

Tumores Adrenocorticais

*Autoria: Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia
Colégio Brasileiro de Radiologia*

Elaboração Final: 20 de junho de 2006

Participante: Latronico AC, Prando A

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Revisão bibliográfica em bases de dados e literatura.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Oferecer as recomendações para o estadiamento e o tratamento dos tumores adrenocorticais.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

O córtex da glândula supra-renal humana pode ser afetado por processos neoplásicos benignos ou malignos. Estes tumores podem se desenvolver em ambos os sexos e em qualquer faixa etária. A grande parte dos tumores adrenocorticais, no entanto, é pequena e de comportamento benigno. Em contraposição, os tumores adrenocorticais malignos ou carcinomas adrenocorticais são raros, agressivos e com prognóstico desfavorável.

A incidência dos carcinomas adrenocorticais é estimada em 1 a 2 casos por 1 milhão de habitantes por ano, resultando em 0,2% das mortes por câncer nos Estados Unidos¹(B). Contudo, uma elevada incidência dos tumores adrenocorticais afetando crianças e adultos tem sido observada nas regiões sul e sudeste do Brasil. A incidência estimada dos tumores adrenocorticais, em crianças brasileiras provenientes da região sul, é 10 a 15 vezes maior que a incidência mundial²(C).

Numa revisão das características clínicas e história natural de 47 pacientes brasileiros, incluindo crianças e adultos, portadores de tumores adrenocorticais durante um período de 17 anos³(B), mostrou que a idade de aparecimento dos tumores adrenocorticais influenciou o prognóstico, uma vez que crianças com carcinoma adrenocortical não metastático apresentaram melhor prognóstico após completa ressecção tumoral, quando comparadas a adultos com o mesmo padrão histológico, submetidos ao mesmo procedimento terapêutico³(B)⁴(C). Estes achados foram confirmados pela avaliação dos parâmetros histológicos dos tumores adrenocorticais de 83 crianças americanas⁵(B). Neste estudo, apenas 31% dos tumores adrenais histologicamente malignos tiveram comportamento maligno de acordo com a evolução clínica.

CLASSIFICAÇÃO

As neoplasias adrenocorticais são usualmente classificadas como benignas ou malignas, funcionantes ou não funcionantes, esporádicas ou hereditárias. O achado incidental de massas adrenais durante exames de imagem, tais como ultra-sonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética da região abdominal, realizados por diferentes propósitos, tem aumentado a incidência

e prevalência dos tumores adrenocorticais. A prevalência de massas adrenais reconhecidas incidentalmente varia de 0,6% a 2%, com maior predomínio em adultos com mais de 50 anos⁶(B).

O carcinoma adrenocortical pode ocorrer em todas as idades, da primeira infância à sétima e oitava décadas da vida^{7,8}(B). Uma distribuição bimodal tem sido demonstrada com um primeiro pico de incidência antes dos 5 anos de idade, e um segundo pico na quarta e quinta décadas⁷(B). Um claro predomínio do sexo feminino tem sido frequentemente observado nas grandes séries, perfazendo 65% a 90% dos casos publicados. Bilateralidade dos tumores foi documentada em 2% a 10% dos casos⁸(B).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Pacientes com tumores adrenocorticais funcionantes (aproximadamente 60%) apresentam síndromes endócrinas, que resultam da secreção de cortisol e seus precursores, andrógenos adrenais e seus precursores ou raramente estrógenos ou mineralocorticóides⁸(B). A síndrome mais comumente associada aos tumores adrenocorticais é a síndrome de Cushing, presente em 30% a 40% dos pacientes com carcinomas adrenocorticais⁹(B).

A virilização ocorre em 20% a 30% dos adultos com tumores adrenocorticais funcionantes, sendo a mais prevalente síndrome hormonal em crianças afetadas por esta condição tumoral (72%)^{2,4}(C). A virilização é secundária à hipersecreção dos andrógenos adrenais, incluindo dehidroepiandrosterona (DHEA), e seu derivado sulfatado (DHEAS), testosterona e androstenediona⁴(C). Os sinais e sintomas em

mulheres adultas com quadro de virilização incluem: oligomenorréia, hirsutismo, acne, aumento da massa muscular, calvície temporal, aumento do libido e clitoromegalia⁷(B). Em crianças do sexo feminino, ocorre puberdade precoce heterossexual^{2,4}(C). A combinação da síndrome de Cushing e virilização tem sido observada em 10% a 30% dos pacientes⁸(B).

Tumores secretores de estrógeno no sexo masculino determinam ginecomastia e atrofia testicular⁷(B). Outras apresentações clínicas incomuns dos tumores adrenocorticais incluem: hipoglicemia, resistência à insulina não relacionada à secreção de glicocorticóides, policitemia⁸(B).

Os tumores adrenocorticais não funcionantes caracterizam-se pelo achado de dor e/ou massa abdominal⁹(B). Aproximadamente 50% dos pacientes com carcinomas adrenocorticais não funcionantes apresentam massa abdominal palpável no momento do diagnóstico. Finalmente, a doença metastática pode causar sinais e sintomas antes do diagnóstico do tumor primário adrenal em uma proporção significativa de pacientes⁷(B). Invasão tumoral local afeta comumente rins e veia cava inferior, enquanto que a doença metastática afeta os linfonodos retroperitoneais, pulmões, fígado e ossos⁸(B).

ESTUDOS LABORATORIAIS

As dosagens hormonais são úteis no estabelecimento ou confirmação da secreção excessiva de esteróides adrenais e na monitorização dos pacientes com neoplasias adrenocorticais após ressecção cirúrgica. As medidas da excreção do cortisol urinário livre de 24 horas e/ou da concentração de cortisol plasmático após supressão com 1 mg de dexametasona são recomen-

dadas como exames iniciais na suspeita de hipercortisolismo⁷(B).

Vários esteróides séricos e urinários estão elevados em pacientes com síndrome de Cushing causada por tumores adrenocorticais funcionantes, como DHEA, DHEAS, androsteronediona, 17-hidroxiprogesterona, testosterona e 11-deoxicortisol no plasma, e 17-hidroxisteróides e 17-cetoesteróides na urina. Embora os precursores esteróides, como o 11-deoxicortisol, não sejam essenciais para a avaliação do hipercortisolismo, eles podem indicar mau prognóstico nos tumores adrenais associados com síndrome de Cushing. Algumas enzimas envolvidas na biosíntese dos esteróides adrenais estão deficientes nos carcinomas adrenocorticais, gerando padrões plasmáticos elevados de precursores hormonais típicos dos bloqueios enzimáticos⁴(C).

Níveis plasmáticos suprimidos do hormônio adrenocorticotrófico associados a concentrações plasmáticas elevadas de cortisol indicam atividade adrenal autônoma. Diversos testes dinâmicos endócrinos podem contribuir para o diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing, causada por neoplasias funcionantes adrenocorticais das formas de síndrome de Cushing ACTH-dependentes.

MÉTODOS DE IMAGEM

O diagnóstico da neoplasia adrenocortical depende da identificação de massa adrenal por meio da ultra-sonografia, tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética (RM). A ultra-sonografia abdominal, embora seja um método operador-dependente, tem sido efetiva na identificação de massas adrenais, particularmente em crianças e em pacientes

magros. As supra-renais normais e tumorais são facilmente visíveis na TC, devido à abundância de tecido adiposo que envolve estas glândulas no retroperitônio⁹(B). O carcinoma adreno-cortical se manifesta inicialmente à TC, por intermédio de uma massa grande (90% das lesões maior que 6 cm)⁷(B). Embora de fácil detecção, às vezes, estas massas, por serem de grande tamanho e deslocarem estruturas vizinhas, podem ter a determinação de sua origem dificultada. Quando grandes, estas massas apresentam-se com margens irregulares e textura heterogênea. Os componentes sólidos da lesão impregnam-se fortemente por contraste⁸(B). Cerca de 25% a 30% dos carcinomas adrenais são calcificados. Cerca de 15% dos carcinomas, todavia, são menores que 6 cm e quando homogêneos podem ser indistinguíveis de um adenoma. A TC fornece informações sobre as dimensões, homogeneidade, presença de calcificações, áreas de necrose e a extensão da invasão local, sendo portanto de grande valor na decisão de ressecabilidade da lesão adrenal. Tumores tão pequenos como 0,5 cm têm sido detectados pela TC, embora a ausência relativa de gordura retroperitoneal nas crianças possa reduzir a sensibilidade deste exame neste grupo etário. A RM é igualmente efetiva e pode fornecer melhores informações sobre a invasão do carcinoma adrenocortical em vasos sanguíneos, particularmente nas veias adrenal, renal e cava inferior, onde trombos tumorais podem ser identificados^{7,9}(B). Os carcinomas adreno-corticais se manifestam à RM como massas com sinal relativamente hipointenso em relação ao fígado nas imagens ponderadas em T1 e sinal hiperintenso nas imagens ponderadas em T2. Presença de necrose central, nódulos periféricos impregnáveis por contraste e hemorragia interna são achados comuns à RM. Pequenos carcinomas,

menores que 5 cm e homogêneos, podem ser indistinguíveis do adenoma adrenal. Para esta diferenciação, utiliza-se a técnica de “chemical-shift”, na qual se obtêm imagens com os prótons da água e da gordura “em fase” e “fora de fase”. Os adenomas, por conterem alto teor de lipídeos intracelulares, apresentam queda de sinal nas imagens em que estes prótons estejam “fora de fase” em relação às imagens com os prótons “em fase”. Casos raros de carcinoma adrenocortical com focos de gordura têm sido descritos. A RM tem melhor resolução de contraste que a TC para caracterizar se uma grande lesão retroperitoneal é de origem adrenal ou não. Por ter melhor resolução, inclusive na demonstração da invasão vascular, a RM é recomendada para um adequado estadiamento pré-operatório das lesões tumorais adrenais.

Outras modalidades de imagens, tais como, mapeamento com iodo-colesterol, venografia e arteriografia, são raramente indicadas.

PATOLOGIA

Histologicamente, os tumores adrenocorticais são caracterizados por células depletadas de lipídeos com citoplasma granular e grandes núcleos e nucléolos. A diferenciação das neoplasias adrenocorticais benignas e malignas por meio dos achados histológicos tem sido proposta¹⁰(B). Entretanto, diversos relatos foram apresentados em que pacientes cujos tumores exibiram características histológicas de benignidade, subsequentemente, desenvolveram recorrência ou metástases. Em contraste, outros pacientes com

tumores histologicamente malignos evoluíram livres da doença tumoral por muitos anos⁵(B).

Vários critérios macroscópicos e microscópicos são conjuntamente usados para definir a malignidade de um tumor adrenocortical e prever desta forma seu comportamento biológico⁵(B). Macroscopicamente, peso superior a 500 g, superfície grosseira e lobulada, presença de áreas de necrose, calcificações e hemorragias intratumorais sugerem malignidade¹⁰(B). Microscopicamente, o desarranjo da arquitetura celular, frequentes mitoses, marcante pleomorfismo celular, atipia nuclear e hiperplasia, assim como invasão de cápsula, sugerem malignidade.

A classificação histológica e os fatores prognósticos dos tumores adrenocorticais no grupo pediátrico difere dos adultos. As características histológicas associadas à evolução maligna no grupo pediátrico são: peso tumoral (> 400g), tamanho tumoral (10 cm), invasão de veia cava, invasão capsular e/ou vascular, extensão para tecidos peri-adrenais, necrose confluyente, importante atipia nuclear e presença de mitoses atípicas⁵(B).

ESTADIAMENTO

O estadiamento dos carcinomas adrenocorticais leva em conta o tamanho do tumor, envolvimento de linfonodos, invasão de órgãos adjacentes e a presença de metástases (Tabela 1). O estadiamento é útil na definição do prognóstico e da terapêutica. Somente pacientes com estadiamento I e II são curáveis com cirurgia. Apesar da completa ressecção cirúrgica, aproximadamente 100%

Tabela 1

Estadiamento dos tumores adrenocorticais	
Estadio	Sistema TNM
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T3, N0, M0 ou T1-2, N1, M0
IV	T4, N0, M0 ou T3, N1, M0 ou T1-4, N0-1, M1

dos pacientes com estadiamento III têm recorrência e doença metastática dentro dos primeiros 5 anos após a cirurgia. A sobrevida de 5 anos dos pacientes com estadiamento III é geralmente menor do que 30%. Os sítios mais frequentes de metástases são os gânglios linfáticos (25% a 46%), pulmões (47% a 97%), fígado (53% a 68%) e ossos (11% a 33%).

Sistema de MacFarlane modificado por Sullivan:

- T1: tumor < 5cm
- T2: tumor > 5cm
- T3: invasão local
- T4: invasão de órgãos adjacentes
- N1: linfonodos positivos
- N2: metástases à distância

O tamanho tumoral na ocasião do diagnóstico (> 10 cm) é o mais importante indicador de malignidade⁹(B). O estudo comparativo dos dados clínicos, hormonais e anatomopatológicos de pacientes brasileiros com neoplasias adrenocorticais funcionantes evidenciou que as apresentações clínicas mistas estão relacionadas a um pior prognóstico⁴(C). Uma correlação negativa entre a

idade do paciente e o melhor prognóstico foi encontrada, sugerindo melhor evolução no grupo pediátrico³(B).

TRATAMENTO

A ressecção cirúrgica completa é a única terapêutica que pode curar ou prolongar a sobrevida de forma significativa, particularmente, se a doença é detectada nos estádios I e II¹¹(B). A cirurgia deve ser realizada por cirurgião experiente, sendo a abordagem transabdominal ou tóraco-abdominal recomendada para os tumores suspeitos de malignidade. Carcinomas aderentes ou invasivos a estruturas adjacentes requerem excisão em bloco de rim, baço, hepatectomia ou pancreatectomia parcial. Linfadenectomia deve também ser incluída. A presença de trombose de veia cava inferior ou veia renal requer a aplicação da técnica de bypass cardíaco. Os pacientes aparentemente curados com a cirurgia requerem acompanhamento contínuo. A reoperação deve ser considerada em recorrência local e nas metástases isoladas.

A ressecção laparoscópica deve ser restrita aos tumores adrenocorticais pequenos e potencialmente benignos, devido ao risco de violação

da cápsula, fragmentação tumoral e dificuldades técnicas, visando uma ressecção completa tumoral com margens livres⁹(B).

O mitotane tem sido extensivamente usado em pacientes com carcinoma adrenocortical estadios III e IV, contudo, esta droga mostrou-se ineficiente em prolongar a sobrevida destes pacientes^{12,13}(B). A monitorização da concentração desta droga (14-20 mg/L) é necessária para obtenção de tratamento efetivo⁹(B). Efeitos adversos gastrointestinais, incluindo anorexia, náusea, diarreia, ocorrem na maioria dos pacientes. Fraqueza, sonolência, confusão, letargia, e cefaléia são descritos em 50% dos pacientes tratados. Neuroto-

xicidade mais grave, tais como ataxia e disartria, também pode ocorrer. Quadro cutâneo, ginecomastia, retinopatia e cistite intersticial ocorrem raramente.

Outros regimes alternativos de quimioterapia têm sido usados no tratamento do carcinoma adrenocortical metastático, incluindo cisplatina, etoposide, 5-fluoracil, doxorubicin, vincristina, gossipol, suramin, e melphalan, com resultados insatisfatórios. No entanto, estudos prospectivos multicêntricos envolvendo grandes casuísticas comparando diferentes tratamentos serão fundamentais para o progresso sistemático do manejo dos tumores adrenocorticais malignos.

REFERÊNCIAS

1. Third national cancer survey: incidence data. Natl Cancer Inst Monogr 1975; (41):i-x,1-454.
2. Sandrini R, Ribeiro RC, DeLacerda L. Childhood adrenocortical tumors. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:2027-31.
3. Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Mendonça BB, Latronico AC, Campos Carneiro P, Alves VAF, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. Cancer 2000;88:711-36.
4. Mendonça BB, Lucon AM, Menezes CA, Saldanha LB, Latronico AC, Zerbini C, et al. Clinical, hormonal and pathological findings in a comparative study of adrenocortical neoplasms in childhood and adulthood. J Urol 1995; 154:2004-9.
5. Wieneke JA, Thompson LD, Heffess CS. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. Am J Surg Pathol 2003;27:867-81.
6. Abecassis M, McLoughlin MJ, Langer B, Kudlow JE. Serendipitous adrenal masses: prevalence, significance, and management. Am J Surg 1985;149:783-8.
7. Latronico AC, Chrousos GP. Extensive personal experience: adrenocortical tumors. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:1317-24.
8. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. J Urol 2003;169:5-11.
9. Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M. Management of adrenocortical carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf) 2004;60:273-87.
10. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. Am J Surg Pathol 1984;8:163-9.
11. Bertagna C, Orth DN. Clinical and laboratory findings and results of therapy in 58 patients with adrenocortical tumors admitted to a single medical center (1951 to 1978). Am J Med 1981;71:855-75.
12. Hutter AM Jr, Kayhoe DE. Adrenal cortical carcinoma. Results of treatment with o,p'DDD in 138 patients. Am J Med 1966; 41:581-92.
13. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guilhaume B, Bertagna X, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. N Engl J Med 1990; 322:1195-201.