

Ana Claudia Latronico
Berenice B. de Mendonça

RESUMO

Uma frequência elevada de tumores adrenocorticais tem sido observada em crianças e adultos brasileiros das regiões sul e sudeste. A valiosa experiência nacional no manuseio destes tumores tem gerado diversas e relevantes publicações de conteúdo básico e clínico. Entretanto, a criação de um registro nacional dos tumores adrenocorticais, a uniformização de condutas e o desenvolvimento de estudos colaborativos são objetivos ainda a serem alcançados. Nesta revisão apresentamos de forma resumida os pontos principais discutidos em dois eventos científicos sobre tumores adrenais: o consenso internacional "International Consensus Conference on Treatment of Adrenal Cancer", e o evento nacional "I Simpósio de Diagnóstico e Tratamentos dos Tumores Adrenocorticais". O trabalho em conjunto dos vários centros médicos brasileiros envolvidos no atendimento dos carcinomas adrenocorticais possibilitarão um avanço no diagnóstico, prognóstico e tratamento desta grave e recorrente condição. (Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/5:642-646)

Descritores: Tumor adrenocortical; Perspectivas; Prognóstico

ABSTRACT

Adrenocortical Tumors - New Perspectives.

A high frequency of adrenocortical tumors has been observed in Brazilian children and adults from South and Southwestern regions. The valuable national experience in the management of these tumors have resulted in several and relevant basic and clinical reports. However, the creation of an adrenocortical tumor national registry, the uniformity of approaches and collaborative studies are target to pursue. In this review article, we briefly described the fundamental points which were discussed in two scientific events on adrenocortical tumors: "International Consensus Conference on Treatment of Adrenal Cancer" and "I Simpósio de Diagnóstico e Tratamento dos Tumores Adrenocorticais". The task force involving several Brazilian centers will increase the progress in the diagnosis, prognosis and treatment of this devastating disorder. (Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/5:642-646)

Keywords: Adrenocortical tumors; Perspectives; Prognosis

Unidade de Endocrinologia do
Desenvolvimento, Laboratório de
Hormônios e Genética Molecular,
LIM/42, Disciplina de
Endocrinologia e Metabologia,
Hospital das Clínicas, Faculdade
de Medicina da Universidade de
São Paulo, São Paulo, SP.

Recebido em 23/07/04
Aceito em 26/07/04

O AVANÇO NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DOS TUMORES ADRENOCORTICIS tem sido prejudicado pela grande heterogeneidade da apresentações clínicas e a baixa incidência destes tumores em países desenvolvidos. Este fato é ilustrado pela falta de estudos prospectivos randomizados, comparando as diferentes modalidades terapêuticas dos tumores adrenocorticais de comportamento agressivo após exérese cirúrgica. A necessidade de se obter novas opções terapêuticas para pacientes com carcinomas adrenocorticais tem motivado endocrinologistas, urologistas, oncologistas e pes-

quisadores a reunir esforços para acelerar os conhecimentos clínicos e básicos sobre os tumores adrenocorticais.

Um importante evento internacional, *Consensus Conference on Treatment of Adrenal Cancer*, foi realizado na cidade de Ann Arbor, Michigan, EUA, no período de 11 a 13 de setembro de 2003. Neste evento, os pontos relevantes no manuseio dos tumores adrenocorticais, incluindo diagnóstico, prognóstico, tratamento cirúrgico, terapia adjuvante, radioterapia, avaliação de metástases e novas terapias, foram discutidos por especialistas de várias partes do mundo. Dois brasileiros foram convidados a participar deste consenso, o Dr. Raul C. Ribeiro, brasileiro atuando no *St. Jude Children's Research Hospital*, Memphis, Tennessee, EUA, e a Dra. Ana Cláudia Latronico, que abordou o tema "*Adrenal Cancer in Children*". Apresentamos aqui um sumário dos principais tópicos discutidos neste evento.

1. Como determinar se uma massa adrenal unilateral representa um carcinoma em um paciente sem tumor primário conhecido?

A suspeita de carcinoma é estabelecida pela combinação de critérios clínicos, hormonais, radiológicos e, finalmente, pelos achados histológicos. Aproximadamente 60% dos carcinomas adrenocorticais são funcionantes, sendo as síndromes de Cushing e virilizante as apresentações mais frequentes. A média do tamanho dos carcinomas adrenocorticais é de 10cm, sendo que 95% são maiores que 5cm. A prevalência de malignidade em séries cirúrgicas de incidentalomas é de 2% em tumores maiores que 4cm, 6% em tumores de 4-6cm e 25% em tumores maiores que 6cm. Critérios de imagem indicando uma maior probabilidade de adenoma têm sido definidos. Quanto aos critérios histológicos, carcinomas adrenocorticais devem ser suspeitados em tumores com Weiss ≥ 3 em adultos.

2. Qual é a sensibilidade e a especificidade dos métodos de imagem atuais para diagnóstico e seguimento dos tumores adrenocorticais?

O número de pacientes com carcinomas adrenocorticais com estudos de imagem tem sido limitado, e comparações diretas de diferentes técnicas de imagem não são disponíveis. Até o presente, não há evidências de que a ressonância magnética seja superior à tomografia computadorizada de abdomen no diagnóstico dos tumores adrenocorticais, exceto nos tumores grandes para avaliar se há invasão vascular. Novas técnicas como o PET são promissoras, embora a experiência limitada e o alto custo

desta metodologia, inviabilizem seu uso na rotina.

3. Quais são os melhores parâmetros para prever o comportamento dos tumores adrenocorticais?

Esta questão permanece como um grande desafio no manuseio dos tumores adrenais, especialmente em relação aos tumores pequenos. Segundo o consenso internacional, o estadiamento tumoral e as características histológicas ainda são os melhores preditores da evolução. Alguns marcadores moleculares, como a deleção do braço curto do cromossomo 17, podem estar associados com o comportamento agressivo, embora outros estudos sejam necessários para definir o valor prognóstico e prever a responsividade às diferentes modalidades terapêuticas.

4. Quais são as terapias atuais dos tumores adrenocorticais?

Em relação ao tratamento dos tumores adrenocorticais, não há dúvida de que todos os tumores primários, assim como as recidivas locais, devem ser tratados cirurgicamente, uma vez que a terapia adjuvante com mitotane (lisodren®) não melhora o período livre da doença ou a sobrevida de pacientes com carcinomas adrenocorticais. Casos isolados de cura com mitotane foram relatados, mas certamente representam casos de exceção. Novos protocolos de quimioterapia baseados na biologia tumoral devem ser realizados.

Perspectivas do Manuseio e Tratamento dos Tumores Adrenais no Brasil

Com o intuito de atender os atuais anseios nacionais e internacionais sobre o manuseio clínico dos tumores adrenocorticais, o Departamento de Adrenal da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia organizou o "I Simpósio sobre Tumores Adrenocorticais", no Centro de Convenções Rebouças, em São Paulo, a 18 de março de 2004. Vinte convidados brasileiros nas áreas de Endocrinologia, Urologia, Radiologia, Oncologia e Patologia, com experiência comprovada no manuseio clínico e/ou na pesquisa básica envolvendo estes tumores, dividiram experiências no tratamento dos tumores adrenais e delinearam futuros projetos em colaboração.

Em contraste com os dados epidemiológicos internacionais, uma incidência elevada dos tumores adrenocorticais em crianças e adultos brasileiros, procedentes principalmente das regiões sul e sudeste, tem sido observada. No grupo pediátrico, Sandrini e col. (1) estimaram que a incidência dos tumores adrenocorticais na região sul é aproximadamente 10 a 15 vezes maior que a incidência mundial. A valiosa experiência nacional

neste campo tem gerado diversos estudos clínicos e básicos na última década. Revisões extensas e dados originais foram publicados (1-5). Destacamos a recente descrição de uma mutação germinativa no gene supressor tumoral p53 em 87% das crianças e 13% dos adultos brasileiros com tumores adrenais, indicando maior susceptibilidade genética para o desenvolvimento tumoral do córtex adrenal na população brasileira (6,7). A presença desta mutação germinativa em familiares assintomáticos indica baixa penetrância deste defeito molecular. Na recente revisão dos dados do Hospital das Clínicas da FMUSP, 73 pacientes (27 crianças e 46 adultos) com tumores adrenocorticais foram estudados para a presença da mutação R337H. Vinte e uma de 27 crianças (78%) e 6 de 46 adultos (13%) estudados exibiram a mutação R337H do supressor tumoral p53. Entre as crianças portadoras da mutação R337H, 85% estavam na faixa etária de 1 a 3 anos de idade. Entre os adultos afetados, a faixa etária variou de 18 a 36 anos. Estes dados indicam o acometimento principalmente de crianças nos primeiros 4 anos de vida e adultos jovens. É importante ressaltar que a presença da mutação R337H não confere necessariamente malignidade, principalmente no grupo pediátrico (7).

Entre os pontos discutidos no simpósio brasileiro, a conduta clínica e o seguimento dos indivíduos assintomáticos, parentes de pacientes com tumores adrenocorticais, portadores da mutação germinativa R337H do p53, gerou diversas questões. A necessidade de aconselhamento genético e a importância de realizar métodos hormonais e de imagem para o diagnóstico precoce nestes familiares foram amplamente debatidos.

Um estudo prospectivo está sendo realizado pela Dra. Rosana Marques Pereira da Faculdade de Medicina de Curitiba, constituído de anamnese completa, exames hormonais e imagens (CT de abdomen) a cada 3 meses. Enquanto não tivermos os resultados finais deste valioso estudo, estabelecemos as seguintes medidas em relação aos indivíduos assintomáticos portadores da mutação R337H do p53, em seguimento no Hospital das Clínicas da FMUSP:

- 1- Informar sobre o risco de desenvolver tumores;
- 2- Orientar medidas gerais visando um comportamento anti-carcinogênico, tais como interrupção do tabagismo;
- 3- Alertar quanto aos sintomas das principais síndromes endócrinas associadas aos tumores adrenocorticais; e
- 4- Finalmente, em crianças com idade inferior a 4 anos de idade, o grupo de maior risco de desenvolver tumores adrenocorticais, realizar imagem abdominal (ultrassonografia ou CT) a cada 6 meses.

A experiência no seguimento clínico de 536 pacientes com tumores adrenais foi discutida por 10 representantes de instituições universitárias ou centros de assistência terciária das regiões sul e sudeste do Brasil (tabela 1). No pós-operatório de pacientes com tumores adrenais com suspeita de malignidade (estadiamento > II), recomenda-se a realização de tomografia computadorizada de tórax e abdômen a cada 3 meses no primeiro ano após procedimento cirúrgico, seguido de imagem a cada 6 meses nos próximos 5 anos. Após o quinto ano, realizar imagens de tórax e abdômen anualmente. A sensibilidade de marcadores hormonais em relação aos achados de imagem ainda não é conhecida; portanto, a realização concomitante

Tabela 1. Dados epidemiológicos de pacientes com tumores adrenocorticais de 10 instituições nacionais apresentados no "I Simpósio Nacional sobre Tumores Adrenocorticais".

Instituição (anos)	Representante	Período	Pacientes (n)	Sexo F/M	Idade
32/24	Hospital do Câncer AC Camargo		Gilda D' Agostinho Eugui		1978-2003 56
UNICAMP	Gil Guerra Junior	1980-2003	62	41/21	0,16-17
Santa Casa SP	Carlos Alberto Longui	1985-2004	17	8/9	0,5-13
Hospital das Clínicas da UFMG	Ivani Novato Silva	2004	9	-	1,75-53
Hospital das Clínicas de Curitiba	Rosana Marques Pereira	1966-2003	124	-	0-12
Hospital do Câncer Rio de Janeiro	Maria Alice N. Bordallo	1989-2003	21	15/6	2,1-10,9
UNIFESP	Daniela Espíndola	1988-2004	18	13/5	0,83-50
HCFMSP – USP	Sorahia Domenice	1982-2003	108	88/20	0,58-55
Instituto da Criança da USP	Vaê Dichtchekian	1977-2002	46	31/15	0,33-12a
HCFMRP – USP	Margaret de Castro	1985-2003	75	53/22	0- >40

Hospital do Câncer AC Camargo

Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas

Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Universidade Federal do Paraná

Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Universidade Federal de São Paulo

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo

de imagens e dosagens hormonais é altamente recomendável.

A evolução dos tumores adrenais em crianças difere amplamente daquela observada nos adultos. As crianças são freqüentemente acometidas por tumores funcionantes, sendo a virilização isolada ou combinada com outras secreções a mais freqüente manifestação clínica. Os critérios de Weiss estabelecidos na distinção de tumores benignos e malignos na população adulta não são úteis para prever o comportamento biológico no grupo pediátrico, uma vez que tumores histologicamente malignos geralmente têm comportamento benigno (2,8). O prognóstico dos tumores em crianças guarda maior correlação com o estadiamento e tamanho do tumor. As características associadas a uma evolução desfavorável são extensão para tecidos periadrenais ou adjacentes, invasão de veia cava, doença metastática e recorrência tumoral. Em uma publicação recente, foi demonstrado que as características histológicas associadas com elevada probabilidade de comportamento maligno no grupo pediátrico são tumor > 400g e/ou 10,5cm de extensão, necrose confluyente, atipia nuclear e/ou mitoses atípicas freqüentes (8).

Um consenso dos participantes do I Simpósio de Tumores Adrenocorticais é a necessidade de se criar um registro nacional dos tumores adrenocorticais, visando a padronização do tratamento e o recrutamento de pacientes para estudos futuros prospectivos. O registro seria coordenado pelo Departamento de Adrenal e Hipertensão da SBEM e realizado *on line*. Centros especializados de assistência terciária poderão prover um tratamento interdisciplinar de excelência, disponibilizando infraestrutura e a experiência dos grandes centros para todos os pacientes. Os laboratórios de pesquisa do Hospital das Clínicas de Curitiba, São Paulo e Ribeirão Preto apresentam atualmente as condições necessárias para rastrear a mutação germinativa (R337H) do gene supressor tumoral p53 em DNA extraído de sangue periférico e/ou do tecido tumoral adrenal para todos os interessados destas e de outras instituições.

O primeiro estudo colaborativo internacional randomizado sobre tratamento de carcinoma adrenocortical localmente avançado (estadiamento II-III) ou metastático já está em andamento sob a coordenação de representantes da Europa, América do Norte, América do Sul, Austrália e Japão (*First International Randomized trial in locally advanced and Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment – FIRM-ACT*). Este estudo pioneiro tem como objetivo comparar a eficácia do esquema quimioterápico composto por eto-

poside, doxorubicina e cisplatina, associado a mitotane *versus* streptozotocina e mitotane como primeira linha de tratamento. O estudo será constituído por 300 pacientes (150 por esquema) com duração de 7 anos. Durante o Encontro Anual da Sociedade Americana de Endocrinologia, no último mês de junho em *New Orleans*, LA, EUA, os primeiros resultados do Registro Prospectivo Alemão de Carcinoma Adrenocortical foram apresentados. Desde a sua criação em janeiro de 2004, 95 pacientes (63% do sexo feminino e 37% do sexo masculino) foram incluídos no registro, que contém uma análise detalhada dos fatores prognósticos e da evolução atual dos pacientes com carcinoma adrenocortical.

Os primeiros passos das comunidades médicas internacionais e nacional foram dados para aprimorar o tratamento dos tumores adrenocorticais. É nosso anseio que o trabalho conjunto de profissionais especializados de vários centros brasileiros e internacionais possa trazer contribuições para o diagnóstico e tratamento desses tumores de prognóstico desfavorável, que acometem principalmente crianças e jovens, resultando num futuro mais esperançoso e promissor.

Participantes do “I Simpósio Nacional sobre Tumores Adrenocorticais”

Maria Adelaide Albergaria Pereira, Maria Cândida Villares Fragoso, Gilberto Carlos Gomes, Helio Bisi, Chin Jia Lin, Antonio Marmo Lucon, Lísias Nogueira Castilho, Gilberto de Castro Junior, Romolo Sandrini, Gilda D’Agostinho Eugui, Lucila Leico Kagohara Elias, Rosana Marques Pereira, Sorahia Domenice, Margaret de Castro, Daniela Espíndola, Claudio Kater, Vaê Dichtchekian, Carlos Alberto Longui, Gil Guerra Junior, Maria Alice Neves Bordallo e Ivani Novato Silva.

REFERÊNCIAS

1. Sandrini R, Ribeiro RC, DeLacerda L. Childhood adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2027-31.
2. Mendonça BB, Lucon AM, Menezes CA, Saldanha LB, Latronico AC, Zerbini C, et al. Clinical, hormonal and pathological findings in a comparative study of adrenocortical neoplasms in childhood and adulthood. *J Urol* 1995;154:2004-9.
3. Latronico AC, Chrousos GP. Extensive personal experience: adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1317-24.
4. Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Mendonça BB, Latronico AC, Campos Carneiro P, Alves VA, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory

observations. **Cancer** 2000;88:711-36.

5. Lucon AM, Machado MC, Pereira MA, Mendonça BB, Praxedes JN, Arap S. Surgery for adrenal tumours with thrombus in the supra-diaphragmatic infra-atrial inferior vena cava, with no cardiopulmonary bypass. **BJU Int** 2004;94:70-3.
6. 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.
7. Latronico AC, Pinto EM, Domenice S, Fragoso MC, Martin RM, Zerbin 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. Wieneke JA, Thompson LD, Heffess CS. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. **Am J Surg Pathol** 2003;27:867-81.

Endereço para correspondência:

Ana Claudia Latronico
Hospital das Clínicas - Prédio dos Ambulatórios
Av. Dr. Enéas de Carvalho, 155 - 2ª andar - Bloco 6
05403-900 - São Paulo - SP
Fax: (11) 3069-7519
email: anacl@usp.br / beremen@usp.br