

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:

ENDOCRINOLOGIA, METABOLISMO E NUTRIÇÃO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ASPECTOS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICOS EM

30 PACIENTES COM CARCINOMA ADRENOCORTICAL

SASKIA COSTA DE BOER

Porto Alegre, dezembro de 2008.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:

ENDOCRINOLOGIA, METABOLISMO E NUTRIÇÃO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ASPECTOS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICOS EM

30 PACIENTES COM CARCINOMA ADRENOCORTICAL

SASKIA COSTA DE BOER

ORIENTADOR: Prof. Dr Mauro Antônio Czepielewski

Porto Alegre, dezembro de 2008.

FICHA CATALOGRÁFICA

D287a De Boer, Saskia Costa

Aspectos clínicos e diagnósticos em 30 pacientes com carcinoma adrenocortical / Saskia Costa De Boer ; orient. Mauro Antônio Czepielewski.. – 2008.
115 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição. Porto Alegre, BR-RS, 2008.

1. Carcinoma adrenocortical 2. Neoplasias das glândulas supra-renais 3. Síndrome de Cushing 4. Virilismo 5. Androgênios I. Czepielewski, Mauro Antônio II. Título.

NLM: WK 780

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Dedicatória

**Aos meus pais Renato e Ana Lúcia e ao meu querido professor Dr Mauro
Antônio Czepielewski, meus maiores incentivadores.**

Agradecimentos

Ao professor Mauro Antônio Czepielewski que ultrapassou os deveres de mestre, disponibilizando-me integralmente seus sábios ensinamentos, mas principalmente me motivando a seguir seu exemplo, de exercer uma medicina humana, pensando sempre em primeiro lugar nos pacientes, dando continuidade aos ensinamentos de meu maior exemplo, meu pai.

À minha mãe Ana Lúcia, minha maior amiga, sempre tão fiel em suas demonstrações de afeto, estímulo e crença no que faço. Obrigada pelo seu amor incondicional, pelos seus ensinamentos de como ser uma grande mulher em todos os sentidos da palavra.

Ao meu pai Renato, agradeço seu exemplo de dedicação como pai e na prática de uma medicina séria e honesta, se eu conseguir ser um quinto do que és, poderei dizer que sou uma pessoa completamente realizada.

Aos meus irmãos Reint e Isabel, pelo amor e exemplo como família.

Ao meu noivo Leonardo, pela compreensão por minha tão grande ausência, por seu amor e por seus ensinamentos de como ser uma pessoa melhor.

À minha colega de Residência Dra Luciana Vercoza Viana, pelo apoio e exemplo de uma verdadeira amizade. Aos meus demais amigos, mesmo muitas vezes longe, obrigada por me acompanharem e me compreenderem.

Ao Dr Paulo Grassi, agradeço pelo grande auxílio na fase inicial do projeto.

Aos mestres da Universidade Federal de Pelotas, minha origem, em especial ao Dr Flávio Menezes, grande amigo, professor e incentivador.

Aos professores e funcionários do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas, só posso dizer que sem cada um de vocês, minha jornada não poderia ter se completado.

Aos pacientes, por quem todos nossos esforços em pesquisas são motivados, agradeço suas compreensões.

Esta Dissertação de Mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição, da Faculdade de Medicina da UFRGS, sendo apresentada na forma de um artigo de revisão e um artigo original em português e inglês a serem submetidos para publicação em periódicos Qualis A Nacional e Internacional na Classificação da CAPES.

Este trabalho foi realizado com o apoio das seguintes instituições:

- **CAPES: através de bolsa de Mestrado obtida junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição, Faculdade de Medicina, UFRGS.**
- **Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, através de apoio na consultoria estatística e epidemiológica.**

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| Agradecimentos | 5 |
| Formato da dissertação | 7 |
| Lista de Abreviaturas e Siglas | 10 |
| Lista de Tabelas e Figuras | 12 |
| Introdução | 14 |
| Referências Bibliográficas | 16 |
| Objetivos | 18 |
| Artigo de Revisão: Carcinoma Adrenocortical | 19 |
| Resumo | 20 |
| Abstract | 21 |
| Introdução | 22 |
| Patogênese | 23 |
| Apresentação clínica | 27 |
| Diagnóstico clínico e hormonal | 28 |
| Diagnóstico por imagem | 29 |
| Diagnóstico Anátomo-patológico | 30 |
| Estadiamento | 32 |
| Tratamento | 33 |
| Acompanhamento | 37 |
| Considerações finais | 38 |
| Referências Bibliográficas | 40 |

Artigo Original em Português:

Carcinoma adrenocortical: Estudo de 30 casos

| | |
|-----------------------------------|-----------|
| Resumo | 52 |
| Introdução | 53 |
| Métodos | 54 |
| Análise Estatística | 56 |
| Resultados | 57 |
| Discussão | 64 |
| Referências Bibliográficas | 71 |

Artigo Original em Inglês:

Adrenocortical Carcinoma: Study of 30 cases

| | |
|-----------------------------|------------|
| Abstract | 85 |
| Introduction | 86 |
| Methods | 87 |
| Statistical Analysis | 89 |
| Results | 90 |
| Discussion | 96 |
| References | 103 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-----------|---|
| CAC | Carcinoma Adrenocortical |
| Ki 67 | Marcador Imunohistoquímico Ki 67 |
| MIB1 | Marcador Imunohistoquímico MIB1 |
| D11 | Marcador Imunohistoquímico D11 |
| p53 | Gene p53 |
| IGF II | Insulin-like growth factor-II |
| R337HTp53 | Gene p53 mutante com substituição de arginina por histidina |
| ACC | Adrenocortical Carcinoma |
| SC | Síndrome de Cushing |
| 17p13 | Banda 1, região 3 do braço curto do cromossomo 17 |
| 11q13 | Banda 1, região 3 do braço longo do cromossoma 11 |
| 11p15 | Banda 1, região 5 do braço curto do cromossoma 11 |
| IGF -1 | Insulin like growth factor-I |
| PPNAD | Doença Nodular Pigmentosa Primária das Adrenais |
| GH | Growth Hormone (Hormônio de Crescimento) |
| 2p16 | Banda 1, região 6 do braço curto do cromossoma 2 |
| 17q22-24 | Banda 2, regiões 2 e 4 do braço longo do cromossoma 17 |
| PRKAR1A | Proteína Kinase A tipo 1A subunidade regulatória |
| PKA | Complexo de proteínas kinase |
| NEM | Neoplasia Endócrina Múltipla |
| GNAS1 | Gene que codifica a proteína G α |
| 20q13.2 | Banda 1, região 3.1 do braço longo do cromossoma 20 |
| AMPc | Adenosina monofosfato cíclico |
| APC | Gene APC |

| | |
|------------|--|
| 5q21 | Banda 2, região 1 do braço longo do cromossoma 5 |
| WNT | Gene WNT |
| TF | Tumores funcionantes |
| TNF | Tumores não-funcionantes |
| DOC | Deoxicorticosterona |
| SDHEA | Sulfato de deidroepiandrosterona |
| ACTH | Hormônio adrenocorticotrófico |
| TC | Tomografia Computadorizada |
| RM | Ressonância Magnética |
| PET SCAN | Tomografia por emissão de pósitrons |
| NIH | “National Institutes of Health” |
| HU | Unidades Haunsfield |
| 18-FDG | 18-fluorodesoxiglicose |
| EMA | Marcador imunohistoquímico: Antígeno Epitelial de membrana |
| CD 10 | Marcador imunohistoquímico CD 10 |
| Ad4BP/SF-1 | Fator de transcrição Ad4BP/SF1 |
| TNM | Tumor Nodes and metastases |
| OMS | “Organização Mundial de Saúde” |
| Gy | Gray – unidade de radiação absorvida |
| o,p-DDD | 1-(o-clorofenil)1-(p-clorofenil)-2,2-dicloroetano |
| TF | Tumor Funcionante |
| TNF | Tumor não funcionante |
| FT | Functional Tumor |
| NFT | Nonfunctional Tumor |
| 17OHP | 17-hidroxi-progesterona |

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Artigo de Revisão: Carcinoma Adrenocortical

| | |
|--|----|
| TABELA 1. Investigação Hormonal dos pacientes com Carcinoma Adrenocortical [adaptada das recomendações do ACC Working group of the European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT), maio de 2005] | 47 |
| TABELA 2: Critérios histológicos de Weiss para carcinoma adrenocortical | 48 |
| TABELA 3. Estadiamento segundo TNM | 49 |
| TABELA 4: Estadiamento do Carcinoma Adrenocortical para crianças | 50 |

Artigo Original em português : Carcinoma adrenocortical: Estudo de 30 casos

| | |
|--|----|
| FIGURA 1 Distribuição por idade dos pacientes com Carcinoma Adrenocortical | 76 |
| TABELA 1 Aspectos clínicos de 30 pacientes com Carcinoma Adrenocortical | 77 |
| TABELA 2 Sinais e sintomas do Carcinoma Adrenocortical em crianças | 78 |
| TABELA 3 Sinais e sintomas do Carcinoma Adrenocortical em adultos | 79 |
| TABELA 4 Achados Patológicos em 30 pacientes com carcinoma adrenal | 80 |
| TABELA 5 Estadiamento clínico em 16 adultos com CAC | 81 |
| TABELA 6 Estadiamento clínico em 14 crianças com CAC | 82 |
| TABELA 7 Esquemas de tratamento utilizados no carcinoma adrenal | 83 |

Artigo Original em inglês : Adrenocortical Carcinoma: Study of 30 cases

| | | |
|----------|--|-----|
| FIGURA 1 | Age distribution of patients with Adrenocortical Carcinoma | 108 |
| TABELA 1 | Clinical Aspects of 30 patients with Adrenocortical Carcinoma | 109 |
| TABELA 2 | Signals and symptoms of ACC in children | 110 |
| TABELA 3 | Signals and symptoms of ACC in adults | 111 |
| TABELA 4 | Pathologic Features of 30 patients with Adrenocortical Carcinoma | 112 |
| TABELA 5 | Stage of 16 adults with ACC | 113 |
| TABELA 6 | Stage of 14 children with ACC | 114 |
| TABELA 7 | Treatment used to Adrenocortical Carcinoma | 115 |

INTRODUÇÃO

Carcinoma adrenocortical (CAC) é um tumor raro, agressivo e de mau prognóstico (1-4). Representa 0,02 % de todos os cânceres e é responsável por 0,2 % das mortes por câncer/ano. Entretanto, nas regiões Sul e Sudeste do Brasil tem sido relatada uma incidência aumentada, onde são diagnosticados 3,4–4,2 casos/milhão de crianças (5-7).

Aproximadamente metade dos tumores são funcionantes e se apresentam com manifestações resultantes da hipersecreção hormonal, os demais podem ser diagnosticados casualmente por exames de imagem, como incidentalomas adrenais, por efeito de massa do tumor ou pela presença de metástases à distância (3, 4, 8).

Avanços têm sido obtidos na compreensão dos mecanismos moleculares responsáveis pelos tumores adrenocorticais esporádicos e naqueles relacionados às síndromes genéticas.

O diagnóstico histológico ainda é controverso, pela sua subjetividade, sendo utilizados escores como o de Weiss, onde vários critérios micro e macroscópicos são avaliados em conjunto a fim de melhor diferenciar as lesões malignas das benignas (9).

Embora ainda de utilidade limitada na prática clínica, vários marcadores imunohistoquímicos (Ki-67/MIB1, citoqueratina, vimentina e D11) e moleculares (alterações no gene supressor tumoral p53 e hiperexpressão do IGF II) têm sido estudados, inclusive como fatores prognósticos (2, 3, 8, 9).

No momento do diagnóstico, a maioria dos pacientes apresenta lesões ressecáveis, porém mesmo submetidos à ressecção completa, considerado o melhor

preditor de cura, muitos apresentam recidiva frequentemente com metástases à distância. (1, 2-4, 10, 11).

O mitotane tem sido utilizado como tratamento adjuvante após a cirurgia, porém os estudos têm demonstrado resultados conflitantes, principalmente pela raridade e pelo comportamento heterogêneo da neoplasia, dificultando a realização de estudos randomizados e com poder estatístico para avaliar eficácia da droga. (1, 2-4, 12, 13).

Outros possíveis tratamentos adjuvantes para pacientes com alto risco de recorrência são: a quimioterapia e a radioterapia (1, 3, 14, 15).

Novos estudos e uma melhor compreensão dos aspectos moleculares do CAC, bem como dos fatores de risco para recorrência, poderão contribuir para um tratamento mais específico e eficaz.

Neste cenário, este trabalho apresenta um artigo que revisa diversos aspectos recentes do CAC e um artigo original que analisa os aspectos clínicos, hormonais, anatômicos, diagnósticos e de seguimento de 30 pacientes atendidos no Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Em decorrência de nossa localização geográfica e do número de pacientes avaliados, este estudo ganha importância e pretende contribuir para um diagnóstico mais precoce e preciso, assim como, para um tratamento mais efetivo destes pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Terzolo M, Berruti A. Adjunctive treatment of adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15:221-26.
2. Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Mendonça BB, Latronico AC, Carneiro PC, Ferreira Alves VA, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations; *Cancer* 2000; 88:711–36.
3. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2027–37.
4. Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF, Evans DB. Adrenal cortical carcinoma. *World J Surg* 2001; 25:914-26.
5. Sandrini R, Ribeiro RC, DeLacerda L. Childhood adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2027-31.
6. Kuruba R, Gallagher SF. Current management of adrenal tumors. *Curr Opin Oncol* 2008; 20:34–46.
7. Scheingart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano TJ, Hammer GD, Korobkin M, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12:667–80.
8. Libè R, Fratticci A, Jérôme Bertherat. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14:13-28.

9. Volante M, Buttigliero C, Greco E, Berruti A, Papotti M. Pathological and molecular features of Adrenocortical carcinoma: an update. *J. Clin. Pathol* 2008; 61(7):787-93.
10. Icard P, Goudet P, Charpenay C, Andreassian B, Carnaille B, Chapuis Y, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patients series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg* 2001; 25:891-7.
11. Schulick RD, Brennan MF. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:719-26.
12. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guilhaume B, Bertagna X, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* 1990; 322:1195-1201.
13. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, et al Adjuvant Mitotane Treatment for Adrenocortical Carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:2372-80.
14. 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; 11:1281-87.
15. Fassnacht M, Hahner S, Polat B, Koschker AC, Kenn W, Flentje M, Allolio B. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4501-04.

OBJETIVOS

Avaliar aspectos clínicos, diagnósticos, histopatológicos e terapêuticos, bem como o seguimento de uma série de casos de pacientes com Carcinoma Adrenocortical atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

ARTIGO DE REVISÃO

CARCINOMA ADRENOCORTICAL

Adrenocortical Carcinoma

Saskia Costa de Boer; Mauro Antônio Czepielewski

Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia,

Faculdade de Medicina, UFRGS

Endereço para Correspondência:

Mauro A. Czepielewski

Serviço de Endocrinologia

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350, 4º andar, Prédio 12

CEP 90035-903 Porto Alegre, RS

Descritores: Tumores Adrenocorticais; Carcinoma adrenocortical

RESUMO

O carcinoma adrenocortical (CAC) é um tumor raro, heterogêneo, com prognóstico, em geral, ruim. Sua patogênese é bastante estudada, permanecendo pouco conhecida. Os aspectos clínicos, laboratoriais e o curso clínico do CAC na infância são diferentes daqueles dos adultos. Nas regiões sul e sudeste do Brasil, a incidência desse tumor em crianças está aumentada em 10–15 vezes, provavelmente em decorrência da mutação germinativa R337H Tp53. O diagnóstico pode ser feito através da investigação dos sintomas decorrentes do excesso de hormônios esteróides, pelo efeito de massa local do tumor ou por incidentaloma adrenal. O diagnóstico de malignidade implica investigação cuidadosa dos aspectos clínicos, biológicos e de imagens prévios e exame patológico cuidadoso após a remoção cirúrgica. Nesse artigo revisamos diversos aspectos atuais do CAC, enfatizando peculiaridades que podem permitir diagnóstico precoce e tratamento eficaz, chamando atenção para recentes avanços moleculares da fisiopatologia dessa rara neoplasia.

Palavras chaves: Carcinoma Adrenal, carcinoma adrenocortical, tumor de córtex adrenal, tumores adrenais

ABSTRACT

Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare and heterogeneous tumor usually associated with a poor prognosis. Its pathogenesis is widely studied, but is still incompletely understood. The clinical features, laboratory findings and clinical course of childhood ACC is different from that of adults. In the regions south and Southern of Brazil, the incidence of these tumors in children is 10-15 times higher than that observed in worldwide, probably related to germline mutation R337H Tp53. The diagnosis can be established by the investigation of symptoms of steroids excess, due to mass effect of the tumor or by adrenal incidentaloma. The diagnosis of malignancy requires careful investigations of clinical, biological and imaging features before surgery and pathological examination after tumor removal. In this article, we reviewed many aspects of ACC, emphasizing characteristics that may possible early diagnosis and effective treatment, calling attention to recent molecular advances of pathophysiology of this rare neoplasm.

KEYWORDS: adrenal Carcinoma, adrenocortical Carcinoma, adrenocortical tumor, adrenal tumors

INTRODUÇÃO

Carcinoma adrenocortical (CAC) é uma neoplasia rara, com incidência anual aproximada de 0,5-2 casos por milhão de adultos por ano (1-3) e nas crianças a maioria dos registros com base em dados populacionais reporta uma prevalência de 0,5 casos/1.000.000 (4-6). Entretanto, nas regiões Sul e Sudeste do Brasil tem sido relatada incidência aumentada em crianças abaixo de 15 anos cerca de 10–15 vezes, chegando a 4,2 casos/1.000.000 (4-8).

Estes tumores se apresentam de forma heterogênea, mas em geral são de mau prognóstico, com sobrevida média em cinco anos de somente 16–38 % em pacientes adultos, representando 0,2 % das mortes nos Estados Unidos. Já nas crianças, o tratamento do CAC tem apresentado melhores resultados, mesmo com aparente pobre prognóstico baseado nos achados histopatológicos (1, 9-12).

O diagnóstico pode ser realizado a partir da investigação de diversos sintomas endócrinos decorrentes do excesso de hormônios esteróides, de efeitos de massa do tumor ou no diagnóstico diferencial de incidentalomas adrenais. O diagnóstico de malignidade implica uma investigação cuidadosa dos aspectos clínicos, biológicos e de imagens antes da cirurgia, associados ao exame anátomo-patológico detalhado após a remoção cirúrgica. Em pacientes com doença metastática ou progressiva, tratamento com mitotane é recomendado, e tratamento local (radiofrequência, quimioembolização e radioterapia) ou quimioterapia pode ser indicado. O tratamento complementar, especialmente com mitotane, parece aumentar o tempo livre de doença e, segundo alguns autores, aumentar a sobrevida (13-17).

Neste cenário, ganha importância o diagnóstico precoce, especialmente, em situações como nas lesões adrenais incidentais, hiperandrogenismo infantil e em pacientes com síndrome de Cushing (SC).

CAC é mais comum no sexo feminino (65–90 % dos pacientes) e geralmente é unilateral (90-98 %), sendo a idade de acometimento relatada como bimodal, com um pico na infância e um segundo pico de incidência na quarta e quinta décadas (2, 3, 5, 7, 9, 11-13).

Avanços têm sido obtidos no entendimento dos mecanismos moleculares responsáveis pelo desenvolvimento destes tumores. Sua patogênese, porém é ainda pouco conhecida (14-15).

PATOGÊNESE

Mesmo com recentes estudos abordando a patogênese molecular do CAC, pouco se compreende sobre o desenvolvimento deste tumor (1, 18).

Ainda não está claro se o carcinoma pode se originar do adenoma adrenal sendo esta seqüência observada em alguns casos, mas as observações de carcinomas diagnosticados através de incidentalomas adrenais sugerem o contrário (19).

Acredita-se que as células do CAC sejam de origem monoclonal, ou seja, que o progresso do tumor resulte de mutações genéticas intrínsecas em loci específicos no genoma (14, 20).

Os genes envolvidos nas alterações moleculares podem ser classificados como supressores tumorais e serem inativados, ou oncogenes, sendo ativados, propiciando o desenvolvimento tumoral (14, 18).

Algumas anormalidades cromossômicas relacionadas e frequentemente observadas no CAC são: mutações inativadoras no locus 17p13, incluindo o gene de supressão tumoral p53, mutações no locus 11q13 e no 11p15 levando a uma hiperexpressão do IGF II (14, 18, 21-23) assim como ganhos nos cromossomos 4, 5, 12 e 19 e perdas nos cromossomos 1, 2, 3, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18, 22, X (14, 24, 25).

Em 2001 foi identificado nos pacientes pediátricos do Paraná, Brasil a mutação germinativa R337H no éxon 10 do gene supressor tumoral p53 (4). Posteriormente, a mesma mutação foi descrita em São Paulo, incluindo cinco adultos (8). Também se identificou essa mutação em familiares sadios dos pacientes portadores de CAC, estimando uma penetrância entre os indivíduos menores de 15 anos, portadores da mutação, de 9,9 % (26).

A partir de dados da casuística da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Paraná, alguns autores sugeriram uma relação entre a alta prevalência desta moléstia e o elevado consumo de defensivos agrícolas naquele estado, porém sem uma relação epidemiológica consistente. Baseado nisto, Barili e colaboradores ao analisar retrospectivamente 124 óbitos no Rio Grande do Sul através de dados do Registro de Base Populacional em Mortalidade por câncer no período de 1981-1991 não evidenciaram esta associação (27).

Há uma possível correlação entre o tamanho do tumor e o número de alterações de hibridizações genômicas nos tumores adrenais, sugerindo que as alterações se acumulam durante o progresso do tumor (24).

Recentemente Almeida e cols demonstraram que a hiperexpressão do IGF II ocorreu tanto nos adenomas como nos carcinomas das crianças, já nos adultos, ocorreu principalmente nos carcinomas; em relação à hiperexpressão do receptor do IGF, esta

foi significativamente maior nos carcinomas em crianças, enquanto que nos adultos, foi similar nos adenomas e carcinomas (28).

Os CAC esporádicos são mais comuns do que os associados a síndromes genéticas. Estas, porém, têm uma relação importante com o CAC, tanto em casos esporádicos como familiares, conforme apresentado a seguir:

Síndrome de Li-Fraumeni: síndrome familiar, de herança autossômica dominante, que se caracteriza pelo alto risco de crianças e adolescentes desenvolverem sarcomas ósseos e de partes moles, câncer de mama, tumores cerebrais e leucemia, ocorrendo uma elevada incidência de CAC. Nessa situação ocorrem mutações no gene supressor tumoral p53, no cromossoma 17p13.1, na maioria dos casos (18).

Síndrome de Wiedemann-Beckwith: pode ocorrer na forma esporádica ou como transmissão autossômica dominante, caracterizada por macrossomia neonatal, macroglossia, onfalocele, gigantismo e aumento da prevalência de tumores de Wilms, hepatoblastoma, rhabdomyosarcoma e CAC. Esta síndrome se associa a anomalias de alelos do cromossomo 11p15.5. Este locus apresenta o gene do IGF II e sua alteração provoca uma hiperexpressão deste fator. O IGF II exerce seu efeito celular, principalmente, através do receptor do fator de crescimento de insulina tipo I (IGF I), que também se encontra hiperexpresso no CAC (18, 21, 28).

Complexo de Carney: é uma síndrome hereditária autossômica dominante associada a alterações da pigmentação cutânea e de mucosa, mixomas atriais e periféricos, Schwannomas melanóticos psamomatosos e tumores endócrinos incluindo a Doença Nodular Pigmentosa Primária das Adrenais (PPNAD), adenomas hipofisários produtores de GH e prolactina, além de tumores testiculares, adenoma ou carcinoma de tireóide e cistos ovarianos. Nesta síndrome, pelo menos dois locus cromossomais foram identificados: 2p16 e 17q22-24. O gene PRKAR1A (protein Kinase A type 1 regulatory

subunit) localizado na banda 24 do braço longo do cromossomo 17, confere suscetibilidade ao Complexo de Carney, funcionando como um gene supressor tumoral através da regulação da atividade da PKA (complexo de proteínas kinase) (29, 30).

Neoplasia Endócrina Múltipla (NEM) tipo 1: é uma síndrome tumoral autossômica dominante, onde aproximadamente 35 % dos pacientes apresentam nódulos adrenais, prevalência bem mais elevada que os incidentalomas adrenais em indivíduos sem a síndrome (0,1-4,3 %) (31-32). A NEM 1 inclui o desenvolvimento de hiperparatireoidismo primário multifocal, tumores de ilhotas pancreáticas e adenoma de hipófise. Além disso, alguns pacientes podem apresentar manifestações cutâneas como angiofibromas e colagenomas e ainda tumores carcinóides, tumores de tireóide, adrenais, bem como lipomas, feocromocitomas e meningiomas; o gene responsável pela NEM tipo 1 está localizado no cromossoma 11q13 e codifica a proteína MENINA (18, 33).

McCune-Albright: síndrome esporádica de causa genética caracterizada por manchas café com leite na pele, displasia fibrosa poliostótica dos ossos e anormalidades endocrinológicas incluindo puberdade precoce, nódulos de tireóide e tireotoxicose, adenomas hipofisários secretores de GH e Síndrome de Cushing (SC); é causada por mutações somáticas ativadoras da cadeia α da proteína G estimulatória GNAS 1 ($G\alpha$) no cromossomo 20q13.2, resultando em estimulação do cAMP, um segundo mensageiro na sinalização de vários tecidos endócrinos (18).

Síndrome de Gardner: síndrome rara com herança autossômica dominante caracterizada por polipose intestinal e/ou gástrica, tumores ósseos e de tecidos moles, incluindo osteoma, cistos epidérmicos, lipoma, fibroma e fibromatose desmóide, além de carcinoma de tireóide e adrenal; é causada por mutações inativadoras do gene APC

localizado no cromossomo 5q21, podendo ser responsável por alterações na via WNT observada nos tumores adrenocorticais (25).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Aproximadamente 50-79 % dos tumores adrenais são funcionantes (TF), ou seja, produzem hormônios que resultam em síndrome clínica (1, 2, 9, 10, 14-16); nos adultos a apresentação clínica mais freqüente é a SC, decorrente de acentuado hipercortisolismo com ou sem virilização, podendo se apresentar com atrofia de pele, hiperglicemia, fraqueza muscular, hipertensão arterial e desordens psiquiátricas (1). Os tumores funcionantes são mais freqüentes nas mulheres (2, 11, 13).

A virilização nas mulheres se manifesta por meio do hirsutismo, acne, aumento da massa muscular, engrossamento da voz, alopecia androgênica, aumento de libido, clitoromegalia e oligomenorréia; no homem a hipersecreção de andrógenos pode ser clinicamente silenciosa. O mesmo é verdadeiro para os estrógenos nas mulheres e precursores esteróides (17-alfa-hidroxiprogesterona e deoxicorticosterona) em ambos os sexos que são frequentemente detectáveis em tumores aparentemente não funcionantes. A feminização nos homens é uma síndrome mais rara, mas pode se manifestar com ginecomastia e atrofia testicular (9, 34, 35). Hiperaldosteronismo, caracterizado por hipocalemia e hipertensão pode estar presente, mas severa hipocalemia pode ser causada também por hipercortisolismo acentuado (21, 35). Hipertensão e hipocalemia podem ocorrer também por excesso de deoxicorticosterona (DOC), sem hipersecreção de aldosterona, caracterizando uma situação denominada pseudohiperaldosteronismo, uma vez que está presente a supressão de renina associada com excesso de DOC (36).

Nas crianças o quadro clínico mais comum é o de virilização manifesta por clitoromegalia ou falomegalia causando puberdade precoce, evidenciada por pubarca precoce, aceleração do crescimento, engrossamento da voz e acne; seguido por tumores produtores de cortisol e andrógenos, sendo rara a apresentação na forma de SC pura, hipertensão, feminização ou de tumor não-funcionante (3, 5, 9). O CAC é mais freqüente nas crianças do sexo feminino (5-7, 9, 37).

Os tumores denominados “não funcionantes” (TNF) são aqueles nos quais não se identifica produção hormonal ou nos quais, esta produção ocorre em pequenas quantidades, não provocando síndrome clínica evidente (9). Nestes casos os pacientes podem se apresentar com sintomas relacionados ao efeito de massa do tumor tais como dor, indigestão, náusea e vômitos, decorrentes da presença de metástases ou ainda como incidentalomas adrenais descobertos durante a realização de exames de imagens. Numa minoria de pacientes, anorexia, emagrecimento e febrícula também podem ocorrer (1, 10, 19, 36).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO E HORMONAL

A avaliação hormonal é mandatória em todos pacientes com suspeita de CAC. Embora seja pouco útil em predizer malignidade, o padrão secretório [por exemplo: estradiol elevado em homens, altos níveis de sulfato de deidroepiandronstenediona (SDHEA) ou secreção de precursores esteróides] pode sugerir a presença de CAC. Além disso, a secreção autônoma de cortisol pelo tumor, embora nem sempre clinicamente evidente, é facilmente demonstrada pelo aumento da cortisolúria na urina de 24 horas, ausência de supressibilidade no teste de 1 mg de dexametasona e níveis indetectáveis de ACTH e seu diagnóstico também tem importância por estar associada

com o risco de desenvolvimento de insuficiência adrenal pós-operatória. Os níveis de SDHEA geralmente encontram-se muito elevados. A secreção de aldosterona pelo tumor não é comum, sendo mais freqüente a supressão de renina associada com excesso de DOC. Finalmente, nos incidentalomas adrenais, de similar importância é a exclusão de feocromocitoma antes do tratamento cirúrgico (TABELA 1) (1, 3, 10, 14, 21).

Os esteróides mais comumente co-secretados no adulto são cortisol e andrógenos, sendo esta associação, altamente sugestiva de malignidade (2, 9, 14, 21).

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Os exames de imagem são essenciais para o diagnóstico e estadiamento; sendo empregadas a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) e mais recentemente o PET-SCAN (Tomografia por emissão de pósitrons). O tamanho da massa adrenal continua sendo um dos melhores indicadores de malignidade. Segundo o Consenso do National Institutes of Health (NIH), tumores maiores do que 6 cm são altamente suspeitos e devem ser retirados (31). A grande dificuldade diagnóstica, porém, é evitar classificar erroneamente os tumores malignos com tamanho entre 3–6 cm como benignos. Neste contexto, o seguimento com exames periódicos de imagem torna-se muito importante.

Na TC os tumores adrenocorticais geralmente são unilaterais, com tamanho maior do que 5–6 cm, em média 10 cm, não homogêneos, com margens irregulares podendo apresentar sinais de necrose e calcificações. Nos casos mais avançados, a TC pode detectar invasão da veia cava, comprometimento de linfonodos e órgãos à distância. Uma densidade elevada espontânea antes do contraste durante a TC (acima de 10 HU) indica uma baixa concentração de gordura sugerindo malignidade, a medida dinâmica

pós-contraste, nestes casos, pode auxiliar, pois o “wash-out” no CAC é geralmente inferior a 50 % (1, 10, 14).

A RM tem o mesmo potencial da TC em distinguir lesões benignas de malignas. A imagem típica do CAC é um sinal isointenso ao fígado em T1 com intensidade intermediária a intensa em T2. No diagnóstico de metástases hepáticas e invasões vasculares, a RM tem um papel importante, sendo superior a TC (1).

Na avaliação inicial dos pacientes também é importante a realização da TC ou RM de tórax no sentido de avaliar metástases pulmonares, e a cintilografia óssea para avaliar a presença de metástases ósseas. Em pacientes com SC, o remodelamento ósseo decorrente do excesso de cortisol pode induzir a resultados falso-positivos da cintilografia óssea (14).

Estudos mais recentes têm demonstrado que os CAC apresentam uma elevada captação de 18-fluorodesoxiglicose (18-FDG) e 11-metomidato no PET-SCAN. Estes achados necessitam de maior detalhamento no sentido de se utilizar esta técnica como rotina nestes casos (14).

Também tem sido estudado o papel da ultrassonografia contrastada para diagnóstico de metástases hepáticas. Recentemente foi demonstrada uma superioridade deste método sobre a TC “multislice”, sugerindo que esta técnica possa ser promissora no rastreamento de metástases do CAC (38).

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

O diagnóstico anatomopatológico do CAC é bastante controverso, exigindo em geral a opinião de um patologista experiente. A biópsia de lesões suspeitas não é indicada a não ser em lesões consideradas “a priori” inoperáveis (1). O peso e o tamanho do tumor foi originalmente o critério de malignidade mais utilizado. Utilizando

pontos de corte de 50 gramas para o peso e de 6,5 cm para o tamanho, estes critérios apresentam uma sensibilidade de 91 % e especificidade de 100 % na população adulta (39). Entretanto o papel do tamanho da lesão em predizer malignidade tem sido questionado, visto que pequenos tumores têm sido diagnosticados como malignos através de novas técnicas de imagem (40). Escores baseados em critérios micro e macroscópicos, embora ainda controversos pela sua subjetividade, são utilizados para a definição de malignidade (25). O mais utilizado é o de Weiss revisado (TABELA 2) que consiste na análise de cinco parâmetros: índice mitótico, claridade do citoplasma < 25 %, mitoses anormais, necrose e invasão capsular. Cada critério é pontuado como 0 quando ausente e 1 se presente, sendo que o índice mitótico e o citoplasma quando presentes somam 2 ao escore. Considera-se o tumor como maligno quando o índice for superior a 3. Outro escore que pode ser utilizado é o de Van Slooten et al que analisa 7 parâmetros, pontuando cada um deles. Em recente estudo estes dois escores demonstraram validade similar e ambos apresentaram valor prognóstico semelhante para o CAC metastático em adultos (41). Os critérios mais importantes, citados na maioria dos artigos são: o índice mitótico e a presença de mitoses atípicas, revelando-se não só como importantes fatores para o diagnóstico de malignidade, mas também como preditores de sobrevida (25, 42).

Os critérios acima, tão relevantes na população adulta, parecem não ter tanta importância em crianças. Em uma coorte avaliando 83 crianças, foi evidenciado que dos clássicos critérios de Weiss, somente necrose confluenta, invasão capsular ou vascular, presença de mitoses atípicas e número de mitoses > 15/20 por campo de grande aumento foram significativamente relacionados com pior prognóstico e que peso do tumor > 400 gramas, tamanho do tumor > 10,5 cm, invasão de veia cava e infiltração do tecido periadrenal também tiveram impacto relevante no prognóstico. Em contrapartida

critérios como eosinofilia citoplasmática, arquitetura difusa ou invasão sinusoidal, importantes para os adultos, não o foram para a população pediátrica (12).

O diagnóstico imunohistoquímico é uma ferramenta potencialmente importante, embora não imprescindível na definição de malignidade. Pode ter importância na diferenciação entre lesões adrenais e extra-adrenais que apresentem achados morfológicas semelhantes como o feocromocitoma, paraganglioma, carcinomas renais, hepatocelulares e tumores metastáticos. Os anticorpos alfa-inibina e Melan A são os mais sensíveis, embora não muito específicos marcadores para determinar a origem adrenal do tumor. Os CACs são geralmente negativos ou positivos fracos para diferentes tipos de citoqueratinas e EMA. CD10 e antígeno anti-hepatócito negativos indicam que carcinoma renal e hepático são improváveis. Finalmente, positividade para marcadores neuroendócrinos é restrito a sinaptofisina, enquanto cromogranina A é invariavelmente negativo, achado este que auxilia no diagnóstico diferencial de feocromocitoma (25).

Vários estudos tem demonstrado o valor diagnóstico e prognóstico da elevada expressão do Ki67 (>10 %) representando mau prognóstico (1). Outros potenciais marcadores como perda da heterozigozidade do 17p13, hiperexpressão de IGF II, ciclina, fatores de transcrição Ad4BP/SF-1 também têm sido investigados (43).

ESTADIAMENTO

Desde 2004 utilizamos a classificação TNM (“tumor nodes and metastasis”) de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS). Esta classificação se fundamenta no estadiamento anteriormente utilizado de MacFarlane, modificado por Sullivan (TABELA 3) (1).

O diagnóstico histológico do tumor, que em muitos casos de câncer determina a conduta, não tem o mesmo valor nas crianças, nas quais são utilizados outros parâmetros para o estadiamento (TABELA 4). A presença de trombo intravenoso, a ocorrência ou não de “*spillage*” (ruptura da cápsula do tumor durante a cirurgia ou exposição de trombo vascular tumoral durante a cirurgia) e a retirada completa do tumor e dos trombos são parâmetros importantes para o prognóstico (6).

TRATAMENTO

CIRURGIA - A melhor chance de cura nos estádios de I a III é a remoção cirúrgica do tumor por um cirurgião experiente (1, 10, 44). A cirurgia deve tentar preservar a cápsula e deve se estender aos órgãos invadidos (ressecção em bloco) além de incluir a ressecção dos linfonodos, possivelmente acometidos (1,10). A presença de trombo em veia cava ou veia renal é compatível com ressecção completa do tumor, mas algumas vezes é necessário um *bypass* cardíaco (1, 10). Discute-se muito a possibilidade de realizar cirurgia videolaparoscópica para o CAC, porém ainda é consenso a realização de cirurgia aberta principalmente quando o tumor invade órgãos adjacentes, com tamanho maior do que 10–12 cm e quando houver a presença de linfonodomegalia local (1, 16). Há relatos de recorrência local após a cirurgia laparoscópica em torno de 35–40 % dos pacientes operados (45, 46).

Em casos de recorrência local ou doença metastática também está indicada a ressecção cirúrgica, uma vez que este procedimento está associado com aumento da sobrevida dos pacientes (1, 16).

Ainda está controverso o papel da ressecção incompleta do tumor na presença de metástases que não possibilitem a ressecção completa, pois embora, a maioria dos

estudos mostre uma sobrevida menor do que 12 meses, em alguns casos individuais este procedimento pode controlar o excesso de produção hormonal e facilitar outras opções terapêuticas (1).

ABLAÇÃO TÉRMICA POR RADIOFREQUÊNCIA - Esta técnica pode vir a ser útil no tratamento de lesões metastáticas menores do que 5 cm, mas sua utilidade ainda deverá ser melhor avaliada (16).

RADIOTERAPIA – O papel da radioterapia no tratamento do CAC é bastante controverso, porém, seu emprego é bem estabelecido no tratamento de metástases ósseas (30–40 Gy) a fim de reduzir a dor e o risco de fraturas (1, 14, 16). Allolio e colaboradores demonstraram, em uma primeira análise, um benefício na diminuição de recorrência utilizando o tratamento radioterápico no leito tumoral pós-cirurgia em crianças com estádios III e em crianças com estágio II com alto risco (1, 47).

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

MITOTANE (o,p – DDD) – é uma droga adrenolítica derivada do inseticida dicloro-difenil-tricloroetano que promove lise celular produzindo degeneração focal das zonas fascicular e particularmente da reticular e importante bloqueio na secreção esteróide através de bloqueio direto das enzimas que participam da esteroidogênese (1, 17, 34). O papel do mitotane no tratamento do CAC ainda não está bem estabelecido, visto que não existem ensaios clínicos randomizados controlados avaliando seu emprego em pacientes nos diversos estágios da doença.

Altas doses de mitotane (12 – 14 g) causam remissão do hipercortisolismo na maioria dos pacientes, porém uma redução significativa do tumor, só ocorre em 25 % dos pacientes (3). Embora seja rara a cura com esta droga, Terzolo e cols sugerem, ao avaliar 177 pacientes submetidos à ressecção radical do tumor, que o mitotane possa

prolongar a sobrevida livre de doença. Este estudo retrospectivo multicêntrico realizado na Europa comparou os resultados de 47 pacientes italianos que utilizaram mitotane após a ressecção radical do CAC com 55 italianos e 75 alemães que não o utilizaram. Os pacientes que foram tratados com mitotane apresentaram uma sobrevida livre de doença 2-3 vezes maior do que os que não utilizaram (42 meses comparado com 10 meses no grupo controle italiano e 25 meses no grupo controle alemão) (17). Bertherat et al não observaram vantagens no tratamento complementar com mitotane quando acompanharam uma coorte de 166 pacientes, entretanto, observaram um possível benefício nos pacientes que apresentavam tumores produtores de cortisol (48).

Huang H et al acreditam que o mitotane apenas atrase a recorrência sem afetar a sobrevida total e comentam que o estudo de Terzolo et al possa ter apresentado limitações comuns a estudos retrospectivos e que não foram identificados, como por exemplo, viés de seleção, além de que no grupo do mitotane muitos pacientes tiveram um seguimento menor do que cinco anos, sendo assim não recomendam o uso do mitotane para todos os pacientes com CAC (49).

Na maioria dos pacientes o tratamento é iniciado com dose de 1,5 gramas por dia que é rapidamente aumentada conforme a tolerabilidade do paciente até 5–6 gramas/dia. É recomendado a monitorização sérica após 14 dias de início do tratamento (1).

Os efeitos adversos são dose-dependentes, ocorrendo em 80 % dos pacientes. Fraqueza, sonolência, confusão mental, letargia e cefaléia ocorrem em cerca de metade dos pacientes. Neurotoxicidade mais grave, como ataxia e disartria, também são observadas. Os efeitos gastrointestinais incluem anorexia, náuseas e diarreia. “*Rash*” cutâneo, retinopatia tóxica com papiledema e cistite intersticial, são eventos mais raros. Hipercolesterolemia intensa é frequentemente associado ao seu uso, sendo obrigatória a monitorização periódica do perfil lipídico em todos os pacientes, associando-se estatinas

quando ocorrer elevação do colesterol. Geralmente os efeitos adversos melhoram com a suspensão da droga, salientando-se que esta melhora pode demorar várias semanas para ocorrer em função da deposição da droga no tecido adiposo (1, 3, 9). Pelo seu efeito adrenolítico, o mitotane induz a insuficiência adrenal, levando a necessidade de reposição com glicocorticóides em doses 3 a 4 vezes às consideradas fisiológicas. Para esta reposição, não deve ser utilizada a dexametasona, cuja metabolização é particularmente acelerada pelo mitotane (6).

QUIMIOTERAPIA – A experiência com quimioterápicos ainda é limitada. Várias combinações já foram utilizadas e as evidências disponíveis sugerem alguma atividade da cisplatina isolada ou em associação com etoposide, porém somente uma minoria de pacientes responde a diversos protocolos já testados. Dois estudos são exceção: um multicêntrico envolvendo o tratamento do CAC avançado inoperável com mitotane associado à estreptomicina (50) e outro empregando mitotane associado a etoposide, doxirrubicina e cisplatina, havendo resposta satisfatória em aproximadamente 50 % dos pacientes (51).

Recentemente Fareau e cols demonstraram não haver diferença clara entre os vários esquemas quimioterápicos convencionais utilizados no tratamento adjuvante do CAC (52).

TRATAMENTO DO EXCESSO HORMONAL – A hipersecreção hormonal de esteróides piora dramaticamente a qualidade de vida dos pacientes portadores de CAC. Como o mitotane apresenta um início de ação lento com toxicidade dependente da dose utilizada, algumas drogas são úteis em minimizar os sintomas deste excesso hormonal. São elas: espironolactona, com o objetivo de controlar a hipertensão e a hipocalcemia, contribuindo ainda com algum efeito anti-androgênico; amilorida para tratamento também da hipertensão e hipocalcemia em pacientes com mitotane, já que há um relato

de caso sugerindo que a espironolactona possa diminuir o efeito do mitotane por um mecanismo desconhecido; ciproterona, com o objetivo de melhorar o estado de hiperandrogenismo e virilização tem sido usada; drogas adrenostáticas como cetoconazol, metirapone, aminoglutetimida e, por fim, etomidato, para bloquear a esteroidogênese e diminuir o cortisol circulante. Dentre estas drogas, a mais utilizada é o cetoconazol (400–1200 mg/dia) que pode ser combinado com mitotane. Cabe lembrar também a possibilidade de uso do etomidato intravenoso (80 mg/dia) em emergências como psicose induzida por glicocorticóide (1).

Como as drogas utilizadas para o tratamento do CAC ainda são utilizadas empiricamente e são muitas vezes ineficazes, novos tratamentos direcionados a fisiopatologia molecular vem sendo testadas. Em estudo recente, Barlaskar et col, demonstraram um possível benefício de drogas antagonistas do receptor IGF1 em inibir o crescimento de células tumorais em linhagens celulares de ratos e humanos, principalmente quando utilizadas em associação com o mitotane, sendo necessário a comprovação futura em ensaios clínicos (53).

ACOMPANHAMENTO

Nos tumores funcionantes, os marcadores hormonais são úteis para detectar uma possível recorrência e suas dosagens séricas devem ser realizadas em intervalos de 3 a 4 meses. Além disso, TC de tórax e abdome devem ser realizadas em todos os pacientes operados a cada 3 a 4 meses nos dois primeiros anos, podendo, após este período, ser realizada em intervalos maiores. O papel do PET–SCAN ainda necessita ser estabelecido.

Nos adultos, o prognóstico depende do estágio do tumor. Na série francesa que avaliou 253 pacientes, a sobrevida em 5 anos foi de 60 % no estágio I, 58 % no estágio

II, 24 % no estágio III e 0% no estágio IV. A média de sobrevida para o estágio IV permanece menor do que 12 meses (11).

Outros fatores que possivelmente podem ser utilizados como marcadores de pior prognóstico em adultos seriam: tamanho do tumor (>12 cm), alto índice mitótico, presença de necrose tumoral, atipias, elevado índice de Ki67/MIB1LI e evidência de mutação p53 (16, 54). Entretanto, esses achados necessitam ainda de confirmações em estudos de maiores casuísticas.

Nas crianças o estágio do tumor também é um dos principais fatores prognósticos, sendo um fator independente, com o estágio IV apresentando 0 % de sobrevida em cinco anos (37, 55). Também importantes fatores prognósticos na criança são: presença de trombo intravenoso, a presença ou não de “*spillage*” (ruptura da cápsula do tumor durante a cirurgia ou exposição de trombo vascular tumoral durante a cirurgia) e a retirada completa do tumor e dos trombos, são parâmetros importantes para o prognóstico (6).

Embora alguns relatos sugiram que a idade de acometimento nas crianças possa ser um fator de bom prognóstico quando o diagnóstico ocorre antes dos 2 anos de idade, outras séries não confirmam este achado (5, 7, 9, 12, 56).

Os fatores prognósticos ganham importância no sentido de se definir populações que possam se beneficiar de tratamentos adjuvantes após a ressecção do tumor.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A alta mortalidade, a importante morbidade das síndromes clínicas associadas a um diagnóstico tardio aumenta a importância de um diagnóstico mais precoce a fim de que seja possível um tratamento curativo. Assim, é importante salientar a necessidade de excluir a presença do CAC em pacientes com puberdade precoce, nos diversos

estados de hiperandrogenismo (mesmo leve), no diagnóstico diferencial da Síndrome de Cushing (especialmente quando associada à hiperandrogenismo e hipocalcemia) e no diagnóstico diferencial de incidentalomas adrenais. Estas recomendações são particularmente importantes no Sul e Sudeste do Brasil, região do planeta que aparentemente apresenta uma maior incidência desta neoplasia, aumentando assim a responsabilidade dos endocrinologistas que atuam nesta região.

A popularização dos métodos diagnósticos (achados hormonais e de imagem) na prática clínica provavelmente permitirá um diagnóstico cada vez mais precoce, com melhores chances de tratamentos eficazes para esses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2027–37.
2. Abiven G, Coste J, Groussin L, Anract P, Tissier F, Legmann P, et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2650-55.
3. Latronico AC, Chrousos GP. Extensive personal experience: adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1317-24.
4. Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, Zambetti GP, Michalkiewicz E, Lafferty AR, et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:9330–35.
5. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda ECM, 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; 22:838–45.
6. Pereira R, Michalkiewicz E, Pianovski M, França S, Boguszewski M, Cat I, et al. Tratamento do Tumor do Córtex Adrenal na Infância. *Arq. Bras. Endocrinol Metab* 2005; 49 (5):747-52.
7. Sandrini R, Ribeiro RC, DeLacerda L. Childhood adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2027-31.

8. Latronico AC, Pinto EM, Domenice S, Fragoso MCBV, Martin RM, Zerbini MC, et al. An inherited mutation outside the highly conserved DNA-binding domain of the p53 tumor suppressor protein in children and adults with sporadic adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4970–3.
9. Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Mendonça BB, Latronico AC, Carneiro PC, Ferreira Alves VA, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations; *Cancer* 2000; 88:711–36.
10. Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF, Evans DB. Adrenal Cortical Carcinoma. *World J Surg* 2001; 25 :914–26.
11. Icard P, Goudet P, Charpenay C, Andreassian B, Carnaille B, Chapuis Y, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patients series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg* 2001; 25:891-7.
12. Wieneke JA, Thompson LDR, Heffess CS. Adrenal cortical neoplasm in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. *Am J Surg Pathol* 2003; 23:867-81.
13. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G,Guilhaume B, Bertagna X, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* 1990; 322:1195-1201.
14. Libè R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocrine-Relat Cancer* 2007; 14:13-28.
15. Kuruba R, Gallagher SF. Current management of adrenal tumors. *Curr Opin Oncol* 2008; 20:34–46.

16. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano TJ, Hammer GD, Korobkin M, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12:667–80.
17. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, et al. Adjuvant Mitotane Treatment for Adrenocortical Carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:2372-80.
18. Koch CA, Pacak K, Chrousos GP. The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5367-84.
19. 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.
20. Beuschlein F, Reincke M, Karl M, Travis WD, Jaurisch-Hancke C, Abdelhamid S, et al. Clonal composition of human adrenocortical neoplasms. *Cancer Research* 1994; 54:4927-32.
21. Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M. Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60:273-87.
22. Gicquel C, Bertagna X, Schneid H, Francillard-Leblond M, Luton JP, Girard F, et al. Rearrangements at the 11p15 locus and overexpression of insuli-like growth factor-II gene in sporadic adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78 (6):1444-53.
23. Gicquel C, Raffin-Sanson ML, Gaston V, Bertagna X, Plouin PF, Schlumberger M, et al. Structural and functional abnormalities at 11p15 are associated with the malignant phenotype in sporadic adrenocortical tumors: study on a series of 82 tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (8):2559-65.

24. Sidhu S, Marsh DJ, Theodosopoulos G, Philips J, Bambach CP, Campbell P, et al. Comparative genomic hybridization analysis of adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3467-74.
25. Volante M, Buttigliero C, Greco E, Berruti A, Papotti M. Pathological and molecular features of Adrenocortical Carcinoma: an update. *J. Clin. Pathol* 2008; 61(7):787-93.
26. Figueiredo BC, R Sandrini, GP Zambetti, RM Pereira, Cheng C, Liu W, et al. Penetrance of adrenocortical tumours associated with the germline Tp53 R337H mutation. *J. Med. Genet* 2006; 43:91-6.
27. Barili CA, Grassi P, Czepielewski MA. Análise de uma década de mortalidade do carcinoma adrenocortical no Estado do Rio Grande do Sul. *Arq. Bras. Endocrinol Metab* 1995; 39(2):94-7.
28. Almeida MQ, Fragoso MCBV, Lotfi CFP, Santos MG, Nishi MY, Costa MHS, et al. Expression of IGF II and its receptor in pediatric and adult adrenocortical tumors. *J Clin Endocrin Metab* 2008; 93(9):3524-31.
29. Almeida MQ, Villares MCBF, Mendonça BB. Complexo de Carney: Relato de um caso e revisão da literatura. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004; 48(4):544-54.
30. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4041-6.
31. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, et al. 2003 Management of the clinically inapparent adrenal mass (“incidentaloma”). *Ann Intern Med* 138:424-49.

32. Ferreira EV, Czepielewski MA, Faccin CS, Accordi MC, Furtado APA. Arq Bras Endocrinol Metab 2005; 49(5):769-75.
33. Hoff AL, Hauache OM. Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1: Diagnóstico clínico, laboratorial e molecular e tratamento de doenças associadas. Arq Bras Endocrinol Metab 2005; 49(5):735-46.
34. Czepielewski MA, Rollin GAF. Carcinoma de Córtex Supra-renal. In: Coronho V, Petroianu A, Santana EM, Pimenta LG, editors. Tratado de Endocrinologia e Cirurgia Endócrina. Rio de Janeiro. Editora Guanabara-Koogan; 2001.p.783-8.
35. Van Ditzhuijsen CIM, Van de Weijer R. Adrenocortical carcinoma. The Netherlands Journal of Medicine 2007; 65(2):55-59.
36. Kater CE, Biglieri EG, Brust N, et al. J Clin Endocrinol Metab 1982; 55:295.
37. Hanna AM, Pham TH, Askegard-Giesmann JR, Grams JM, Igbal CW, Stalvo P, Moir CR. Outcome of adrenocortical tumors in children. J of Pediatr Surg 2008; 43:843-49.
38. Bauditz J, Quinkler M, Beyersdoff D, Wermke W. Improved Detection of hepatic metastases of adrenocortical cancer by contrast-enhanced ultrasound. Oncol Rep 2008; 19(5):1135-9.
39. Aubert S, Wacrenier A, Leroy X, Devos P, Carnaille B, Proye C, et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. Am J Surg Pathol 2002; 26:1612-9.
40. Barnett CC Jr, Varma DG, El-Naggar AK, Dackin APB, Porter GA, Pearson S, et al. Limitation of size as a criterion in the evaluation of adrenal tumors Surgery 2000; 128:973-82.

41. Van't Sant HP, Bouvy ND, Kazemier G, Bonjer HJ, Hop WCJ, Feelders RA, et al. The prognostic value of two different histopathological scoring systems for adrenocortical carcinomas. *Histopathology* 2007; 51:239-45.
42. Assie G, Antoni G, Tissier F, Caillou B, Abiven G, Gicquel C, et al. Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:148-54.
43. Kaneko T, Kojima Y, Umemoto Y, Sasaki S, Hayashi Y, Kohri K. Usefulness of transcription factors Ad4BP/SF-1 and DAX-1 as immunohistologic markers for diagnosis of advanced adrenocortical carcinoma. *Horm Res* 2008; 70:294-9.
44. Kendrick ML, Lloyd R, Erickson L, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, et al. Adrenocortical carcinoma: surgical progress or status quo? *Arch Surg* 2001; 136:543-9.
45. Gonzales RJ, Shapiro S, Sarlis N, Vassilopoulou-Sellin R, Perrier ND, Evans DB, et al. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note. *Surgery* 2005; 138:1078-85.
46. Cobb WS, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Laparoscopic adrenalectomy for malignancy. *Am J Surg* 2005; 189:405-11.
47. Fassnacht M, Hahner S, Polat B, Koschker AC et al. 2006 Adjuvant radiation therapy of the tumor bed prevents local recurrences in adrenocortical carcinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabet* 114: S17 (abstracts P01-003).
48. Bertherat J, Coste J, Bertagna X. Adjuvant mitotane in adrenocortical carcinoma (letter to the editor). *N Engl J Med* 2007; 357:1256-9.
49. Huang H, Fojo T. Commentary: adjuvant mitotane for adrenocortical cancer-A recurring controversy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(10):3730-2.

50. 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; 11:1281-7.
51. Berruti A, Terzolo M, Sperone P, Pia A, Della Casa S, Gross DJ, et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12:657-6.
52. Fareau GG, Lopez A, Stava C, Vassilopoulou-Sellin R. Systemic chemotherapy for adrenocortical carcinoma: comparative responses to conventional first-line therapies. *Anti-Cancer Drugs* 2008; 19: 637-44.
53. Barlaskar FM, Spalding AC, Heaton JH, Kuick R, Kim AC, Thomas DG, Giordano TJ et al. Preclinical targeting of the type 1 insulin-like growth factor receptor in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; Ahead of print October 14, 2008.
54. Morimoto R, Satoh F, Murakami O, Suzuki T, Abe T, Tanemoto M, et al. Immunohistochemistry of a Proliferation Marker Ki67/Mib1 in Adrenocortical Carcinomas: Ki67/MIB1 Labeling Index is a Predictor for Recurrence of Adrenocortical Carcinomas. *Endocr J* 2008; 55(1):49-55.
55. Tucci S, Martins ACP, Suaid HJ, Cologna AJ, Reis RB. The impact of tumor stage on prognosis in children with adrenocortical carcinoma. *J Urol* 2005; 174:2338-42.
56. Sabbaga CC, Avilla SG, Schulz C, Garbers JC, Blucher D. Adrenocortical carcinoma in children: Clinical aspects and prognosis. *J Pediatr Surg* 1993; 28:841-3.

TABELA 1. Investigação Hormonal dos pacientes com Carcinoma Adrenocortical [adaptada das recomendações do ACC Working group of the European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT), maio de 2005] (1)

Excesso de Glicocorticóides:

Cortisolúria na urina de 24 horas

Teste de supressão do cortisol com 1 mg de dexametasona

ACTH basal

Cortisol basal

SDHEA

Excesso de Hormônios Sexuais e precursores esteróides:

Testosterona total (pré-púberes e mulheres)

Estradiol (em homens e mulheres na pós-menopausa)

Androstenediona

17-OH-progesterona

Excesso mineralocorticóide:

Potássio

Relação renina-aldosterona séricos

Exclusão de feocromocitoma

Metanefrinas ou catecolaminas urinárias ou séricas

TABELA 2: Critérios histológicos de Weiss para Carcinoma Adrenocortical

| CRITERIO | ACHADOS |
|----------|--|
| 1 | Grau nuclear III ou IV |
| 2 | Índice mitótico > 5/50 campo de grande aumento |
| 3 | Presença de mitoses atípicas |
| 4 | Células claras constituindo 25 % ou menos do tumor |
| 5 | Arquitetura difusa |
| 6 | Necrose celular no tumor |
| 7 | Invasão de estruturas venosas |
| 8 | Invasão sinusoidal |
| 9 | Invasão da cápsula tumoral |

Ao menos 3 achados devem estar presentes para o diagnóstico de carcinoma adrenocortical, baseado nos critérios de Weiss e cols (25).

TABELA 3. Estadiamento segundo Tumor Nodes and Metastasis (TNM)

| | |
|-----------|---|
| T 1 | Tumor localizado < 5 cm |
| T 2 | Tumor localizado > 5 cm |
| T 3 | Tumor localmente invasivo ou com metástases em linfonodos |
| T 4 | Tumor com metástase à distância |
| N0 | Nenhum linfonodo regional positivo |
| N1 | Linfonodo regional positivo |
| M0 | Nenhuma metástase à distância |
| M1 | Presença de metástase à distância |
| Estágios: | |
| I | T1N0M0 |
| II | T2N0M0 |
| III | T1-2N1M0 ou T3N0M0 |
| IV | T4N0M0 ou T3N1M0 ou T1-4N0-1M1 |

TABELA 4: Estadiamento do Carcinoma Adrenocortical para crianças (6)

| ESTÁDIO | DESCRIÇÃO |
|---------|--|
| I | Tumor totalmente ressecado; peso do tumor 200 g; ausência de metástases. |
| II | Tumor totalmente ressecado com margens cirúrgicas negativas; peso do tumor > 200g; ausência de metástases. |
| III | Tumor residual (micro ou macroscópico) ou inoperável, sem metástases. |
| IV | Metástases à distância no diagnóstico. |

ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

CARCINOMA ADRENOCORTICAL: ESTUDO DE 30 CASOS

ADRENOCORTICAL CARCINOMA: STUDY OF 30 CASES

Saskia Costa de Boer e Mauro Antonio Czepielewski

Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Metabolismo e

Nutrição, Faculdade de Medicina, UFRGS.

Endereço para correspondência:

Mauro A. Czepielewski

Serviço de Endocrinologia

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350, 4º andar, Prédio 12

CEP 90035-903 Porto Alegre, RS

Descritores: Tumores Adrenocorticais; Carcinoma adrenocortical

RESUMO

INTRODUÇÃO: O carcinoma adrenocortical (CAC) é um tumor raro e heterogêneo com um prognóstico, em geral, ruim. Há poucos estudos avaliando as características desta patologia no Rio grande do Sul.

OBJETIVO: Avaliar características clínicas, hormonais e radiológicas de pacientes com CAC tratados em um Hospital Universitário no Sul do Brasil.

PACIENTES E MÉTODOS: Estudo transversal, retrospectivo realizado através de revisão de prontuários de 30 pacientes no período de 1987 a 2008.

RESULTADOS: Houve um predomínio do sexo feminino sobre o masculino (24/6). A idade média ao diagnóstico foi de 39 anos nos adultos e de 1,9 anos nas crianças. O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 16,3 meses nos adultos e 9 meses nas crianças, ($p = 0,09$). Os tumores funcionantes acometeram 69 % (11/16) dos adultos e 93 % (13/14) das crianças principalmente como Síndrome de Cushing e virilização, respectivamente. No que se refere ao estadiamento tumoral observamos em adultos: Estágios I n=2, II n= 7, III n= 2 e IV n= 5; e nas crianças: Estágios I n=11, II n=1, III n=1 e IV n=1. Dos 16 adultos, 6 evoluíram para óbito, 1 em 13 meses com estágio III e 5 no primeiro ano com estágio IV. Das 14 crianças, somente uma no Estádio II evoluiu para óbito 28 meses após o diagnóstico.

CONCLUSÃO: A nossa casuística reforça a importância do diagnóstico precoce a fim de um melhor prognóstico para os pacientes com CAC.

Palavras chaves: Carcinoma Adrenal, carcinoma adrenocortical, tumor de córtex adrenal, tumores adrenais.

INTRODUÇÃO:

Carcinoma adrenocortical (CAC) é uma neoplasia rara, agressiva, com incidência anual aproximada de 0,5-2 casos por milhão de adultos por ano (1-3) e uma prevalência de 0,5 casos/1.000.000 nas crianças (4, 6). Entretanto, nas regiões Sul e Sudeste do Brasil tem sido relatada incidência aumentada em 10–15 vezes em crianças abaixo de 15 anos, chegando a 4,2 casos/1.000.000 de habitantes (4-7).

Em lesões adrenais o diagnóstico histológico e imunohistoquímico é bastante limitado no sentido de estabelecer a diferenciação entre tumores malignos e benignos. A partir da descrição de algumas séries de casos e de suas evoluções, se verificou que algumas características das lesões são importantes no estabelecimento do risco de malignidade. Conforme sugestões de vários autores, dentre estas características são importantes algumas relacionadas à tomografia computadorizada (TC) como: o tamanho e volume das lesões, irregularidade dos bordos, presença de áreas de necrose, calcificações e envolvimento ganglionar, além de invasão de órgãos e estruturas adjacentes. Segundo alguns autores, a presença de alguns padrões de secreção hormonal também pode ser sugestiva de malignidade, especialmente em crianças (3, 8, 9).

Em adultos, alguns achados histológicos são sugestivos de pior prognóstico (alto índice mitótico e presença de mitoses atípicas) (10). Em crianças a evolução é frequentemente melhor do que nos adultos, mesmo na presença destas alterações histológicas (11).

A patogênese molecular ainda é pouco compreendida, tendo se demonstrado a associação com algumas síndromes genéticas como Li-Fraumeni e Beckwith-Wiedemann e a presença de algumas alterações moleculares de risco, como mutações

no locus 17p13 afetando o gene supressor tumoral p53 e alterações no locus 11p15 levando a hiperexpressão de IGF II. (1, 10, 12).

Em decorrência de sua raridade, ainda não estão estabelecidos padrões ideais de tratamento uma vez que a maioria dos estudos envolve um pequeno número de pacientes, com exceção de alguns estudos multicêntricos recentemente publicados envolvendo estudos nacionais ou até mesmo multinacionais.

Assim, o relato de uma série de casos ainda é relevante no intuito de se conhecer melhor o distúrbio, proporcionando um diagnóstico mais precoce e melhores resultados terapêuticos.

Neste artigo avaliamos 30 pacientes (16 adultos e 14 crianças) com CAC atendidos em um Hospital Universitário do Sul do Brasil nos últimos 20 anos enfatizando aspectos clínicos, laboratoriais e radiológicos e comparando os diversos achados com outros relatos na literatura.

MÉTODOS:

Com aprovação do comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, foi realizado um estudo transversal através de revisão retrospectiva dos prontuários de todos os pacientes tratados e acompanhados por CAC no Serviço de Endocrinologia deste hospital. Estes pacientes foram selecionados mediante revisão dos registros de base populacional para mortalidade por câncer do Rio Grande do Sul e através de pesquisa pelo CID (Código Internacional de Doenças) e pelo procedimento cirúrgico (adrenalectomia), no período de 1987 a maio de 2008. O critério de inclusão foi a citação do CAC como causa principal ou associada ao óbito ou como motivo de internação hospitalar.

Foram considerados adultos, os indivíduos a partir de 17 anos. Como o curso clínico do CAC pode diferir entre as crianças e adultos, nós avaliamos separadamente estes grupos, comparando seus achados. As variáveis estudadas foram: idade, sexo, raça, sintomas presentes, síndrome clínica, características laboratoriais, métodos diagnósticos empregados, estadiamento das lesões e tratamento empregado. O tumor adrenocortical foi classificado como funcionante (TF), quando sua produção hormonal resultou em síndromes clínicas: síndrome de Cushing (SC), virilizante, feminizante, de Conn ou misto (produtor de cortisol e androgênios). Foram considerados não funcionantes (TNF) os tumores que não secretavam hormônios ou seus precursores em quantidade suficiente para resultar em alguma síndrome clínica. Cabe salientar que tumores produtores de andrógenos nos homens e os produtores de estrógenos nas mulheres podem não resultar em síndromes clínicas e serem considerados não funcionantes.

Além das síndromes clínicas e dos sinais e sintomas presentes, a funcionalidade do tumor foi determinada através da dosagem sérica de sulfato de deidroepiandrostenediona (SDHEA), cortisol, testosterona total, androstenediona, 17-hidroxi-progesterona (17OHP), estradiol, atividade de renina plasmática e aldosterona; e através da dosagem urinária de cortisol, catecolaminas e metanefrinas. As metodologias de dosagem hormonal utilizadas empregaram as rotinas da unidade de radioimunoensaio do laboratório de patologia clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, tendo se modificado ao longo do período estudado. Assim, na descrição dos excessos hormonais e na definição de síndromes clínicas foram considerados os valores normais recomendados pelos fornecedores dos diversos ensaios para cada momento em que as dosagens foram realizadas.

As características anatômicas e a extensão tumoral foram determinadas pela ecografia abdominal e pela tomografia computadorizada de abdome e tórax. A presença de metástases ósseas foi determinada pela cintilografia óssea.

Para estadiamento das lesões utilizamos o sistema proposto por MacFarlane e modificado por Sullivan e cols para adultos (10), onde o estágio I inclui tumores menores que 5 cm, o estágio II, tumores maiores que 5 cm, estágio III, quando houver invasão local ou de linfonodos e estágio IV quando se demonstrou a presença de metástases à distância. Em crianças utilizamos o estadiamento proposto por Sandrini e cols (5), onde o estágio I compreende tumores totalmente ressecados, peso do tumor até 200 gramas sem metástases; estágio II - tumor totalmente ressecado com margens cirúrgicas negativas, peso do tumor maior do que 200 gramas e ausência de metástases; estágio III – tumor residual ou inoperável, sem metástases e estágio IV – metástases à distância.

Todos os pacientes foram avaliados periodicamente após o tratamento cirúrgico e durante tratamento complementar. Todos os pacientes que apresentaram estágio maior que I, foram submetidos a tratamento complementar, incluindo especialmente o mitotane. A avaliação de morbidade cirúrgica incluiu complicações ocorridas em até 30 dias de pós-operatório.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram descritos como médias \pm 1 desvio padrão, mediana ou como porcentagem conforme o apropriado para avaliação e comparação dos resultados. Como diversas variáveis não apresentam distribuição normal em pequeno número de pacientes avaliados, foram utilizados testes não paramétricos (teste de qui-quadrado, teste exato de Fischer e coeficiente de correlação de Spermann) para analisar a relação

entre as variáveis. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. A análise estatística foi realizada pelo SPSS 13.0 professional (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

Dados Epidemiológicos e clínicos

No período analisado foram identificados 30 pacientes (14 crianças e 16 adultos) nos quais se estabeleceu o diagnóstico de CAC, cujos achados estão apresentados a seguir.

Nos adultos a idade média ao diagnóstico foi de $39,8 \pm 14,3$ anos (variando de 17-64) com mediana de 39,5 anos. Nas crianças, a idade média ao diagnóstico foi de $28,9 \pm 33,3$ meses (variando de 4-133) ou de $2,4 \pm 2,8$ anos (variando de 0-11), mediana de 19,5 meses ou 1 ano. Nos 30 pacientes avaliados, ocorreram picos de incidência na primeira década e quinta décadas (FIGURA 1). Em relação ao sexo, o CAC predominou no sexo feminino tanto nas crianças: (71,4 %, $n = 10/14$) como nos adultos (87,5 %, $n = 14/16$). Todos os pacientes eram brancos (100 %, $n = 30$). O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi maior nos adultos do que nas crianças (16,3 vs 9 meses), mas sem significância estatística ($p=0,08$).

O motivo inicial da investigação nos adultos foram sinais e sintomas relacionados à Síndrome de Cushing em 8/16 (50 %) dos pacientes, seguido de hipertensão arterial de difícil controle isolada em 3/16 (18,8 %), dor abdominal em 3/16 (18,8 %) e incidentaloma de adrenal em 2/16 (12,5 %). Dos 8 pacientes com suspeita inicial de SC, somente 1 não teve o diagnóstico confirmado, apresentando um tumor não funcionante; dos 3 pacientes com hipertensão arterial isolada, 1 apresentou tumor produtor de aldosterona, 1 tumor produtor de cortisol e 1 era não funcionante. Nos 2 pacientes com

lesões identificadas incidentalmente (incidentalomas), 1 apresentava tumor produtor de cortisol e o outro não funcionante. Nos 3 pacientes que tiveram dor como manifestação inicial, 2 demonstraram TNF e 1 tumor produtor de cortisol.

Nas crianças a investigação inicial foi realizada por sinais e sintomas relacionados à virilização em 11/14 (78,6 %), 2/14 (14,3 %) suspeita de Cushing e em 1/14 (7,1 %) em decorrência de dor e tumor palpável. Das 11 crianças que inicialmente se apresentaram com síndrome virilizante, todas realmente produziam androgênios e uma apresentou tumor misto produtor de androgênios e cortisol. Das 2 crianças com suspeita de Cushing, uma teve o diagnóstico confirmado, apresentando tumor adrenal produtor de cortisol e a outra apresentava tumor produtor de cortisol e androgênios e, por fim, a criança com dor e massa palpável como apresentação inicial, apresentou tumor não funcionante. Os tumores funcionantes acometeram 19/24 (79,2 %) das mulheres e 5/6 (83,3 %) dos homens.

Os achados clínicos dos 30 pacientes estão apresentados na TABELA 1. Dos 16 adultos analisados, 68,7 % (11/16) apresentavam tumores funcionantes, 10 (90,9 %) apresentavam síndrome de Cushing (SC) e 1 (9,1 %) síndrome de Conn. Das 14 crianças, 92,9 % (13/14) tinham tumores funcionantes, 10 (76,9 %) eram tumores virilizantes, 1 (7,7 %) era produtor de cortisol e 2 (15,4 %) eram produtores de andrógenos e cortisol. Assim, os tumores não funcionantes foram mais comuns em adultos do que nas crianças ($p=0,17$; NS; teste exato de Fisher). Nos adultos a síndrome clínica predominante foi a SC, enquanto que nas crianças virilização foi mais frequente.

Hipertensão arterial foi um achado comum nos adultos, presente em 93,3 % (14/15); já nas crianças, foi um achado menos frequente (35,7 %; 5/14). Nas crianças os sinais e sintomas mais frequentes foram: clitóris ou falomegalia, avanço de idade óssea, obesidade, acne e aumento da massa muscular (TABELA 2). Já nos adultos foram:

hipertensão arterial, obesidade, astenia, irritabilidade, dor, rubicundez facial, hirsutismo e hiperglicemia (TABELA 3). Uma paciente adulta apresentava história de neoplasia papilar de tireóide e o diagnóstico do CAC ocorreu em decorrência de investigação de lesão adrenal descoberta durante a realização de tomografia computadorizada de tórax para avaliação de metástases pulmonares. Uma criança apresentava malformações congênitas associadas como hipospádia, hidrocele não comunicante e hemihipertrofia em hemicorpo esquerdo.

Achados laboratoriais

Hiperglicemia foi observada em 4 de 10 (40 %) dos adultos avaliados e em nenhuma criança. Dois pacientes adultos apresentaram hipocalcemia espontânea (2/16, 12,5 %) o que não ocorreu em nenhuma criança.

Com relação ao SDHEA, o mesmo foi dosado em 13 adultos e em 13 crianças. Considerando os valores normais para cada faixa etária e as diversas metodologias empregadas, o mesmo apresentou uma elevação maior do que 100 % do seu limite superior em 8 de 13 adultos (61%) e em 12 de 13 crianças (92 %).

Das 14 crianças avaliadas, apenas 1 não apresentava androstenediona elevados. Esta criança apresentou inicialmente a suspeita de neuroblastoma e foi, inclusive, submetida à punção da lesão previamente à cirurgia estabelecendo - se o diagnóstico final de CAC não funcionante. Neste caso a perda de peso e o surgimento de quadro de anorexia e irritabilidade após a cirurgia podem sugerir a presença de hipercortisolismo leve em decorrência do tumor, muito embora a avaliação hormonal prévia não tenha sugerido esta alteração. Todas as crianças com CAC virilizante ou com Síndrome de Cushing Virilizante apresentavam testosterona total elevada. Em uma criança com CAC manifesto por SC não houve aumento de testosterona, assim como em uma criança com

tumor não funcionante. A cortisolúria só estava aumentada em uma criança com SC, já o cortisol sérico basal encontrava-se levemente elevado em 5/13 (38,5 %) das crianças avaliadas. A atividade de renina plasmática e a aldosterona não se encontrava alteradas em nenhuma criança.

Dos 16 adultos, 3 não realizaram dosagens hormonais previamente a cirurgia. Dos 13 pacientes avaliados, o padrão hormonal variou conforme os achados clínicos. O cortisol encontrava-se elevado em todos os tumores funcionantes, assim como a cortisolúria, androstenediona e testosterona total. A relação aldosterona/renina encontrava-se elevada no paciente com Síndrome de Conn (> 40).

Diagnóstico por Imagem

Em 29 pacientes obtivemos registro de imagem da avaliação inicial, sendo 26 pacientes por tomografia computadorizada (TC) e 3 por ecografia abdominal.

A lesão localizava-se no lado esquerdo em 65,5 % (19/29) das imagens avaliadas. Com relação à TC, a lesão apresentava-se heterogênea em 86,7 % (13/15) dos casos, com calcificações presentes em 25 % (6/24) e com áreas de necrose em 26,1 % (6/23) das imagens visualizadas.

Em adultos, 92,8 % (13/14) das lesões descritas na TC apresentavam sua dimensão maior do que 5,0 cm e nenhuma lesão foi menor que 3 cm no maior eixo. Já nas crianças 54,5 % (6/11) apresentavam o maior diâmetro entre 3-5 cm e 45,4 % (5/11) apresentavam lesões maior que 5 cm. O volume médio das lesões na TC calculado para os adultos foi de 333 cm³ e para as crianças 154 cm³, sendo a mediana de 156 cm³ em adultos e 46 cm³ em crianças.

Achados anatomopatológicos

Os achados anatomopatológicos estão descritos na TABELA 4.

O tamanho do tumor, considerando o maior diâmetro nas crianças, variou de 4–8 cm, com média de 5,8 cm e mediana de 5,7 cm, nos adultos variou de 2,6–16, com média de 9,7 cm e mediana de 9 cm. O peso médio da lesão nas crianças foi de 114,3 gramas e mediana de 65 gramas nos adultos de 455,1 gramas e mediana de 187 gramas.

Das crianças, 12/14 (85,7 %) e dos adultos 10/16 (62,5 %) apresentaram margens tumorais livres demonstradas durante a cirurgia. Invasão local de órgãos adjacentes (todos envolvendo o rim) foram observadas em 1/14 (7,1%) das crianças e 4/16 (25 %) dos adultos). No diagnóstico inicial já foram detectadas metástases em 1/14 (7,1 %) crianças e 5/16 (31,2 %) dos adultos.

Quanto ao diagnóstico imunohistoquímico, 2 dos 16 adultos foram submetidos à avaliação, sendo 1 positivo para EMA e Vimentina e outro paciente apresentou tumor positivo para Vimentina e Ki67. Já das 14 crianças, apenas 3 foram avaliadas: uma apresentou positividade para Ki67 e outra para AE1 e AE2, Ki67, vimentina e sinaptofisina.

Não dispomos de estudos moleculares desta casuística, havendo uma criança com 4 meses de idade, recentemente diagnosticada que, pertence a família com membros de portadores da mutação do p53 e carcinoma de mama. A pesquisa desta mutação está sendo realizada neste caso.

Estadiamento

Nossos dados estão demonstrados na TABELA 5 para os adultos e na TABELA 6 para as crianças. Não foi possível correlacionar nossos dados com sobrevida, pois além

do número pequeno de casos, alguns foram diagnosticados recentemente, portanto não tivemos tempo de acompanhamento suficiente para uma análise mais detalhada.

Dos 5 pacientes adultos que apresentaram metástases ao diagnóstico: uma apresentava metástases pulmonar, hepática e óssea, 1 hepática e óssea, 1 somente pulmonar e 2 somente hepáticas. Os pacientes nos estádios I e II não apresentaram metástases, embora alguns não tenham um longo período de acompanhamento.

Das duas pacientes adultas com estadiamento III, uma apresentou recidiva na adrenal contralateral, metástases pulmonares e ósseas.

Das 14 crianças: uma apresentou metástases pulmonares e invasão de veia cava ao diagnóstico; 1 apresentou metástase em linfonodos regionais e 1 apresentou recidiva com metástase em adrenal contralateral.

Tratamento

Entre os 30 pacientes com CAC, 12 (40 %) apresentavam evidências de doença avançada baseado nos exames de imagem. Todos os pacientes foram submetidos à ressecção cirúrgica do tumor e tiveram o diagnóstico comprovado pelo exame anátomopatológico. Vinte e seis (86,6 %) pacientes foram submetidos à adrenalectomia simples, enquanto 4 (13,3 %) foram submetidos à ressecção em bloco das estruturas adjacentes.

Antes da cirurgia 16,7 % (5/30), das lesões foram biopsiadas e 10 % (3/30) foram realizadas por videolaparoscopia, sendo que uma foi posteriormente convertida para cirurgia aberta. “*Spillage*” ocorreu em 12,5 % (2/16) dos adultos e em 21,4 % (3/14) das crianças. Utilizaram mitotane, 11/30 (36,7 %) dos pacientes, sendo 43,7 % (7/16) adultos e 28,6 % (4/14) crianças. Dentre os adultos, 2 pacientes apresentavam estágio IV, uma apresentava estágio III e 4 estágio II. Dentre as crianças, uma apresentava

estádio IV, uma estágio III, uma estágio II com recidiva em adrenal contralateral e uma com estágio I tendo apresentado *spillage* no transoperatório. A dose inicial foi de 1 grama/dia sendo aumentada progressivamente conforme tolerância do paciente. Os pacientes em uso desta droga faziam reposição de glicocorticóide concomitantemente, além de mineralocorticóide quando necessário.

Duas pacientes adultas foram submetidas à radioterapia por metástases ósseas.

Uma criança com estágio IV foi também submetida à quimioterapia com cisplatina, doxorubicina e etoposide associado ao mitotane.

Ocorreram complicações perioperatórias em 6/30 (20 %) dos pacientes e foram as seguintes: pneumoperitônio, hidropneumotórax, evisceração, sangramento, hematoma de ferida operatória e hérnia intestinal. Não houve mortalidade perioperatória.

Seguimento

Dez crianças foram acompanhadas por pelo menos 1 ano de pós-operatório, 9 encontravam-se no estágio I e 1 no estágio II e a sobrevida foi de 100 %. Nove crianças foram acompanhadas por 2 anos, sendo 8 com estágio I e 1 com estágio II e a sobrevida também foi de 100 %. Seis crianças foram acompanhadas por 3 anos, estando 5 com estágio I e 1 no estágio II. Esta criança faleceu 28 meses após a cirurgia por recidiva em adrenal contralateral e implante em parede abdominal, conferindo ao grupo uma sobrevida de 83,3 %. Somente 4 crianças foram acompanhadas por 4 anos e 3 por 5 anos, sem mortalidade adicional.

Em relação aos adultos, não houve mortes nos pacientes com Estádio I e II que completaram 1 ano de tratamento, nem nos 4 pacientes com estágio I e II que completaram 5 anos de acompanhamento. Uma paciente com estágio III faleceu em 13 meses por metástases pulmonares e ósseas e a outra está em acompanhamento há 12

meses. Dos 5 pacientes com estágio IV, todos faleceram no primeiro ano de acompanhamento resultando em uma sobrevida de 0 % no primeiro ano.

DISCUSSÃO

Nossa população representa a experiência de uma única instituição no tratamento de pacientes com Carcinoma de Adrenal nos últimos 20 anos. Em nossa casuística o CAC foi mais comum em mulheres, o que é consistente com outros relatos na literatura (13, 14), porém difere da análise previamente realizada por nosso Serviço no período de 1981–1991, baseado no registro de Óbito do Rio Grande do Sul, onde predominou o sexo masculino (15).

Vários trabalhos na literatura sugerem um acometimento bimodal, com um pico de incidência na primeira década e outro na quarta ou quinta décadas (13), sendo que nossos achados foram semelhantes (FIGURA 1).

Em relação à idade de acometimento nas crianças, em nossa série observamos um diagnóstico mais precoce que em outras casuísticas descritas na literatura (5).

Embora alguns trabalhos demonstrem que a idade possa ser um fator prognóstico, com algumas séries demonstrando um melhor prognóstico para crianças menores de 2 anos, nossa série não encontrou essa diferença, talvez pela maioria dos pacientes ter sido diagnosticados em estágios mais precoces, que são de melhor prognóstico (5, 13, 14, 16).

Entretanto 6 de 30 (20 %) pacientes apresentaram metástases à distância no momento do diagnóstico, sendo 5 (71 %) adultos maiores de 17 anos e uma (7,1 %) crianças de 11 anos, sugerindo que o CAC se comporte de maneira mais agressiva nos adultos (13, 16, 17).

O tempo do início dos sintomas até o diagnóstico foi maior nos adultos do que nas crianças, provavelmente pelo fato de que as crianças mais frequentemente se apresentem com uma síndrome clínica mais evidente do que nos adultos.

Em nosso estudo somente pessoas da raça branca foram acometidas, confirmando esta predominância de acometimento já evidenciada em outros estudos (13).

Devido à melhora da sensibilidade dos ensaios laboratoriais, associada a suspeita diagnóstica mais precoce por parte dos médicos, a frequência do CAC funcional vem aumentando nas últimas séries. Este achado também ocorreu em nossa casuística, onde 68,7 % dos adultos e 92,9 % das crianças apresentavam alguma produção hormonal, com frequências, portanto maiores que as de 50 % registradas em séries previamente publicadas (6, 18).

Dentre os tumores funcionantes, a Síndrome de Cushing foi a apresentação mais comum nos adultos (91 %), frequentemente associada com sinais de hiperandrogenismo como acne e hirsutismo e os tumores virilizantes nas crianças (77 %), reforçando a necessidade de uma atenção especial quanto a possibilidade de um tumor adrenocortical no diagnóstico diferencial destas síndromes endócrinas.

Ao contrário de outros relatos na literatura, os tumores funcionantes não predominaram nas mulheres (2, 17).

A hipertensão arterial foi mais freqüente nos adultos (93,3 %) do que nas crianças (35,7 %), possivelmente por ser um sinal freqüente na SC e por não terem sido excluídos pacientes com hipertensão arterial sistêmica.

Embora a literatura sugira que o grau de elevação do SDHEA possa ser um marcador para CAC (13), nossa série não apresentou essa elevação em 39 % dos adultos e em 8 % das crianças. Por outro lado, níveis acentuadamente elevados foram

observados em 8/13 (61 %) dos adultos e em 12/13 (92 %) das crianças, sugerindo fortemente o diagnóstico nesses pacientes.

Os pacientes com CAC podem apresentar um quadro de hipertensão associada a hipocalcemia por uma inibição da síntese de aldosterona possivelmente por hiperprodução de alguma substância, até mesmo de um corticosteróide, e aumento de precursores com atividade mineralocorticóide, especialmente DOC (19). Esses esteróides não foram avaliados em nossa casuística.

O exame de imagem mais utilizado para avaliar as adrenais em nossa casuística foi a Tomografia Computadorizada de abdome, porém em 3 pacientes obtivemos apenas a descrição da ecografia abdominal. A ecografia abdominal é um exame limitado, principalmente para o diagnóstico de pequenos tumores (20).

No que se refere à TC, a maioria de nossos pacientes apresentavam lesões heterogêneas, sendo nos adultos maiores que 5 cm em 92,8 % e nas crianças todas as lesões foram maiores do que 3 cm, sendo 45,4 % maiores do que 5 cm. Estes achados são similares aos descritos na literatura, onde massas adrenais maiores do que 3 cm apresentam maior chance de malignidade, embora alguns autores sugiram a predominância de diâmetros maiores (> 4 , > 5 ou > 6 cm) (8, 20-22).

No que se refere ao detalhamento da TC, nossa observação apresenta limitações para avaliar presença de necrose e calcificações, pois nem todos os laudos descreviam detalhadamente estes achados.

Do ponto de vista do estadiamento proposto, as crianças foram diagnosticadas mais frequentemente no estágio I e os adultos no estágio II, demonstrando diagnóstico mais precoce nas crianças do que nos adultos. Estes achados evidenciam também um diagnóstico mais precoce do que o descrito em estudos anteriores onde o estadiamento inicial mais comum era o IV tanto para adultos como para crianças (1, 17, 23, 24).

Somente um paciente foi submetido à avaliação molecular por pertencer a uma família de portadores da mutação p 53 e não tínhamos o resultado até o fim desse estudo. Este paciente vem sendo avaliado periodicamente no sentido de caracterizar a síndrome de Li-Fraumeni, embora esta não tenha sido demonstrada até o momento, neste caso. Sabendo da elevada incidência desta mutação em casos esporádicos de CAC, especialmente nas regiões sul e sudeste do Brasil (6, 7, 25), realizar esta análise poderá ser objeto de estudos futuros a fim de caracterizar nossa população.

Mesmo com recentes estudos abordando a patogênese molecular do carcinoma de adrenal, pouco se compreende sobre o desenvolvimento deste tumor (1, 12).

Acredita-se que as células do CAC tenham origem monoclonal, ou seja, que o progresso do tumor seja resultante de mutações genéticas intrínsecas em loci específicos no genoma (10, 26).

Algumas anormalidades cromossômicas relacionadas e frequentemente observadas no CAC são: mutações inativadoras no locus 17p13, incluindo o gene de supressão tumoral p53, mutações no locus 11q13 e no 11p15 levando a uma hiperexpressão do IGF II (10, 12, 27-29) assim como ganhos nos cromossomos 4, 5, 12 e 19 e perdas nos cromossomos 1, 2, 3, 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18, 22, X (10, 30, 31).

Há muito debate sobre quais características tumorais são melhores indicadores prognósticos. Nos adultos o CAC é definido como maligno ou benigno baseado no Escore de Weiss (31, 32). Diversos autores relatam que o peso do tumor nas crianças possa ser um melhor preditor do comportamento tumoral do que outros achados histopatológicos (32, 33). Michalkiewicz et al encontraram que nas crianças, tumores menores que 200 cm³ e menores do que 100 gramas completamente ressecados tinham um melhor prognóstico (34).

Em relação ao tamanho tumoral, em nossa série, todos os pacientes apresentaram tumores com o maior diâmetro maior que 2,6 cm, nos adultos em média 9,7 cm e mediana 9 cm e nas crianças 5,8 cm e mediana 5,7 cm. Com exceção do paciente que apresentou o maior diâmetro de 2,6 cm, os outros foram todos maiores do que 4 cm. Estes dados demonstram que o CAC pode ocorrer em lesões menores ou iguais a 4 cm e reforçam a necessidade de considerarmos a indicação cirúrgica de lesões adrenais menores do que o recomendado na literatura (5-6 cm). O peso médio do tumor nos adultos foi de 455 gramas (mediana de 187 gramas) e nas crianças de 114 gramas (mediana de 65 gramas), semelhantes a outros estudos (11, 13, 14)

A ressecção cirúrgica completa é o melhor tratamento e quando necessária a ressecção em bloco, entretanto, metade dos pacientes que tiveram seu tumor totalmente ressecado inicialmente, apresentam recorrência, frequentemente com metástases à distância e o motivo é desconhecido (5, 9, 13, 17, 35-37).

Alguns potenciais fatores preditores de recorrência em tumores completamente ressecados foram identificados, mas a grande variabilidade de apresentação clínica e a heterogeneidade do comportamento biológico do CAC, dificulta esta definição (2, 38).

Todos os pacientes de nossa série foram submetidos a ressecção cirúrgica, 26 (89,6 %) foram submetidos à adrenalectomia simples e 4 (13,3 %) à ressecção em bloco das estruturas adjacentes. Margens negativas foram obtidas em 85,7 % das crianças e em 62,5 % dos adultos. Não observamos recidiva em pacientes com estágio I acompanhados por até 5 anos, o que confirma a adequação dos critérios de estadiamento adotados e diversos achados similares na literatura., já no estágio II, uma criança apresentou recidiva em adrenal contra-lateral e metástases à distância; no estágio III, apenas um adulto apresentou recidiva, falecendo após 13 meses de acompanhamento e

dos 6 pacientes com estágio IV, todos os adultos faleceram e apenas uma criança permanece viva com 15 meses de acompanhamento.

Em virtude da alta taxa de recorrência observada no CAC, vários investigadores consideram o uso do mitotane como tratamento adjuvante após ressecção radical do tumor, mas os resultados são conflitantes (1, 13, 35, 37 -39).

Os resultados de uma análise retrospectiva de uma grande coorte de pacientes com CAC que foram seguidos por 10 anos comparando dois grupos independentes, 55 Italianos tratados com mitotane pós ressecção cirúrgica do tumor e 75 alemães não tratados com mitotane pós cirurgia, demonstraram que a sobrevida livre de doença foi significativamente maior no grupo tratado com mitotane do que os não tratados e que o risco de recorrência foi maior nos pacientes não tratados. Este resultado foi atingido com doses baixas de mitotane (1 – 5 g/dia) (37).

Em contraste, Bertherat et al (39) não observaram vantagens no tratamento complementar com mitotane quando acompanharam uma coorte de 166 pacientes, e descreveram uma possível vantagem no tratamento de tumores produtores de cortisol, mas pode ter ocorrido um viés de seleção dos pacientes escolhidos para tratamento com o mitotane, pois pareciam serem os mais graves.

A maioria dos estudos envolvendo adultos demonstra uma resposta que varia de 10 – 60 % ao mitotane; entretanto as séries que envolvem crianças não são tão otimistas (14, 39).

Em nossa série, consideramos o uso do mitotane, sempre que disponível para todos os pacientes com estadiamento III ou IV e mais recentemente também para aqueles pacientes com estágio II.

O papel da quimioterapia associada ou não a cirurgia ainda não está bem estabelecido e geralmente é pobre. A resposta, incluindo principalmente as parciais, ao

protocolo de Berruti (mitotane com etoposide, doxorubicina e cisplatina) foi de 49 % (40) Somente uma paciente com 12 anos, estágio IV foi submetida à tratamento quimioterápico adjuvante à cirurgia e pelo pouco tempo de acompanhamento não podemos avaliar o resultado.

Os estudos demonstram que o estadiamento do tumor é um importante fator prognóstico.(1, 14, 37). O impacto do estadiamento no prognóstico nos adultos foi bem evidente. Nenhum paciente que sobreviveu por 5 anos apresentava –se nos estágios mais avançados. Em relação às crianças não foi possível essa avaliação, pois somente duas crianças encontravam-se em estágios mais avançados.

Em conclusão nossa casuística demonstra a predominância do CAC no sexo feminino, raça branca, com um pico de acometimento bimodal e apresentando–se em geral nos adultos como Síndrome de Cushing e nas crianças como Síndrome Virilizante. No que se refere a detecção do hiperandrogenismo nesses paciente, nossos dados sugerem que a dosagem de SDHEA pode se apresentar normal no CAC, sendo essa ocorrência maior nos adultos Nossa série de casos, demonstra também evolução favorável em pacientes portadores de estágios I e II tanto nos adultos como nas crianças que foram submetidos à ressecção completa do tumor. No que se refere às indicações do mitotane, o mesmo parece, até o momento benéfico no sentido de evitar recidiva nos pacientes. Finalizando a casuística apresentada reforça a importância do diagnóstico precoce com detecção de menores tumores e conseqüente melhor resultado terapêutico. Nesse sentido, a perspectiva de detecção de alterações moleculares que permitam diagnósticos ainda mais precoce e que possibilitem identificar tratamentos promissores poderá contribuir para o melhor prognóstico destes pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2027–37.
2. Abiven G, Coste J, Groussin L, Anract P, Tissier F, Legmann P, et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2650-5.
3. Latronico AC, Chrousos GP. Extensive personal experience: adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1317-24.
4. Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, Zambetti GP, Michalkiewicz E, Lafferty AR, et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:9330–5.
5. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda ECM, 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; 22:838–45.
6. Sandrini R, Ribeiro RC, DeLacerda L. Childhood adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2027-31.
7. Latronico AC, Pinto EM, Domenice S, Fragoso MCBV, Martin RM, Zerbini MC, et al. An inherited mutation outside the highly conserved DNA-binding domain of the p53 tumor suppressor protein in children and adults with sporadic adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4970–3.

8. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: Update in diagnosis and management. *End Rev* 2004; 25(2): 309-40.
9. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano TJ, Hammer GD, Korobkin M, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12:667–80.
10. Libè R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocrine-Related Cancer* 2007; 14:13-28.
11. Wieneke JA, Thompson LDR, Heffess CS. Adrenal cortical neoplasm in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. *Am J Surg Pathol* 2003; 23:867-81.
12. Koch CA, Pacak K, Chrousos GP. The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5367-84.
13. Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Mendonça BB, Latronico AC, Carneiro PC, Ferreira Alves VA, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations; *Cancer* 2000; 88:711–36.
14. Hanna AM, Pham TH, Askegard-Giesmann JR, Grams JM, Igbal CW, Stalvo P, Moir CR. Outcome of adrenocortical tumors in children. *J of Pediatr Surg* 2008; 43:843-9.
15. Barili CA, Grassi P, Czepielewski MA. Análise de uma década de mortalidade do carcinoma adrenocortical no Estado do Rio Grande do Sul. *Arq. Bras. Endocrinol Metab* 1995; 39(2):94-7.

16. Sabbaga CC, Avilla SG, Schulz C, Garbers JC, Blucher D. Adrenocortical carcinoma in children: Clinical aspects and prognosis. *J Pediatr Surg* 1993; 28:841-3.
17. Icard P, Goudet P, Charpenay C, Andreassian B, Carnaille B, Chapuis Y, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patients series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg* 2001; 25:891-7.
18. Mayer SK, Oligny LL, Deal C, Yazbeck N, Gagné N et Blanchard H. Childhood Adrenocortical Tumors: Case Series and Reevaluation of Prognosis – A 24-Year Experience. *J Pediatr Surg* 1997;32:911-5.
19. Kater CE, Biglieri EG, Brust N, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55:295
20. 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 (2):520-6.
21. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, et al. 2003 Management of the clinically inapparent adrenal mass (“incidentaloma”). *Ann Intern Med* 138:424-30.
22. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2): 637-44.
23. Kendrick ML, Lloyd R, Erickson L, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, et al. Adrenocortical carcinoma: surgical progress or status quo? *Arch Surg* 2001; 136:543-9.
24. Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer* 1993; 72:3145-55.

25. West AN, Neale GA, Pounds S, Figueiredo BC, Galindo CR, Pianovski MAD, et al. Gene expression profiling of childhood adrenocortical tumors. *Cancer Res* 2007; 67: 600-8.
26. Beuschlein F, Reincke M, Karl M, Travis WD, Jaursch-Hancke C, Abdelhamid S, et al. Clonal composition of human adrenocortical neoplasms. *Cancer Research* 1994; 54:4927-32.
27. Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M. Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60:273-87.
28. Gicquel C, Bertagna X, Schneid H, Francillard-Leblond M, Luton JP, Girard F, et al. Rearrangements at the 11p15 locus and overexpression of insulin-like growth factor-II gene in sporadic adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78 (6):1444-53.
29. Gicquel C, Raffin-Sanson ML, Gaston V, Bertagna X, Plouin PF, Schlumberger M, et al. Structural and functional abnormalities at 11p15 are associated with the malignant phenotype in sporadic adrenocortical tumors: study on a series of 82 tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (8):2559-65.
30. Sidhu S, Marsh DJ, Theodosopoulos G, Philips J, Bambach CP, Campbell P, et al. Comparative genomic hybridization analysis of adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3467-74.
31. Volante M, Buttigliero C, Greco E, Berruti A, Papotti M. Pathological and molecular features of Adrenocortical Carcinoma: an update. *J. Clin. Pathol* 2008; 61 (7): 787-93.
32. Van't Sant HP, Bouvy ND, Kazemier G, Bonjer HJ, Hop WCJ, Feelders RA, et al. The prognostic value of two different histopathological scoring systems for adrenocortical carcinomas. *Histopathology* 2007; 51:239-45.

33. Bugg MF, Ribeiro RC, Roberson PK, Lloyd RV, Sandrini R, Silva JB, et al. Correlation of pathologic features with clinical outcome in pediatric adrenocortical neoplasia. *Am J Clin Pathol* 1994; 101:625-9.
34. Michalkiewicz EL, Sandrini R, Bugg MF, Cristofani L, Caran E, Cardoso AM, et al. Clinical characteristics of small functioning adrenocortical tumors in children. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28:175-8.
35. Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF, Evans DB. Adrenal cortical carcinoma. *World J Surg* 2001; 25:914-926.
36. Schulick RD, Brennan MF. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:719-26.
37. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guilhaume B, Bertagna X, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* 1990; 322:1195-1201.
38. Terzolo M, Angeli, A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, et al. Adjuvant Mitotane Treatment for Adrenocortical Carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:2372-80.
39. Terzolo M, Berruti A. Adjunctive treatment of adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15:221-6.
40. Berruti A, Terzolo M, Sperone P, Pia A, Della Casa S, Gross DJ, et al. 2005 Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12:657-66.

FIGURA 1 - Distribuição por idade dos pacientes com Carcinoma Adrenocortical

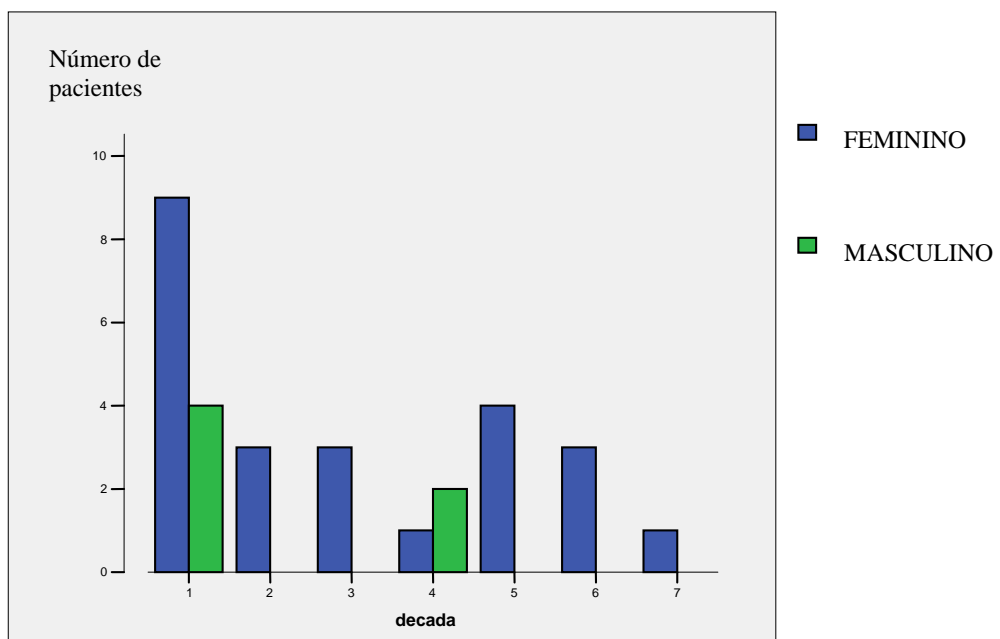


TABELA 1. Aspectos clínicos de 30 pacientes com Carcinoma Adrenocortical

| Característica | Crianças (n = 14) | Adultos (n = 16) |
|------------------------------|----------------------|---------------------|
| Sexo | | |
| Feminino | 10 | 14 |
| Masculino | 4 | 2 |
| Idade de apresentação | | |
| Média | meses | anos |
| Feminino | 34 | 40 |
| Masculino | 16 | 36 |
| Raça | | |
| Branca | 14 | 16 |
| Síndrome Clínica | | |
| Virilização | 10 | 0 |
| Cushing | 1 | 10 |
| Virilização + Cushing | 2 | 0 |
| Conn | 0 | 1 |
| Não funcionantes | 1 | 5 |

TABELA 2 – Sinais e sintomas do Carcinoma Adrenocortical em crianças

| SINAL OU SINTOMA | N (%) |
|---------------------------|--------------|
| Falo ou Clitoromegalia | 12/13 (92,3) |
| Avanço de idade óssea | 7/10 (70) |
| Aumento de peso | 9/14 (64,3) |
| Acne | 7/12 (58,3) |
| Aumento da massa muscular | 5/10 (50) |
| Massa palpável | 6/14 (42,9) |
| Hipertensão | 5/14 (35,7) |
| Febre | 5/14 (35,7) |
| Hirsutismo | 2/14 (14,3) |
| Emagrecimento | 1/14 (7,1) |

TABELA 3 – Sinais e sintomas do Carcinoma Adrenocortical em adultos

| SINAL OU SINTOMA | N (%) |
|-------------------|--------------|
| Hipertensão | 15/16 (93,7) |
| Aumento de peso | 11/16 (68,7) |
| Astenia | 9/16 (56,2) |
| Dor | 8/16 (50) |
| Rubicundez facial | 7/16 (43,7) |
| Hiperglicemia | 4/10 (40) |
| Hirsutismo | 6/16 (37,5) |
| Irritabilidade | 5/14 (35,7) |
| Estrias | 5/15 (33,3) |
| Acne | 3/16 (18,7) |
| Massa palpável | 3/16 (18,7) |
| Emagrecimento | 1/16 (6,2) |
| Fraturas | 1/16 (6,2) |

TABELA 4 . Achados Patológicos em 30 pacientes com carcinoma adrenocortical

| | Crianças | Adultos |
|--|-------------|-------------|
| Tamanho do tumor (cm; maior diâmetro)(média) | 5,8 | 9,7 |
| Peso do tumor (gramas) (média) | 114,3 | 455,1 |
| Margens do tumor comprometidas | 2/14 | 6/16 |
| Invasão local de estruturas vizinhas (rim baço, pâncreas) | 1/14 | 4/16 |
| <u>Metástases à distância ao diagnóstico</u> | <u>1/14</u> | <u>5/16</u> |

TABELA 5 – Estadiamento clínico em 16 adultos com Carcinoma Adrenocortical

| Estadiamento | <u>Número de casos</u> | <u>Síndrome Clínica</u> | | | | |
|--------------|------------------------|-------------------------|----|-----|---|----|
| | | SV | SC | SVC | C | NF |
| I | 2 | | 2 | | | |
| II | 7 | | 3 | | 1 | 3 |
| III | 2 | | 2 | | | |
| IV | 5 | | 3 | | | 2 |

TABELA 6 – Estadiamento clínico em 14 crianças com Carcinoma Adrenocortical

| Estadiamento | <u>Número de casos</u> | <u>Síndrome Clínica</u> | | | | |
|--------------|------------------------|-------------------------|----|-----|---|----|
| | | SV | SC | SVC | C | NF |
| I | 11 | 8 | | 2 | | 1 |
| II | 1 | 1 | | | | |
| III | 1 | 1 | | | | |
| IV | 1 | | 1 | | | |

TABELA 7 – Esquemas de tratamento utilizados no carcinoma adrenal

| Tratamento | n (%) |
|----------------------------|-----------------|
| ----- | |
| Cirurgia | |
| Adrenalectomia simples | 20 (66,7) |
| Ressecção em bloco | 10 (33,3) |
| | |
| Mitotane | 11 (36,7) |
| Quimioterapia pós cirurgia | 1 (3,3) |
| Radioterapia | 2 (6,7) |
| | |
| <u>Total</u> | <u>30 (100)</u> |

ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

ADRENOCORTICAL CARCINOMA: REPORT OF 30 CASES

Saskia Costa de Boer, MD

Mauro Antônio Czepielewski, MD, PhD

Endocrine Division of Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia
Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author:

Mauro A. Czepielewski, MD, PhD

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350, 4º andar, Prédio 12

CEP 90035-903 Porto Alegre, RS – Brazil

Phone/FAX +55 51 21018127 e-mail: maurocze@terra.com.br

ABSTRACT

INTRODUCTION: The adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare and heterogeneous tumor whose prognosis is generally poor. There are few studies about this pathology in the state of Rio Grande do Sul, in the south of Brazil.

OBJECTIVE: This work aims to evaluate the clinical, hormonal and radiological characteristics of ACC patients who have been treated at a University Hospital in this state.

PATIENTS AND METHODS: Transversal study and retrospective analyses through review of 30 patients's records from 1987 to 2008 were developed.

RESULTS: There was a female-to-male predominance (24/6). The average age for diagnosis in adults was 39 years old while in children was 1,9 years old. The average time between the beginning of the symptoms and the diagnosis itself was of 16,3 months in adults and 9 months in children ($p = 0,09$). Functional tumors occurred in 69 % (11/16) of the adults and 93 % (13/14) of children, mostly as Cushing Syndrome and virilization, respectively. As the stage tumor, we observed in adults: Stage I (n=2), II (n=7), III (n=2) and IV (n=5); and in children: Stage I (n=11), II (n=1), III (n=1) and IV (n=1). Of 16 adults, 6 died; 1 with stage III after 13 months of treatment and 5 with stage IV during the first year. Of 14 children, only one (Stage II) died 28 months after diagnosis.**CONCLUSION:** The importance of an early diagnostic is reinforced to enhance the ACC patients's prognosis.

Key words: Adrenal Carcinoma, Adrenocortical Carcinoma, Adrenocortical tumor, Adrenal tumors

INTRODUCTION

The adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare and aggressive neoplasm whose approximated incidence is of 0,5-2 cases per million a year in adults (1-3) and a prevalence of 0,5 cases/ 1.000.000 among children (4,6). Nevertheless, an increase of incidence of ACC in 10-15 times among children under 15 years old has been related in the south and southeast of Brazil, reaching 4.2 cases/1,000,000 inhabitants (4-7).

In spite of that, the histological and immunohistochemistry diagnosis in adrenal lesions is very limited to establish the difference between malignant and benign tumors. From the description of some series of cases and their evolution, one could verify that some lesion characteristics are important to establish the risk of malignity. According to some authors, some characteristics related to computerized tomography (TC) are important, such as size, lesion volume, irregular margins, presence of necrosis area, calcification or lymph node involvement and invasion of organs and adjacent structures. They also believe that the presence of hormonal secretion can suggest malignity as well, especially in children (3,8,9).

In adults, some histological findings suggest the worst prognosis (high mitotic rate and the presence of atypical mitoses) (10). On the other hand, among children, the evolution is frequently better, even with these kinds of histological features (11).

The molecular pathogenesis is still poorly understood and it has been associated with some genetic disorders such as Li-Fraumeni and Beckwith-Wiedemann Syndromes, and the presence of some risky molecular alterations, such as mutations in

locus 17p13 that affect the tumor suppressor gene p53 and locus alterations 11p15 which lead to an overexpression of IGF II (1, 10, 12).

In consequence of its rarity, ideal patterns of treatment has not been established yet, because most of the studies involve a small amount of patients, with the exception of some multicentre studies that has been recently published, involving national and even multinational researches.

Thus, the report of a series of cases is relevant to find out more data about these disorders, which can provide an earlier diagnosis and better therapeutic results.

In this article, we investigated 30 patients (16 adults and 14 children) with ACC, who were attended at a University Hospital in the Southern of Brazil in the last 20 years, emphasizing clinical, laboratorial and radiological aspects as well as comparing the various findings with other reports in the literature.

METHODS

With the approval of the Ethics Committee of the Hospital de Clínicas, Porto Alegre (Brazil), a transversal study was conducted, using retrospective review of medical records in the endocrinal service of that hospital, concerning all mentioned patients. These patients were selected through the study of cancer mortality records of the population in the state of Rio Grande do Sul, the International Disease Code and the surgical procedure, from 1987 to May 2008. The selection criteria were the fact that ACC was referred as the main or associated cause of death or the reason for hospital permanence.

Individuals of 17 years old on were considered adults. As the clinical course of ACC differs between children and adults, they were separately evaluated, although the results were compared. The studied variables were: age, sex, ethnics, mentioned

symptoms, clinical syndromes, laboratory characteristics, methods of diagnosis, staging of lesions and employed treatment. The adrenocortical tumor was classified as functional (FT) since its hormonal production led to clinical syndromes: Cushing's syndrome (CS), feminization, Conn's or mixed (production of cortisol and androgen). Tumors which did not secrete hormones or their precursors in quantity enough to lead to some clinical syndrome were considered non-functional (NFT). It is important to notice that tumors that produce androgens in men and estrogens in women might not result in any clinical syndromes whereas they are considered non-functional.

In addition to clinical syndromes, observed signs and symptoms, the functionality of tumors was determined by serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), cortisol, total testosterone, androstenedione, 17-hydroxyprogesterone (17OHP), estradiol, catecholamine and metanephrines. The methodology for hormonal dosage used routine rules of the radioimmunoassay of the Laboratory of Clinical Pathology in the Hospital de Clinicas de Porto Alegre, but those methods were modified along the studies. Thus, in the hormonal excess descriptions and clinical syndrome definitions, some measurements were considered normal as recommended by the suppliers of the various assays, considering each moment that the quantities were measured.

The anatomical characteristics and the tumor extension were determined by abdominal ultrasound or by CT of the abdomen and chest. The presence of metastases in the bones was found by bone scintigraphy.

For lesions staging we used the Macfarlane's System modified by Sullivan *et al* for adults (10), who classified in stage I the tumors smaller than 5 centimeters; stage II bigger than 5 centimeters; stage III when there is local invasion or lymph nodes; and stage IV involving the presence of distant metastases. In children we used the staging

system proposed by Sandrini *et al* (5), who classified in stage I the tumor completely excised with negative margins, weighing up to 200 grams, without metastases; stage II, tumors completely excised with negative surgical margins, larger than 200 grams, without metastases; stage III, residual or inoperable tumor, without metastases; and stage IV with presence of distant metastases.

All patients were periodically evaluated after surgical procedure and during adjuvant therapy. Those who showed a more advanced stage than the first one were submitted especially to the mitotane as adjuvant therapy. The evaluation of morbidity surgery includes all 30-day postoperative complications.

STATISTICAL ANALYSIS

The obtained data are reported as a mean \pm 1 standard deviation, median or percentage as appropriate to evaluate and compare the results. Due to the non normal distribution of the several variables and the small number of patients, non-parametric statistical methods (Chi-squared test, Exact Fisher's test and Spearman's Correlation Coefficient) were used to analyze the relationship among variables. Values of $p < 0.05$ were considered significant. The statistical analyzes was performed by SPSS 13.0 professionals (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

Epidemiologic and clinical data

During that period, we identified 30 patients with ACC (14 children and 16 adults) and your findings was presented here.

The mean age of the adults at diagnosis was of 39.8 ± 14.3 years old (range from 17 to 64) with median of 39.5 years. Among the children the mean was from $28,9 \pm 33.3$ months (range from 4 to 133) or $2,4 \pm 2,8$ years of age (range from 0 to 11), with median of 19,5 months or 1 year. Among the 30 studied patients, some high peaks occurred in the first and fifth decade (FIGURE 1). The ACC prevailed among female children (71.4 %, n= 10/14) as well as in adults (87.5%, n=14/16). All the patients were Caucasians (100%, n=30). The average time from the beginning of the symptoms to the diagnosis was longer in the adults than in the children (16.3 vs. 9 months), which did not have statistical significance (p=0.08).

Signals and symptoms of Cushing's syndrome related in 8/16 of the patients (50%) were the initial motivation to investigate, followed by uncontrollable arterial isolated hypertension in 3/16 (18.8%), abdominal pain in 3/16 (18.8%) and adrenal incidentaloma in 2/16 (12.5%). Among 8 patients with initial suspicion of SC, only one did not have confirmed diagnosis, presenting just a NFT. In the group of 3 patients with isolated arterial hypertension, one presented an aldosterone-producer tumor, one cortisol- producer tumor and one of them was NFT. Adrenal mass (incidentaloma) was found in two patients, one of the tumors was cortisol-producer and the other was NF.

In children, the initial investigation was carried out based on signs and symptoms related to virilization in 11/14 (78.6%), suspicion of CS in 2/14 (14.3%) and pain and palpable tumor in 1/14 (7.1%). All 11 children who initially presented virilization syndrome, actually produced androgens, except one who had mixed tumor (androgen and cortisol). Of the children with suspicious of CS, one presented an adrenal and cortisol-producer tumor, the second presented a cortisol and androgen-producer tumor and the other, who had pain and palpable mass, was diagnosed with a NFT. The FT appeared in 19/24 (79,2%) of women and in 5/6 (85,3%) of men.

The clinical features of the 30 patients are shown in TABLE 1. Of the 16 adults, 11/16 (68,7%) had FT; 10 (90,9%) presented CS and 1(9,1%) Conn's Syndrome. Of the 14 children 13/14 (92,9%) had FT; 10 (76,9%) virilization tumor, 1 (7,7%) was a cortisol-producer tumor and 2 (15,4%) were androgen and cortisol producer tumors. The NFT was more common in adults than in children ($p=0.17$ NS; Exact Fisher's Test). The CS prevailed in adults and the virilization in children.

Arterial hypertension was a common feature in adults rather than in children, 14/15 (93.3%) in the former and 5/14 (35.7%) in the last. In the children, the most common signs and symptoms were: clitoro, or falomegaly, advanced bone age, obesity, acne and increased muscle mass (TABLE 2). Otherwise, in adults were: arterial hypertension, obesity, fatigue, irritability, pain, facial hyperemia, hirsutism and hyperglycemia (TABLE 3). One female adult patient presented a history of papillary thyroid carcinoma and the ACC diagnoses happened in consequence of an investigation of adrenal lesion during a lung tomography for metastases search. One child had associated congenital malformations, such as hypospadias, non communicating hydrocele and left hemi hypertrophy.

Laboratorial findings

Hyperglycemia was only observed in adults 4/10 (40%) and two of them presented spontaneous hypokalemia 2/16 (12.5%).

The DHEAS was measured in 13 adults and 13 children. Considering the normal values for each age and the variety of employed methods, it was shown an elevation higher than 100% of the upper limit of 8/13 (61%) in adults and 12/13 (92%) in children.

Only one of the 14 children did not have high androstenedione level, this one had, initially, suspicion of neuroblastoma, being subjected to a lesion puncture prior to surgery which final diagnosis was non-functional ACC. In this case, weight loss and the presence of post surgery anorexia and irritability may suggest the presence of mild hyperticosisolism due to the tumor, although the prior hormonal measurement has not suggested it. All the children with virilization ACC or Virilizant Cushing Syndrome (VCS) presented high total testosterone, except one with NFT and another with CS. The urinary cortisol was increased in only one child with CS and the serum cortisol was slightly elevated in 5/13 (38,5%) of the group. The plasmatic-rennin activity and the aldosterone were not elevated in any child.

Three of the 16 adults did not test hormonal dosages before surgery; in the 13 tested ones, the pattern varied according to clinical findings. Cortisol, urinary cortisol, androstenedione and total testosterone were in a high level in every FT. The aldosterone/rennin relation was elevated in patients with Conn Syndrome (>40).

Diagnoses by images

The image evaluation was initially obtained in 29 patients, being 26 by CT and 3 by abdominal ultrasound.

The lesion was situated in the left side in 19/29 (65,5%). In CT images, it was heterogeneous in 13/15 (86,7%) of the cases, with calcifications in 6/24 (25%) and with necrosis in 6/23 (26,1%).

In adults, 13/14 (92,8%) of the described lesions presented a larger dimension, more than 5.0 cm and none of them was smaller than 3 cm in the longest axis; while in children 6/11 (54,5%) there was the largest diameter of 3-5 cm and in 5/11 (45,4%) the lesions were larger than 5 cm. The mean calculated volume of the evaluated lesions in CT in adults was 333 cm³ and in children 154 cm³, with a median of 156 cm³ in adults and 46 cm³ in children.

Anatomopathological features

The anatomopathological features are described in the TABLE 4.

The tumor size, considering the largest diameter in children, had a variation of 4-8 cm, with the mean size of 5.8 cm and median of 5.7 cm. In adults it varied in 2.6-16 cm, with mean size of 9.7 cm and median of 9 cm. The average weight of lesions in children was of 114.3 grams and median of 65 grams; in adults was of 455.1 grams and median of 187 grams.

Concerning to children 12/14 (85,7%) and adults 10/16 (62,5%), presented free tumor margins. Local invasion of adjacent organs (all of them involving the kidneys) was observed in 1/14 (7,1%) of the children and 4/16 (25%) of the adults. In the initial

diagnosis, metastases had already been detected in 1/14 (7,1%) of the children and 5/16 (31,2%) of the adults.

In relation to the immunohistochemical diagnosis, 2 of 16 adults were evaluated, being 1 positive to EMA and vimentin and the other having positive marker tumor to vimentin and KI-67, whereas 2 of the 14 children had the same procedure, being 1 positive to KI-67 and the other to AE1, AE2, KI-67, vimentin and synaptophysin.

We have no molecular studies in this series, but it is known that one child under four months of age, who has recently been diagnosed, belongs to a family whose members carry the mutation of p53 and history of breast carcinoma. The research of this particular mutation has been performed in this case.

Stage

Our data is demonstrated in TABLE 5 for adults and TABLE 6 for children. It was not possible to correlate our results to survival because, besides the small number of cases, some of them have been recently diagnosed; therefore we have not had enough time to monitor them for a more detailed analysis.

Five adult patients presented metastasis in the diagnosis: one of them had lung, hepatic and bone metastasis, the second hepatic bones, the third only in the lungs and two only hepatic. The patients in stage I and II did not present metastasis, although some of them did not have a long period of follow-up.

Two adults in stage III were analyzed and one of them showed recidivation of the disease in the contralateral adrenal, lungs and bones.

About the 14 children: 1 had metastasis in the lungs and invasion into the vena cava, 1 had metastasis in regional lymph node and 1 in contralateral adrenal.

Treatment

Among the 30 patients with ACC, 12 (40%) had evidences of advanced disease according to the images. All of them were submitted to surgical excision and had the diagnosis confirmed by anatopathological exam

Twenty-six (86,6%) were submitted to simple adrenalectomy, while 4 (13,3%) to “*en bloc*” excision of adjacent organs.

Before the surgery, 5/30 (16,7%) of the lesions were biopsed and 3/30 (10%) were examined by videolaparoscopy, when 1 was subsequently indicated to open surgery.

“*Spillage*” happened in 2/16 (12.5%) of adults and 3/14 (21.4%) of children. Mitotane was used in 11/30 (36.7%) of the patients, being 7/16 (43.7%) adults and 4/14 (28.6%) children. Two adult patients presented stage IV, one stage III and four stage II.

One child presented stage IV, one stage III, one stage II with disease recidivation in contralateral adrenal, and one of them, in stage I, presented “*spillage*” during the surgery.

The initial dosage was 1g/day, being progressively increasing according to the patients’s tolerance. These patients received glucocorticoid concurrently with mineralo corticoid, when necessary.

Two adults were submitted to radiotherapy for bone metastasis.

One child in stage IV was submitted to chemotherapy with cisplatin, etoposide and doxorubicin associated with mitotane

Perioperative complications occurred in 6/30 (20%) of the patients as follows: pneumoperitoneous, hydropneumotorax, evisceration, bleeding, hematoma in the incision local and intestinal hernia. There was no perioperative mortality.

Follow-up

Ten children were accompanied during, at least, one year (postoperative), 9 in stage I and 1 in stage II and the survival was about 100%. Nine children were followed for 2 years, 8 in stage I and 1 in stage II also having the same survival rate. Six were followed for 3 years, 5 in stage I and 1 in stage II; this one died 28 months later of recidivation in contralateral adrenal and implant in the abdominal wall by surgery, giving to the group a survival rate of 83.3%. Only 4 children were followed for 4 years and 3 for 5 years, without additional mortality.

In relation to adult patients, there were no deaths neither in stage I and II, after one year of treatment, nor in the group of 4 patients in stage I and II, who completed 5 years of follow-up. One patient in stage III died after 13 months of follow-up because of lung and bone metastasis, and another was in the study for 12 months. Five patients in stage IV died in the first year of follow-up, resulting in a survival rate of 0% in the first year.

DISCUSSION

Our group has represented the experience of a single institution involved in the treatment of patients with adrenocortical carcinoma in the last 20 years. In our patients, the ACC was more frequent in women, what is consistent with other reports in the literature(13,14), but differs from the analysis previously performed by our service during the period of 1981-1991 which was based on the obituary-register of the state of Rio Grande do Sul, when male death rate prevailed (15).

Several studies in literature suggest a bimodal distribution, with a peak of incidence occurring in the first decade and another in the fourth or fifth decade of life (13), being our findings very similar (FIGURE 1).

Regarding the onset of disease in children, we came to a diagnosis earlier than in other casuistic reported in literature (5).

Despite some studies have suggested that the age might be a good prognostic factor, with some series demonstrating a better prognostic for children under 2 years old, our studies did not find that difference, maybe because most of our patients were diagnosed in early stages which already have that advantage.(5,13,14,16).

However 6 of the 30 patients (20%) showed distant metastasis at the time of the diagnosis, 5 (71%) adults older than 17 and an eleven-year-old child (7,1%), suggesting that the ACC behavior is more aggressive in adults (13, 16, 17).

The time of the onset of the symptoms to the diagnosis was longer in adults, probably because children more frequently present an evident clinical syndrome.

In our study only Caucasian people were affected, confirming this predominance already presented in other studies (13).

Due to the better sensibility of laboratorial essays, associated with earlier suspect by doctors, the occurrence of functional tumors increased in the last series. This observation also happened in our casuistic, where 68.7% of adults and 92.9 of children presented some hormonal production, showing more frequency than the 50% reported in previous published series (6,18).

Among the FT, Cushing's syndrome was the most common in adults (91%), frequently associated with signals of hiperandrogenism as acne and hirsutism, and the virilizant tumor in children (77%), reinforcing the need for special attention about the possibility of an adrenocortical tumor among the variety of endocrinal syndromes.

Different from other reports in literature, FT was not predominant in women (2,17).

Arterial hypertension was more frequent in adults (93.3%) than in children (35.7%), possibly for being a common sign in SC, and because patients with systemic arterial hypertension were not excluded.

Although literature suggests that the elevation of DHEAS may be a marker for ACC (13), our series did not show high levels of it in 39% of adults and in 8% of children, on the other hand, high levels were observed in 8/13 (61%) of adults and 12/13 (92%) of children, strongly confirming the diagnosis.

Patients with ACC can present hypertension associated with hypokalemia caused by an inhibition of aldosterone production, possibly by overproduction of some substances like glucocorticosteroids and elevation of mineralocorticoids precursors, especially DOC (19). These steroids were not studied in our patients.

The image method more used to evaluate the adrenal glands in our casuistic was the computer tomography of abdomen, but in 3 patients we obtain only a description of abdominal ultrasound. The abdominal ultrasound is a limited method of evaluation, especially for diagnosis of small tumors (20).

Regarding the CT, most of our patients had heterogeneous lesions, being larger than 5 cm in 92,8% of adults and larger than 3 cm in children, reaching 5 cm in 45,4 %. These data are similarly described in literature which consider a high chance of malignity in adrenal masses larger than 3 cm, although some authors suggest a larger size predominance (>4, >5, >6 cm)(8, 20-22).

We had some limitation to access the presence of necrosis and calcification in the images, because most of the reports did not describe these findings in details.

With respect to the stage, children were more frequently diagnosed in stage I and adults in stage II, which demonstrate earlier diagnosis in children than in adults. These findings also show an earlier diagnosis comparing to the ones described in previous studies where the most common initial stage was IV in both ages (1, 17, 23, 24).

Only one patient from a family with mutation p53 was submitted to molecular evaluation, whose results have not come to us yet. This patient has been periodically evaluated in order to characterize the Li-Fraumeni Syndrome, not confirmed up to now. Due to the high incidence of this mutation in sporadic cases of ACC, specially in the south and southeast of Brazil (6, 7, 25), future studies should be performed to characterize our population.

Despite recent researches about molecular pathogenesis in adrenocortical carcinoma, there is little understanding about its development (1, 12).

It is believed that ACC cells have monoclonal origin, so the tumor progress might be related to intrinsic genetic mutation in specific loci in the genome (10, 26).

Some abnormal chromosomes related and frequently observed in ACC are: inactivated mutation in locus 17p13, including the tumoral suppressor gene p53 and mutation in the locus 11q13 and 11p15 carrying an overexpression of IGFII (10, 12, 27-29), such as gains in chromosomes 4, 5, 12 and 19 and losses in chromosomes 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 18, 22, X (10, 30, 31).

There have been several debates about what tumoral characteristics are better indicators of prognosis. In adults the lesion is defined as malignant or benign based on Weiss score (31, 32). Many authors report that the tumor's weight in children can be a more appropriate predictor than other histopathologic features. Michalkiewicz *et al* say that tumors under 200 cm³ and with less than 100 grams completely excised would have a better diagnosis (34).

Concerning tumor size in our series, the largest diameter was of more than 2.6 cm. In adults, a mean of 9.7 cm and median of 9 cm; in children, a mean of 5.8 cm and median of 5.7. With the exception of the patient who presented the largest diameter of 2.6 cm, the others were bigger than 4 cm. These data demonstrate that ACC can occur in smaller lesions (less than 4 cm) which reinforce surgery indication of those, in spite of what is recommended in literature (5-6 cm). The tumor's mean weight in adults was about 455 grams with median of 187 grams; in children, about 114 grams with median of 65 grams, similar to other studies (11,13,14).

The complete surgical excision is the best treatment and, when necessary, excision *en bloc*, despite this, half of the patients who had their tumor completely removed, had recidivation, frequently with distant metastasis, whose cause is unknown (5, 9, 13, 17, 35-37).

Some potential predictors of recidivation in completed excised tumors were identified, but the great variability of clinical presentation and heterogeneity of the biological behavior of the ACC, complicate this definition (2, 38).

All patients in our series were submitted to surgical excision, 26 (89,6%) to simple adrenalectomy and 4 (13,3%) to *en bloc* excision of adjacent structures. Free margins were obtained in 85,7% of children and in 62,5% of adults. We did not observe recidivation in stage I patients attended for 5 years, confirming the quality of the criteria used as well as the similar findings in literature; on the other hand, in stage II, one child showed recidivation in contralateral adrenal and distant metastasis; in stage III, only one adult showed recidivation and died after 13 months; in stage IV, the 6 adult patients died in the first year and only one child has been alive for 15 months.

Because of the high rate of recurrence observed in ACC, many researchers consider the use of mitotane as an adjuvant treatment after radical excision of the tumor, but the results are very conflicting (1, 13, 35, 37-39).

The retrospective analysis results of a large cohort of patients with ACC that has been followed for 10 years, comparing two independent groups, 55 Italians treated with mitotane post excision of the tumor and 75 Germans who did not have that treatment, demonstrate that free-survival was significantly higher in the group treated with mitotane. This result was achieved with low dosage of that substance (1-5 g/day) (37).

In contrast, Bertherat *et al* (39) did not recognize additional advantages in mitotane treatment when they followed a cohort of 166 patients, but they described a possible benefit in the treatment of cortisol tumor producer, however there might have been a bias in the selected patients, because they seemed to be the more serious cases. The most part of the study involving adults show a response that varies from 10 – 60 % with mitotane, however the series involving children are not so optimistic (14, 39).

In our series we considered the use of mitotane in all patients in stage III and IV whenever it was possible and, more recently, also in stage II.

The role of chemotherapy associated or not to surgery has not been completely established yet and, in general, is very poor. Its answer, including partial results, in Berruti protocols (mitotane with etoposide, doxorubicin and cisplatin) was about 40 (49%), and only a twelve-year-old patient, at stage IV, was submitted to adjuvant chemotherapy, but the short monitoring time could not access the results.

Studies reveal that the stage of the tumor is an important prognostic factor (1, 14, 37). The treatment impact in adults was more evident. None of the patients who have survived for 5 years were in advanced stages. This evaluation was not possible among the children, because only 2 were in advanced stages.

To conclude, our series showed a predominance of ACC in Caucasian females, presenting a bimodal peak of occurrence; in general, in adults as Cushing Syndrome and in children as virilization. Regarding to the detection of hyperandrogenism in those patients, our data suggest that the SDHEAS measurement can be normal in ACC patients, being more frequently in adults. Our casuistic show a favorable evolution of adults and children in stage I and II when submitted to complete excision. About the indications of mitotane, it has been of benefit, avoiding recidivation. Finally, this study reinforces the importance of early diagnosis with detection of smaller tumors and, consequently, better therapeutic results. This way, the perspective of diagnosing molecular alterations, that could allow earlier diagnosis and promising treatment, will contribute for a better prognostic for every patient.

REFERENCES

- 1 Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2027–37.
- 2 Abiven G, Coste J, Groussin L, Anract P, Tissier F, Legmann P, et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2650-5.
- 3 Latronico AC, Chrousos GP. Extensive personal experience: adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1317-24.
- 4 Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, Zambetti GP, Michalkiewicz E, Lafferty AR, et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:9330–5.
- 5 Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda ECM, 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; 22:838–45.
- 6 Sandrini R, Ribeiro RC, DeLacerda L. Childhood adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2027-31.
- 7 Latronico AC, Pinto EM, Domenice S, Fragoso MCBV, Martin RM, Zerbini MC, et al. An inherited mutation outside the highly conserved DNA-binding domain of the p53 tumor suppressor protein in children and adults with sporadic adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4970–3.

- 8 Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: Update in diagnosis and management. *End Rev* 2004; 25(2): 309-40.
- 9 Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano TJ, Hammer GD, Korobkin M, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12:667–80.
- 10 Libè R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocrine-Related Cancer* 2007; 14:13-28.
- 11 Wieneke JA, Thompson LDR, Heffess CS. Adrenal cortical neoplasm in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. *Am J Surg Pathol* 2003; 23:867-81.
- 12 Koch CA, Pacak K, Chrousos GP. The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5367-84.
- 13 Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Mendonça BB, Latronico AC, Carneiro PC, Ferreira Alves VA, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations; *Cancer* 2000; 88:711–36.
- 14 Hanna AM, Pham TH, Askegard-Giesmann JR, Grams JM, Igbal CW, Stalvo P, Moir CR. Outcome of adrenocortical tumors in children. *J of Pediatr Surg* 2008; 43:843-9.
- 15 Barili CA, Grassi P, Czepielewski MA. Análise de uma década de mortalidade do carcinoma adrenocortical no Estado do Rio Grande do Sul. *Arq. Bras. Endocrinol Metab* 1995; 39(2):94-7.

- 16 Sabbaga CC, Avilla SG, Schulz C, Garbers JC, Blucher D. Adrenocortical carcinoma in children: Clinical aspects and prognosis. *J Pediatr Surg* 1993; 28:841-3.
- 17 Icard P, Goudet P, Charpenay C, Andreassian B, Carnaille B, Chapuis Y, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patients series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg* 2001; 25:891-7.
- 18 Mayer SK, Oligny LL, Deal C, Yazbeck N, Gagné N et Blanchard H. Childhood Adrenocortical Tumors: Case Series and Reevaluation of Prognosis – A 24-Year Experience. *J Pediatr Surg* 1997;32:911-5.
- 19 Kater CE, Biglieri EG, Brust N, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55:295
- 20 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 (2):520-6.
- 21 Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, et al. 2003 Management of the clinically inapparent adrenal mass (“incidentaloma”). *Ann Intern Med* 138:424-30.
- 22 Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2): 637-44.
- 23 Kendrick ML, Lloyd R, Erickson L, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, et al. Adrenocortical carcinoma: surgical progress or status quo? *Arch Surg* 2001; 136:543-9.
- 24 Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer* 1993; 72:3145-55.

- 25 West AN, Neale GA, Pounds S, Figueiredo BC, Galindo CR, Pianovski MAD, et al. Gene expression profiling of childhood adrenocortical tumors. *Cancer Res* 2007; 67: 600-8.
- 26 Beuschlein F, Reincke M, Karl M, Travis WD, Jaurisch-Hancke C, Abdelhamid S, et al. Clonal composition of human adrenocortical neoplasms. *Cancer Research* 1994; 54:4927-32.
- 27 Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M. Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60:273-87.
- 28 Gicquel C, Bertagna X, Schneid H, Francillard-Leblond M, Luton JP, Girard F, et al. Rearrangements at the 11p15 locus and overexpression of insulin-like growth factor-II gene in sporadic adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78 (6):1444-53.
- 29 Gicquel C, Raffin-Sanson ML, Gaston V, Bertagna X, Plouin PF, Schlumberger M, et al. Structural and functional abnormalities at 11p15 are associated with the malignant phenotype in sporadic adrenocortical tumors: study on a series of 82 tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (8):2559-65.
- 30 Sidhu S, Marsh DJ, Theodosopoulos G, Philips J, Bambach CP, Campbell P, et al. Comparative genomic hybridization analysis of adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3467-74.
- 31 Volante M, Buttigliero C, Greco E, Berruti A, Papotti M. Pathological and molecular features of Adrenocortical Carcinoma: an update. *J. Clin. Pathol* 2008; 61 (7): 787-93.
- 32 Van't Sant HP, Bouvy ND, Kazemier G, Bonjer HJ, Hop WCJ, Feelders RA, et al. The prognostic value of two different histopathological scoring systems for adrenocortical carcinomas. *Histopathology* 2007; 51:239-45.

- 33 Bugg MF, Ribeiro RC, Roberson PK, Lloyd RV, Sandrini R, Silva JB, et al. Correlation of pathologic features with clinical outcome in pediatric adrenocortical neoplasia. *Am J Clin Pathol* 1994; 101:625-9.
- 34 Michalkiewicz EL, Sandrini R, Bugg MF, Cristofani L, Caran E, Cardoso AM, et al. Clinical characteristics of small functioning adrenocortical tumors in children. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28:175-8.
- 35 Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF, Evans DB. Adrenal cortical carcinoma. *World J Surg* 2001; 25:914-926.
- 36 Schulick RD, Brennan MF. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:719-26.
- 37 Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guilhaume B, Bertagna X, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* 1990; 322:1195-1201.
- 38 Terzolo M, Angeli, A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, et al. Adjuvant Mitotane Treatment for Adrenocortical Carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:2372-80.
- 39 Terzolo M, Berruti A. Adjunctive treatment of adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15:221-6.
- 40 Berruti A, Terzolo M, Sperone P, Pia A, Della Casa S, Gross DJ, et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12:657-66.

FIGURE 1. Age distribution of patients with Adrenocortical Carcinoma

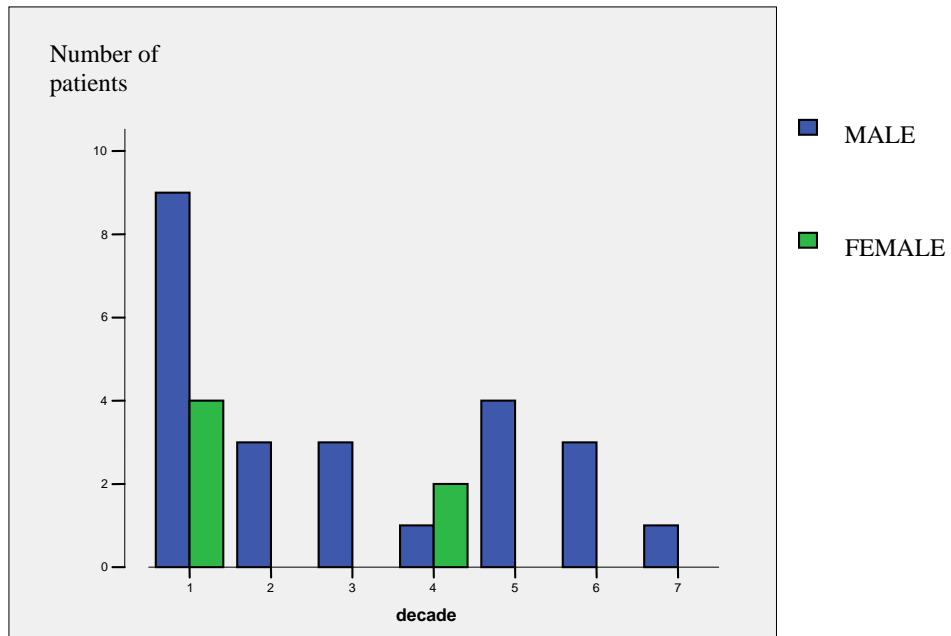


TABLE 1. Clinical Aspects of 30 patients with Adrenal Carcinoma

| Characteristics | Children (n = 14) | Adults (n = 16) |
|--------------------------|----------------------|--------------------|
| Sex | | |
| Female | 10 | 14 |
| Male | 4 | 2 |
| Age of onset | | |
| Mean | months | years |
| Female | 34 | 40 |
| Male | 16 | 36 |
| Race | | |
| White | 14 | 16 |
| Clinical Syndrome | | |
| Virilization | 10 | 0 |
| Cushing | 1 | 10 |
| Virilization + Cushing | 2 | 0 |
| Conn | 0 | 1 |
| Non Functional | 1 | 5 |

TABLE 2 – Signals and symptoms of Adrenocortical Carcinoma in children

| SIGNAL OR SYMPTOM | N (%) |
|-----------------------|--------------|
| Falo ou Clitoromegaly | 12/13 (92,3) |
| Advanced Bone Age | 7/10 (70) |
| Obesity | 9/14 (64,3) |
| Acne | 7/12 (58,3) |
| Increased Muscle mass | 5/10 (50) |
| Palpable Mass | 6/14 (42,9) |
| Hipertension | 5/14 (35,7) |
| Fever | 5/14 (35,7) |
| Hirsutism | 2/14 (14,3) |
| Weight loss | 1/14 (7,1) |

TABLE 3 – Signals and symptoms of ACC in adults

| SIGNAL OR SYMPTON | N (%) |
|-------------------|--------------|
| Hipertension | 15/16 (93,7) |
| Obesity | 11/16 (68,7) |
| Asthenia | 9/16 (56,2) |
| Pain | 8/16 (50) |
| Facial Hyperemia | 7/16 (43,7) |
| Hiperglycemia | 4/10 (40) |
| Hirsutism | 6/16 (37,5) |
| Irritability | 5/14 (35,7) |
| Striae | 5/15 (33,3) |
| Acne | 3/16 (18,7) |
| Palpable mass | 3/16 (18,7) |
| Weight loss | 1/16 (6,2) |
| Fractures | 1/16 (6,2) |

TABLE 4 . Pathology Findings in 30 patients with adrenocortical carcinoma

| | | Children | Adults |
|--|--------|-------------|-------------|
| Tumor size (largest dimension) | (mean) | 5,8 | 9,7 |
| Weight of tumor (grams) | (mean) | 114,3 | 455,1 |
| Tumor margin positive | | 2/14 | 6/16 |
| Local invasion of adjacents structures (kidney, spleen, pancreas) | | 1/14 | 4/16 |
| <u>Distant Metastasis at diagnosis</u> | | <u>1/14</u> | <u>5/16</u> |

TABLE 5 – Stage and Clinical Syndromes in 16 adults with Adrenocortical Carcinoma

| Stage | <u>Number of cases (n)</u> | | <u>Clinical Syndrome</u> | | | |
|-------|----------------------------|----|--------------------------|---|----|--|
| | SV | SC | SVC | C | NF | |
| I | 2 | 2 | | | | |
| II | 7 | 3 | | 1 | 3 | |
| III | 2 | 2 | | | | |
| IV | 5 | 3 | | | 2 | |

TABLE 6 – Stage and Clinical Syndromes in 14 children with Adrenocortical Carcinoma

| Stage | <u>Number of cases</u> | <u>Clinical Syndrome</u> | | | | |
|-------|------------------------|--------------------------|----|-----|---|----|
| | | VS | CS | VCS | C | NF |
| I | 11 | 8 | | 2 | | 1 |
| II | 1 | 1 | | | | |
| III | 1 | 1 | | | | |
| IV | 1 | | 1 | | | |

TABLE 7 – Treatment used for Adrenocortical Carcinoma

| Treatment | n (%) |
|----------------------------|-----------|
| <hr/> | |
| Surgical | |
| Simple Adrenalectomy | 20 (66,7) |
| En bloc resection | 10 (33,3) |
| | |
| Mitotane | 11 (36,7) |
| Chemotherapy postoperative | 1 (3,3) |
| Radiation | 2 (6,7) |
| | |
| Total | 30 (100) |