses) no grupo tratado com mitotano<sup>39</sup>. Ainda assim, o mesmo grupo, reportou mais tarde uma taxa de recorrência aos 5 anos entre os indivíduos tratados com mitotano da ordem dos 50%<sup>40</sup>. O emprego do fármaco como adjuvante de

uma cirurgia curativa em estágio I e II não está completamente validado, pois não existem estudos controlados, prospectivos, que demonstrem claramente a sua vantagem e os dados disponíveis são algo contraditórios<sup>9, 10, 39-43</sup>.

O mitotano induz diversos efeitos adversos e a sua janela terapêutica é estreita (quadro VIII). Por isso a sua concentração sanguínea deve ser monitorizada e as doses ajustadas de modo a alcançar níveis de mitotanemia entre 14-20 mg/L. A dose inicial ronda 1,5 a 2 g/dia devendo ser aumentada até aos 5 a 6 g/dia de acordo com a tolerância e os níveis plasmáticos de mitotano que devem ser medidos ao fim de 2 semanas e depois periodicamente. Nas crianças e adolescentes a dose inicial recomendada é de 1,5 a 3 g/m<sup>2</sup> com o objectivo de alcançar os 4 g/m<sup>2</sup>, não se devendo ultrapassar os 10 mg/L. A duração da terapêutica deve ser de pelo menos 2 anos.

A suspensão temporária do fármaco permite limitar os efeitos adversos quando estes ocorrem. Existe evidência da teratogenicidade humana do fármaco e portanto a contracepção é recomendada. Tratando-se de um fármaco adrenolítico é frequente a necessidade de substituição com corticóides.<sup>24, 27, 44</sup>

### QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA

Os esquemas terapêuticos utilizados são vários mas os mais eficazes parecem ser a combinação de cisplatina (P), doxorubicina (D) e etoposido (E) ou apenas estreptozotocina (S), em ambos os casos associados ao mitotano. É difícil comparar estes esquemas quanto à eficácia e segurança pois a maioria dos dados disponíveis provém de estudos retrospectivos bastante heterogéneos<sup>45, 46</sup>. A resposta tumoral ao primeiro protocolo (EDP) é de 48,5%. A esmagadora maioria dos casos são respondedores parciais, sendo a sobrevida média de 28 meses, segundo os resultados em 66 doentes com CSR em estágio III e IV. Este protocolo envolve toxicida-

de significativa<sup>47</sup>. Ainda assim, este esquema ou com algumas variantes tem sido o mais utilizado em crianças<sup>48</sup>. O segundo protocolo, que utiliza a estreptozotocina associada ao mitotano, parece associar-se a menos efeitos adversos. Foi testado por Khan et al. em 22 doentes com CSR metastizado ou localmente avançado, observando-se algum grau de resposta tumoral em 36% dos casos. O mesmo grupo propôs um segundo esquema associando cisplatina, vincristina, teniposido e ciclofosfamida, como terapêutica secundária, em 11 doentes após falência ao 1º esquema, verificando-se resposta parcial em alguns deles<sup>49, 50</sup>.

O primeiro ensaio clínico, randomizado, prospectivo, o FIRM-ACT trial, encontra-se em fase de conclusão e inclui 2 ramos comparando os dois principais protocolos (EDP + mitotano vs S + mitotano) em doentes com CSR, em estágio III e IV, e poderá trazer mais certezas acerca do papel destes citotóxicos<sup>51</sup>.

### RADIOTERAPIA (RT)

Mesmo após cirurgias aparentemente curativas (R0), até 85% dos doentes podem apresentar alguma forma de recidiva<sup>39, 52-53</sup>, o que demonstra a necessidade de terapêutica adjuvante eficaz. Alguns autores que abordaram o papel da RT no CSR declararam este tumor como radorresistente<sup>9, 52</sup>. No entanto, outras investigações contrariam essa visão. Os trabalhos publicados nesta área tratam-se uma vez mais de estudos retrospectivos não controlados, bastante díspares, por exemplo, quanto ao estadiamento tumoral, idade dos doentes, tipo de cirurgia, dose de RT, tempo de seguimento. É preciso distinguir entre o papel da RT como terapêutica adjuvante, neoadjuvante e paliativa.

Numa revisão de vários estudos por Polat et al., que incluiu 64 doentes submetidos a RT adjuvante para CSR, após cirurgias curativas (R0) e cirurgias com persistência de doença micro e macroscópica (R1 e R2, respectivamente) a taxa de resposta (controlo



local da doença) foi de 39%. O mesmo grupo de investigadores, num estudo controlado, analisou o efeito da RT adjuvante em 14 doentes em estágio I-III, pertencentes ao German ACC registry. O tempo de seguimento médio foi de 37 meses. Verificou-se um número significativamente menor de recorrências locais nos doentes submetidos a RT adjuvante (14% vs 79%). De acordo com estes dados, a RT adjuvante poderá constituir uma mais valia para cirurgias de potencial curativo indeterminado (R1 e Rx) o que sucede quase sempre em casos de tumores volumosos (maiores que 8 cm), mau prognóstico histológico, disseminação local intra-operatória, disseminação linfática e invasão local. A RT adjuvante deverá ser administrada até 3 meses após a cirurgia e fraccionada em doses diárias de 1,8 a 2 Gy, durante 5 dias/semana ao longo de 5 a 6 semanas. A dose total de radiação proposta para o leito tumoral varia entre 40-60 Gy.<sup>54</sup>

Existem escassos trabalhos sobre a eficácia da RT neoadjuvante que possam favorecer a sua utilização<sup>55</sup>.

É mais consensual a utilização da RT na doença em estágio IV (paliativa) ou nas recidivas locorregionais. Na revisão efectuada por Polat et al. a partir da análise de 8 estudos diferentes, num total de 91 indivíduos, incluindo pacientes com metástases ósseas, linfáticas, pulmonares e recorrências locais ou distantes, submetidos a RT paliativa para alívio sintomático, 57% dos doentes obteve benefício sintomático com a RT. Este efeito positivo é mais evidente ao nível do controlo da dor e de sintomas neurológicos. Os 2 protocolos mais estudados para a RT paliativa consistem em dose única de 8 Gy ou 30Gy distribuídos por 10 doses fraccionadas, parecendo não existir diferenças significativas entre ambos, para além de maior necessidade de repetição do procedimento no primeiro caso<sup>56,57</sup>. Durante a RT é fundamental proteger o rim contralateral e vigiar a função renal.

A maioria dos doentes indicados para RT terá indicação concomitante para trata-

mento com mitotano. Os dois agentes potenciam-se, podendo também agravar os feitos adversos, sendo o maior risco, o de hepatite tóxica. No caso de elevação das transaminases superior a 3 vezes o normal, o mitotano deverá ser suspenso. Durante a RT as doses de mitotano não devem ultrapassar os 3 g/dia (54). Atendendo à falta de dados sobre a segurança do uso simultâneo da RT e da QT com citotóxicos estes agentes não devem ser empregues em paralelo.

### NOVAS ARMAS TERAPÊUTICAS

À medida que vão surgindo avanços no conhecimento da biologia molecular tumoral novos alvos terapêuticos e possíveis novos agentes vão sendo propostos para o tratamento do CSR. Exemplos disso são os anticorpos monoclonais anti-VEGF (Vascular endothelial growth factor), como o bavacizumab, e anti-EGFR (epidermal growth factor receptor). No entanto, os primeiros resultados testando a eficácia destes agentes no CSR foram decepcionantes. Um mecanismo de resistência tumoral à QT é a existência da Multidrug Resistance Protein 1 (MDRP-1) nas células do CSR. A associação de um inibidor dessa proteína como o tariquidar pode, em teoria, ultrapassar esse obstáculo. Como noutros tumores, o grupo de fármacos dos inibidores da tirosina cinase tem também sido investigado no CSR. Os primeiros ensaios com sunitinib e sorafenib estão em curso. Particularmente promissora parece ser a utilização de anticorpos monoclonais inibidores do receptor IGF-1, actualmente também em fase de ensaio clínico<sup>58-60</sup>.

A ablação por radiofrequência (ARF) permite destruir células tumorais usando eléctrodos-agulha que distribuem correntes sinusoidais da ordem dos 400 a 500 KHz, criando assim temperaturas próximas dos 60°C. Esta técnica é usada para destruir metástases ou recorrências locais de vários tumores, necessitando de controlo imagiológico, habitualmente por ecografia ou TC. São escassas as séries reportando a eficácia

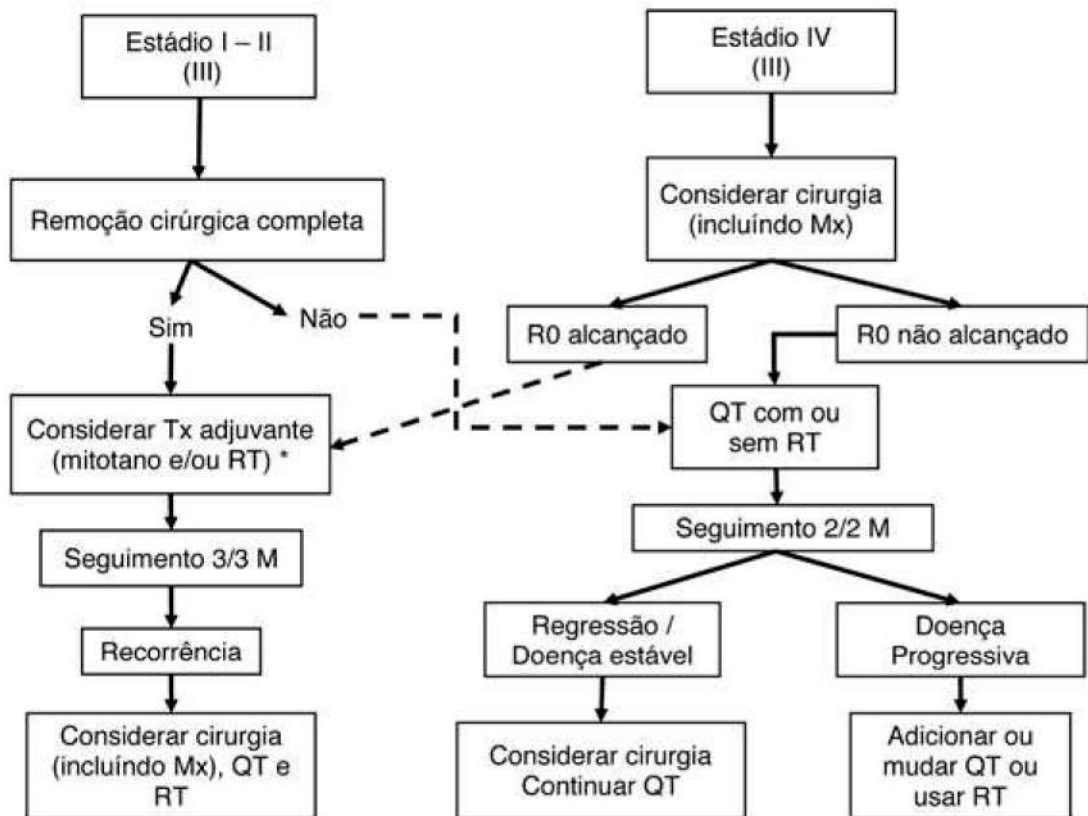
da técnica no CSR. Wood et al. (2003) publicaram resultados do tratamento com ARF de 15 doentes com CSR avançado e em alguns casos com recorrências. O tratamento obteve sucesso em 11 dos 15 doentes<sup>61</sup>. A ARF parece também ser eficaz no alívio da dor causada por metástases ósseas ao destruir as pequenas terminações nervosas responsáveis pela transmissão da dor. Um ensaio multicêntrico utilizou a ARF em 43 doentes com metástases ósseas e dor com score médio de 7,9 (de 1 a 10), refractária à RT. Os doentes obtiveram redução de 3 pontos na escala da dor, em 40% dos casos ao fim de uma semana, em 55% ao fim de 3 semanas e 84% obtiveram alívio sintomático em alguma altura ao longo do seguimento<sup>62</sup>.

A quimioembolização transarterial de metástases hepáticas é uma opção paliativa

para lesões hipervascularizadas em doentes não candidatos a cirurgia ou ARF. Baere et al, reportaram os resultados do tratamento e seguimento de 12 doentes com metástases hepáticas de CSR. Após 1 a 4 sessões, foi obtida resposta parcial em 3 doentes, estabilização da doença foi possível em 5 casos, e a progressão não pôde ser evitada em 4 doentes. A duração da estabilização foi em média de 5,3 meses (mínimo e máximo de 1-10 meses, respectivamente). Os casos de resposta completa ocorreram em metástases inferiores a 3 cm. Foi ainda observado um decréscimo de 50% nos níveis hormonais em 3 de 8 casos de tumores endócrino-activos. O principal efeito adverso é uma subida transitória das transaminases (2 a 10 vezes o normal) e sintomas de mal-estar geral<sup>63</sup>.

Um primeiro ensaio estudou a utilização

FIGURA 1: Esquema de tratamento e Follow-up



Tx – terapêutica.

QT engloba mitotano isolado ou associado a EDP ou a S.

\* O mitotano ou a RT adjuvantes devem ser considerados mesmo após ressecções R0 nos tumores de maiores dimensões, de pior prognóstico histológico e no estágio III.

(Os doentes em estágio IV, mesmo após cirurgia curativa, têm elevado risco de recorrência e devem sempre ser submetidos a terapia adjuvante, pelo menos, com mitotano).

Adaptado a partir de 15 e 24.

de  $I^{131}$ -Iodometomidato ( $I^{131}$ -IMTO) em 7 doentes com CSR metastático e apresentou resultados do seguimento de 3 deles. Doses até 20 GBq foram utilizadas, observando-se elevada captação e afinidade do radiofármaco pelas lesões. Em 2 doentes verificou-se redução ou estabilização das lesões. O fármaco é em geral bem tolerado, mas o desenvolvimento de leuco e trombocitopenia transitórias são efeitos adversos reportados na maioria dos doentes<sup>64</sup>.

## SEGUIMENTO

O risco de recorrência mesmo após uma cirurgia potencialmente curativa, e o emprego de QT e/ou RT adjuvante é elevado, sobretudo nos primeiros anos. Assim, um apertado follow-up está indicado. Devem ser efectuados doseamentos hormonais, nos tumores funcionantes, e TC tóraco-abdominais, repetidos a cada 2 ou 3 meses, pelo menos, ao longo dos primeiros 2 anos. Daí em diante, estes procedimentos devem ser mantidos, com intervalos mais alargados, pelo menos até aos 5 anos de seguimento. As recorrências devem ser consideradas para nova intervenção cirúrgica, sempre que possível, e o emprego de QT e/ou RT de considerar em associação à cirurgia ou em alternativa a esta.<sup>24, 27</sup>

## CONCLUSÃO

O CSR é uma doença rara cujo diagnóstico continua difícil e os tratamentos disponíveis não têm alcançado o sucesso desejado de forma a contrariar o mau prognóstico global. Os doseamentos hormonais e os métodos de imagiologia cada vez mais sensíveis e disponíveis têm permitido diagnósticos mais precoces. A existência de equipas cirúrgicas dedicadas à remoção completa destes tumores e a utilização adequada da QT e RT disponíveis constituem as únicas hipóteses de

cura. Incertezas acerca da definição dos últimos 2 estádios, da utilização apropriada de QT e RT permanecem como obstáculos. No entanto, as tentativas de consensos começam a surgir e os primeiros ensaios comparativos, randomizados, estão em marcha. Os últimos anos têm acrescentado descobertas relevantes e novas esperanças.

## AGRADECIMENTOS

Aos membros do Grupo de Estudos dos Tumores da glândula Supra-renal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2003; 149:273–285.
2. Zeiger M, Thompson G, Duh QY, Hamrahian A, Angelos P, Elaraj D, et al. AACE/AAES Adrenal Incidentaloma Guidelines, *Endocr Pract.* 2009;15(suppl 1).
3. Young, William. The Incidentally Discovered Adrenal Mass. *N Eng J Med* 2007; 356:601 – 10.
4. National Cancer Institute. Third national cancer survey. DHEW publication no 1; 1975 (NIH) 75 – 787. Mon 41.
5. Soreide JA, Brabrand K, Thoresen SO. Adrenal Cortical Carcinoma in Norway, 1970-1984. *World J Surg* 1992;16:663-667; discussion 668.
6. Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, Zambetti GP, Michalkiewicz E, Lafferty AR, et al. Inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:9330-9335.
7. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda EC, Caran E, Oliveira-Filho AG, et al. Clinical and Outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol* 2004; 22:838 – 845.
8. Pianovski MA, Maluf EM, de Carvalho DS, Ribeiro RC, Rodriguez-Galindo C, Boffetta P et al. Mortality rate of adrenocortical tumors in children under 15 years of age in Curitiba, Brazil. *Pediatr Blood Cancer* 2005 Sep 30; 10.1002/pbc.20624.
9. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guillaume B, Bertagna X et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Eng J Med* 1990; 322:1195-1201.
10. Icard P. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons Study Group. *World J Surg* 2001; 25:891-897.
11. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Paoletta A, Boscaro M. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:520–526.
12. Bernini GP, Moretti A, Oriandini C, Bardini M, Taurino C, Salvetti A. Long-term morphological and hormonal follow-up in a single unit on 115 patients with adrenal incidentalomas. *Br J Cancer* 2005; 92:1104–1109.
13. Bernard MH, Sidhu S, Berger N, Peix JL, Marsh DJ, Robinson BG et al. A case report in favor of a multistep adrenocortical tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:998–1001.
14. Cofield KR, Cantley LK, Geisinger KR, Zagoria RJ, Perrier ND. Adrenocortical carcinoma arising from a long-standing adrenal mass. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:264–266.
15. Libe R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocrine Related Cancer* 2007; 14: 13-28.
16. Abiven G, Coste J, Groussin L, Anract P, Tissier F, Legmann P. Bioclinical features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors from a series of 202 consecutive patients. *J Clinical Endocrinol Metab* 2006; 91 2650–2655.
17. Barzon L, Boscaro M. Diagnosis and management of adrenal incidentalomas. *J Urol*; 2000; 163:398–407.
18. Koschker AK, Fassnacht M, Hahner S, Weismann D, Allolio B; Adrenocortical carcinoma: improving patient care by establishing new structures. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114:45–51.
19. Luton JP, Martinez M, Coste J, Bertherat J. Outcome in patients with adrenal incidentaloma selected for surgery: an analysis of 88 cases investigated in a single clinical center. *European J Endocrinology* 2000; 143; 111–117.
20. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management; *Endocr Rev*; 2004; 25:309–340.
21. Ribeiro RC, Figueiredo B; Childhood adrenocortical tumours. *Eur J Câncer* 2004; 40;1117–1126.
22. Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF, Evans DB Adrenal cortical carcinoma. *World J Surg*; 2001; 25:914–926.
23. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucsky P, Willenberg H, Beuschlein F, et al. Limited Prognostic Value of the 2004 International Union Against Cancer Staging Classification for Adrenocortical Carcinoma. *Cancer* 2009 Jan 15;243 – 250.
24. Allolio B. Fassnacht M. Clinical Review: Adrenocortical Carcinoma: Clinical Update; *J*

- Clinical Endocrinol Metab 2006; 91(6):2027-2037.
25. Honigschnabl S, Gallo S, Niederle B, Prager G, Kaserer K, Lechner G, et al. How accurate is MR imaging in characterisation of adrenal masses: update of a long-term study. *Eur J Radiol* 2002; 41:113–122.
  26. Al-Hawary MM, Francis IR, Korobkin M. Non-invasive evaluation of the incidentally detected indeterminate adrenal mass. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19:277–292.
  27. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano TJ, GD Hammer, Korobkin M, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocrine Related Cancer* 2005; 12; 667-680.
  28. Yun M, Kim W, Alnafisi N, Lacorte L, Jang S, Alavi A. 18F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *J Nucl Med* 2001; 42: 1795–1799.
  29. Jana S, Zhang T, Milstein DM, Isasi CR, Blaufox MD. FDG-PET and CT characterization of adrenal lesions in cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:29–35.
  30. Minn H, Salonen A, Friberg J, Roivainen A, Viljanen T, Langsjo J et al. Imaging of adrenal incidentalomas with PET using (11)C-metomidate and (18)F-FDG. *J Nucl Med*; 2004; 45:972–979.
  31. Khan TS, Sundin A, Juhlin C, Langstrom B, Bergstrom M, Eriksson B. 11C-Metomidate PET imaging of adrenocortical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30:403–410.
  32. Sean K Lau MD, Weiss MD. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasm: 25 years later. *Human Pathology* 2009; 40: 757-68.
  33. Sbiera S, Schmull S, Voelker HU, Kraus L, Beuschlein F, Willenberg H, et al. Steroidogenic factor 1 – a valuable diagnostic and prognostic tool in patients with adrenocortical carcinoma. P181; 11th European Congress of Endocrinology Symposia, Istambul, 2009, April.
  34. Welch TJ, Sheedy PF, Stephens DH, Johnson CM, Swensen SJ. Percutaneous adrenal biopsy: review of a 10-year experience. *Radiology* 1994;193:341–344.
  35. Gaboardi F, Carbone M, Bozzola A, Galli L; Adrenal incidentalomas: what is the role of fine needle biopsy? *International Urology and Nephrology*; 1991; 23: 197–207.
  36. Fassnacht M, Brix D, Fensk W, Langer P, Nies C, Ayman A, et al. Long-term outcome of laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma. Oral communication presented in 11th European Congress of Endocrinology Symposia, Istambul, 2009, April 26th.
  37. Dousset B, Gaujoux S, Thillois JM. Surgical treatment of adrenal cortical carcinoma in Adrenal Cancer. *John Libbey Eurotext* 2006; 71 – 95.
  38. Goldwasser F, Bertagna X. Chemotherapy for adrenal cortical cancer in Adrenal Cancer; Montrouge (France): John Libbey Eurotext 2006; 59-70.
  39. Terzollo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, et al. Adjuvant Mitotane Treatment for Adrenocortical Carcinoma. *N Eng J Med* 2007; 356: 2372-80.
  40. Terzollo M, Berruti A. Adjunctive treatment of adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008; 15: 221-226.
  41. Dickstein G, Shechner c, Arad E, Best LA, Nativ O. Is there a role for low doses of mitotane as adjuvant therapy in adrenocortical carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (9): 3100-3.
  42. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Daniele O, Boscaro M. Adrenocortical carcinoma: experience in 45 patients. *Oncology* 1997; 54: 490-6.
  43. Kasperlik-zaluska AA. Clinical results of the use of mitotane for adrenal cortical carcinoma. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33: 1191-6.
  44. Disponível em: <http://www.ema.eu.int/>
  45. Ahlman H, Khorram-Manesh A, Jansson S, Wangberg B, Nilsson O, Jacobsson CE, et al. Cytotoxic treatment of adrenocortical carcinoma. 2001; *World J Surg* 25:927–933.
  46. Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M. Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60:273–287.
  47. Berruti A, Terzolo M, Sperone P, Pia A, Casa SD, Gross DJ, et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. 2005 *Endocr Relat Cancer* 12:657–666.
  48. Zancanella P, Pianovski M, Oliveira B; Ferman S, Piovezan G, Lichtvan L, et al; Mitotane Associated With Cisplatin, Etoposide, and Doxorubicin in Advanced Childhood Adrenocortical Carcinoma: Mitotane Monitoring and Tumor Regression. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2006; August;

- Vol 28 (8): 513-524.
49. Khan TS, Imam H, Juhlin C, Skogseid B, Grondal S, Tibblin S, et al. Streptozocin and o,p\_DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: long-term survival in its adjuvant use. *Ann Oncol* 2000; 11:1281-1287.
  50. Khan TS, Sundin A, Juhlin C, Wilander E, Oberg K, Eriksson B. Vincristine, cisplatin, teniposide, and cyclophosphamide combination in the treatment of recurrent or metastatic adrenocortical cancer. *Med Oncol* 2004; 21: 167-177.
  51. The FIRM-ACT trial. Informação disponível em: <http://www.firm-act.org>.
  52. Pommier RF, Brennan MF. An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. *Surgery* 1992; 112: 961-970.
  53. Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, Nissan A, Marshall D, Dudas M, et al Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic, and molecular characterization. *J Clin Oncol* 2002; 20: 941-950.
  54. Fassnacht M, Hahner S, Polat B, Koschker AC, Kenn W, Flentje M, et al. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 4501 - 4504.
  55. Percarpio B, Knowlton AH. Radiation Therapy of adrenocortical carcinoma. *Acta Radiol Ther Phys Biol.* 1976; 15:288-292.
  56. Hartsell WF, Scott C, Bruner D, Scarantino C, Ivker R, Roach M, Suhert J, et al. Randomized trial of short- versus long-course for palliation of painful bone metastasis. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97: 798 - 804.
  57. Van der Linden, Steenlandb E, Houwelingenc H, Posad W, Oeie B, Marijnenb C, et al. Patients with a favourable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: results on survival on the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncology.* 2006; 78: 245-253.
  58. Lawrence K. Review: Emerging Treatment Strategies for Adrenocortical Carcinoma: A New Hope. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006. 91(1):14-21.
  57. Quinkler M. Treatment of advanced adrenocortical carcinoma with erlotinib plus gemcitabine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun;93(6):2057-62.
  60. Fassnacht M, Hahner S, Polat B, Allolio B. Chemotherapy and radiotherapy for adrenocortical carcinoma. Oral communication presented in 11th European Congress of Endocrinology Symposia, Istambul 2009, Abril.
  61. Wood BJ, Abraham J, Hvizda JL, Alexander HR, Fojo T. Radiofrequency ablation of adrenal tumors and adrenocortical carcinoma metastasis. *Cancer* 2003; 97: 554-60.
  62. Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, Farrell MA, Maus TP, Welch TJ, et al. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastasis involving bone: a multicenter study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 300-6.
  63. de Baere T. Local treatment of adrenocortical carcinoma metastases with interventional radiology techniques in Adrenal Cancer. Montrouge (France): John Libbey Eurotext 2006; 102 -105.
  64. Hahner S, Kreissl M, Fassnacht M, Johanssen S, Haenscheid H, Reiners C, et al. 131I-iodometomidate radiotherapy for metastatic adrenocortical carcinoma: first clinical experience. Oral communication presented in 11th European Congress of Endocrinology Symposia, Istambul, 2009, April.