

O carcinoma do córtex suprarrenal – um desafio diagnóstico e terapêutico

Adrenocortical carcinoma - a diagnostic and therapeutic challenge

Sofia Broco, Nuno Bonito, Gabriela Sousa, Helena Gervásio

Resumo

O carcinoma do córtex suprarrenal é uma neoplasia rara e agressiva, associada a um mau prognóstico. A sua patogénese ainda não foi completamente compreendida. A maioria destes tumores parece ser esporádica mas alguns síndromes hereditários já foram descritos em associação. Não existem aspectos específicos que caracterizem esta neoplasia maligna. A heterogeneidade dos seus achados clínicos, laboratoriais, imagiológicos e patológicos tornam este diagnóstico um desafio, mesmo para uma equipa multidisciplinar experiente. A única oportunidade de cura permanece a cirurgia, isto quando uma ressecção completa é possível. Não existe ainda nenhum tratamento médico que tenha mostrado resultados convincentes, na doença avançada. Progressos poderão ser aguardados no futuro, fruto de uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares da tumorigénese dos tumores suprarrenais. Os autores fazem uma revisão da epidemiologia, patogénese, diagnóstico, tratamento e prognóstico desta doença, ilustrando com dois casos clínicos distintos.

Palavras chave: carcinoma adrenocortical, mitotano, quimioterapia.

Abstract

Adrenal cortical cancer is a rare and aggressive neoplasm with dismal prognosis.

Its pathogenesis is still incompletely understood. Most of them seem to be sporadic but there are some hereditary syndromes described in association.

There are no specific features that characterize this malignancy. Heterogeneity of clinical, laboratorial, imaging and pathological findings makes this diagnosis a challenge, even to an experienced multidisciplinary team.

The only chance of cure is still surgery, when a complete resection is possible. There is no medical treatment that convincingly demonstrates optimal results in advanced disease.

Progresses will come in the future, from a better understanding of molecular mechanisms of adrenal tumorigenesis.

The authors made a review of epidemiology, pathogenesis, diagnostic, management and prognostic factors aspects and illustrate with two distinct clinical cases.

Key words: adrenocortical carcinoma, mitotane, chemotherapy.

INTRODUÇÃO

O carcinoma do córtex suprarrenal é uma neoplasia maligna rara e agressiva, associada a um mau prognóstico.

A maioria dos casos parecem ser esporádicos; no entanto foram também descritos como componente de algumas síndromes hereditárias.

A imagiologia por TC ou RMN mostra habitualmente uma massa volumosa, heterogénea, com um pequeno conteúdo de gordura.¹

A ressecção cirúrgica completa (R0) é o único tratamento com potencial curativo e o único que possibilita sobrevivências a longo prazo, sendo por isso o tratamento inicial de escolha nos estadios I a III (doença limitada, loco-regional). No entanto, mesmo após exérese completa, a maioria dos doentes irão apresentar recorrência local ou metastização à distância.

Em doentes não passíveis de cirurgia, o mitotano (isoladamente ou em associação a citotóxicos) permanece o tratamento de escolha.

Apesar das terapêuticas disponíveis, a sobrevivência global aos 5 anos é inferior aos 30% na maioria das séries.¹

EPIDEMIOLOGIA

Este tipo de neoplasia, rara mas altamente maligna, tem uma incidência de cerca 1-2 por milhão, por

ano, e é responsável por cerca de 0,2% das mortes por cancro.^{2,3}

Esta incidência tem uma distribuição bimodal, com um primeiro pico na infância e um segundo, mais proeminente, entre a quarta e quinta década de vida. Uma excepção a esta distribuição verifica-se no Sul do Brasil, onde a incidência anual de carcinoma adrenocortical é anormalmente elevada em crianças com idade inferior a 15 anos. Esta disparidade parece estar relacionada com uma mutação pontual no gene do p53 prevalente nesta região, aparentemente relacionada com factores ambientais.^{2,3}

Parece existir uma predominância pelo sexo feminino (1,6:1) e neste os tumores são maioritariamente funcionantes.^{1,4}

PATOGÉNESE

A patogénese molecular desta neoplasia não é ainda completamente compreendida, nomeadamente se a sua evolução surge a partir de adenomas benignos.⁵

A maioria dos casos parece ser esporádica mas algumas síndromes hereditárias foram descritos em associação com o carcinoma adrenocortical. O primeiro a ser descrito (Sameshina *et al.*, 1992) foi a síndrome de Li-Fraumeni, ao qual esta neoplasia se associa em cerca de 1% dos casos.^{2,3} Nestes doentes foi encontrada uma mutação germinativa no gene supressor tumoral p53, localizada no locus 17p13. Neste tumor o segundo alelo do gene parece ser inactivado por uma segunda mutação, somática, levando à perda completa de actividade do gene. Também na população infantil do Sul do Brasil, já referida como mais afectada com carcinoma adrenocortical (10 vezes mais que no resto do mundo), o gene implicado é o p53; neste caso, uma mutação germinativa pontual no gene parece ter um efeito tecido-específico, isto é, está associada apenas a esta localização tumoral.

Outra síndrome hereditária descrita em associação é a Síndrome de Beckwith-Weidman, também relacionado com o tumor de Wilm's, o neuroblastoma e o hepatoblastoma. Mapeado no locus 11p15, relaciona-se com a sobreexpressão do IGFII (*Insulin-like growth factor*). A sobreexpressão do IGFII foi também demonstrada por Giordano *et al.*, em 2003, em 90% de carcinomas adrenocorticais esporádicos, recorrendo ao uso de análise de *microarrays*.³

Outras síndromes de cancro hereditário que podem também incluir o carcinoma adrenocortical são

o MEN-1 (*Multiple Endocrine Neoplasia Type 1*), ao qual se associam tumores da hipófise, paratiróides e tumores neuroendócrinos pancreáticos e que resultam de mutações inactivadoras do gene *MEN1*, no cromossoma 11q e o síndrome SBLA (sarcoma, breast, lung e adrenal).⁴

CLÍNICA

A clínica desta neoplasia é muito heterogénea, o que resulta em parte, destes tumores poderem ser secretores ou não e, dentro dos secretores, o tipo hormonal preponderante comandar o tipo de apresentação.

Os tumores secretores ou funcionantes (cerca de 60%) apresentam-se, na maioria das vezes com sinais e sintomas resultantes do excesso hormonal por eles produzido. Assim, podemos encontrar, como síndromes mais frequentes a síndrome de Cushing, a síndrome de virilização, a síndrome de feminização e a síndrome misto Cushing-virilizante.⁶

A síndrome de Cushing, associada ou não a virilização é o quadro mais frequente. Obesidade central, fraqueza muscular, atrofia da pele, com estrias cutâneas, hiperglicémia, hipertensão e sintomas psiquiátricos são os sintomas/sinais mais frequentes.

O excesso de androgénios em mulheres conduz a hirsutismo, alopecia androgénica, alterações da voz, atrofia mamária e alterações menstruais, associadas, muitas vezes, a infertilidade. Pelo contrário, nos homens, a hipersecreção de estrogénios manifesta-se com ginecomastia e atrofia testicular.

A hipersecreção de aldosterona nos carcinomas do cortex suprarrenal é rara e revela-se com hipocaliémia e hipertensão arterial.

A hipertensão arterial pode assim relacionar-se quer com excesso de glicocorticoides, quer de mineralocorticóides, quer ainda com a simples activação do sistema renina-angiotensina pela compressão vascular renal, induzida pela massa tumoral.⁶

Os tumores são considerados não funcionantes quando não produzem hormonas em excesso ou produzem percursoros hormonais e/ou hormonas activas em quantidade insuficiente para terem consequências clínicas. Estes tumores são diagnosticados mais tardiamente, manifestando-se com sintomas relacionados com o seu crescimento e consequente efeito de massa local: sensação de plenitude abdominal, sintomas dispépticos, náuseas, vômitos e, por vezes, dor.

Numa minoria dos casos surgem apenas sintomas constitucionais como astenia, anorexia e temperaturas

subfebris. Mesmo na presença de grandes massas tumorais a resposta inflamatória desencadeada é pouco exuberante.

De referir que o quadro clínico de um doente portador de um carcinoma do cortex suprarrenal não é estático, podendo alterar-se ao longo da sua evolução; alterações quantitativas e/ou qualitativas na secreção hormonal podem transformar um tumor inicialmente não funcionante, num funcionante.

DIAGNÓSTICO

A suspeita de um carcinoma do córtex suprarrenal é inicialmente levantada por uma combinação de critérios clínicos, bioquímicos e imagiológicos e finalmente confirmados pela histopatologia.²

Distinguir um carcinoma adrenocortical de um adenoma benigno surge como um desafio dado que existem achados clínicos e patológicos sobreponíveis entre estas duas entidades.⁷

A percentagem de tumores funcionantes ou secretores varia entre as várias séries descritas na literatura, entre os 25 e os 80%.¹ Neste caso, as síndromes metabólicas por eles desencadeados, orientam o diagnóstico. Os restantes (não-secretores) são silenciosos e, na maioria dos casos, a não ser que surjam como achados incidentais em exames de imagem ou cirurgias por outras causas, são diagnosticados apenas quando alcançam grandes dimensões, produzindo sintomas por compressão de estruturas ou disseminação à distância.

O diagnóstico de carcinoma adrenocortical é, hoje em dia, mais frequentemente feito no decurso do estudo de um “incidentaloma”.

Investigação hormonal

O diagnóstico de excesso de esteróides é útil para estabelecer a origem adrenocortical do tumor e pode ser usado para seguimento.

A demonstração da secreção aumentada de cortisol, independente do ACTH (hormona adrenocorticotrófica) é facilmente demonstrável pela excreção aumentada de cortisol na urina, não suprimida por doses elevadas de dexametasona, e níveis indetectáveis de ACTH.

Ao mesmo tempo, verifica-se ainda, em resposta à dexametasona, níveis aumentados de 17-hidroxiprogesterona, assim como da dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) que conduz ao aumento dos níveis de testosterona nas mulheres.

QUADRO I

Investigação hormonal em doentes com carcinoma adrenocortical

Secreção de glicocorticóides

ACTH basal
Cortisol basal
Teste de supressão da dexametasona
Cortisol livre urinário e creatinina urinária (urina 24h)

Esteróides sexuais

Testosterona (nas mulheres)
Estradiol (nos homens e mulheres pós-menopáusicas)
Androstenediona
Dehidroepiandrosterona- sulfato (DHEA-S)

Percursos

17-OH-progesterona
Desoxicorticosterona

Mineralocorticóides

Aldosterona
Renina

Outros esteróides que podem estar aumentados são a desoxicortisona, a delta4-androstenediona e os estrogénios.

A secreção de aldosterona por este tipo de tumores é pouco frequente mas pode ser detectada por um simples doseamento de aldosterona e renina. Há quem recomende o seu estudo nos doentes que apresentem hipertensão arterial e/ou hipocaliémia, sugerindo um excesso de mineralocorticóides.

Todo este estudo hormonal pode ser negativo se se tratar de um tumor não-secretor, o que ocorre em cerca de um terço dos casos.

Recomenda-se também na abordagem diagnóstica inicial dos tumores suprarrenais, o doseamento das metanefrinas plasmáticas e/ou das catecolaminas urinárias, em urina de 24 horas, para exclusão de feocromocitomas.

Exames imagiológicos

Têm um papel crítico não só na detecção e caracterização das massas suprarrenais mas também no seu estadiamento, pela detecção de invasão local e/ou à distância.

A TC é um exame informativo neste tipo de lesões

e é, habitualmente, o exame de primeira escolha. A maioria dos carcinomas adrenocorticais apresenta-se sob a forma de uma massa volumosa (usualmente superior a 10cm), unilateral, localizada no polo superior do rim.

Os achados mais sugestivos de malignidade, para além do volume (<3cm a favor da benignidade e >5cm sugestiva de malignidade), são a irregularidade dos limites e a heterogeneidade, com focos de necrose. Outro aspecto, mais específico e com maior poder discriminativo, tem a ver com aspectos dinâmicos da aquisição de contraste.^{1,8}

Não existe uma evidência que sugira que a RMN seja superior à TC, a não ser na avaliação da invasão vascular. A sensibilidade, especificidade, valores preditivo positivo e preditivo negativo dos dois exames rondam os 90%.³ No entanto, quando o exame tomográfico surge como equívoco, o exame seguinte recomendado é RMN.⁸

A cintigrafia suprarrenal com NP-59 (¹³¹I-6-iodometil-19-norcolesterol), um análogo marcado do colesterol que apresenta maiores concentrações na glândula suprarrenal, é um exame útil mas ainda pouco utilizado dada a sua pouca disponibilidade e rentabilidade ainda não completamente demonstrada. Além disso envolve um estudo moroso (3 a 5 dias) e elevadas doses de radiação.⁵

Em relação à PET com ¹⁸F-FDG (¹⁸F-2-desoxi-2-fluoro-D-glucose) parece fazer a distinção entre adenomas e tumores malignos, no entanto não é específica de nenhum tumor maligno.^{1,4,8} A substituição da 18-fluorodesoxiglicose (FDG), pelo ¹¹C-metomidato, um inibidor da hidroxilase 11β, específico do tecido suprarrenal, parece tornar a PET, um exame com maior acuidade, com menos falsos negativos nestes tumores, assumindo um papel importante quer no diagnóstico diferencial de massas suprarrenais, quer na avaliação da extensão da doença e detecção de recorrências.^{8,9}

O cintigrama osteoarticular, na despistagem de metastização óssea, só deve ser efectuado, caso haja uma suspeita clínica. No caso de tumores secretores, com hipercortisolismo, podem surgir falsos positivos neste exame.

O papel da biopsia por agulha fina

Dado o risco de disseminação tumoral através do trajecto da agulha de biopsia (cerca de 3%),⁸

actualmente está só indicada nos casos de doença inoperável, previamente à instituição de quimio ou radioterapia ou em doentes com história de outras neoplasias malignas (particularmente pulmão, mama e rim), sem sinais de outras metástases, e sempre após a exclusão de feocromocitoma.^{3,9}

Histopatologia

Mesmo em termos histopatológicos, o diagnóstico de malignidade, nesta localização, não é linear; não existe um único achado patológico que seja suficiente por si só, o que torna este diagnóstico um desafio, mesmo para um anatomopatologista experiente.

O estudo de tumores em que se demonstrou invasão local ou metastização e, portanto, obviamente malignos, permitiu a criação de alguns sistemas de classificação que conjugam uma série de critérios que permitem o estabelecimento de um *score*. O mais difundido é o proposto por Weiss *et al.*¹⁰

Este sistema de classificação inclui 9 critérios histológicos: alto grau nuclear, elevado índice mitótico, presença de mitoses atípicas, baixa percentagem de células claras (<25%), arquitectura difusa, necrose, permeação de estruturas venosas, invasão de sinusóides e invasão capsular.^{6,9} (*Quadro II*). Um *score* superior a 3 é indicativo de malignidade.

Apesar de orientadores estes sistemas têm algumas limitações dada a grande dependência da experiência do patologista.⁹

QUADRO II

Critérios histológicos de Weiss

Critérios histológicos	Critérios semi-quantitativos	Score
Alto grau nuclear	Presente ou ausente	0 ou 1
Elevado índice mitótico	> 5/50 campo grande ampliação	0 ou 1
Mitoses atípicas	Presente ou ausente	0 ou 1
Baixa % de células claras	< 25% das células tumorais	0 ou 1
Focos de necrose	Presente ou ausente	0 ou 1
Padrão arquitectural difuso	> 33% do tumor	0 ou 1
Invasão venosa	Presente ou ausente	0 ou 1
Invasão sinusoidal	Presente ou ausente	0 ou 1
Invasão capsular	Presente ou ausente	0 ou 1
Um score ≥3 é indicativo de malignidade		

QUADRO III**Estadiamento de McFARLANE**

Estadio I	Confinado à glândula, ≤5cm
Estadio II	Confinado à glândula, >5cm
Estadio III	Qualquer tamanho tumoral a gânglios móveis ou invasão local (sem invasão dos órgãos vizinhos)
Estadio IV	Invasão de órgãos adjacentes ou gânglios fixos e/ou metastização à distância

Achados Imunohistoquímicos

Os carcinomas adrenocorticais são geralmente negativos para citoqueratinas (CK7 e CK20), positivos para a vimentina, Melan-A e inibina α .

O índice de proliferativo Ki-67 pode ser também útil nesta destriça, se bem que alguns destes tumores malignos possam apresentar um índice baixo. Os tumores não funcionantes ou não secretores parecem apresentar um Ki-67 mais elevado.⁸

A sobreexpressão de IGF-2, ciclina E pode também orientar este diagnóstico, assim como o padrão de imunofixação da β -catenina.⁵

Marcadores moleculares

As limitações da abordagem histopatológica clássica, levaram à pesquisa de outros preditores de malignidade.

Alguns marcadores moleculares tem sido estudado em associação com a malignidade destes tumores, nomeadamente a sobreexpressão de IGF-II, a dissomia uniparental do 11p15, a perda de heterozigotia para o 17p13 e a sobreexpressão da topoisomerase 2A.

O seu uso, por rotina, ainda não é recomendado.⁹

ESTADIAMENTO

O sistema de estadiamento para estes tumores inicialmente proposto por Mac Farlane e posteriormente modificado por Sullivan *et al.* é actualmente o mais consensual.¹¹

Doentes com estadios I e II apresentam tumores confinados à glândula suprarrenal, variando nas dimensões (< 5 cm, no estadio I e ≥ 5 cm, no estadio II). No estadio III, verifica-se invasão local (extraglandular) mas sem atingimento de órgãos adjacentes ou gânglios linfáticos regionais. Finalmente, no estadio IV, existe metastização à distância e/ou invasão de órgãos adjacentes e/ou gânglios regionais (*Quadro III*).

Os locais de metastização à distância preferenciais são, por ordem decrescente de frequência, o fígado, o pulmão e o osso.

Infelizmente, e de acordo com a generalidade da literatura, a maioria dos tumores encontram-se no estadio IV, no momento do diagnóstico, com excepção do subgrupo das crianças com idade inferior a 10 anos, onde a doença é diagnosticada em estadios mais precoces.⁶

Actualmente, o estadiamento TNM, praticamente sobreponível ao estadiamento de McFarlane, é também utilizado.

FACTORES DE PROGNÓSTICO

A correlação entre as manifestações clínicas e a sobrevivência tem sido amplamente estudada: a maioria dos autores refere que o prognóstico não está relacionado com a funcionalidade do tumor, no entanto Karakousis *et al.* e Hogan *et al.* sugerem que os tumores funcionantes poderão exibir um melhor prognóstico.⁶

O estadio mostrou ser um dos factores prognósticos mais importantes. Apesar de entre os estadios I e II não se encontrarem diferenças significativas em termos de sobrevivência, esta reduz-se drasticamente no estadio IV, apresentando o estadio III um valor intermédio.⁶

A extensão da cirurgia, isto é, a possibilidade de uma ressecção completa é também um dos factores de prognóstico mais importantes. Após cirurgia completa, tem sido registada uma sobrevivência aos 5 anos que varia entre os 11 e os 65%.¹²

Vários estudos têm demonstrado que factores como a idade, score de Weiss, perda de heterozigotia do 17p13 e índice mitótico poderão ser factores independentes de prognóstico, relacionados com a sobrevivência livre de recorrência, no entanto muitos destes estudos não entram em conta com o estadio da doença, o que poderá confundir os resultados.¹²

Um estudo publicado em 2007 (Assié *et al*) que englobou apenas doentes metastizados mostrou ainda que o número de localizações metastáticas, o índice mitótico e o Ki67 poderão ter algum valor prognóstico.¹²

TRATAMENTO**Cirurgia**

A adrenalectomia por via aberta, com exérese tumoral completa (R0), por um cirurgião experiente, é a úni-

ca abordagem que permite a obtenção de remissões prolongadas, nos estadios I a III, tendo em conta as opções limitadas em termos de tratamento adjuvante efectivo. A ressecção total ou parcial, em bloco, dos órgãos vizinhos invadidos (rim, fígado, baço, pâncreas e estômago) e a linfadenectomia regional deve ser efectuada, conjuntamente com a extracção dos trombos venosos das veias cava inferior e renal, se presentes.

O benefício da ressecção do tumor primitivo na doença metastizada (estadio IV) e a indicação de ressecção agressiva no carcinoma adrenocortical recorrente e doença metastizada ressecável são ainda alvo de debate.¹

No caso dos tumores funcionantes, estadio IV, a cirurgia de citorredução, com exérese do tumor primário, demonstrou melhorar o prognóstico.⁹

Mitotano

Bergental *et al.* descreveram, pela primeira vez, em 1959, o efeito benéfico do o',p'-DDD (orto,para-dicloro-difenil-dicloroetano) ou mitotano, em doentes com carcinoma do cortex suprarrenal metastizado.¹³

Esta droga, análogo do insecticida DDT, constitui um potente adrenolítico com actividade específica no cortex suprarrenal (Schteingart, 2000).¹⁴

Dos agentes farmacológicos descritos como supressores da função adrenal, o mitotano parece ser o único que inibe a biossíntese de corticóides e, ao mesmo tempo, destrói as células adrenocorticais (efeito citotóxico directo).⁶

O mitotano é, neste momento, comercializado na Europa, numa formulação oral, em comprimidos de 500 mg (Lysodren®, Bristol Myers Squibb).

Em doses baixas (≤ 3 g/dia) o mitotano assegura um efeito supressor da secreção de esteróides adrenais. Em doses superiores a 3 g/dia, já é possível observar um efeito adrenolítico. No tratamento de doentes com carcinoma adrenocortical, as doses variam entre os 6-15mg/Kg de peso, divididas em 3-4 doses diárias. Os níveis séricos alcançam um *plateau*, ao fim de 8 semanas de tratamento e devem ser monitorizados, dada a estreita janela terapêutica. Os níveis terapêuticos situam-se entre os 14-20 mg/dL.

A monitorização da terapêutica com mitotano, além de incluir os doseamentos dos níveis séricos da droga, incluem os doseamentos de electrólitos, ACTH séricos e cortisol urinário.

Os efeitos secundários do mitotano, relacionam-

se geralmente com os níveis plasmáticos da droga e, raramente surgem com níveis abaixo dos 20mg/dL. Os mais frequentes são os gastrointestinais (náuseas, vômitos, anorexia e diarreia) e ocorrem em cerca de 80% dos doentes. Sintomas neuropsiquiátricos como a letargia e a sonolência podem ocorrer em 25% dos doentes e, menos frequentemente, e mais vezes relacionados com níveis tóxicos, pode surgir ataxia e alterações do discurso. Um rash cutâneo inespecífico, sintomatologia genito-urinária e hepatotoxicidade são também referidos. Alterações analíticas como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e alteração das provas hepáticas são também muito comuns.

No caso do surgimento de toxicidade grave ou de efeitos colaterais intoleráveis pelo doente pode reduzir-se ou suspender-se o tratamento; no entanto, dada a afinidade do mitotano pelo tecido adiposo, os níveis séricos só começam a reduzir-se ao fim de 6 a 8 semanas.

Porque o tecido adrenal normal é também alvo da droga, é induzida uma insuficiência suprarrenal, em quase todos os doentes. A terapêutica de substituição hormonal (glico e mineralocorticóides e, por vezes, levotiroxina) deve ser iniciada entre a segunda e quarta semana. Recomenda-se ainda a utilização de hipolipemiantes, dada a droga ser altamente lipofílica e tendencialmente se ligar às lipoproteínas de baixa e muito baixa densidade (LDL e VLDL).¹⁵

Em termos de eficácia clínica, a maioria dos resultados descritos na literatura, são de estudos retrospectivos, com taxas de resposta objectiva variáveis, entre os 25 e os 35%, sendo a maioria parciais e transitórias.

Uma meta-análise recente, publicada por Allolio em 2006, analisando apenas os estudos prospectivos com mais de 10 doentes, encontrou uma taxa de resposta objectiva média de 25%.⁵

Em termos de sobrevivência, o benefício ainda não foi completamente estabelecido, no entanto, um estudo com 202 doentes, publicado por Abiven *et al.*, em 2006, mostrou impacto na sobrevivência, no subgrupo de doentes com hipersecreção de cortisol.¹⁶

O papel do mitotano, em contexto adjuvante, após ressecção cirúrgica completa, permanece ainda alvo de debate já que, em algumas séries, parece estar associado a um pior prognóstico.

Quimioterapia

Apesar da relativa eficácia do agente adrenolítico

QUADRO IV

Protocolos de quimioterapia estudados

Estudo	Protocolo	Nº de Doentes	RC	RP	Taxa de resposta objectiva
Van Slooten <i>et al.</i> 1983	Cisplatina Doxorrubicina Ciclofosfamida	11	—	2	18%
Schlumberger <i>et al.</i> 1991	Cisplatina Doxorrubicina 5-FU	13	1	2	23%
Decker <i>et al.</i> 1991	Doxorrubicina	16	1	2	19%
Bukowski <i>et al.</i> 1993	Cisplatina Mitotano	37	1	10	30%
Burgess <i>et al.</i> 1993	Cisplatina Etoposídeo	13	—	6	46%
Bonacci <i>et al.</i> 1998	Cisplatina Etoposídeo Mitotano	18	3	3	33%
Berrutti <i>et al.</i> 1998	Cisplatina Etoposídeo Doxorrubicina Mitotano	28	2	13	54%
Williamson <i>et al.</i> 2000	Cisplatina Etoposídeo	45	—	5	11%
Kahn <i>et al.</i> 2002	Estreptozocina Mitotano	22	1	7	36,4%
Abraham <i>et al.</i> 2002	Vincristina Etoposídeo Doxorrubicina Mitotano	36	1	4	54%

Adaptado de Bertagna, 2006⁸

RC- Resposta completa; RP- Resposta Parcial; Resposta Objectiva - Respostas Parciais + Respostas Completas

incluíram 10 ou mais doentes. Em segunda linha o número de estudos é ainda, como seria de esperar, mais diminuto.

Vários agentes citotóxicos têm sido usados, com taxas de resposta objectiva entre os 10 e os 40%.¹⁷

Parte desta refractariedade terapêutica pode ser explicada pela forte expressão, por parte destes tumores, do gene de resistência multidrogas tipo1 (MDR1). Um dos agentes mais estudados e usados, quer em monoterapia, quer em associação, é a cisplatina que, curiosamente, não é alvo do gene MDR1.

À luz do conhecimento actual, a monoquimioterapia não parece ser um tratamento de escolha racional.¹⁵

Estudos com linhas celulares mostraram que o adrenolítico mitotano reverte parcialmente o mecanismo de resistência multidrogas, mediado pelo MDR-1/glicoproteína p, o que sustenta a associação desta droga a esquemas de quimioterapia.^{15,18}

Dos vários protocolos já testados (*Quadro IV*) o que pareceu mostrar melhores resultados foi o regime italiano (Berrutti *et al.*, 1998) que combina etoposídeo, doxorrubicina e cisplatina, com o mitotano.^{19,20}

Num estudo de fase II, com 72 doentes, a taxa de resposta objectiva foi de 49%, incluindo 5 doentes com resposta completa. Esta taxa foi obtida, no entanto, à custa de toxicidade significativa.²⁰

Num outro estudo (Kahn *et al.*, 2000) foi também proposta a associação de estreptozocina com mitotano, com uma taxa de resposta global de 36%, com menor toxicidade. Este protocolo foi também ensaiado em contexto adjuvante, permitindo uma sobrevivência livre de doença significativamente mais longa, em relação ao grupo de controlo.²¹

mitotano no tratamento da doença avançada, só se verificam regressões tumorais objectivas, em cerca de 25% dos casos.¹⁵

Nos doentes não respondedores ou que progrediram sob mitotano e naqueles em que houve necessidade de suspender por toxicidade, o recurso a outras drogas citotóxicas foi testado.

Devido à raridade da doença, o tratamento citotóxico com quimioterapia, do carcinoma do córtex suprarrenal, foi inicialmente citado em casos individuais ou pequenas séries e, até há pouco tempo, não mais de 9 estudos de fase II, em primeira linha

O FIRM-ACT trial, o primeiro ensaio randomizado, de fase III, multicentrico, ainda a decorrer, foi desenvolvido com o intuito de comparar estes dois esquemas terapêuticos, considerados, até a data pelo Consenso Internacional no tratamento do carcinoma do cortex suprarrenal, as melhores escolhas.^{15,18,22}

Estudos com drogas como a gemcitabina ou taxanos foram também realizados, com resultados ainda pouco convincentes

A decorrer estão ainda ensaios de fase II com um inibidor da bomba MDRI (Tariquidar®) e inibidores dos receptores de crescimento epidérmico (Gefitinib e Erlotinib), do factor de crescimento do endotélio vascular (Bevacizumab) e tirosina cinase (Sunitinib e Sorafenib).

Radioterapia

A radioterapia externa no tratamento local dos tumores adrenocorticais tem sido considerada ineficaz.¹⁷

O uso da radioterapia do leito tumoral, em contexto adjuvante, tem sido estudado, tendo em conta a elevada taxa de recorrência local, mesmo após cirurgias completas.

Apesar de ser um tratamento considerado inefectivo neste tipo de neoplasia, alguns estudos, apesar de incluírem um número restrito de doentes, parecem mostrar benefício.¹² Um estudo retrospectivo recente, alemão (Fassnacht M, 2006), com 14 doentes, mostrou uma redução da taxa de recorrência de 79% para 14%.¹⁷

Em termos de palição de sintomas, nomeadamente no alívio da dor decorrente das metástases ósseas e tratamento de metástases cerebrais, existem evidências na literatura que demonstram benefício importante.

Outros tratamentos locais – a radiologia de intervenção

Dada a relativa pouca eficácia no tratamento dos carcinomas adrenocorticais e suas metástases, o uso de técnicas de radiologia de intervenção, usando abordagens quer percutâneas, quer intra-arteriais tem sido um recurso, na tentativa do controlo da doença. No entanto, e mais uma vez, dada raridade desta patologia, as séries descritas na literatura resultam de um pequeno número de casos, diluídos numa casuística feita à custa de outros primários, nomeadamente o hepatocarcinoma e as metástases de neoplasias colorrectais.

A ablação por radiofrequência de recorrências locais, assim como de metástases, sobretudo hepáticas, desde que inferiores a 5 cm podem constituir uma alternativa, no subgrupo de doentes com contraindicação cirúrgica. Foi ainda descrito o seu papel na palição da dor, no caso de metástases ósseas.¹⁰

A quimioembolização tem sido usada também na abordagem de metástases hepáticas.⁹

SEGUIMENTO

Deve ser feito com exame clínico, avaliação analítica e exames de imagem.

Após cirurgia inicial

É necessário, no pós-operatório imediato, sobretudo nos tumores secretores, nomeadamente com a avaliação analítica da função do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Esta avaliação permite, não só, aferir o sucesso da cirurgia (completa ou não) mas também orientar convenientemente a terapêutica de substituição hormonal.

A longo prazo

O doseamento dos marcadores endócrinos, permite, no caso de ressecções completas, avaliar quanto ao surgimento de recorrências e, nas ressecções incompletas, monitorizar os perfis de secreção hormonal, mantendo-os em níveis fisiológicos.

Devem ser efectuados de 3 em 3 meses e incluir cortisol (doseamento do cortisol livre urinário e prova de supressão com dexametasona), androgénios (dehidroepiandrosterona-sulfato, androstenediona, testosterona) e 17-hidroxiprogesterona, baseado no perfil hormonal pré-operatório.²

Os exames de imagem devem ser efectuados criteriosamente. Recomenda-se um TC toraco-abdominal cada 3 meses, por um ano, após a cirurgia, cada 3-6 meses nos 5 anos seguintes e, depois, pelo menos anualmente.

No caso de doença avançada, o doseamento da lactato desidrogenase (LDH) sérica pode servir como marcador de progressão da doença.²³

CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1

Doente do sexo masculino, 58 anos, referenciado à nossa instituição por nódulos suprarrenais bilaterais, associados a uma elevação do estradiol sérico, detectados no decurso do estudo de uma ginecomastia bilateral.

Trata-se de doente com antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial e bócio multinodular com tiroidite linfocítica, medicado com metformina, glibenclamida, lisinopril, indapamida e amlodipina.

Subjectivamente não apresentava queixas significativas e, ao exame objectivo, para além da hipertensão, apenas era evidente a ginecomastia bilateral, sem outros sinais de feminização.

Do estudo hormonal efectuado, verificou-se, a nível das hormonas sexuais, um aumento do estradiol sérico (220 pg/ml) e androstenediona (7,1 ng/ml) com ligeira diminuição dos níveis de testosterona (testosterona total e livre, respectivamente, 1,7 e 0,5 ng/ml), progesterona e prolactina normais. Dos restantes parâmetros, nomeadamente doseamentos de glicose e mineralocorticóides séricos, metanefrinas e ácido vanilmandélico urinários, não foram evidentes alterações.

A TC abdominal efectuada revelou, a nível da suprarrenal esquerda, uma imagem nodular com 42mm de maior eixo, com densidade de gordura e, à direita, outra, com cerca de 15mm, compatível com adenoma. A RMN complementar confirmou apenas a formação à esquerda, com características imagiológicas suspeitas. Nos dois exames não foram aparentes outras alterações dignas de referência, nomeadamente adenopatias.

Foi submetido a suprarrenalectomia esquerda, tendo o estudo anatomopatológico confirmado a presença de um carcinoma do cortex suprarrenal, com normalização posterior dos níveis hormonais. O doente não efectuou qualquer tratamento adjuvante.

Seis meses depois verifica-se nova elevação do estradiol (61,5 pg/ml) mas sem evidência de recidiva imagiológica em TC de controlo.

A primeira evidência imagiológica de recorrência surge no segundo ano após cirurgia, sob a forma de

○ PODER

DA EFICÁCIA¹

DA PROTECÇÃO²

DA TOLERABILIDADE³



5/160

EXFORGE

amlodipina/valsartan

O PODER DE CONTROLAR

Exforge® 5mg/80 mg comprimidos revestidos por película, Exforge® 5mg/160 mg comprimidos revestidos por película. Apresentação: Exforge: amlodipina e valsartan 5 mg/80 mg e 5mg/160 mg, comprimidos revestidos por película. **Indicações/Posologia:** tratamento da hipertensão essencial em doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com amlodipina ou valsartan em monoterapia. A dose recomendada de Exforge é de um comprimido por dia (5 mg de amlodipina e 80 mg de valsartan ou 5mg de amlodipina e 160 mg de valsartan). **Contra-indicações:** hipersensibilidade a qualquer um dos componentes de Exforge. Compromisso hepático grave, cirrose biliar ou colestase. Compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73m²) e doentes a fazer diálise. Segundo e terceiro trimestres de gravidez. **Advertências e precauções especiais de utilização:** risco de hipotensão em doentes com depleção do volume e/ou de sódio. A medicação concomitante com suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros fármacos que possam aumentar os níveis de potássio (heparina, etc.) deve ser usada com precaução e com monitorização frequente dos níveis de potássio. Não estão disponíveis dados sobre a utilização em doentes com estenose da artéria renal unilateral ou bilateral, ou após transplante renal recente. Deve ter-se precaução ao administrar a doentes com compromisso hepático ou perturbações obstrutivas das vias biliares. Recomenda-se a monitorização dos níveis de potássio e da creatinina em caso de compromisso renal moderado. Doentes com hiperaldosteronismo primário não devem ser tratados com valsartan. Em doentes com insuficiência cardíaca grave cuja função renal possa depender da actividade do sistema renina-angiotensina, o tratamento com IECAs e ARAs foi associado a oligúria e/ou urémia progressiva e (em casos raros) a insuficiência renal aguda e/ou morte. Foram notificados quadros semelhantes com valsartan. Em doentes com insuficiência cardíaca de etiologia não-isquémica das classes III e IV da NYHA, a amlodipina foi associada a um aumento de notificações de edema pulmonar apesar da ausência de diferença significativa na incidência de agravamento da insuficiência cardíaca, em comparação com o placebo. Tal como com todos os outros vasodilatadores, deve ter-se um cuidado especial em doentes com estenose das válvulas aórtica ou mitral ou com cardiomiopatia hipertrofica obstrutiva. Recomenda-se precaução na condução e manipulação de máquinas. Os Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARAI) não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAII deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa. A terapêutica com Exforge não está recomendada durante o aleitamento. Não está recomendado em doentes com idade inferior a 18 anos. Em doentes idosos é necessária precaução ao aumentar a posologia. **Interações:** É aconselhável a monitorização dos níveis plasmáticos

de potássio quando for utilizado em associação com suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outras substâncias que possam aumentar os níveis de potássio. Um estudo em doentes idosos demonstrou que o dilatazém inibe o metabolismo da amlodipina, provavelmente via CYP3A4 (a concentração plasmática aumenta aproximadamente 50% e o efeito da amlodipina aumenta). Não pode ser excluída a possibilidade de inibidores mais potentes do CYP3A4 (i.e. cetoconazol, itraconazol, ritonavir) poderem aumentar a concentração plasmática da amlodipina em maior extensão do que o dilatazém. A administração concomitante de indutores do CYP3A4 (agentes anticonvulsivantes [ex. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, Hypericum perforatum) pode levar à redução das concentrações plasmáticas de amlodipina pelo que está indicada a monitorização clínica. Apesar da falta de experiência sobre o uso concomitante de valsartan e lítio, esta associação não é recomendada. Caso a associação seja necessária está recomendada a monitorização cuidadosa das concentrações séricas de lítio. Quando os antagonistas da angiotensina II são administrados simultaneamente com AINES pode ocorrer a atenuação do efeito anti-hipertensivo. Adicionalmente, a utilização concomitante de antagonistas da angiotensina II e AINES pode levar a um aumento do risco de degradação da função renal e a um aumento dos níveis plasmáticos de potássio. Assim, é recomendada a monitorização da função renal no início do tratamento, assim como hidratação adequada do doente. **Efeitos indesejáveis:** os efeitos indesejáveis mais frequentes são: nasofaringite, influenza, cefaleias, edema periférico, edema, edema depressivo, edema facial, fadiga, rubor, astenia, rubor cutâneo passageiro, edema periférico, um efeito secundário reconhecido para a amlodipina, foi normalmente observado com menor incidência em doentes que receberam a associação amlodipina/valsartan do que nos que receberam amlodipina isoladamente. **Efeitos indesejáveis relatados nos ensaios clínicos com amlodipina em monoterapia, independentemente da sua relação causal com a medicação em estudo, são:** mais frequentemente: vômitos; menos frequentemente: alopecia, alterações do trânsito intestinal, dispepsia, dispnéia, rinite, gastrite, hiperplasia gengival, ginecomastia, hiperglicemia, impotência, aumento da frequência urinária, leucopenia, mal-estar, alterações de humor, mialgia, neuropatia periférica, pancreatite, hepatite, trombocitopenia, vasculite, angioedema e eritema multiforme. **Efeitos indesejáveis notificados em ensaios clínicos com valsartan em monoterapia, independentemente da sua relação causal com a medicação em estudo, são:** infecções virais, infecções do tracto respiratório superior, sinusite, rinite, neutropenia, insónia; podem ocorrer alteração da função renal, especialmente em doentes tratados com diuréticos ou em doentes com compromisso renal, angioedema e hipersensibilidade (vasculite, doença do soro). **Regime de comparticipação: Escalão B.** Para mais informações deverá contactar o titular da AIM e/ou o representante local do titular da AIM. Medicamento sujeito a receita médica. EXF_IEC_2006_10_5_80_160_V_3

duas imagens nodulares a nível da loca suprarrenal esquerda (cada uma com 15 mm de maior eixo). Submetido a laparotomia exploradora com múltiplas biópsias, com objectivação histológica de recidiva, manteve-se em controlo apertado, até que seis meses depois é novamente intervencionado, com ressecção macroscópica total das lesões.

A terceira evidência de recidiva surge novamente seis meses depois, sob a forma de vários nódulos peritoneais, um deles com envolvimento pancreático, não tendo sido possível, desta vez, uma cirurgia completa. Ainda foi reoperado novamente mas concluiu-se pela irressecabilidade das lesões.

Ao longo de todo este percurso, analiticamente manteve-se sempre a elevação dos níveis de estradiol, sem outras alterações significativas.

Nesta altura é proposto para tratamento médico com quimioterapia, com intuito paliativo, tendo iniciado o protocolo citostático de Berruti (Etopósido/ Doxorubicina/Cis-Platinio, em associação ao adrenolítico, mitotano).^{19,20} O mitotano foi iniciado com a dose de 2g/dia.

A suplementação hormonal com hidrocortisona foi iniciada na quarta semana após início do tratamento, apesar de não serem ainda evidentes sinais de insuficiência suprarrenal.

Na avaliação após quarto ciclo, objectivou-se estabilização de doença, tendo completado mais dois ciclos, após o que ficou medicado apenas com o mitotano.

Os níveis de mitotanémia foram monitorizados frequentemente, com um valor máximo de 24mg/L no entanto, com doseamentos séricos da ordem dos 14mg/L (níveis teoricamente não tóxicos) o doente desenvolveu quadro de letargia, confusão mental, dismetria e ataxia, atribuído a neurotoxicidade do mitotano, após exclusão de quadro neurológico agudo. Procedeu-se a redução de dose. Com níveis mais baixos, apenas referia alguma sintomatologia gastrointestinal, com náuseas, vômitos esporádicos e alguma diarreia.

Mantém-se, 52 meses após o diagnóstico, com doença imagiologicamente estabilizada, com oscilações dos níveis de esteróides sexuais e da lactato desidrogenase (LDH).

Caso clínico 2

Doente do sexo feminino, 29 anos de idade, sem antecedentes relevantes, que inicia quadro de distensão

abdominal, enfartamento pós-prandial e anorexia progressiva, acompanhado de episódios de *flushing*. Fez nesta altura uma endoscopia digestiva alta que mostrou alterações compatíveis com gastrite crónica superficial, confirmadas por biopsia.

Seis meses depois desenvolve episódios de dor epigástrica com irradiação dorsal, que se vão tornando cada vez mais frequentes, motivando várias idas à urgência hospitalar. Nesta altura, ao exame objectivo, era evidente uma massa palpável, dura, de contornos regulares, ocupando os quadrantes abdominais superiores.

Uma TC toraco-abdómino-pélvica objectivou uma volumosa massa entre o fígado e o rim homolateral com 25 cm de maior eixo e, outra, no hipocondrio esquerdo com 10 cm de maior diâmetro, ambas com captação heterogénea de produto de contraste e múltiplos focos de calcificação no seu interior. Visíveis ainda duas imagens nodulares a nível do parênquima hepático. Concluiu-se pela existência de um volumoso tumor, com provável origem na glândula suprarrenal direita e metastização hepática.

Analiticamente apresentava uma trombocitose (plaquetas: $444 \times 10^3/\mu\text{L}$), uma elevação da LDH (1162 U/L) e da Fosfatase alcalina (156 U/L) e, do estudo hormonal exaustivo, foi evidente apenas um cortisol urinário ligeiramente superior ao normal (287 $\mu\text{g}/24\text{ h}$) e níveis de delta-4- androstenediona e dehidroepiandrosterona- sulfato (DHEA-S) também superiores ao normal (31,7 ng/ml e 817 $\mu\text{g}/\text{dL}$).

Para esclarecimento etiológico desta formação foi submetida a biópsia aspirativa da massa que foi compatível com carcinoma do córtex suprarrenal.

Avaliada quanto a condições cirúrgicas, concluiu-se pela irressecabilidade da lesão, por ausência de planos de clivagem com o fígado.

Iniciou quimioterapia paliativa com a associação Doxorubicina/ Cisplatina e Etopósido, associado ao mitotano, numa dose inicial de 1,5 g/dia. O tratamento de suporte com hidrocortisona e fludocortisona foi instituído imediatamente, aquando do primeiro ciclo e ajustado, ao longo dos tratamentos em função da clínica, ionograma e doseamentos hormonais

Como principais toxicidades apresentou essencialmente anorexia, náuseas e vômitos grau II/III (escala da OMS), dislipidémia mista e anemia grau II/III com necessidade transfusional. Verificou-se ainda perda ponderal progressiva (cerca de 7%).

Avaliada ao fim do terceiro ciclo, verificou-se esta-

bilização imagiológica da doença, pelo que prosseguiu com a quimioterapia, desta feita sem a doxorrubicina, mas com incremento das doses de cisplatina (100mg/m² dia 1 do ciclo) e etopósido (100 mg/m² dias 1 a 3 do ciclo) dada a toxicidade apresentada. Completou mais dois ciclos desta associação.

As doses de mitotano foram aumentadas progressivamente, sob monitorização dos doseamentos séricos, tendo a doente apresentado níveis tóxicos (máximo de 31 mg/L), com uma dose de 8 g/dia. Com estes níveis desenvolveu sintomatologia neurológica, com letargia e lentificação psicomotora, com dificuldades no discurso.

A doente integrou, posteriormente um centro americano, tendo um protocolo de ensaio clínico com um antiangiogénico. Após cerca de 4 meses, faleceu. A sobrevivência foi de cerca de 23 meses.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os carcinomas do cortex da suprarenal, pela sua raridade mantêm-se uma neoplasia de difícil abordagem.

Apesar do mau prognóstico, as séries mais recentes registam cada vez mais casos diagnosticados em estadios mais precoces, em parte devido à melhoria da acuidade e acessibilidade dos exames de diagnóstico.

A referência a centros com experiência nesta patologia é essencial para um maior sucesso das terapêuticas disponíveis.

Os resultados do grande ensaio randomizado FIRM-ACT, com previsão de duração de 7 anos, poderão trazer novidades em termos de guidelines futuras, no tratamento da doença avançada, no entanto a grande esperança reside no conhecimento cada vez mais profundo dos mecanismos moleculares da sua tumorigénese e desenvolvimento de terapêuticas dirigidas. ■

Bibliografia

- Libé R, Fratticci A, Beryherat J. Adrenocortical cancer : pathophysiology and clinical management. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14(1) :13-28.
- Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano TJ, Hammer GD, Korobkin M, Worden FP. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12(3):667-680.
- Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht. Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol* 2004; 60(3):273-287.
- Savarese D, Nieman L. Clinical presentation and evaluation of adrenocortical

tumours. Uptodate. Utdonline

- Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: adrenocortical carcinoma: clinical Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(6):2027-2037.
- Wajchenberg B, Pereira M, Mendonça B, Latronico A, Carneiro P et al. Adrenocortical carcinoma- clinical and laboratorial observations. *Cancer* 2000; 88(4): 711-736.
- Chouairy CJ, Abdul-Karim F, MacLennan GT. Adrenocortical carcinoma. *J Urol* 2008; 179(1):323.
- Bertagna X. *Adrenal Cancer*. Editions John Libbey Paris 2006.
- Kuruba R, Gallagher S. Current management of adrenal tumors. *Curr Opin Oncol*. 20(1):34-46.
- Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors 1984; 8 (3):163-240.
- Sullivan M, Boileau M, Hodges CV. Adrenal cortical carcinoma. *J Urol*. 1978 Dec;120(6):660-665.
- Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW et al. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastasis involving bone: a multicenter study. *J Clin Oncol* 2004; 15; 22(2):300-306.
- Bergental DM, Hertz R, Lipssett MB, Moy RH. Chemotherapy of adrenocortical cancer with o,p'-DDD. *Ann Intern Med* 1960; 53 (4): 672-682.
- Schteingart DE. Conventional and novel strategies in the treatment of adrenocortical cancer. *Braz J Med Biol Res*. 2000 ;33(10):1197-1200.
- Ahlanan H, Khorram-Manesh A, Janssom S, Wängberg B, Nilsson O et al. Cytotoxic treatment of adrenocortical carcinoma. *World J Surg* 2001, 25(7): 927-933.
- Abiven G, Coste J, Groussin L, Anract P, Tissier F 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(7):2650-2655.
- Fassnacht M, Hahner S, Polat B, Koschner A, Kenn W, Flentj M, Allolio B. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11):4501-4504.
- Bates SE, Shieh CY, Mickley LA, Dicke HL, Loriaux DL, Fojo AT. Mitotane enhances cytotoxicity of chemotherapy in cell lines expressing a multidrug resistance gene MDR-1/pglycoprotein which is also expressed by adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(1):18-29.
- Berruti A, Terzolo M, Pia A, Angeli A, Dogliotti L, Mitotane associated with etoposide, doxorubicin and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma. Italian Group for the study of Adrenal Cancer. *Cancer* 1998; 83 (10):2194-2200.
- Berruti A, Terzolo M, Sperone P, Pia A, Casa SD, 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(3):657-666.
- Khan TS, Imam H, Juhlin C, Skogseid B, Gröndal 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(10):1281-1287.
- Quinkler M, Hahner S, Wortmann S, Johansen E, Adam P et al. Treatment of Advanced Adrenocortical Carcinoma with Erlotinib plus Gemcitabine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2057-2062.
- Assié 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(1):148-154.