

## CARCINOMAS ADRENOCORTICAIS: DIVERGÊNCIAS ENTRE CRITÉRIOS PROGNÓSTICOS

Sabrina de Melo Gomes<sup>1</sup>  
Caroline Moraes Amaral<sup>2</sup>  
Guaracy Cavalcante de Albuquerque<sup>2</sup>  
Fabrícia de Farias Silva<sup>2</sup>  
George Robson Ibiapina<sup>3</sup>

### RESUMO

O carcinoma adrenocortical (CAC) é um tumor raro, heterogêneo, com prognóstico ruim, em geral. Sua patogênese é bastante estudada apesar de permanecer pouco compreendida. Os aspectos clínicos, laboratoriais e o curso clínico do CAC na infância são diferentes daqueles dos adultos. O diagnóstico precoce em adultos é particularmente difícil, pois, muitas vezes, sinais de excesso de hormônio podem não se manifestar. Por outro lado, aproximadamente 90% das crianças acometidas podem ser reconhecidas por excesso desses hormônios, o que possibilita um diagnóstico precoce. Em crianças, apesar de o prognóstico tender a ser melhor, temos visto que, em pacientes adultos, mesmo com tumores volumosos, existe uma alta taxa de sobrevida após tratamento cirúrgico. Os critérios diagnósticos e prognósticos dos carcinomas são baseados em diversas características microscópicas, embora em nenhuma das quais é um critério absoluto de malignidade. Diferentes sistemas de classificação dos carcinomas adrenocorticais são desenvolvidos utilizando modelos matemáticos ou escores numéricos de pontuação, baseados na associação de um determinado limiar considerado para cada parâmetro de malignidade. Infelizmente, os sistemas são difíceis de aplicar, não é, portanto, surpreendente que várias tentativas para simplificar os algoritmos diagnósticos e prognósticos de adenocarcinoma para fornecer informações clínicas relevantes tenham sido feitos ao longo dos anos. Há muito debate sobre quais características tumorais são melhores indicadores prognósticos, até o momento não há um consenso fundamentado. Estudos prospectivos com maior número de casos são necessários para estabelecer reais marcadores de malignidade com maior especificidade e capacidade de diferenciar precocemente os casos de má evolução.

**Palavras-Chave:** Neplasia. Carcinoma adrenocortical. Prognóstico.

---

<sup>1</sup> Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina Nova Esperança-PB. End.: Rua Joaquim Borba Filho, 420, Bancários. João Pessoa-PB. CEP: 58053-110 Tel.: (83) 8717-4944. E-mail: sabrinaa\_melo@hotmail.com.

<sup>2</sup> Graduandos em Medicina pela Faculdade de Medicina Nova Esperança-PB.

<sup>3</sup> Médico endocrinologista. Professor chefe no serviço de Clínica Médica Hospital Governador Flávio Ribeiro Coutinho, Santa Rita-PB, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A glândula supra-renal humana pode ser afetada 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 são pequenos e de comportamento benigno. Em contraposição, os tumores adrenocorticais malignos ou carcinomas adrenocorticais são raros, agressivos e com prognóstico desfavorável<sup>1</sup>.

Carcinoma (CA) primário de adrenal responde por apenas 0,05 a 0,2% de todos os cânceres. Sua incidência é estimada em 0,6 a 2 casos/milhão/ano, sendo mais frequente no sexo feminino (65-90% dos casos). Ocorre com uma distribuição bimodal – em crianças menores de 5 anos e adultos nas quarta e quinta décadas de vida<sup>1,2</sup>. Aproximadamente 75% dos tumores são funcionantes e se apresentam com manifestações resultantes da hipersecreção hormonal. Os demais, que não apresentam clínica endócrina exuberante, podem ser diagnosticados casualmente por exames de imagem, como incidentalomas adrenais, por efeito de massa do tumor ou pela presença de metástases à distância. Dos carcinomas adrenais funcionantes, 45% secretam cortisol, 45% cortisol e andrógenos, enquanto, 10% apenas produzem andrógenos. Lesões secretoras de estrogênio (levando à feminização) ou mineralocorticoides (causando hiperaldosteronismo primário) são bem mais raras<sup>3,4,5</sup>.

O diagnóstico precoce em adultos é particularmente difícil, pois, muitas vezes, sinais de excesso de hormônio podem não se manifestar. Por outro lado, aproximadamente 90% das crianças acometidas podem ser

reconhecidas por excesso desses hormônios, o que possibilita um diagnóstico precoce. 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 estágios iniciais<sup>1</sup>. Em crianças, apesar de o prognóstico tender a ser melhor, temos visto que, em pacientes adultos, mesmo com tumores volumosos, existe uma alta taxa de sobrevida após a adrenalectomia<sup>5,6</sup>.

Os critérios diagnósticos e prognósticos dos carcinomas são baseados em diversas características microscópicas, nenhuma das quais é um critério absoluto de malignidade. Diferentes sistemas de classificação dos carcinomas adrenocorticais são desenvolvidos, utilizando modelos matemáticos ou escores numéricos de pontuação baseados na associação de um determinado limiar, considerado para cada parâmetro de malignidade. Infelizmente, os sistemas são difíceis de aplicar, não é, portanto, surpreendente que várias tentativas para simplificar os algoritmos diagnósticos e prognósticos de adenocarcinoma para fornecer informações clínicas relevantes tenham sido feitas ao longo dos anos<sup>7</sup>.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica de caráter documental, consubstanciada na literatura pertinente ao tema, em destaque nos últimos 8 anos, de artigos publicados online nas bases de dados Scielo, Pubmed, Lilacs. Foram avaliados 35 publicações, das quais 15 foram descartadas por abordarem aspectos teórico-conceituais que fugiam do tema principal ou o número de pacientes foram insuficientes para considerá-los relevantes. Entre os

artigos eleitos para a realização deste trabalho, foram analisados 7 relatos de caso e 13 revisões da literatura. Este trabalho foi realizado no período de 25 de maio a 5 de junho de 2013. Para nortear a construção do estudo proposto, os pesquisadores seguiram as orientações, a partir do delineamento dos passos metodológicos apresentados.

## RESULTADO E DISCUSSÃO

Câncer adrenal são neoplasias raras que podem ter manifestações clínicas multiformes. Massas adrenocorticais são comuns, estudos de autópsia mostram que cerca de 5-15% da população adulta em geral pode ter incidentalomas adrenais, que são massas adrenais de 1 cm ou mais de diâmetro clinicamente assintomáticos, descobertas ao acaso, durante exames de imagem para investigação de distúrbios não relacionados com patologias adrenais<sup>2</sup>. Achados de tomografia computadorizada abdominal sugerem que a taxa de prevalência é de 1-5%. Apenas um pequeno número de tumores supra-renais são funcionais e um número menor são malignos. Entre esses raros tumores, tem-se o carcinoma primário de adrenal. A sobrevida média dos pacientes acometidos pelo carcinoma de adrenal é de 18 meses<sup>8</sup>.

O carcinoma da adrenal pode ser funcionante (sintetizam mais hormônios que o normal) ou não funcionante (não sintetizam hormônios). A maioria desses tumores são funcionantes, ou seja, produzem hormônios que resultam em síndrome clínica<sup>9</sup>. O tipo de hormônio produzido pode modificar de acordo com o tamanho da lesão, seu grau de diferenciação e crescimento. Apesar de apresentarem clínica exuberante que permite um diagnóstico mais

precoce, é controversa a afirmação que tumores funcionantes apresentam melhor prognóstico<sup>5,10</sup>.

O peso e o tamanho tumoral foram inicialmente os critérios mais aceitos para diferenciar entre um adenoma e um carcinoma de adrenal, e essa importância foi recentemente confirmada. Sabe-se que o peso de 50,0 g e a medida de 6,5 cm são critérios que possuem uma sensibilidade de 91 e 100 %, respectivamente, na população adulta<sup>11</sup>. No entanto, o papel de tamanho em prever malignidade tem sido posta em questão, dada a identificação de pequenos carcinomas adrenais pelas novas técnicas de imagens<sup>12</sup>. Segundo o Consenso do National Institutes of Health (NIH), tumores maiores do que 6 cm são altamente suspeitos e devem ser retirados<sup>13</sup>. A grande dificuldade diagnóstica, porém, é evitar classificar erroneamente os tumores malignos com tamanho entre 3-6 cm como benignos. Neste contexto, o seguimento com exames periódicos de imagem torna-se muito importante<sup>9</sup>.

Escores baseados em critérios micro e macroscópicos, embora ainda controversos pela sua subjetividade, são utilizados para a definição de malignidade<sup>14</sup>. O mais utilizado é o de Weiss revisado (Tabela 1) que consiste na análise de cinco parâmetros: índice mitótico, claridade do citoplasma < 25%, mitoses anormais, necrose e invasão capsular. Cada critério é pontuado como 0 quando ausente, e 1 se presente, sendo que o índice mitótico e o citoplasma, quando presentes, somam 2 ao escore. Pacientes com dois ou menos critérios não apresentam risco de disseminação e são classificados como adenomas, 3 ou mais achados devem estar presentes para o diagnóstico de carcinoma adrenocortical. Outro escore que pode

ser utilizado é o de Van Slooten et al que analisa 7 parâmetros, pontuando cada um deles. Em recente estudo, estes dois escores demonstraram validade similar e ambos apresentaram valor prognóstico semelhante para o carcinoma adrenocortical metastático em adultos<sup>15</sup>. Os critérios mais importantes, citados na maioria dos artigos são: o índice mitótico e a presença de mitoses atípicas, revelando-se não só como importantes fatores para o diagnóstico de malignidade, mas também como preditores de sobrevida<sup>14,16</sup>.

Os critérios acima, tão relevantes na população adulta, parecem não ter tanta importância em crianças. Em uma coorte avaliando 83 crianças, foi evidenciado que dos clássicos critérios de Weiss, somente necrose confluyente, invasão capsular ou vascular, presença de mitoses atípicas e número de mitoses > 15/20 por campo de grande aumento, significativamente, relacionados com pior prognóstico, e que peso do tumor > 400 gramas, tamanho do tumor > 10,5 cm, invasão de veia cava e infiltração do tecido periadrenal também tiveram impacto relevante no prognóstico. Michalkiewicz et al encontraram que, nas crianças, tumores menores que 200 cm<sup>3</sup> e menores do que 100 gramas, completamente ressecados, tinham um melhor prognóstico. Critérios como eosinofilia citoplasmática, arquitetura difusa ou invasão sinusoidal, importantes para os adultos, não foram para a população pediátrica<sup>17</sup>.

Embora alguns trabalhos demonstrem que a idade possa ser um fator prognóstico, com algumas séries demonstrando um melhor prognóstico para crianças menores de 2 anos, estudos realizados com 30 pacientes em Hospital Universitário do Sul do Brasil não encontraram essa diferença, talvez pela maioria dos pacientes ter sido diagnosticados em estágios mais precoces, que seriam de melhor prognóstico<sup>18,19</sup>. Entretanto, 6 de 30 (20 %) destes pacientes apresentaram metástases à distância no momento do diagnóstico, sendo 5 (71%) adultos maiores de 17 anos e uma (7,1%) crianças de 11 anos, sugerindo que o carcinoma adrenocortical se comporte de maneira mais agressiva nos adultos<sup>9,18,19</sup>.

O diagnóstico imunohistoquímico é uma ferramenta potencialmente importante, embora não imprescindível na definição de malignidade. Pode ter importância na diferenciação entre lesões adrenais e extra-adrenais que apresentem achados morfológicos semelhantes como o feocromocitoma, paraganglioma, carcinomas renais, hepatocelulares e tumores metastáticos<sup>14</sup>.

Vários estudos têm demonstrado o valor diagnóstico e prognóstico da elevada expressão do Ki67 (>10 %) representando mau prognóstico<sup>3</sup>. Outros potenciais marcadores como perda da heterozigidade do 17p13, hiperexpressão de IGF II, ciclina, fatores de transcrição Ad4BP/SF-1 também têm sido investigados<sup>7,20</sup>.

**Tabela 1** - Critérios histológicos de Weiss para Carcinoma Adrenocortical

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

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há muito debate sobre quais características tumorais são melhores indicadores prognósticos. Nos adultos, o carcinoma adrenocortical é definido como maligno ou benigno, baseado no Escore de Weiss. Esse sistema é o mais utilizado por incluir três parâmetros relacionados com a estrutura tumoral, aspectos citológicos, e de invasão (dos sinusoides, veias e da cápsula tumoral). Além disso, outros parâmetros foram considerados relevantes. Apesar de apresentarem boa acurácia em pacientes adultos,

existem algumas limitações, como a dependência de patologista experiente e a não-concordância entre diferentes patologistas, limitações dos escores intermediários e a não aplicabilidade em tumores pediátricos. Diversos autores relatam que o peso do tumor nas crianças possa ser um melhor preditor do comportamento tumoral do que outros achados histopatológicos. Estudos prospectivos com maior número de casos são necessários para estabelecer reais marcadores de malignidade com maior especificidade e capacidade de diferenciar, precocemente, os casos de má evolução.

### ADRENOCORTICAL CARCINOMAS: PROGNOSTIC MARKERS DIVERGENCES

#### ABSTRACT

The adrenocortical carcinoma (CAC) is a rare, heterogeneous tumor, with bad prognosis, in general. Its pathogenesis is widely studied, although it remains poorly understood. The clinical laboratory aspects and the clinical course of the CAC in childhood are different from those of adults. The early diagnosis in adults is particularly difficult, because signs of hormone excess are not often manifested. On the other hand, approximately 90% of affected children can have this disease detected because of the presence of these hormones in excess which enables an early diagnosis. Despite the better prognosis in children, we have observed that in adult patients, even with larger tumors, there is a higher survival rate after surgical treatment. The diagnostic and prognostic criteria of the carcinomas are based on several microscopic characteristics. None however is an absolute criterion for malignancy. Different classification systems of the adrenocortical carcinomas are

developed by using mathematical formulas or numerical scores based on the association of a certain threshold considered for each parameter of malignancy. Unfortunately, the systems are difficult to be applied. Therefore, it's not surprising that several attempts to simplify the diagnostic and prognostic algorithms of the adenocarcinoma to provide relevant clinical information have been made throughout the years. There is a lot of discussion about which tumor characteristics are better prognostic indicators. Up to the present moment, there is no well-grounded consensus. Prospective studies with a greater number of cases are necessary in order to establish actual markers of malignancy with greater specificity and ability to differentiate the cases of bad evolution.

**Key-words:** Neoplasms. Adrenocortical carcinoma. Prognosis.

## REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia e Colégio Brasileiro de Radiologia. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Projeto Diretrizes. Tumores Adrenocorticais. 20 de junho de 2006.
2. Mansmann G, Lau J, Balk E et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev.* 2004;25:309-40.
3. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: adrenocortical carcinoma: clinical update. *J ClinEndocrinolMetab* 2006; 91:2027-37.
4. Libè R, Fratticci A, Jérôme B. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *EndocrRelat Cancer.* 2007; 14:13-28.
5. Freitas ACT. Carcinoma da glândula supra-renal. *ABCD ArqBrasCirDig.* 2007;20(3):195-200.
6. Lacroix A. Approach to the Patient with Adrenocortical Carcinoma. *J ClinEndocrinolMetab.* November 2010;95(11):4812-22.
7. Klock C, Monteiro ACZ, Rigatti, RA. Tumores adrenais corticais. X Congresso Virtual Hispanoamericano de Anatomia Patológica. 01 a 30 nov. 2009. [acesso em: 04 jun. 2013] Disponível em: [http://www.conganat.org/10congreso/trabajo.asp?id\\_trabajo=2050&tipo=1](http://www.conganat.org/10congreso/trabajo.asp?id_trabajo=2050&tipo=1).
8. Ng L, Libertino JM: Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol* 2003;169(1):5-11.
9. Boer SC. Aspectos clínicos e diagnósticos em 30 pacientes com carcinoma adrenocortical: [Dissertação]: Porto Alegre: Faculdade de Medicina da Universidade Federal Rio Grande do Sul; 2008.
10. Chen DY, Sosa RE, Scherr DS. Treatment of adrenocortical carcinoma: contemporary outcomes. *CurrUrol Rep.* 2004;5:65-72.

11. Aubert S, Wacrenier A, Leroy X, Devos P, Carnaille B, Proye C, et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of adrenocortical tumors. *Am J SurgPathol* 2002; 26:1612-9.
12. Barnett CC Jr, Varma DG, El-Naggar AK, Dackin APB, Porter GA, Pearson S, et al. Limitation of size as a criterion in the evaluation of adrenal tumors *Surgery* 2000;128:973-82.
13. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, et al. 2003 Management of the clinically inapparent adrenal mass (incidentaloma). *Ann Intern Med* 138:424-49.
14. Volante M, Buttigliero C, Greco E, Berruti A, Papotti M. Pathological and molecular features of Adrenocortical Carcinoma: an update. *J. Clin. Pathol.* 2008; 61(7):787-93.
15. Van t Sant HP, Bouvy ND, Kazemier G, Bonjer HJ, Hop WCJ, Feelders RA, et al. The prognostic value of two different histopathological scoring systems for adrenocortical carcinomas. *Histopathology.* 2007; 51:239-45.
16. Assie G, Antoni G, Tissier F, Caillou B, Abiven G, Gicquel C, et al. Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. *J ClinEndocrinolMetab.* 2007; 92:148-54.
17. Wieneke JA, Thompson LDR, Heffess CS. Adrenal cortical neoplasm in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. *Am J SurgPathol.* 2003; 23:867-81.
18. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda ECM, Caran E, Oliveira-Filho AG, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J ClinOncol.* 2004; 22:838 45.
19. Hanna AM, Pham TH, Askegard-Giesmann JR, Grams JM, Igbal CW, Stalvo P, Moir CR. Outcome of adrenocortical tumors in children. *J of PediatrSurg.* 2008; 43:843-9.
20. Kaneko T, Kojima Y, Umemoto Y, Sasaki S, Hayashi Y, Kohri K. Usefulness of transcription factors Ad4BP/SF-1 and DAX-1 as immunohistologic markers for diagnosis of advanced adrenocortical carcinoma. *Horm Res.* 2008; 70:294-9.

**Recebido em: 14.06.13**

**Aceito em: 30.09.13**