

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

DISSERTAÇÃO – ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Carcinoma Adrenocortical: diagnóstico, tratamento e seus impactos

Francisca Magalhães Vilão

M

2021



CARCINOMA ADRENOCORTICAL: DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E SEUS IMPACTOS

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Francisca Magalhães Vilão

Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira, nº 228, 4050-313 Porto

Endereço Eletrónico: franciscavilao@gmail.com

Orientador: Dr. Vitor Manuel Correia Valente

Professor Associado Convidado do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Assistente Graduado Sénior Hospitalar de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar Universitário do Porto

Serviço de Cirurgia do Centro Hospitalar Universitário do Porto

Endereço: Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto

Coorientador: Professor Doutor António Manuel Ferreira Araújo

Professor Catedrático Convidado do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Assistente Graduado Sénior e Diretor do Serviço de Oncologia Médica do Centro Hospitalar Universitário do Porto

Endereço: Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto

Porto, Junho de 2021

Estudante:

Francisca Magalhães

Orientação:

Alb

Coorientação:

Alb

Dedicatória

À minha família, principalmente aos meus pais, por toda a motivação, apoio e carinho incondicionais que me proporcionaram ao longo de todos estes anos e porque nunca, em momento algum, duvidaram das minhas capacidades.

Aos meus amigos, parceiros de jornada, pelo companheirismo, cumplicidade e amizade, que foram fundamentais.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Vitor Manuel Correia Valente, pela oportunidade de trabalhar sob a sua orientação na elaboração do presente manuscrito, bem como por toda a disponibilidade e colaboração ao longo de todas as etapas do processo.

Ao meu coorientador, Professor Doutor António Manuel Ferreira Araújo, por todo o apoio na coordenação do presente trabalho.

Por fim, ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, por me ter acolhido e pelo ensino de qualidade que me proporcionou ao longo destes últimos anos, fornecendo-me conhecimentos e competências essenciais para a nova etapa que se adivinha.

Resumo

Introdução

O carcinoma do córtex da glândula suprarrenal, também denominado carcinoma adrenocortical, é uma neoplasia maligna rara, frequentemente agressiva, associada a um prognóstico desfavorável. No momento do diagnóstico, um número significativo de casos já se apresenta com metastização locorregional ou à distância. Nos últimos anos, a investigação médico-científica permitiu avanços no conhecimento desta neoplasia, nomeadamente do seu comportamento clínico e dos fatores de prognóstico. Todavia, a sua baixa incidência limita a investigação e a realização de ensaios clínicos sobre novos tratamentos.

Objetivos

Este artigo de revisão bibliográfica visa a pesquisa, leitura e seleção da literatura disponível sobre o carcinoma adrenocortical, designadamente acerca da sua abordagem diagnóstica e terapêutica, incluindo efeitos adversos do tratamento. O trabalho tem ainda como objetivo, através da exposição clara da informação existente sobre o carcinoma adrenocortical, salientar as lacunas no conhecimento desta neoplasia que ainda prevalecem na atualidade, lacunas estas que deverão ser alvo de investigação médica e científica no futuro.

Metodologia

Realizada no formato de artigo de revisão bibliográfica, a informação contida na presente dissertação baseia-se em artigos indexados na plataforma eletrónica *Pubmed*, redigidos na língua inglesa. Os artigos incluídos viram a sua publicação a partir do ano de 2010, inclusive. No que toca ao seu formato, a pesquisa inclui diversos tipos de artigos, entre os quais artigos de revisão bibliográfica e sistemática, estudos prospetivos, meta-análises e *guidelines*. A bibliografia do presente trabalho foi elaborada com recurso ao programa EndNote®, versão X9, de modo a conseguir uma sequência estruturada e organizada das várias referências bibliográficas utilizadas.

Conclusão

O carcinoma adrenocortical é uma entidade que, apesar da baixa incidência, merece ser objeto de investigação científica, tendo em conta as elevadas morbilidade e mortalidade que acarreta. O conhecimento atual da patologia, ainda que sempre em evolução ao longo dos últimos anos, mantém ainda muitas lacunas por preencher. Todo conhecimento a adquirir no futuro sobre este tema deve ter sempre como objetivo principal orientar o tratamento e melhorar globalmente a

abordagem a esta patologia, para que, em última instância, seja possível diminuir a mortalidade associada a esta entidade.

Palavras-chave

Carcinoma adrenocortical, adrenal, cancro, mitotano, tratamento, cortéx adrenal, metástases.

Abstract

Introduction

Adrenal gland cortex's carcinoma, also called adrenocortical carcinoma, is a rare, often aggressive malignant neoplasm associated with an unfavourable prognosis. At the time of diagnosis, a significant number of cases already present with loco-regional or remote metastasis. In recent years, medical-scientific research has allowed advances in the knowledge of this neoplasm, namely its clinical behaviour and prognostic factors. However, its low incidence limits the investigation and conduct of clinical trials regarding new treatments.

Objectives

This review aims at searching, reading and selecting the available literature on adrenocortical carcinoma, mainly on its diagnostic and therapeutic approach, including adverse effects of the treatment options. This paperwork also aims, through a clear exposure of available information on adrenocortical carcinoma, at highlighting the gaps in knowledge of this neoplasm that still prevail to this day, acknowledging that they should be subject to future medical and scientific research.

Methods

This review contains information based on articles indexed in the electronic platform called Pubmed and written in English. The used articles were published after the year of 2010. Regarding its format, the research included several types of articles, including bibliographic and systematic review articles, prospective studies, meta-analysis and guidelines. The bibliography was structured using version X9 of EndNote®, in order to achieve a structured and organized sequence of the various bibliographic references that were included.

Conclusion

Adrenocortical carcinoma deserves to be the subject of scientific research, despite its low incidence, taking into account its high morbidity and mortality. The current knowledge on this subject still maintains many gaps to fill, in spite of the constant evolution it has experienced over the last few years. Any knowledge to be acquired in the future on this topic should always have as its main goal to guide the treatment and improve the global management of this disease, so that, ultimately, it is possible to reduce the mortality associated with it.

Keywords

Adrenocortical carcinoma, adrenal, cancer, mitotane, treatment, adrenal cortex, metastasis.

Lista de Abreviaturas

ACAT1 – Acil-CoA:colesterol aciltransferase 1

ACTH – Hormona adrenocorticotrófica (*adrenocorticotropic hormone*)

B1 – Beta-catenina

CAC – Carcinoma adrenocortical

DDT – Diclorodifeniltricloroetano

DHT – Di-hidrotestosterona

EDP – Combinação de etoposide, doxorrubicina e cisplatina

EDP-M – Regime de combinação de etoposide, doxorrubicina, cisplatina e mitotano

ENSAT – *European Network for the Study of Adrenal Tumors*

FDG – 18F-fluorodesoxiglucose

GY - Gray

HDL – Lipoproteína de alta densidade (*high-density lipoprotein*)

HPA – Eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (*hypothalamic-pituitary-adrenal*)

IGF-1-R – Receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (*insulin-like growth factor 1 receptor*)

IGF-2 – Fator de crescimento semelhante à insulina 2 (*insulin-like growth factor 2*)

LDL – Lipoproteína de baixa densidade (*low-density lipoprotein*)

LH – Hormona luteinizante (*luteinizing hormone*)

Mg - Miligrama

NEM – Neoplasia endócrina múltipla

PAF – Polipose adenomatosa familiar

PD-1 – Proteína da morte celular programada (*programmed-death 1*)

PD-L1 - Ligando da proteína da morte celular programada (*programmed-death ligand 1*)

PET – Tomografia por emissão de positrões (*positron emission tomography*)

RMN – Ressonância magnética

SF1 – Fator de transcrição esteroideogénico 1 (*steroidogenic factor-1*)

SHBG – Globulina ligante de hormonas sexuais (*sex hormone-binding globulin*)

Sz-M – Regime de combinação de estreptozotocina e mitotano

T4 – Tiroxina

T4L – Tiroxina livre

TACE - Quimioembolização trans-arterial (*transcatheter arterial chemoembolization*)

TC – Tomografia computadorizada

TRH – Hormona libertadora de tirotrófina (*thyrotropin-releasing hormone*)

TSH – Hormona estimuladora da tiróide (*thyroid-stimulation hormone*)

TTR – Tempo de intervalo terapêutico (*time in the target range*)

Índice

Introdução.....	1
Objetivos	3
Metodologia.....	4
1. Epidemiologia.....	5
2. Patogénese.....	6
3. Apresentação Clínica.....	8
4. Abordagem Diagnóstica	9
4.1. Estudo Analítico.....	9
4.2. Estudo Imagiológico	10
4.3. Biópsia	11
4.4. Decisão Terapêutica	11
5. Abordagem Terapêutica.....	12
5.1. Abordagem Terapêutica do CAC Localizado	12
5.1.1. Ressecção Cirúrgica.....	12
5.1.2. Anatomia Patológica e Imunohistoquímica	13
5.1.3. Estadiamento	14
5.1.4. Tratamento Adjuvante	14
5.1.5. Follow-Up após Ressecção Completa R0	15
5.2. Tratamento da Doença Avançada e/ou Recorrente	16
5.2.1. Abordagem ao CAC Recorrente	17
5.2.2. Mitotano.....	17
EFEITOS NO CAC.....	18
INDICAÇÕES E UTILIZAÇÃO.....	18
LIMITAÇÕES DO USO DE MITOTANO - EFEITOS ADVERSOS.....	19
FISIOPATOLOGIA DOS EFEITOS ADVERSOS	20
ABORDAGEM AOS EFEITOS ADVERSOS.....	21
DESCONTINUAÇÃO DO MITOTANO	22
5.2.3. Follow-Up	23
5.2.4. Outras Alternativas Terapêuticas.....	23
INIBIDORES DO <i>CHECKPOINT</i> IMUNOLÓGICO - PEMBROLIZUMAB, NIVOLUMAB E AVELUMAB	23
ESTREPTOZOTOCINA	24
GENCITABINA E CAPECITABINA.....	24
INIBIDORES DA VIA DE SINALIZAÇÃO DO IGF-2	24
6. Fatores de Prognóstico e Sobrevida.....	26

Conclusões e “Lacunas Melhoráveis”	28
Figuras	29
Bibliografia	33

Lista de Figuras

Figura 1 – Abordagem terapêutica de CACs ressecáveis

Figura 2 – Abordagem terapêutica de CACs não ressecáveis

Figura 3 – Critérios histopatológicos de Weiss

Figura 4 - Sistema de estadiamento da *European Network for the Study of Adrenal Tumors* (ENSAT)

Introdução

O carcinoma do córtex da glândula suprarrenal, também denominado carcinoma adrenocortical (CAC), é uma neoplasia maligna rara. Está associada a um prognóstico desfavorável¹, com uma sobrevida global aos cinco anos inferior a 50%^{2,3}. Um número significativo de casos são diagnosticados já com metastização locorregional ou à distância e, nestes doentes, a sobrevida aos cinco anos torna-se inferior a 15%⁴. É uma das neoplasias endócrinas malignas mais agressivas, sendo somente superado pelo carcinoma anaplásico da tiroide⁵.

Nos últimos anos, a investigação médica e científica nesta área permitiu concluir que, tal como se verifica para a maioria das neoplasias malignas, uma abordagem multidisciplinar é essencial no diagnóstico e tratamento deste tipo de tumores^{1,6}. Ainda assim, a baixa incidência desta patologia limita a investigação e os ensaios clínicos no campo da terapêutica e das várias estratégias passíveis de serem utilizadas para o tratamento do CAC⁷.

Em termos epidemiológicos, não existe concordância na literatura no que toca à incidência e prevalência do CAC¹. Todavia, estima-se que a sua incidência seja inferior a 2 casos por milhão por ano⁸. Consiste, então, numa raridade, sobretudo se comparada com a incidência dos tumores da suprarrenal no geral, que atingem cerca de 3% a 10% da população mundial¹. Há uma distribuição bimodal da incidência da doença com um pico na infância e outro na idade adulta, entre os 50 e 60 anos (0,02%-0,2%)¹.

Os carcinomas adrenocorticais podem ser não funcionantes ou produtores de uma ou mais hormonas suprarrenais⁹ (cortisol, aldosterona e androgénios^{2,6}) e esta característica é um dos fatores mais importantes no prognóstico destes tumores². É de salientar que, com alguma frequência, são diagnosticados durante o estudo de casos de incidentalomas suprarrenais, de casos de síndrome de Cushing e, mais raramente, de casos de aldosteronismo primário^{6,10}.

A abordagem diagnóstica e terapêutica deve ser planeada por uma equipa multidisciplinar, tal como suprarreferido. No caso específico de doentes com CAC, esta equipa deve, idealmente, englobar profissionais de saúde de endocrinologia, cirurgia endócrina, oncologia (incluindo radioncologia), anatomia patológica e ainda de aconselhamento genético¹.

A resseção cirúrgica completa é a única forma terapêutica que permite a cura⁹, sendo a adrenalectomia radical por cirurgia aberta a técnica *gold-standart*⁶. Salienta-se que mesmo resseções incompletas de carcinomas adrenocorticais conferem aos doentes melhor prognóstico a longo prazo, quando comparados com doentes não submetidos a tratamento cirúrgico⁹.

O tratamento farmacológico com mitotano é outro ponto relevante na abordagem dos CACs, estando indicado nos estadios avançados da doença, em tumores disseminados e também em tumores de alto grau ou tumores com elevado risco de recorrência após abordagem cirúrgica^{3,11,12}. Vários estudos provaram o seu valor como tratamento adjuvante em doentes submetidos a resseção cirúrgica⁵.

O mitotano tem efeitos laterais por vezes graves, nomeadamente o desenvolvimento de endocrinopatias, cuja reversibilidade é ainda objeto de estudo. Destacam-se o hipercortisolismo, o hipotiroidismo e as alterações das hormonas sexuais^{3,9}.

O conhecimento obtido nos últimos anos permitiu concluir que, apesar de no geral o prognóstico ser desfavorável, o comportamento do CAC é bastante heterogéneo¹³. Este depende de diversos fatores como a idade do doente, a secreção hormonal, o tipo de resseção cirúrgica, o estadiamento, o grau de diferenciação e achados imunohistoquímicos como o índice de proliferação Ki-67^{2,9}. A secreção hormonal é particularmente importante já que a produção de determinadas hormonas está associada a pior prognóstico^{2,14}.

O crescimento tumoral é o principal responsável pela mortalidade¹³. Mas, tal como noutras neoplasias, também no caso dos carcinomas adrenocorticais, se o diagnóstico for atempado e o tratamento adequado, é possível que doentes com estes tumores alcancem uma esperança média de vida normal³.

Objetivos

O presente artigo de revisão bibliográfica visa a pesquisa, leitura e seleção da literatura disponível sobre o tema “Carcinoma Adrenocortical”. A seleção da informação focar-se-á naquela considerada como mais atualizada e pertinente, a qual será posteriormente compilada e sumarizada.

Serão explorados tópicos tais como a abordagem diagnóstica e terapêutica do carcinoma adrenocortical, incluindo os meios de diagnóstico, os tratamentos atualmente disponíveis e impacto dos mesmos, os fatores de prognóstico e, ainda, a forma como os avanços nesta área já alteraram e podem continuar a alterar a história natural desta neoplasia.

O trabalho tem ainda como objetivo, através da exposição clara da informação existente sobre o carcinoma adrenocortical, salientar as lacunas que ainda prevalecem no conhecimento desta neoplasia, lacunas estas que deverão ser alvo de investigação médica e científica no futuro.

Metodologia

Realizada no formato de artigo de revisão bibliográfica a informação contida na presente dissertação baseia-se em artigos indexados nas plataformas eletrônicas *Pubmed* e *Medscape*, redigidos na língua inglesa.

Os artigos incluídos viram a sua publicação a partir do ano de 2010, inclusive, sendo que dentro deste leque, foi dada preferência aos artigos mais recentes. No que toca ao seu formato, a pesquisa inclui diversos tipos de artigos, entre os quais artigos de revisão bibliográfica e sistemática, estudos prospetivos e meta-análises, e ainda *guidelines* direcionadas à abordagem do carcinoma adrenocortical.

A bibliografia do presente trabalho foi elaborada com recurso ao programa EndNote®, versão X9, de modo a conseguir uma sequência estruturada e organizada das várias referências bibliográficas utilizadas.

1. Epidemiologia

A informação relativa à incidência estimada do CAC em idade adulta não é exatamente concordante em toda a bibliografia. Um estudo populacional sobre a incidência e sobrevivência do CAC realizado nos Países Baixos e publicado em 2013 apresentou uma incidência de 1 caso por milhão por ano, aproximadamente (contrastando com a incidência de 1,3 casos por milhão por ano estimada em 1993)⁸. Atualmente, a maioria da literatura apresenta consistentemente incidências de menos de 2 casos por milhão por ano, ainda que os valores exatos possam diferir ligeiramente.

Há uma distribuição bimodal da incidência, com picos que ocorrem nas crianças, por volta dos 5 anos, e nos adultos, entre os 40 e 50 anos. Nas crianças, o CAC tem geralmente um comportamento mais indolente, contrastando com o que ocorre nos adultos¹.

O sexo feminino é mais afetado do que o masculino, em cerca de 55-60%, sendo que está ainda por esclarecer se os estrogénios têm algum papel nesta diferença de incidência entre os sexos¹⁴.

2. Patogénese

Os CACs podem ocorrer de forma esporádica ou hereditária, sendo que, na maioria, são casos esporádicos¹⁴.

A tumorigénese do CAC esporádico não está ainda bem caracterizada. Ainda que algumas características histológicas e genéticas do CAC sejam já conhecidas, tais como a elevada atividade mitótica, a instabilidade cromossómica e a sobreexpressão do gene do fator de crescimento semelhante à insulina 2 (IGF-2), sendo que esta última está presente em mais de 85% dos CACs e é uma das principais diferenças entre carcinomas e adenomas adrenocorticais; mesmo assim, o conhecimento da genética molecular da carcinogénese do CAC mantém-se ainda muito incompleto. Admite-se um papel importante de mutações com inativação do gene supressor TP53 e mutações que levam à ativação da via da beta-catetenina (B1) / Wnt, que incluem mutações com inativação do genes ZNFR3 (regulador negativo da via) e mutações com ativação do gene CTNNB1 (regulador positivo da via). A ativação da via da B1 constitui um importante aliado da sobreexpressão do IGF-2 no despoletar da tumorigénese adrenocortical. Foram, então, demonstradas algumas diferenças entre os CACs e os adenomas adrenocorticais. Percebeu-se que os tumores malignos se caracterizam por uma elevada expressão de moléculas ativadoras da proliferação celular e de constituintes das vias de sinalização de fatores de crescimento, contrastando com a reduzida expressão de reguladores negativos do ciclo celular e dos processos de esteroidogénese dos adenomas, resultando numa maior desregulação global de genes, quando comparados com os tumores benignos análogos¹⁵⁻¹⁷.

Quanto à metilação de DNA, nos CACs são mais frequentes processos de hipometilação a causar instabilidade genómica, quando comparados com os adenomas. Contudo, existe um subtipo de CACs em que os processos de hipermetilação de regiões reguladoras do DNA das células tumorais, como as regiões promotoras CpG, parecem desempenhar um papel na sua tumorigénese. A hipermetilação destas regiões permite a inativação de genes supressores tumorais e, consequentemente, a proliferação das células tumorais^{16,18}.

Assim, sabe-se que o CAC pode ser dividido em subtipos que diferem na sua biologia molecular e, consequentemente, no seu curso patológico e prognóstico, o que pode permitir diferenciar os doentes com CAC em grupos distintos que beneficiem de abordagens terapêuticas diferentes^{15,16}.

O facto de existirem alguns relatos de CACs em doentes com adenomas adrenocorticais levanta a questão da possibilidade de malignização destes tumores benignos. Todavia, a diferença muito acentuada de incidência das duas patologias (sendo a dos adenomas adrenocorticais muito mais elevada) vai contra a hipótese de existir algum tipo de sequência evolutiva de uma entidade para a outra. Mas, ambas as entidades partilham uma elevada proporção de mutações no gene CTNNB1 e os adenomas com estas mutações tendem a revelar-se com maior dimensão e menor secreção de cortisol, o que pode sugerir a existência de um estado de pré-malignidade dos adenomas. Assim, este é um tópico que se mantém por esclarecer na totalidade^{16,19}.

Relativamente à sua ocorrência em contexto de hereditariedade, 10% dos CACs podem ocorrer desta forma, inseridos em diversas síndromes hereditárias, das quais se destacam a Síndrome de Lynch (3% dos CACs), a Síndrome de Li-Fraumeni (2-4% dos CACs), a Neoplasia Endócrina Múltipla (NEM) 1 (1-2% dos CACs), a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) e a Síndrome de Beckwith-Wiedemann²⁰.

Até 5% dos CACs ocorrem devido a mutações germinativas do gene TP53 e cerca de 3 a 5% dos doentes com CAC possuem diagnóstico de Síndrome de Lynch. Em doentes com NEM 1, até 13% das lesões identificadas na glândula suprarrenal são CACs. Além da informação sobre os antecedentes pessoais e familiares de cada doente, está recomendado realizar uma avaliação genética em todos os casos de CAC em adultos. As síndromes de maior relevância quando se opta por realizar testes genéticos para a pesquisa de mutações germinativas são a Síndrome de Li-Fraumeni (pesquisa de mutações no gene TP53) e a Síndrome de Lynch (pesquisa de mutações nos genes MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, além da instabilidade de microssatélites)^{14,20}.

3. Apresentação Clínica

A maioria dos casos de CAC (50 a 60%) apresenta-se com produção autónoma de hormonas adrenocorticais. As apresentações mais comuns são o hipercortisolismo isolado (50-70% dos casos) e a produção simultânea de cortisol e androgénios, sendo que a produção isolada de androgénios é menos frequente (20-30% dos casos no sexo feminino apresenta-se com virilização e 5% dos casos no sexo masculino apresenta-se com feminização). A sobreprodução de mineralocorticoides é muito rara (2-3% dos casos). Assim, das apresentações que devem levantar imediatamente a suspeita de CAC, destaca-se o aparecimento súbito com agravamento progressivo e rápido de sinais e sintomas que possam estar relacionados com o excesso de hormonas esteroides. Quando se desenvolvem quadros de Síndrome de Cushing (hipercortisolismo), estes cursam com fraqueza muscular (devido à hipocalcemia), insónia e outros sintomas constitucionais, estando normalmente ausentes outros sinais e sintomas típicos do Síndrome de Cushing dito “clássico”. Outros sintomas e sinais que podem estar presentes são hirsutismo e estigmas de virilização nas mulheres e ginecomastia nos homens, que serão tanto mais sugestivos de CAC quanto mais súbito for o seu aparecimento. Como referido, o aldosteronismo é raro neste contexto e, quando se verifica, cursa com hipocalcemia grave ^{1,14}.

Nos casos de CAC não funcionante, os sintomas são geralmente devidos ao efeito de massa tumoral, principalmente nos de grandes dimensões. São de esperar desconforto ou dor abdominal, dor no flanco, enfartamento, náuseas e vómitos ^{1,14}.

Raramente o CAC se apresenta com sintomas como astenia, febre, suores noturnos e perda ponderal ¹.

Uma minoria de casos de CAC apresenta-se de forma assintomática (cerca de 10 a 15%), estando estes incluídos no grupo dos incidentalomas suprarrenais. Apesar deste tipo de apresentação ter vindo a aumentar a sua incidência, continua a ser improvável que uma massa suprarrenal diagnosticada incidentalmente venha a ser diagnosticada como um CAC ^{10,14}.

Na altura do diagnóstico, um número significativo de CACs já têm metástases à distância, um facto parcialmente explicado pelo desenvolvimento de estratégias de investigação e estadiamento mais completas e agressivas, bem como pelo uso de métodos imagiológicos com melhor resolução. Os órgãos mais vezes afetados são o pulmão e o fígado. Outros locais de metastização possíveis são o osso e o cérebro, ainda que de forma mais rara ^{5,14}.

4. Abordagem Diagnóstica

Qualquer doente com suspeita ou com o diagnóstico de CAC deve ser discutido em consulta multidisciplinar por equipas que incluam profissionais de saúde de diversas especialidades, com experiência neste tipo de patologia (endocrinologistas, oncologistas, cirurgiões gerais, radiologistas, radiologistas de intervenção, patologistas e profissionais de cuidados paliativos). A importância desta equipa é especialmente notória já na altura do diagnóstico inicial, mas deve manter um papel ativo durante todo o processo de tratamento. Todavia, em termos práticos, isto nem sempre se verifica, maioritariamente devido à ausência de centros de referência capazes de reunir as condições supracitadas^{14,21}.

Como qualquer outra patologia, a abordagem ao CAC deve começar por uma anamnese detalhada e exame objetivo adequado. Devem ser explorados sinais e sintomas que sugiram excesso de secreção hormonal esteroide e/ou compressão de estruturas, bem como evidências de história familiar de neoplasias. Tendo em conta o mau prognóstico desta neoplasia e o facto de nem sempre se manifestar de forma óbvia, o CAC é um diagnóstico que deve ser excluído o mais rapidamente possível, sempre que se suspeita e/ou aborda um tumor ou massa suprarrenal^{14,21}.

4.1. Estudo Analítico

A identificação da produção excessiva de hormonas esteroides permite confirmar a origem adrenocortical do tumor em estudo e a identificação da linhagem das hormonas em excesso permite estabelecer uma maior ou menor probabilidade de o tumor ser efetivamente um CAC. De facto, um padrão de produção hormonal misto (de linhagens de esteroides distintas) deve sempre alertar para o CAC como possível etiologia subjacente, especialmente se esta co- -secreção incluir precursores de esteroides e hormonas sexuais, e ainda mais se se observar produção simultânea de cortisol e androgénios. Assim, todos os doentes devem ser submetidos a um estudo hormonal detalhado que permita identificar produção hormonal autónoma, quando existente^{14,22}.

É, assim, recomendado avaliar a glicemia em jejum, dosear o cortisol e o potássio sérico. O teste de supressão com 1 miligrama (mg) de dexametasona (método de primeira linha, sendo que poderá ser substituído pela medição do cortisol livre na urina de vinte e quatro horas), bem como devem ser doseados os níveis séricos de hormona adrenocorticotrófica (ACTH), caso se verifique hipercortisolismo, para confirmar que este é ACTH-independente e distinguir o CAC de eventuais metástases adrenocorticais de tumores produtores de ACTH¹⁴.

Para identificar excesso de hormonas sexuais e precursores de esteroides, deve ser doseada a desidroepiandrosterona-S (DHEA-S), a 17-hidroxiprogesterona, a androstenediona, o 11-desoxicortisol, a testosterona apenas em mulheres e o 17-beta-estradiol apenas em homens e mulheres pós-menopáusicas^{14,22}.

Nos doentes com hipocalcemia e hipertensão arterial, deve ser doseada a aldosterona e a atividade da renina plasmática^{6,14}.

Mesmo em doentes com tumores considerados não funcionantes deve ser dada muita importância aos doseamentos dos precursores das hormonas do córtex suprarrenal, ainda que não sejam recomendados doseamentos hormonais seriados¹⁰.

Por fim, mesmo perante uma evidência forte de CAC, é obrigatório excluir o feocromocitoma, doseando as metanefrinas no plasma e na urina de vinte e quatro horas^{10,21}.

4.2. Estudo Imagiológico

O CAC apresenta-se na maioria das vezes como uma massa de grandes dimensões (superiores a quatro a centímetros), heterogénea, com altos valores de atenuação, bordos irregulares e outros sinais imagiológicos sugestivos de malignidade, tais como áreas de necrose e/ou hemorragia, calcificações, *wash-out* fraco na tomografia computadorizada (TC) com contraste, evidência de invasão local linfática ou de metástases à distância^{6,9,21,22}.

A ressonância magnética (RMN) não oferece vantagens em relação à TC mas deve ser solicitada nos casos de invasão vascular (nomeadamente da veia cava inferior) ou se suspeita de metástases hepáticas^{21,22}.

A tomografia por emissão de positrões (PET) com 18F-fluorodesoxiglucose (FDG), combinada com a TC (FDG-PET/CT), pode ser útil nas dúvidas de malignidade, já que foram demonstrados elevados níveis de sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo da PET para o diagnóstico de malignidade¹⁴. Alguns autores recomendam a realização de uma FDG-PET no máximo de seis semanas antes da realização da adrenalectomia. Um elevado *uptake* de FDG abona a favor da malignidade da lesão²¹.

Contudo, nenhum método imagiológico é capaz de diagnosticar o CAC de forma isolada, pelo que é de extrema importância a avaliação combinada dos achados clínicos e imagiológicos. Já a exclusão de CAC pode ser feita de forma segura quando se encontra uma lesão suprarrenal que

na TC abdominal sem contraste é homogênea e possui a densidade de gordura (menos de 10 unidades de Hounsfield)^{6,22}.

Para o estadiamento, a TC toraco-abdomino-pélvica com contraste é normalmente suficiente. Alguns autores recomendam também um cintilograma ósseo, especialmente se houver sintomatologia relacionada^{14,22}.

4.3. Biópsia

A realização de biópsia não se encontra geralmente recomendada na abordagem diagnóstica da suspeita de CAC, nomeadamente se estamos perante uma lesão totalmente ressecável. Há risco elevado de hemorragia e nem sempre é possível fazer a distinção entre lesões benignas e malignas, podendo levar a falsos diagnósticos. A biópsia pode estar indicada para confirmar ou excluir doença metastática na glândula suprarrenal. Tal pode ser necessário para o estudo dos incidentalomas suprarrenais em doentes com antecedentes de neoplasia maligna extra-suprarrenal^{6,10,14,21,23}. Pode ainda estar indicada em casos de tumores irresssecáveis, em que seja necessário estabelecer o diagnóstico histopatológico para orientação terapêutica. De notar que, se for decidido realizar biópsia, esta só deve ser feita após excluir o feocromocitoma⁶.

4.4. Decisão Terapêutica

Chegados ao ponto de forte suspeita de CAC, a decisão mais importante, que sairá da reunião multidisciplinar, é se o doente é operável e se o tumor é ressecável ou não. Em função da resposta, será planeada a estratégia terapêutica mais adequada. Várias sociedades científicas elaboraram algoritmos de decisão terapêutica. Apresentam-se os elaborados pela *European Network for the Study of Adrenal Tumors* (ENSAT) (Figuras 1 e 2).

5. Abordagem Terapêutica

5.1. Abordagem Terapêutica do CAC Localizado

5.1.1. Ressecção Cirúrgica

A ressecção cirúrgica é o único tratamento com potencial curativo na abordagem ao CAC. A abordagem cirúrgica da glândula suprarrenal é complexa, razão pela qual se recomenda que apenas seja realizada por cirurgiões experientes na área, de modo a minimizar a ocorrência de possíveis complicações e aumentar a probabilidade de se obter uma ressecção cirúrgica R0 (ressecção completa), critério obrigatório para a cura. Deve ser evitada a ruptura tumoral e a ressecção incompleta. A colaboração de outras especialidade cirúrgicas deve ser solicitada e encorajada, particularmente da cirurgia vascular^{6,9,14,21}.

Um aspeto importante a ter em conta no pré-operatório é garantir que o padrão de produção hormonal foi corretamente avaliado, uma vez que desequilíbrios hormonais não diagnosticados podem levar a insuficiência suprarrenal aguda após a ressecção do tumor primário. Em doentes com hipercortisolismo submetidos a cirurgia de ressecção suprarrenal, está indicada corticoterapia de substituição com hidrocortisona intra e pós-operatória. O feocromocitoma deve ser excluído sempre que se aborda uma massa suprarrenal, mesmo nos casos em que há produção de hormonas esteroides^{6,10,14}.

A abordagem cirúrgica do CAC deve ser realizada por laparotomia, estando indicada para qualquer tumor suprarrenal cujas características radiológicas sugiram malignidade. A via laparoscópica deve ser evitada porque se associa a maiores taxas de ressecções incompletas. Deve ser realizada a ressecção em bloco do tumor e tecidos a ele aderentes. A nefrectomia ipsilateral com intuito de alargamento de margens não está indicada por rotina, pois não há evidência que melhore a sobrevida destes doentes. Está, porém, indicada quando há sinais óbvios de invasão tumoral do rim^{14,21,24}.

A adrenalectomia deve ser complementada com linfadenectomia locorregional dos gânglios peri-suprarrenais, peri-hilares renais, para-aórticos, interaortocava e quaisquer outros gânglios suspeitos. Esta atitude visa diminuir o risco de recorrência local da doença, aumentando a sobrevida dos doentes^{14,24,25}.

Não está recomendado tratamento neoadjuvante para CACs ressecáveis²¹.

A ressecção cirúrgica está reservada para CACs localizados e classificados como ressecáveis. Tumores com invasão de estruturas vasculares são um subtipo controverso, no que toca à sua classificação como “ressecáveis” ou “não ressecáveis”. Os CACs invadem estruturas vasculares, como a veia suprarrenal, veia renal ou veia cava inferior, em cerca de 15 a 25% dos casos, e nem todos devem ser automaticamente considerados como “não ressecáveis” apenas pela confirmação da invasão venosa. Está preconizada uma avaliação caso a caso, ponderando-se a necessidade de ressecção venosa ou venotomias com ressecção dos trombos tumorais¹⁴.

A via laparoscópica transperitoneal pode ser considerada para lesões de menor dimensão (inferiores a seis centímetros), na ausência de sinais imagiológicos de invasão local ou de metástases ganglionares. Justifica-se esta atitude porque as lesões com estas características são mais vezes benignas. A conversão para cirurgia aberta é, no entanto, obrigatória, caso se observem intra-operatoriamente sinais de invasão local, adenopatias regionais ou ocorra a ruptura da cápsula do tumor. Por outro lado, a abordagem por retroperitoneoscopia pode ser considerada para lesões de tamanho inferior a quatro centímetros. Todavia, existe ainda muito pouca evidência sobre a sua aplicabilidade e eficácia^{14,21}.

Em casos de ressecção R2 (com resíduo macroscópico), não existe benefício demonstrado de que uma nova tentativa de obter uma ressecção R0 tenha impacto significativo na sobrevida, pelo que segundas intervenções devem ser realizadas apenas em casos de recidivas ressecáveis e na ausência de metástases à distância¹⁴.

5.1.2. Anatomia Patológica e Imunohistoquímica

O diagnóstico definitivo de CAC é obtido através da avaliação histopatológica do tumor. A histopatologia vai permitir distinguir tumores adrenocorticais primários de extra-adrenocorticais, bem como diferenciar com certeza tumores adrenocorticais benignos e malignos e estabelecer características importantes para o prognóstico¹⁴.

Para a distinção de tumores adrenocorticais benignos e malignos, o sistema de classificação recomendado é o de Weiss (Figura 3). São tidos em conta nove critérios histológicos e, estando presentes pelo menos três, tal indica que estamos perante um CAC. Se só dois critérios são positivos, então o tumor é classificado como *borderline*. Em algumas variantes específicas do CAC (como tumores oncocíticos), a classificação de Weiss tem aplicabilidade limitada sendo necessário recurso a técnicas de imunohistoquímica com a avaliação do fator de transcrição esteroideogénico 1 (SF1)¹⁴.

Recomenda-se a determinação do índice Ki-67, um marcador de proliferação celular, em todos os tumores ressecados para efeitos de prognóstico e cálculo da probabilidade de recorrência¹⁴.

5.1.3. Estadiamento

Para o estadiamento é utilizada a classificação da ENSAT (Figura 4), ainda que existam outros sistemas de estadiamento¹⁴.

5.1.4. Tratamento Adjuvante

O tratamento adjuvante está indicado apenas para doentes com diagnóstico definitivo de CAC, ou seja, com malignidade comprovada. A terapêutica adjuvante pode incluir a radioterapia e/ou o uso de mitotano. A premência do tratamento adjuvante justifica-se pelo facto de as taxas de recidiva de CAC alcançarem os 60%, mesmo após cirurgia radical. Devem ter-se em consideração os fatores de prognóstico conhecidos, o estadio tumoral, a radicalidade da cirurgia, o grau histológico, o índice de proliferação, a produção hormonal e a idade dos doentes^{14,22}.

Relativamente à possibilidade de recorrência, os CACs localizados removidos cirurgicamente podem dividir-se em carcinomas com baixo a moderado risco de recorrência (estádios I-II, resseção R0 e Ki-67 $\leq 10\%$) e carcinomas com alto risco de recorrência (estadio III, resseção R1-Rx e Ki-67 $> 10\%$)^{14,22}.

Deve ser proposto tratamento adjuvante com mitotano a doentes com alto risco de recidiva, de acordo com as *guidelines* da ESE-ENSAT. A mesma organização preconiza que o tratamento deve durar dois anos. O uso de tratamento adjuvante em doentes em estadio I e II deve ser individualizado e geralmente é proposto a doentes com tumores de alto grau (Ki-67 $> 10\%$ e/ou índice mitótico com mais de 20 mitoses por 50 campos de grande ampliação) e rutura tumoral peri-operatória, independentemente do tamanho do tumor. Os casos de doentes com tumores volumosos de baixo grau, mas com invasão venosa e linfática, também devem ser propostos para tratamento adjuvante²².

As indicações para tratamento adjuvante com radioterapia são as mesmas do mitotano. Pode ser proposta uma terapêutica conjunta, embora com morbilidade acrescida, justificável nos casos em que o tratamento cirúrgico foi insuficiente (resseção R1 ou rutura da cápsula tumoral, aspetos associados a maior taxa de recorrência), em tumores de alto grau. A adjuvância deve ser iniciada o mais rapidamente possível após a cirurgia e a dose de radioterapia recomendada é 50 a

60 Gray (Gy), fracionada em doses de 2 Gy. A radioterapia adjuvante reduz o risco de recorrência local, com baixa toxicidade a curto e longo prazo^{14,22,24,26}.

5.1.5. Follow-Up após Resseção Completa R0

O período de seguimento preconizado para estes doentes são cinco anos, ainda que este deva ser adaptado a cada situação clínica específica. É necessária a reavaliação clínica e laboratorial após a abordagem terapêutica inicial. A reavaliação do padrão de secreção hormonal vai permitir não só a deteção precoce de recorrências como também perceber se existe necessidade de tratamento anti-hormonal¹⁴.

A TC toracoabdominopélvica deve ser usada para exclusão de metástases locorregionais e à distância, a cada três meses nos primeiros dois anos e a cada quatro a seis meses nos três anos seguintes. Nos casos em que se considera que cinco anos de vigilância são insuficientes, pode optar-se pela realização de avaliação imagiológica anual por mais cinco anos. A avaliação imagiológica de eventuais metástases ósseas e cerebrais só se encontra indicada se existir suspeita clínica das mesmas. É importante estratificar sistematicamente o prognóstico durante o seguimento da doença. Mesmo após o término do período de vigilância ativa, os doentes devem ser alertados para a importância da procura de cuidados de saúde se se verificar, de novo, o aparecimento de sintomas, pela possibilidade de recorrência tardia^{14,21}.

5.2. Tratamento da Doença Avançada e/ou Recorrente

Na altura do diagnóstico, 25% dos CACs podem apresentar já doença metastática²⁷ e cerca de 75% dos doentes diagnosticados com CAC vão desenvolver, eventualmente, progressão para doença metastática¹⁵.

A doença avançada engloba os tumores em estadio IV (com metástases à distância), mas também tumores em estadio III com invasão locorregional, recorrências locais em que não é possível realizar ressecção completa e tumores com ressecção cirúrgica R2. O grupo de doentes com doença avançada é muito heterogéneo, tanto em termos de clínica como em termos de prognóstico, ainda que este seja geralmente desfavorável. A terapêutica nestas situações deve ser individualizada, sendo que as opções são essencialmente tratamentos sistémicos (que podem ser realizados em contexto de neoadjuvância e/ou adjuvância), não se podendo excluir a cirurgia e outras abordagens locorregionais. Independentemente da linha terapêutica pela qual se opte, o tratamento deve ser iniciado num tempo inferior a quatro a seis semanas após o diagnóstico inicial^{14,28}.

Na altura do diagnóstico e no caso de doença oligometastática intra-abdominal, pode estar indicada a cirurgia de ressecção, desde que seja possível a ressecção completa, embora em contexto de CAC avançado, a probabilidade de remoção completa de lesões tumorais seja, no geral, reduzida¹⁴.

Nos doentes com metástases extra-abdominais, pode conjugar-se a adrenalectomia com outras abordagens, dirigidas às restantes lesões. Algumas opções passam pela radioterapia (pode ser usada para controle do crescimento do tumor e paliação de sintomas), ablação por radiofrequência (aplicável em metástases hepáticas, dependendo do número e dimensão), crioablação, ablação por microondas guiada por TC, quimioembolização arterial (TACE), entre outras. Não existe evidência da superioridade de nenhuma das técnicas suprarreferidas, pelo que a sua utilização deve basear-se em decisões individualizadas^{14,29}.

A doença avançada pode ser alvo de tratamento neoadjuvante, permitindo tornar alguns tumores ressecáveis, bem como possibilitar ressecções cirúrgicas mais conservadoras (pode conseguir evitar a remoção de órgãos previamente envolvidos pelo tumor). Os tratamentos neoadjuvantes são geralmente complementados com o mitotano, iniciado o mais precocemente possível¹⁴.

Pode ainda ser realizada cirurgia de *debulking* em doentes com secreção hormonal autónoma não controlada, desde que seja possível a remoção de, pelo menos, 80% da massa tumoral¹⁴.

5.2.1. Abordagem ao CAC Recorrente

O CAC é uma neoplasia associada a elevado risco de recorrência. Na doença recorrente, a abordagem difere consoante o *timing* de aparecimento da recorrência e deve ser individualizada, ainda que o aspeto mais importante seja a avaliação da ressecabilidade das lesões recorrentes para orientar a abordagem seguinte^{24,30}.

O tratamento cirúrgico (incluindo as técnicas ablativas locorregionais) está indicado em doentes com lesões recorrentes isoladas, desde que a resseção completa seja exequível e o intervalo livre de doença tenha sido de, pelo menos, doze meses. A resseção por via laparoscópica está contraindicada. A resseção cirúrgica da doença recorrente geralmente tem melhores resultados se for possível a resseção R0 e em tumores com Ki-67 reduzido. A metastasectomia das lesões secundárias de CAC está igualmente indicada e deve ser complementada com mitotano. Quando a abordagem localizada não é exequível, a alternativa é a monoterapia com mitotano^{14,21,24}.

Quando a recorrência é diagnosticada durante o tratamento com mitotano, deve optar-se por outras estratégias, seja cirurgia seguida de radioterapia ou tratamento sistémico com citotóxicos¹⁴.

As recorrências precoces estão normalmente associadas a tumores agressivos com pior prognóstico, pelo que o recurso a qualquer terapêutica local não está indicado, devendo optar-se por tratamento sistémico. Nas recorrências precoces devidas a cirurgia incompleta (resseção R1 ou R2) pode estar indicada uma nova tentativa cirúrgica, como foi já referido anteriormente¹⁴.

5.2.2. Mitotano

O mitotano é um derivado análogo de uma substância inseticida denominada diclorodifeniltricloroetano (DDT), é utilizado no tratamento do CAC desde a década de 60^{27,30,31}. O mitotano tem atividade citotóxica sobre as células do córtex suprarrenal sendo, por essa razão, considerado um adrenolítico^{3,31}.

Estudos observacionais têm vindo a demonstrar que o mitotano aumenta a sobrevida livre de doença em casos de CAC submetidos a tratamento adjuvante. Há uma redução de 38% nas recorrências e de 31% na mortalidade^{3,32}.

EFEITOS NO CAC

O mitotano tem um efeito apoptótico nas células do CAC, por induzir alterações no seu ciclo respiratório mitocondrial. Provoca inibição da enzima acil-CoA:colesterol aciltransferase 1 - ACAT1 – enzima esta que está envolvida na esterificação de colesterol e cataliza a formação de gotículas lípidicas, promovendo a homeostase do colesterol intracelular. Um excesso de lípidos provoca stress oxidativo no retículo endoplasmático, culminando na apoptose das células neoplásicas^{3,30,33-35}. Além disso, o mitotano inibe enzimas mitocondriais que têm atividade aumentada nos CACs produtores de cortisol (CYP11A e B), o que leva à redução da conversão de precursores hormonais em hormonas ativas. Esta parece ser a razão da aparente superioridade do mitotano, em termos de eficácia, no tratamento dos CACs produtores de cortisol^{30,36}.

INDICAÇÕES E UTILIZAÇÃO

O mitotano é o único fármaco aprovado para o tratamento do CAC. Está indicado para tratamento adjuvante, como já referido, mas também na doença localmente avançada, disseminada e recorrente. Deve ter-se em conta que o mitotano é um fármaco com início de ação lenta^{3,14,37}.

Nos casos de doença disseminada, o mitotano é usado como tratamento de primeira linha, podendo ser utilizado em monoterapia ou associado a fármacos quimioterápicos (combinação com etoposide, doxorrubicina e cisplatina – EDP), que geralmente se iniciam em simultâneo (ainda que não exista evidência concreta de que a quimioterapia seja mais eficaz na presença de elevadas concentrações de mitotano). A decisão de optar entre monoterapia com mitotano e regime de combinação (EDP-M) depende essencialmente de fatores de prognóstico. O regime de combinação é preferível nos casos de CACs não ressecáveis, na doença metastática, em doentes com elevada carga tumoral, elevado índice de proliferação celular, rápido crescimento tumoral (documentado clínica ou imagiologicamente) e sintomas mal controlados, ou seja, em doentes que aparentam ter pior prognóstico. Em contrapartida, os doentes com CACs de menor agressividade, com tempos de replicação mais lentos, são candidatos a monoterapia com mitotano. O regime de combinação EDP-M é ainda a primeira linha de tratamento em doentes com doença recorrente, em que se verifique

um período temporal inferior a seis meses entre a última intervenção cirúrgica e/ou tratamento ablativo locorregional e a recorrência. As recorrências que surgem entre seis e doze meses após a abordagem cirúrgica primária também beneficiam do mesmo regime. Quando se verifica progressão da doença em doentes já sob regime de combinação EDP-M, devem ser consideradas outras alternativas terapêuticas como a inclusão em ensaios clínicos. Um exemplo de regime atualmente em estudo para segunda linha terapêutica do CAC avançado é a associação de gencitabina e capecitabina (com ou sem mitotano)^{3,5,11,14,27}. Este e outros exemplos serão abordados adiante.

Relativamente ao esquema de administração, este depende do estado geral do doente e da tolerância ao tratamento. As doses de mitotano devem ser administradas de forma crescente, conforme a tolerância e os níveis séricos. Devem ser monitorizados para se obter níveis terapêuticos superiores a 14 mg/L, ainda que este objetivo não seja facilmente atingido nem mantido. A janela terapêutica demonstrada em estudos para a concentração de mitotano é 14 a 20 mg/L, embora não seja uma informação totalmente validada por ser baseada em medições únicas no tempo, que não refletem a exposição a longo prazo ao fármaco^{11,27,38}.

Existem relatos na literatura de remissão completa em doentes com CACs metastáticos após monoterapia com mitotano, ilustrando a aplicabilidade desta terapêutica na abordagem do CAC avançado¹².

LIMITAÇÕES DO USO DE MITOTANO - EFEITOS ADVERSOS

Apesar dos benefícios já comprovados do uso do mitotano no tratamento farmacológico do CAC, verificam-se ainda limitações, principalmente relacionadas com os seus vários efeitos secundários. Estes podem surgir antes de se atingirem as doses terapêuticas e comprometer os benefícios do fármaco^{3,14}. Podem ocorrer sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia), perda ponderal, astenia, mal-estar generalizado, sintomas neurológicos (letargia, confusão, sonolência, vertigem, tonturas, ataxia), citopenias, entre outros^{3,14,30}. Destacam-se também os efeitos metabólicos e endócrinos, tais como a insuficiência suprarrenal, a hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, o hipotireoidismo e o hipogonadismo (este essencialmente em indivíduos do sexo masculino)^{3,30,31,39,40}. É de notar ainda que, quando administrado em regime de combinação EDP-M, somam-se os efeitos adversos típicos dos fármacos citotóxicos (náuseas, vômitos e mielotoxicidade reversível), bem como alguns efeitos específicos dos fármacos EDP: o etoposídeo causa toxicidade hepática e alopecia reversível; a doxorubicina está associada ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva e alopecia reversível; a cisplatina tem como efeitos laterais

toxicidade renal, ototoxicidade e neuropatia periférica. Podem procurar-se alternativas a estes fármacos quando os efeitos adversos contraindicam a sua utilização¹⁴.

Vários estudos concluíram que os efeitos laterais do tratamento com mitotano são geralmente reversíveis após a suspensão do fármaco. Os tempos de tratamento são longos e, nesse período, os doentes são submetidos a avaliações periódicas do seu estado clínico e à monitorização de vários parâmetros analíticos. A deteção de alterações clínicas ou analíticas devem ser corrigidas, sempre que possível³.

FISIOPATOLOGIA DOS EFEITOS ADVERSOS

A insuficiência suprarrenal é um efeito lateral muito frequente do tratamento com mitotano devido ao efeito adrenolítico e de inibição da cadeia de produção de esteroides^{3,30,33}. O mitotano interfere com a função hipofisária, causa disfunção no eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPA) e inibe a secreção de ACTH (doentes a fazer tratamento com mitotano apresentam baixos níveis de ACTH, tanto basais como após estimulação com CRH, quando comparados com doentes com insuficiência suprarrenal primária)^{30,41}.

A causa do aumento dos níveis lipídicos induzido pelo mitotano não está ainda totalmente explicada. Sabe-se que o mitotano possui efeitos como a estimulação da atividade da enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase) nas vias de síntese endógena de colesterol^{3,40}. Inibe também a enzima CYP11A1, enzima dependente do citocromo P450, que participa nos passos iniciais da via de esteroidogénese que se inicia a partir do colesterol (catalisa a clivagem da cadeia lateral do colesterol e permite a conversão do colesterol em pregnelona) e que, ao ser inibida, proporciona um aumento do substrato de colesterol não convertido^{3,31}. O aumento dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) parece ser dose-dependente e pensa-se que este efeito está relacionado com a disfunção do recetor *scavenger* B1 hepático^{3,40}.

O hipotireoidismo secundário parece ocorrer devido ao efeito direto do mitotano sobre a hipófise, provocando a produção de hormona estimuladora da tiróide (TSH) inativa³⁹ e levando a incapacidade de resposta da hormona libertadora de tirotrófina (TRH) aos mecanismos de feedback^{3,42}. Doentes tratados com mitotano geralmente apresentam diminuição dos níveis de tiroxina (T4), sem alteração dos níveis de T3 ou de TSH, e alteração da resposta normal da TSH à estimulação pela TRH (caraterísticas de hipotireoidismo de causa central)^{3,39}.

Relativamente às hormonas sexuais, pensa-se que o mitotano tenha um efeito citotóxico direto na esteroidogénese testicular e/ou de comprometimento da produção hormonal por

exaustão^{3,31}. Porém, alguns autores referem ter constatado níveis de testosterona elevados durante o tratamento com mitotano, ainda que acompanhados de sintomas de hipogonadismo, o que sugere que a ação da testosterona possa ser inibida pelo mitotano e que o aumento dos níveis de testosterona total não compensa o aumento dos níveis de globulina ligante de hormonas sexuais (SHBG)³. Por outro lado, o hipogonadismo causado pelo mitotano pode ser explicado pela inibição da enzima 5alfa-redutase (enzima que participa na conversão de testosterona em dihidrotestosterona (DHT))³¹. A diminuição dos níveis de DHT consequente pode explicar os sintomas de hipogonadismo, especialmente a ginecomastia (pela conversão de testosterona em 17beta-estradiol)³.

ABORDAGEM AOS EFEITOS ADVERSOS

Os doentes que iniciam tratamento com mitotano têm indicação para fazer corticoterapia (hidrocortisona ou acetato de cortisona), para tratamento da insuficiência suprarrenal, embora não se possa prever quando o doente irá atingir a hipocortisolemia. As exceções a esta indicação são os doentes com CACs avançados produtores de corticoides. Neste caso, é necessário esperar para que o mitotano controle o hipercortisolismo. Geralmente são necessárias doses mais elevadas de corticoides, quando comparadas com as administradas a doentes com insuficiência suprarrenal com outras etiologias, particularmente devido à indução do citocromo P450 por parte do mitotano. A corticoterapia pode ser iniciada logo aquando do início do tratamento com mitotano ou duas a três semanas após esse início. De notar que a insuficiência suprarrenal aguda pode ser difícil de identificar uma vez que os sintomas são comuns aos devidos à toxicidade do mitotano. Mas, na suspeita diagnóstica, os doentes devem ser tratados de forma urgente com hidrocortisona intravenosa em alta dose até à resolução da sintomatologia. Pode associar-se fludrocortisona nos doentes que desenvolvem clínica de insuficiência mineralocorticoide^{3,14,41}.

Existem vários estudos que demonstram a recuperação de função suprarrenal e do eixo HPA após a descontinuação do tratamento adjuvante com mitotano. Cerca de 78% dos doentes com CAC removido cirurgicamente, e sob tratamento adjuvante com mitotano, alcançam a recuperação completa sem necessidade de manutenção da corticoterapia de substituição após cessação do mitotano, ainda que a recuperação seja geralmente lenta e demorada^{3,30,43}.

O tratamento da dislipidemia induzida pelo mitotano deve ser feito com estatinas³. O *timing* ideal para o início da administração de estatinas, bem como qual a estatina que deve ser utilizada, são dois aspetos que não se encontram totalmente definidos. As *guidelines* mais recentes relativas à abordagem do CAC recomendam que se utilize a rosuvastatina ou a pravastatina¹⁴. Esta

recomendação é baseada em estudos que documentam o aumento dos níveis da enzima CYP3A4, responsável pela metabolização de estatinas como a atorvastatina e sinvastatina nos doentes medicados com mitotano^{31,44}. Relativamente ao *timing* correto para início do tratamento com estatinas, pensa-se que este deve coincidir com o aumento dos níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL)³. Está por provar ainda o valor das estatinas instituídas de forma profilática.

Nos casos de hipotireoidismo induzido pelo mitotano, está recomendado utilizar a levotiroxina sempre que ocorram sintomas ou que os níveis de T4 livre (T4L) estejam diminuídos¹⁴. Uma das limitações à avaliação da eficácia da levotiroxina em doentes tratados com mitotano é o facto de os sintomas provenientes do hipotireoidismo poderem ser semelhantes a sintomas que advêm diretamente do uso de mitotano, não sendo possível avaliar a eficácia da levotiroxina no desaparecimento destes, enquanto o mitotano não for descontinuado³.

Para o tratamento do hipogonadismo, é possível recorrer à administração de testosterona ou de inibidores da aromatase³. Para além destas, existe a hipótese de tratar os doentes com androgénios 5alfa-redutase³¹. Esta é uma hipótese que carece ainda de estudos e ensaios, mas que se revela promissora, já que o tratamento com testosterona não é totalmente eficaz na normalização dos níveis de hormona luteinizante (LH) e SHBG, nem no controlo sintomático. Pensa-se que, mesmo com a administração de testosterona, a conversão desta em DHT seja insuficiente, ou que as doses utilizadas sejam sub-terapêuticas (note-se que doses elevadas de testosterona acarretam o risco do desenvolvimento ou agravamento da ginecomastia pela conversão da testosterona em estradiol), explicando assim a baixa eficácia da testosterona no tratamento deste tipo de hipogonadismo³.

DESCONTINUAÇÃO DO MITOTANO

Atualmente não existem recomendações claras sobre qual o *timing* ideal para cessar a terapêutica com mitotano. Embora existam algumas recomendações (descontinuar se há progressão da doença após 1 ano de tratamento; descontinuar se há progressão da doença com níveis séricos de mitotano superiores a 14 mg/dL), a decisão reside normalmente em dois aspetos: a tolerância do doente ao tratamento e a interação do mitotano com outros fármacos que possam estar a ser utilizados (devido à indução das enzimas do citocromo P450 3A4 – CYP3A4), o que implica uma monitorização apertada de toda a medicação realizada pelos doentes. Outros aspetos a considerar são a dose necessária, a concentração sérica de mitotano atingida, a tolerância a outros tratamentos como a quimioterapia e o excesso hormonal (em doentes com produção de hormonas esteroides excessiva pode considerar-se manter a terapêutica com mitotano

indefinidamente, ainda que outros agentes inibidores com menos toxicidade possam ser utilizados, como o cetoconazol ou a metirapona)^{14,29}.

5.2.3. Follow-Up

Na doença avançada, os doentes devem ser reavaliados imagiologicamente a cada dois a três meses, sendo que este período pode ser ajustado consoante os fatores de prognóstico e a abordagem terapêutica. Doentes sob tratamento apenas com intenção paliativa não necessitam de seguimento imagiológico¹⁴.

5.2.4. Outras Alternativas Terapêuticas

A escassez de opções de tratamento sistémico, os efeitos laterais que causam, e a incapacidade para alterarem a história natural do CAC, estimulam a investigação de alternativas terapêuticas.

É importante referir que os estudos da eficácia de potenciais novas terapêuticas dirigidas, como a imunoterapia, vêem-se dificultados pelo facto de a maioria dos doentes terem já recebido tratamentos prévios³⁷.

INIBIDORES DO *CHECKPOINT* IMUNOLÓGICO - PEMBROLIZUMAB, NIVOLUMAB E AVELUMAB

As células neoplásicas utilizam a via de *checkpoint* imunológico que envolve a proteína da morte celular programada 1 (PD-1) e o respetivo ligando - ligando da proteína da morte celular programada (PD-L1), de modo a suprimirem o sistema imune do doente e possibilitarem o crescimento e proliferação tumoral. Estas moléculas, uma vez expressas na membrana das células tumorais, constituem potenciais alvos para técnicas de imunoterapia⁴⁵⁻⁴⁷.

O pembrolizumab é um anticorpo monoclonal que foi estudado como alternativa terapêutica para doentes com CAC avançado. Este fármaco atua bloqueando o PD-L1 e mostrou-se eficaz no controlo da progressão da doença em doentes com CAC avançado, sobretudo em tumores com instabilidade de microssatélites e mutações de genes de *mismatch repair*, salientando a importância de incluir a pesquisa destas características na abordagem da doença avançada^{45,46,48}. O nivolumab é outro anticorpo monoclonal que bloqueia o PD-1. Quando estudado, mostrou algum efeito anti-tumoral benéfico no tratamento de CACs avançados, bem como uma boa tolerância e

segurança gerais⁴⁹. Ainda que estes achados não sejam totalmente definitivos, realçam a eventual importância de selecionar doentes com tumores que expressem PD-1/PD-L1, passíveis de ser submetidos a este tipo de imunoterapia e obter bons resultados²⁹. Salienta-se ainda o facto do CAC ser um dos cancros associados à síndrome de Lynch, facto que suporta as terapêuticas anti-PD-1 como alternativas de tratamento para esta neoplasia¹⁵. Por fim, o avelumab (anticorpo monoclonal que inibe o PD-L1) foi estudado em doentes com CAC metastático previamente submetidos a quimioterapia com compostos de platina, associada ou não a terapêutica com mitotano. O fármaco demonstrou eficácia moderada, tanto quando administrado isoladamente como associado ao mitotano, particularmente em tumores positivos para o PD-L1, além de aparentar ter um perfil de segurança terapêutica aceitável⁴⁷.

ESTREPTOZOTOCINA

A estreptozotocina tem vindo a ser usada no tratamento do CAC há bastante tempo, ainda que não esteja globalmente aprovada. Pode ser utilizada em regime de monoterapia ou em combinação com o mitotano (Sz-M) ou com a radioterapia, como tratamento adjuvante. Em alguns estudos, em que foram incluídos poucos doentes, a resposta terapêutica foi satisfatória, embora não tenha sido quantificada. Além disso, os efeitos laterais são melhor tolerados do que os referentes ao regime EDP-M. Todavia, um ensaio clínico randomizado sobre o tratamento de CAC localmente avançado e metastizado (sem quimioterapia prévia), realizado em 2003, que comparou as eficácias terapêuticas dos regimes EDP-M e Sz-M, concluiu que o regime EDP-M é um tratamento mais eficaz^{4,15,29}.

GENCITABINA E CAPECITABINA

É um regime que tem vindo a ser proposto como terapêutica de segunda linha para o CAC avançado. Os efeitos secundários podem ser severos, desde a supressão da medula óssea, a alterações cutâneas e desenvolvimento de eritrodisestesia palmo-plantar²⁹.

INIBIDORES DA VIA DE SINALIZAÇÃO DO IGF-2

A via de sinalização envolvendo o IGF-2 e o recetor do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1-R) foi alvo de estudo para estratégias terapêuticas que tinham por base a sua inibição, tendo em conta que a sobreexpressão do gene correspondente comum nos CACs (está presente em cerca de 90% dos casos). No entanto, concluiu-se que os inibidores da via IGF-2/IGF-

1-R (figitumumab, cixutumumab, linsitinib) não têm a eficácia desejada no tratamento do CAC avançado^{15,29}.

6. Fatores de Prognóstico e Sobrevida

O estadio tumoral é o fator de prognóstico mais importante e variáveis como o tamanho do tumor e a presença de metástases têm grande impacto no prognóstico. Doentes com doença metastática à apresentação têm taxas de sobrevida aos cinco anos inferiores a 15%^{5,14,29,37}.

As metástases do CAC podem ser classificadas segundo o seu tempo de aparecimento, sendo que as diagnosticadas até aos seis meses após o diagnóstico inicial são consideradas metástases síncronas, e após este intervalo são denominadas metástases metácronas. As metástases síncronas estão associadas a menor sobrevida global. A sobrevida também depende do número de metástases e do número de órgãos metastizados. Esta diferença de prognóstico entre doentes dentro do mesmo estadio (IV) alerta para uma eventual necessidade de reajustar o sistema de estadiamento ENSAT^{28,50}.

A radicalidade da resseção e o comportamento biológico do tumor (padrão de produção hormonal, carga tumoral, taxa de crescimento) têm grande impacto no prognóstico. Os CACs produtores de cortisol têm maior risco de recorrência e maior mortalidade. A mortalidade aumentada parece ser explicada pelos efeitos deletérios do cortisol nos sistemas cardiovascular e imunitário. Estes tumores produtores de cortisol têm maior agressividade que os produtores de outras hormonas. Por outro lado, o padrão de secreção hormonal não parece influenciar a resposta aos tratamentos dirigidos ao CAC. Outros fatores que afetam o prognóstico, mas com menor impacto, são a idade, o estado geral do doente e a resposta à terapêutica^{2,5,14}.

Após o tratamento cirúrgico do CAC com intenção curativa, a recorrência tumoral torna-se o fator de prognóstico mais relevante. Para tumores em estadio I-III, o risco de recidiva depende do índice Ki-67 e da radicalidade da resseção cirúrgica realizada. O índice Ki-67 é o fator preditor de recorrência mais importante, e serve também para orientar a decisão de reoperar lesões recorrentes. Assim, um Ki-67 $\geq 25\%$ parece estar relacionado com menor sobrevida após resseção da recorrência local, ainda que não constitua uma contraindicação absoluta à sua realização. Nas recorrências locais, têm também impacto no prognóstico o tempo livre de doença, a carga tumoral e a ressecabilidade. Intervalos livres de doença superiores a doze meses até ao surgimento da primeira recorrência estão normalmente associados a melhor sobrevida^{5,14,24,37}.

Se a doença recorrente, local ou à distância, for ressecável, a cirurgia tem um forte impacto na sobrevida, especialmente se as margens após resseção forem negativas. Já o contrário foi identificado como um preditor independente de mortalidade²⁴.

A manutenção de concentrações de mitotano superiores a 14 mg/L durante, pelo menos, dois meses consecutivos de tratamento, tem impacto positivo na sobrevida. Quando avaliado o tempo de intervalo terapêutico (TTR) da concentração sérica do mitotano, definido pelo número de meses durante o tratamento em que os doentes mantêm níveis superiores a 14 mg/L, menores TTRs relacionam-se com maior progressão da doença e pior prognóstico. É de realçar a importância da monitorização apertada dos doentes sob tratamento com mitotano, seja em regime de monoterapia ou de combinação com quimioterapia^{27,38}.

Recentemente, tem sido estudado o papel da expressão da enzima ACAT1 no prognóstico dos doentes com CAC. A sobre-expressão aparenta ser um fator de mau prognóstico, que se relaciona com características que sugerem maior agressividade tumoral (maior secreção de cortisol e níveis de Ki-67 mais elevados). Além disso, parece funcionar como preditor de recorrência e sobrevida global reduzida³⁵.

Também alguns estudos epigenéticos recentes procuraram demonstrar a correlação dos níveis de hipermetilação de regiões CpG com um pior prognóstico, servindo este como um fator preditor de maior risco de recorrência e maior mortalidade^{18,51}.

A sobrevida média associada ao CAC é de três a quatro anos, sendo que a ressecção cirúrgica radical é o único tratamento potencialmente curativo. Como esperado, a sobrevida aos cinco anos diminui à medida que o estadiamento do CAC aumenta: 60-80% para tumores localizados à glândula suprarrenal, 35-50% para doença localmente avançada e 0-28% para doença metastática¹⁴.

Em 2015, foi publicada uma classificação do prognóstico de doentes com CAC avançado, que corresponde aos estadios III e IV segundo o estadiamento ENSAT, em que as sobrevidas atribuídas aos estadios III, IVa, IVb e IVc foram 50%, 15%, 14% e 2%, respetivamente²⁸.

Ainda o estudo, o tratamento e o seguimento destes doentes em centros de referência tem um impacto positivo na sobrevida livre de doença¹⁴.

Conclusões e “Lacunas Melhoráveis”

O carcinoma adrenocortical é uma entidade rara, cuja sobrevida é baixa e a morbilidade imposta pelos tratamentos disponíveis é elevada.

O mau prognóstico do CAC pode explicar-se em parte pelo diagnóstico, muitas vezes tardio, mas também pela biologia do tumor, intrinsecamente agressiva.

Avançou-se no conhecimento das características do tumor (biologia, genética molecular e apresentação clínica) mas não tanto no tratamento. Eventualmente, alguns ganhos de sobrevida podem estar relacionados com os casos diagnosticados de forma mais precoce, na sequência do esclarecimento de incidentalomas suprarrenais.

Notou-se que existem lacunas que podem ser alvo de discussão e investigação:

a) reformulação dos sistemas de estadiamento atualmente existentes e construção de um único sistema de classificação, aplicável em todos os centros de tratamento, de forma a uniformizar a abordagem ao CAC;

b) implementação de novos regimes terapêuticos mais eficazes, já que os disponíveis são baseados em fármacos e estratégias que têm vindo a ser utilizados desde a década de 60. As evidências da eficácia das novas terapêuticas disponíveis para o tratamento do CAC são ainda escassas;

c) as recomendações vão no sentido de que os doentes com CAC sejam sistematicamente considerados como possíveis integrantes de ensaios clínicos;

d) mais avanços na biologia e genética molecular do CAC podem servir de base para investigação e implementação de terapêuticas dirigidas;

e) a generalidade dos doentes com CAC devem ser tratados em centros de referência, beneficiando da experiência acumulada a estes inerente.

Figuras

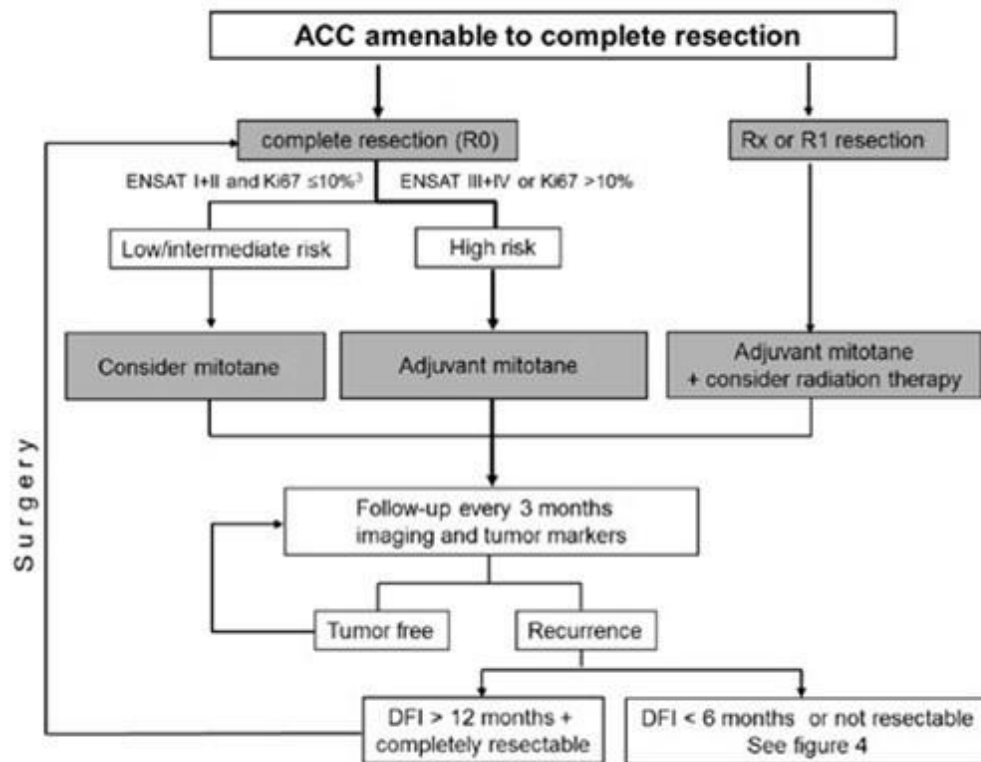


Figura 1: Abordagem terapêutica de CACs ressecáveis, que correspondem aos tumores em estádios I e II, bem como à maioria dos tumores em estádios III, passíveis de serem submetidos a resseção cirúrgica radical. Adaptado de ¹⁴.

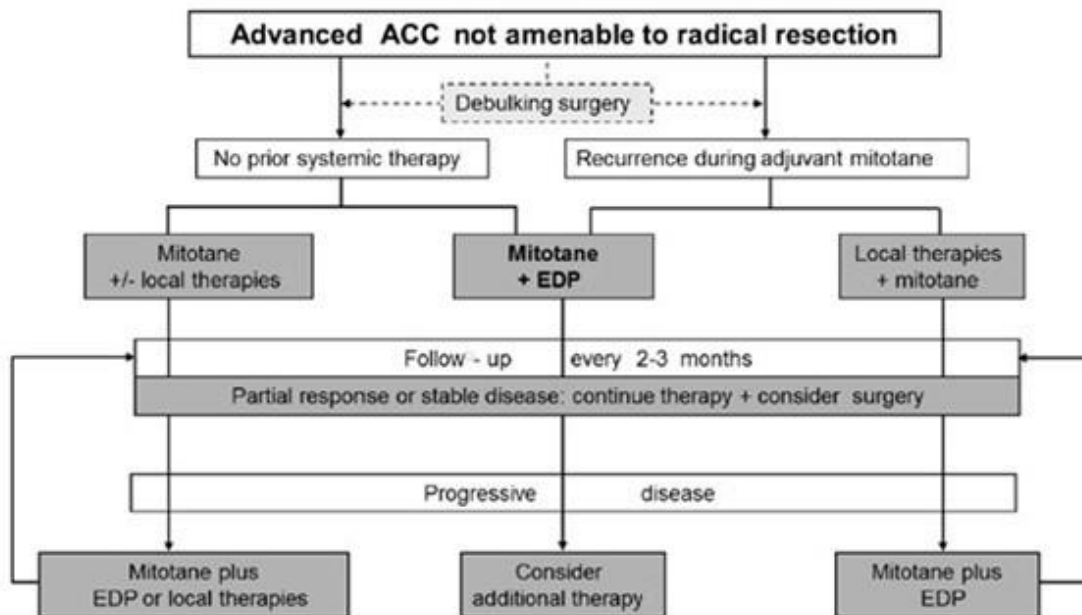


Figura 2: Abordagem terapêutica de CACs não ressecáveis. Adaptado de ¹⁴.

Histopathologic criteria by Weiss

The presence of three or more of the following criteria highly correlated with subsequent malignant behavior:

- High nuclear grade
 - >5 mitoses per 50 high power field
 - Atypical mitotic figures
 - <25% of tumor cells are clear cells
 - Diffuse architecture (>33% of tumor)
 - Necrosis
 - Venous invasion (smooth muscle in wall)
 - Sinusoidal invasion (no smooth muscle in wall)
 - Capsular invasion
-

Figura 3: Critérios histopatológicos de Weiss, adaptado de ¹⁴.

ENSAT staging classification

ENSAT stage	Definition
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T1–T2, N1, M0 T3–T4, N0–N1, M0
IV	T1–T4, N0–N1, M1

T1: tumor ≤ 5 cm; T2: tumor > 5 cm; T3: infiltration into surrounding tissue; T4: tumor invasion into adjacent organs or venous tumor thrombus in vena cava or renal vein; N0: no positive lymph node; N1: positive lymph node; M0: no distant metastases; M1: presence of distant metastases.

Figura 4: Sistema de estadiamento da *European Network for the Study of Adrenal Tumors* (ENSAT), adaptado de ¹⁴.

Bibliografia

1. Else T, Kim AC, Sabolch A, et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev.* 2014;35(2):282-326.
2. Vanbrabant T FM, Assie G, Dekkers OM. Influence of hormonal functional status on survival in adrenocortical carcinoma: systematic review and meta-analysis. *European journal of endocrinology.* 2018;179(6):429-436.
3. Vikner ME KJ, Daugaard G, Andreassen M. Metabolic and hormonal side effects of mitotane treatment for adrenocortical carcinoma: A retrospective study in 50 Danish patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020.
4. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2189-2197.
5. Tierney JF, Chivukula SV, Poirier J, et al. National Treatment Practice for Adrenocortical Carcinoma: Have They Changed and Have We Made Any Progress? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2019;104(12):5948-5956.
6. Vaidya A HA, Bancos I, Fleseriu M, Ghayee HK. THE EVALUATION OF INCIDENTALLY DISCOVERED ADRENAL MASSES. *Endocr Pract.* 2019;25(2):178-192.
7. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, et al., . Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2012;23 Suppl 7:vii131-138.
8. Kerkhofs TM, Verhoeven RH, Van der Zwan JM, et al. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2013;49(11):2579-2586.
9. Vaidya A NM, Kilbridge K. Treatment of Adrenocortical Carcinoma. *Surg Pathol Clin.* 2019;12(4):997-1006.
10. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European journal of endocrinology.* 2016;175(2):G1-g34.
11. Megerle F, Herrmann W, Schloetelburg W, et al. Mitotane Monotherapy in Patients With Advanced Adrenocortical Carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2018;103(4):1686-1695.
12. El Ghorayeb N, Rondeau G, Latour M, et al., . Rapid and Complete Remission of Metastatic Adrenocortical Carcinoma Persisting 10 Years After Treatment With Mitotane Monotherapy: Case Report and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(13):e3180.
13. Roussy BEETBoG. Adrenocortical carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(2):411-434.
14. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European journal of endocrinology.* 2018;179(4):G1-g46.
15. Mohan DR LA, Hammer GD. Therapeutic Targets for Adrenocortical Carcinoma in the Genomics Era. *Journal of the Endocrine Society.* 2018;2(11):1259-1274.
16. Faillot S AG. ENDOCRINE TUMOURS: The genomics of adrenocortical tumors. *European journal of endocrinology.* 2016;174(6):R249-265.
17. Juhlin CC, Goh G, Healy JM, et al., . Whole-exome sequencing characterizes the landscape of somatic mutations and copy number alterations in adrenocortical carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2015;100(3):E493-502.
18. Jouinot A, Assie G, Libe R, et al. DNA Methylation Is an Independent Prognostic Marker of Survival in Adrenocortical Cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2017;102(3):923-932.

19. Ronchi CL, Sbiera S, Leich E, et al. Single nucleotide polymorphism array profiling of adrenocortical tumors--evidence for an adenoma carcinoma sequence? *PloS one*. 2013;8(9):e73959.
20. Petr EJ ET. Genetic predisposition to endocrine tumors: Diagnosis, surveillance and challenges in care. *Seminars in oncology*. 2016;43(5):582-590.
21. Gaujoux S MRjwgoEaE. European Society of Endocrine Surgeons (ESES) and European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT) recommendations for the surgical management of adrenocortical carcinoma. *The British journal of surgery*. 2017;104(4):358-376.
22. Fassnacht M, Assie G, Baudin E, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2020;31(11):1476-1490.
23. Williams AR HG, Else T. Transcutaneous biopsy of adrenocortical carcinoma is rarely helpful in diagnosis, potentially harmful, but does not affect patient outcome. *European journal of endocrinology*. 2014;170(6):829-835.
24. Simon G, Pattou F, Mirallié E, et al. Surgery for recurrent adrenocortical carcinoma: A multicenter retrospective study. *Surgery*. 2017;161(1):249-256.
25. Porpiglia F, Fiori C, Daffara FC, et al., . Does nephrectomy during radical adrenalectomy for stage II adrenocortical cancer affect patient outcome? *Journal of endocrinological investigation*. 2016;39(4):465-471.
26. Viani GA VB. Adjuvant radiotherapy after surgical resection for adrenocortical carcinoma: A systematic review of observational studies and meta-analysis. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2019;15(Supplement):S20-s26.
27. Puglisi S, Calabrese A, Basile V, et al. Mitotane Concentrations Influence Outcome in Patients with Advanced Adrenocortical Carcinoma. *Cancers*. 2020;12(3).
28. Libé R, Borget I, Ronchi CL, et al. Prognostic factors in stage III-IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26(10):2119-2125.
29. Megerle F KM, Hahner S, Fassnacht M. Advanced Adrenocortical Carcinoma - What to do when First-Line Therapy Fails? *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2019;127(2-03):109-116.
30. Poirier J, Gagnon N, Terzolo M, et al. Recovery of Adrenal Insufficiency Is Frequent After Adjuvant Mitotane Therapy in Patients with Adrenocortical Carcinoma. *Cancers*. 2020;12(3).
31. Chortis V, Taylor AE, Schneider P, et al. Mitotane therapy in adrenocortical cancer induces CYP3A4 and inhibits 5 α -reductase, explaining the need for personalized glucocorticoid and androgen replacement. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(1):161-171.
32. Tang Y LZ, Zou Z, Liang J, Lu Y, Zhu Y. Benefits of Adjuvant Mitotane after Resection of Adrenocortical Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed research international*. 2018;2018:9362108.
33. Bedrose S DM, Altameemi L, Habra MA. Adjuvant Therapy in Adrenocortical Carcinoma: Reflections and Future Directions. *Cancers*. 2020;12(2).
34. Sbiera S, Leich E, Liebisch G, et al., . Mitotane Inhibits Sterol-O-Acyl Transferase 1 Triggering Lipid-Mediated Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis in Adrenocortical Carcinoma Cells. *Endocrinology*. 2015;156(11):3895-3908.
35. Lacombe AMF, Soares IC, Mariani BMP, et al. Sterol O-Acyl Transferase 1 as a Prognostic Marker of Adrenocortical Carcinoma. *Cancers*. 2020;12(1).

36. van Koetsveld PM, Creemers SG, Dogan F, et al. The Efficacy of Mitotane in Human Primary Adrenocortical Carcinoma Cultures. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020;105(2):407-417.
37. Kerkhofs TM EM, Hermesen IG, Haak HR. Developing treatment for adrenocortical carcinoma. *Endocrine-related cancer*. 2015;22(6):R325-338.
38. Maiter D, Bex M, Vroonen L, et al. Efficacy and safety of mitotane in the treatment of adrenocortical carcinoma: A retrospective study in 34 Belgian patients. *Annales d'endocrinologie*. 2016;77(5):578-585.
39. Russo M, Scollo C, Pellegriti G, et al. Mitotane treatment in patients with adrenocortical cancer causes central hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(4):614-619.
40. Shawa H, Deniz F, Bazerbashi H, et al., . Mitotane-induced hyperlipidemia: a retrospective cohort study. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:624962.
41. Reimondo G, Puglisi S, Zaggia B, et al., . Effects of mitotane on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with adrenocortical carcinoma. *European journal of endocrinology*. 2017;177(4):361-367.
42. Zatelli MC, Gentilin E, Daffara F, et al. Therapeutic concentrations of mitotane (o,p'-DDD) inhibit thyrotroph cell viability and TSH expression and secretion in a mouse cell line model. *Endocrinology*. 2010;151(6):2453-2461.
43. Muratori L, Pia A, Reimondo G, et al. Prolonged Adrenal Insufficiency After the Discontinuation of Mitotane Therapy. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2020;20(3):485-487.
44. Kroiss M QM, Lutz WK, Allolio B, Fassnacht M. Drug interactions with mitotane by induction of CYP3A4 metabolism in the clinical management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(5):585-591.
45. Raj N, Zheng Y, Kelly V, et al. PD-1 Blockade in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(1):71-80.
46. Fay AP, Signoretti S, Callea M, et al., . Programmed death ligand-1 expression in adrenocortical carcinoma: an exploratory biomarker study. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2015;3:3.
47. Le Tourneau C, Hoimes C, Zarwan C, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic adrenocortical carcinoma: phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2018;6(1):111.
48. Habra MA, Stephen B, Campbell M, et al. Phase II clinical trial of pembrolizumab efficacy and safety in advanced adrenocortical carcinoma. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2019;7(1):253.
49. Carneiro BA, Konda B, Costa RB, et al. Nivolumab in Metastatic Adrenocortical Carcinoma: Results of a Phase 2 Trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019;104(12):6193-6200.
50. Ettaieb MH, Duker JC, Feelders RA, et al. Synchronous vs. Metachronous Metastases in Adrenocortical Carcinoma: an Analysis of the Dutch Adrenal Network. *Hormones & cancer*. 2016;7(5-6):336-344.
51. Zheng S, Cherniack AD, Dewal N, et al. Comprehensive Pan-Genomic Characterization of Adrenocortical Carcinoma. *Cancer cell*. 2016;29(5):723-736.