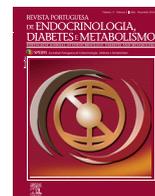




Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Caso Clínico

Carcinoma do Córtex Suprarrenal: A Propósito de um Caso Clínico com Sobrevida Longa



Joana Menezes Nunes^{a,b,c}, Elisabete Rodrigues^{a,b,c}, Elisabete Rios^{b,c,d,e}, Francisco Monteiro^f, José Costa Maia^f, Davide Carvalho^{a,b,c}

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

^b Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

^c Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

^d Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

^e Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto (IPATIMUP), Portugal

^f Serviço de Cirurgia Geral, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 24 de julho de 2016

Aceite a 01 de julho de 2017

Online a 30 de dezembro de 2017

Palavras-chave:

Análise de Sobrevida

Carcinoma do Córtex da Suprarrenal

Estadiamento de Neoplasia

Metástase Neoplásica

Keywords:

Adrenal Cortex Neoplasms/therapy

Neoplasm Metastasis

Neoplasm Staging

Survival Analysis

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: joana.maria.menezes@gmail.com (Joana Menezes Nunes)

Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar São João

Alameda Professor Hernâni Monteiro

4200-319 Porto

Portugal

R E S U M O

O carcinoma do córtex da suprarrenal é raro e agressivo, apresentando-se muitas vezes com metástases na altura do diagnóstico. O tratamento de eleição, e virtualmente o único curativo, é a exérese cirúrgica completa. Contudo, dada a elevada taxa de recidiva, a terapêutica adjuvante com o agente adrenolítico mitotano assume um papel central no seu seguimento e orientação clínica. Os autores descrevem o caso de uma mulher de 41 anos com neoformação na glândula suprarrenal direita com 9 cm e efeito de massa nas estruturas adjacentes, identificada em tomografia computadorizada (TC) requisitada no contexto de lombalgia direita, virilização e estigmas cushingóides (janeiro/07). Foi submetida a adrenalectomia laparoscópica noutra instituição tendo sido diagnosticado carcinoma do córtex da suprarrenal pT2NxR0, estágio II (ENSAT 2008), Ki67 = 2,5%. Não efetuou mitotano. Dois anos após o diagnóstico, em TC de controlo, identificou-se lesão hepática única, foi enviada à consulta de cirurgia do nosso Hospital e submetida a segmentectomia (VII e VIII), tendo-se confirmado metástase de carcinoma da suprarrenal. Não iniciou mitotano e foi referenciada à consulta de endocrinologia, com primeira observação em junho/11. Por suspeita de implante peritoneal em TC de seguimento, efetuou ¹⁸F-FDG-PET que não confirmou a presença de recidiva tumoral. Decidiu-se manter a doente sem terapêutica adjuvante com mitotano por terem passado mais de 6 meses após diagnóstico e tratamento da metastização e dado o baixo índice mitótico e o comportamento indolente da lesão. Sete anos após o diagnóstico e 4 anos após a primeira recidiva (estádio IV, ENSAT 2008 M1), não apresenta evidência de doença. Pretendemos salientar a sobrevida longa e a estabilidade clínica, ao contrário do habitual prognóstico reservado desta neoplasia, a necessidade de avaliação multidisciplinar e trazer à discussão as indicações atuais do tratamento adjuvante com mitotano, até novas conclusões do estudo ADIUVO.

Adrenal Cortical Carcinoma: A Case Report with Long-term Survival

A B S T R A C T

The adrenal cortical carcinoma is a rare and aggressive malignancy, often metastatic at the time of diagnosis. Complete surgical resection is the treatment of choice, as it is virtually the only option to achieve cure; however, given the high recurrence rate, adjuvant therapy with the adrenolytic agent mitotane is the cornerstone of treatment. The authors describe a case report of a 41-year-old woman

who presented, in January 2007, right lumbar back pain, virilization and Cushing's stigma. Computed tomography (CT) scan revealed an adrenal mass measuring 9 cm with a mass effect on surrounding structures. The patient underwent laparoscopic surgery in another institution and histology revealed an adrenocortical carcinoma measuring 8.5 x 7.5 x 5 cm (pT2N x R0, stage II, ENSAT 2008, with a Ki67 labeling index of 2.5%). Two years later, a follow-up CT scan revealed a 3 cm liver metastasis. She underwent partial hepatectomy and histology confirmed metastasis of primary adrenocortical carcinoma. After the first Endocrinology consultation, in June 2011, and because of a suspicious peritoneal implant on follow-up CT scan, the patient underwent 18 -FDG-PET scan that showed no pathologic findings. Because more than 6 months have passed after hepatic metastasis, it was decided to keep the patient without mitotane. Seven years after diagnosis, and 4 years after first relapse (stage IV, ENSAT 2008 M1), there is no evidence of recurrence. With this case, we want to emphasize the long-term survival and clinical stability of this patient, unlike the usual prognosis in these oncological situations; the need for a multidisciplinary assessment by a specialized centre; and to pop up the discussion about the current indications of adjuvant treatment with mitotane, until new study's conclusions from ADIUVO.

Introdução

O carcinoma do córtex da glândula suprarrenal é raro, com incidência estimada de 0,7-2,0 casos/milhão de pessoas/ano, máxima na faixa etária dos 40 - 50 anos de vida (embora possa aparecer em qualquer idade).¹ É mais frequente nas mulheres que nos homens (1,5:1) e as séries de casos descrevem um aumento da frequência à esquerda,²⁻³ sendo contudo o mecanismo subjacente desconhecido.

A sobre-expressão do IGF-2 e a ativação constitutiva de β -catenina apresentam-se como pontos-chave no desenvolvimento do carcinoma do córtex da suprarrenal.⁴ Defeitos genéticos ou epigenéticos impressos na região do *cr11p15* podem aumentar a expressão do IGF-2. Na maioria dos carcinomas corticais da suprarrenal há sobre-expressão do mRNA do IGF-2, o que ocorre sobretudo por perda do alelo materno e duplicação do alelo paterno, a chamada isodisomia paternal.⁵⁻⁶ Esta, encontra-se associada a aumento do risco de recidiva.⁴ A ativação constitutiva da β -catenina é a alteração mais frequente nos tumores benignos e malignos do córtex da glândula suprarrenal. As mutações somáticas do gene da β -catenina inativam o local de fosforilação para a glicogénio sintetase cinase 3 β , atuando na via de sinalização Wnt.⁷⁻⁸

Em cerca de 50% - 60% dos casos, o quadro clínico cursa com excesso de esteróides adrenais e as mulheres geralmente apresentam sinais e sintomas de hiperandrogenismo (acne, hirsutismo, oligoamenorreia) e virilização com ou sem síndrome de Cushing. Contudo, por vezes, devido à rápida progressão da doença, o quadro clínico pode encontrar-se mascarado. O hipercortisolismo maciço pode ativar os receptores mineralocorticoides com a

consequente hipocaliemia.¹ Já no sexo masculino, os carcinomas secretores de estrogénios cursam com feminização, ginecomastia, perda de libido e atrofia testicular (7%).⁹ Os tumores secretores de aldosterona são raros e apresentam-se com hipertensão arterial e hipocaliemia.¹⁰ Foram descritas hipoglicemias em doentes com carcinomas do córtex da suprarrenal, provavelmente resultantes do consumo excessivo de glicose por efeito parácrino do IGF-2. Os carcinomas não funcionantes manifestam-se geralmente por desconforto abdominal, náuseas/vómitos ou lombalgia, decorrente do efeito de massa pelo rápido crescimento da neoplasia. Estão descritos alguns casos em que a apresentação inicial foi de hemorragia retroperitoneal por rotura espontânea da cápsula. Numa minoria de doentes pode existir sintomatologia maligna não específica como febre, emagrecimento e mal-estar geral.¹

Analicamente, o excesso de esteroidogénese revela-se como impressão digital do tumor e pode indiciar recidiva. O estudo etiológico necessário em doentes com suspeição / confirmação de carcinoma do córtex da glândula suprarrenal encontra-se na [Tabela 1](#).

Imagiologicamente, tanto a tomografia computadorizada (TC) quanto a ressonância magnética (RM) podem ser utilizadas, apresentando esta última maior sensibilidade (81% - 89%) e maior especificidade (92% - 99%).¹¹ Geralmente, apresentam-se como neofomações heterogêneas, com evidência de necrose ou hemorragia e com dimensão média ao diagnóstico superior a 10 cm. No caso da TC, são ainda sugestivos de malignidade dados como mais do que 10 unidades de Hounsfield (HU), fase de contraste com *washout* inferior a 50% e coeficiente de atenuação superior a 35 HU.¹²⁻¹³

A 18 -FDG-PET apresenta uma sensibilidade de 100% e especificidade na ordem dos 88%,¹⁴ sendo extremamente útil para di-

Tabela 1. Exames complementares de diagnóstico em doentes com suspeita de carcinoma do córtex da suprarrenal

Excesso glicocorticoide (no mínimo 3 dos seguintes 4 testes)	Teste de frenação com 1 mg de dexametasona Cortisolúria (urina de 24 horas) Cortisol sérica de manhã Hormona adrenocorticotrópica (ACTH) sérico de manhã
Excesso mineralocorticoide	Potássio Razão aldosterona / renina (apenas em doentes com hipertensão arterial e/ou hipocaliemia)
Excesso de esteroides sexuais e precursores de esteroides	Sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) 17-hidroxi-progesterona (17-OH-P) Delta-4-androstenediona Testosterona total 17- β -estradiol (apenas em homens e mulheres na pós-menopausa)
Exclusão de feocromocitoma	Catecolaminas e metanefrinas urinárias fracionadas (urina 24 horas) ou plasmáticas
Imagiologia	TC ou RM abdominal e TC tórax Cintigrafia óssea (se suspeita de metastização óssea) 18 -FDG-PET (opcional)

ferenciar entre lesão maligna ou benigna. O metomidato aparece como um novo marcador bastante atrativo, por se ligar à 11β -hidroxilase e à sintase da aldosterona, permitindo, portanto, confirmar a origem da lesão como adrenocortical. Pode ser usado como ^{11}C -metomidato-PET ou como ^{123}I -iodometomidato SPECT.¹⁵

O diagnóstico de malignidade é efetuado com base na metastização, na invasão das estruturas locais (e tem-se adotado o *score* Weiss) e na medição do índice mitótico (Ki-67).¹

Caso Clínico

Os autores descrevem o caso de uma mulher de 41 anos, com antecedentes de hipertensão arterial diagnosticada aos 38 anos, medicada com irbesartan/hidroclorotiazida 300/12,5 mg. Sem outras patologias conhecidas e sem antecedentes familiares relevantes. Em janeiro de 2007 iniciou quadro de lombalgia direita, edemas periféricos, virilização hirsutismo, amenorreia secundária e aumento ponderal (8 kg em 3 meses). Ao exame físico, apre-

sentava estigmas cushingóides (Fig. 1). O estudo hormonal efetuado revelou 17-hidroxiprogesterona, delta-4-androstenediona, sulfato dehidroepiandrostenediona e testosterona total elevadas (Tabela 2). A TC abdomino-pélvica identificou neoformação na suprarrenal direita de 9 x 7,5 x 8 cm, com captação heterogênea de contraste e área de necrose de 2 cm, exercendo efeito de massa sobre o lobo hepático direito, veia cava inferior e rim direito (Fig. 2). Em abril de 2007 foi submetida a adrenalectomia direita por via laparoscópica noutra Instituição, sem intercorrências no pós-operatório imediato. O estudo anátomo-patológico mostrou tratar-se de carcinoma do córtex da suprarrenal, *score* 6 (Weiss modificado), com 8,5 x 7,5 x 5 cm, pT2NxR0, estágio II (European Network for the Study of Adrenal- ENSAT 2008), Ki67 de 2,5% (Fig. 3). Manteve seguimento irregular em consulta de cirurgia geral noutra instituição, com resolução do quadro clínico hormonal.

Em maio de 2009, em TC de controlo, identificou-se, no segmento VII do lobo direito do fígado, um nódulo sólido necrótico com cerca de 3 cm com captação heterogênea de contraste à



Figura 1. Fenótipo da doente

A em janeiro de 2007; B em novembro de 2012

Tabela 2. Estudo hormonal pré-operatório, janeiro de 2007

Estudo Hormonal	Valor	Valores de referência
17-OH-progesterona	6,55 ng/mL	0,18-1,05 ng/mL
Delta4-androstenediona	8,0 ng/mL	0,4-4,5 ng/mL
DHEA-S	927,6 mcg/dL	19,0-407,0 mcg/dL
Testosterona total	1,86 ng/mL	0,06-0,82 ng/mL
Cortisol plasmático manhã	27 mcg/dL	5-25 mcg/dL
Metanefrinas plasmáticas livres	1,05 pg/mL	< 110 pg/mL
Prolactina	17,3 ng/mL	< 100 ng/mL
TSH	1,12 mUI/mL	0,27-4,2 mUI/mL
T4 livre	78 nmol/L	66-181 nmol/L
B-hCG	< 0,1 mUI/mL	< 15 mUI/mL
Estradiol	190 pmol/L	Fase folicular: 37-1101 pmol/L Pico ovulatório: 550-2202 pmol/L Fase lútea: 183-1101 pmol/L Sexo masculino: 37-220 pmol/L

Estudo realizado noutra instituição hospitalar.

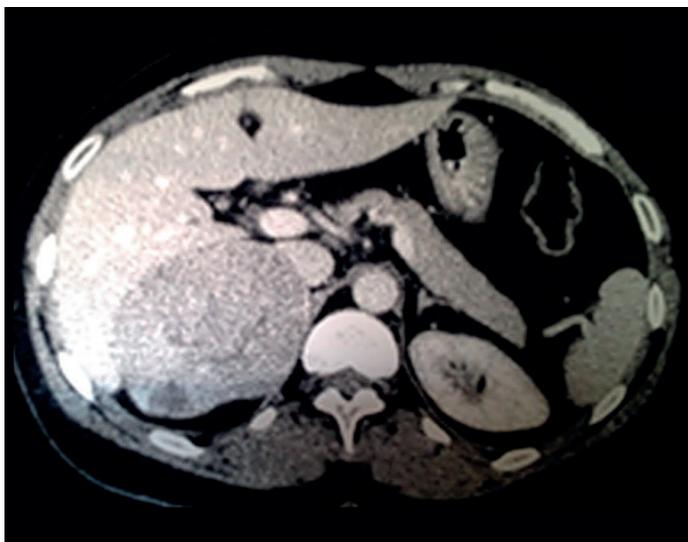


Figura 2. TC abdomino-pélvica de janeiro de 2007: Neoformação na suprarrenal direita de 9 x 7,5 x 8 cm, com captação heterogênea de contraste e área de necrose de 2 cm, exercendo efeito de massa sobre o lobo hepático direito, veia cava inferior e rim direito.

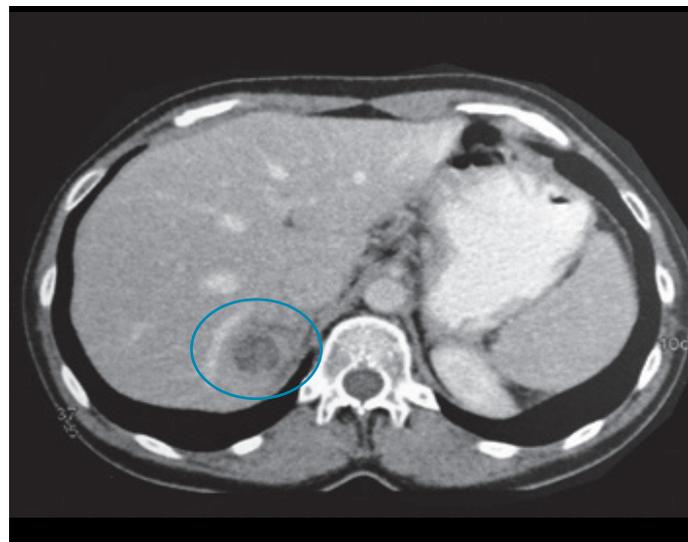


Figura 4. TC de seguimento oncológico, maio de 2009: Nódulo sólido necrótico com cerca de 3 cm no segmento VII do lobo direito do fígado com captação heterogênea de contraste à periferia, sugestivo de lesão secundária

periferia, sugestivo de lesão secundária (Fig. 4), cuja biópsia foi compatível com metástase de carcinoma. Foi então referenciada à consulta de cirurgia da nossa instituição hospitalar, tendo sido submetida a segmentectomia (segmentos VII e VIII) em junho de 2009. O estudo anátomo-patológico confirmou tratar-se de lesão secundária de primário da suprarrenal (Fig. 5). Manteve-se clinicamente estável, apenas com terapêutica anti-hipertensora habitual, em seguimento na consulta de cirurgia geral, com estudo hormonal sem alterações e estudo imagiológico sem evidência de recidiva.

Foi referenciada a consulta de endocrinologia mas, por faltar várias vezes à mesma, apenas em junho de 2011 foi observada pela primeira vez. Nesta data, a avaliação hormonal foi normal mas a TC abdomino-pélvica identificou imagem suspeita de implante peritoneal de 6 mm, no plano do ângulo inferior do lobo hepático direito. Efetuou 18-FDG-PET (setembro de 2011) que não confirmou a presença de recidiva tumoral ou metástase. Mantém seguimento analítico e imagiológico em endocrinologia e cirurgia geral, sem qualquer evidência de recidiva, encontrando-se no estágio IV (Tabela 3).

Discussão

É descrito o caso clínico de uma doente com carcinoma do

córtex da suprarrenal de baixo grau, nunca tratada com o agente adrenolítico mitotano, que desenvolveu metastização hepática cerca de 2 anos após o diagnóstico e que se mantém clinicamente estável e analítica e imagiológica sem evidência de doença, após metasectomia e sem tratamento adrenolítico adjuvante.

Mesmo nos doentes com carcinoma do córtex da suprarrenal aparentemente localizado, a recidiva após a cirurgia é frequente. A sua deteção atempada permite intervenção terapêutica, que algumas vezes pode ser curativa, se a lesão metastática for única e completamente ressecável.¹ Um dos destaques deste caso encontra-se na sobrevida prolongada desta doente, com diagnóstico de uma neoplasia rara e agressiva, como é o carcinoma do córtex da suprarrenal, o que levanta a questão do comportamento indolente da lesão, corroborado pelo baixo índice mitótico da lesão inicial e da metastática.

Como já referido, e de acordo com a literatura, a maioria dos carcinomas da suprarrenal cursa com estigmas de hiperfunção hormonal (e no caso descrito, a doente apresentava sinais de hiper cortisolismo e hiperandrogenismo) e por vezes com sintomatologia compressiva local (que no caso descrito também se verificou), tendo a TC identificado uma lesão suspeita de grandes dimensões.

Outro aspecto a considerar neste caso é a ausência de tratamento com mitotano. Dada a elevada taxa de recidiva e maligna

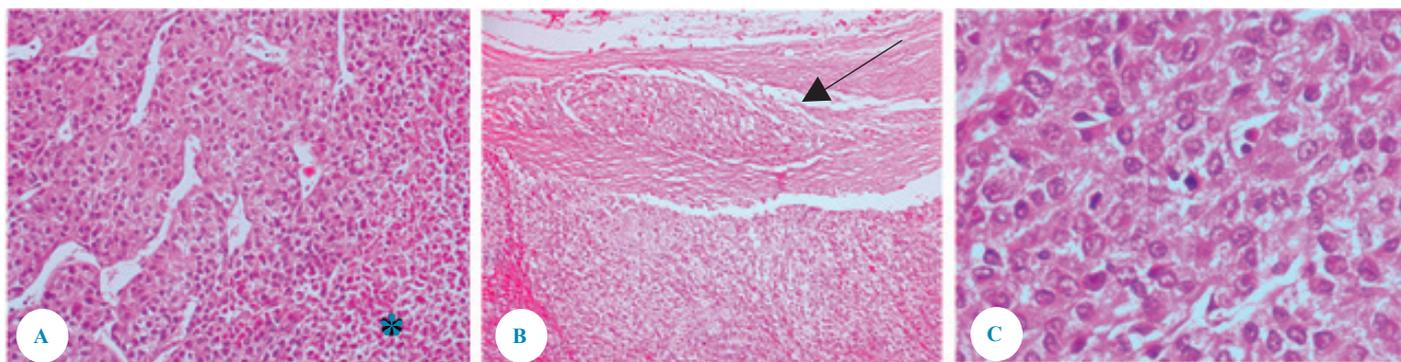


Figura 3. Carcinoma adrenocortical score 6 (Weiss modificado): **A)** O exame histológico mostra proliferação de células epitelióides com citoplasma eosinófilo e áreas de necrose* (HE, x 200). **B)** Há invasão focal da cápsula - seta (HE, x 200). **C)** Há atipia citológica e o índice mitótico é de 6 mit/50 CGA (HE, x 600).

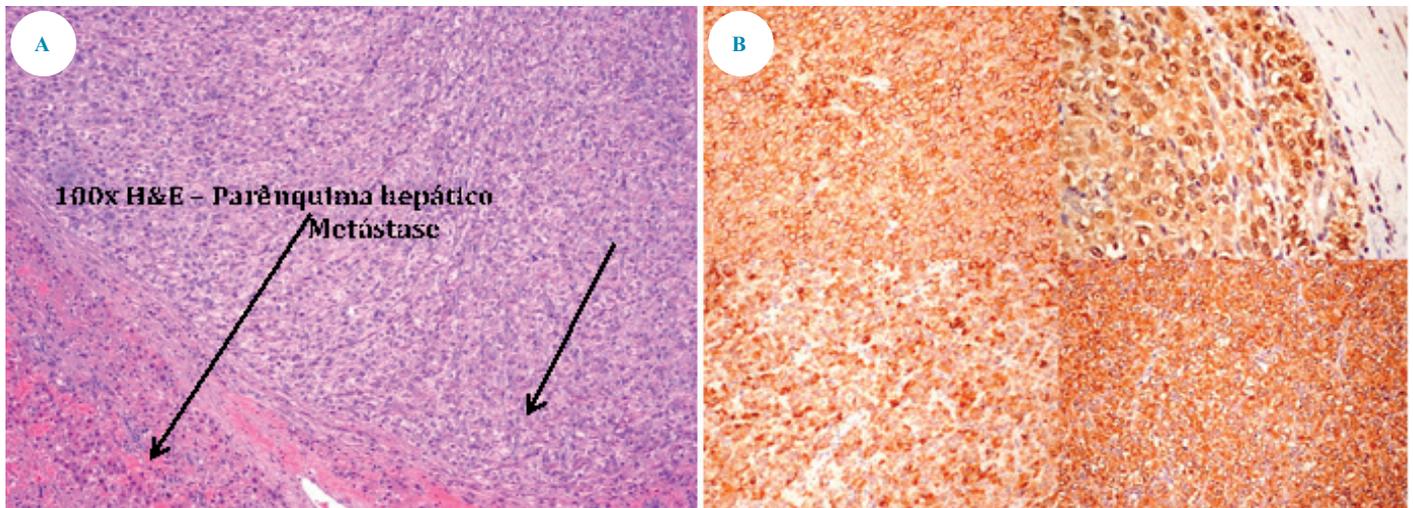


Figura 5. Metástase hepática do carcinoma adrenocortical: **A)** O exame histológico mostra neoplasia de padrão sólido com índice mitótico de 1 m/10 CGA (HE, x 100). **B)** As células neoplásicas expressam NCAM (CD56), calretinina (focal), inibina A e sinaptofisina. Imagem superior esquerda: NCAM (CD56) – padrão em favo de mel. Figura superior direita: Calretinina – padrão nuclear. Figura inferior esquerda: Inibina A – padrão granular citoplasmático. Figura inferior direita: Sinaptofisina – padrão citoplasmático irregular.

nidade desta neoplasia, a terapêutica adjuvante encontra-se indicada sempre que a resseção seja incompleta, quando há dúvidas se a resseção foi ou não completa e nos casos de resseção completa quando o Ki-67 é superior a 10%. Nos casos de resseção completa com Ki-67 da lesão inferior a 10%, o uso de mitotano fica à consideração do grupo médico, mas a maioria dos centros recomendam a terapêutica adjuvante com mitotano, mesmo após resseção completa.¹⁶⁻¹⁹ (Fig.s 6 e 7). A melhor evidência que temos resulta do estudo multicêntrico retrospectivo do Terzolo *et al*,²⁰ com dois grupos independentes, no qual o risco de recidiva e taxa de mortalidade foi significativamente menor nos doentes que fizeram mitotano (sobrevida mediana livre de recidiva de 42 meses *versus* 10 e 25 meses, $p < 0,01$). No caso apresentado, podemos especular que ter-se-á decidido não iniciar mitotano por se tratar de uma neoplasia com risco baixo / intermédio (Ki67 < 10%). Até se obterem os resultados do estudo ADIUVO (*efficacy of adjuvant mitotane treatment*), um ensaio clínico randomizado sobre o tratamento com mitotano em doentes com risco baixo / intermédio (mitotano *versus* observação), o uso deste agente adrenolítico neste tipo de doentes continuará sob consideração do corpo clínico encarregue pelo seguimento de cada doente.

Conclusão

Este caso ilustra a importância de uma abordagem multidisciplinar em centro hospitalar de uma neoplasia tão rara quanto o

Tabela 3. Estudo Estadiamento do carcinoma da cortical da suprarrenal, de acordo com a ENSAT 2008

Estádio	ENSAT 2008
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T1-2, N1, M0 T3-4, N0-1, M0
IV	T1-4, N0-1, M1

Adaptado de Fassnacht M, et al. Nat Rev Endocrinol. 2011;7:323-35.¹

T1: tamanho do tumor ≤ 5 cm; T2: tamanho do tumor > 5 cm; T3: tumor que infiltra nos tecidos adjacentes; T4: tumor que invade órgãos adjacentes ou trombo venoso na veia cava ou na veia. N0: gânglios linfáticos negativos; N1: gânglios linfáticos positivos; M0: sem metástases à distância; M1: presença de metástases à distância.

ENSAT: European Network for the Study of Adrenal. T: Tumor; M: metástase; N: gânglios linfáticos.

carcinoma da suprarrenal. A estratificação prognóstica, a definição da orientação terapêutica e o seguimento regular e integrado numa consulta polivalente, partilhada pelas diversas especialidades, torna-se essencial, no sentido do melhor tratamento e vigilância dos doentes.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento do Doente: Obtido.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and

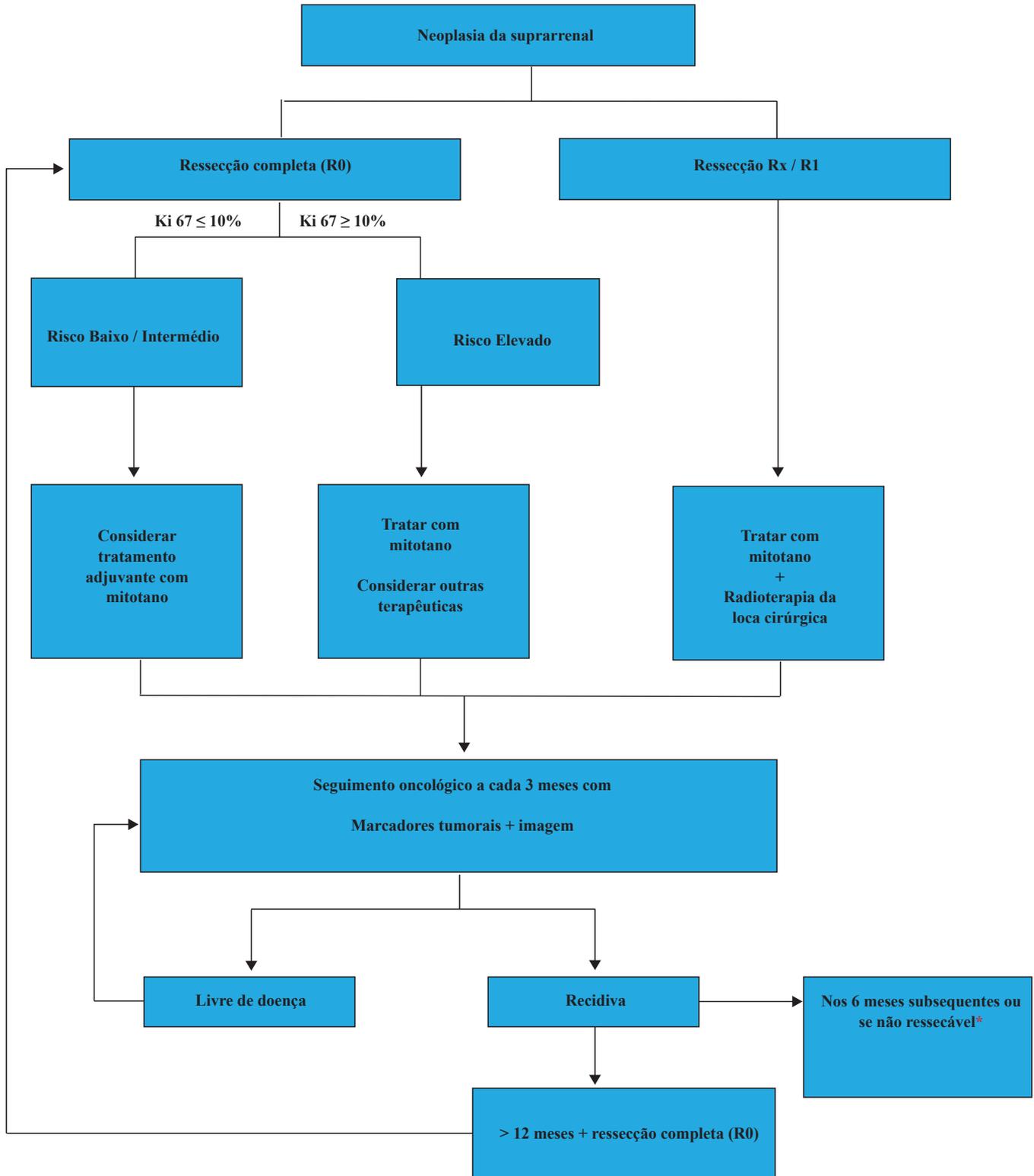


Figura 6. Algoritmo do tratamento do carcinoma do córtex da suprarrenal –Adaptado de Fassnacht M, et al. Nat Rev Endocrinol. 2011;7:323-35.¹

R1: tumor microscópico residual. Rx: ressecção desconhecida. * ver Figura 7, por favor
 No caso do Ki-67 não estar disponível, o índice proliferativo elevado (> 5 mitoses por 50 campos de grande ampliação) pode ser usado para estratificação de risco. Doentes em estágio IV ou com recidiva são considerados de alto risco, independentemente do Ki-67. Os factores que sugerem baixo risco de recidiva são tumor < 8 cm, ausência de evidência microscópica de invasão sanguínea ou da cápsula tumoral. Beneficiam de radioterapia da loca cirúrgica os doentes com invasão sanguínea, invasão da cápsula do tumor, Ki-67 >20% e trombo na veia cava. Após dois anos de seguimento oncológico, é admissível aumentar o intervalo de tempo entre cada consulta.

with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Patient Consent: Obtained.

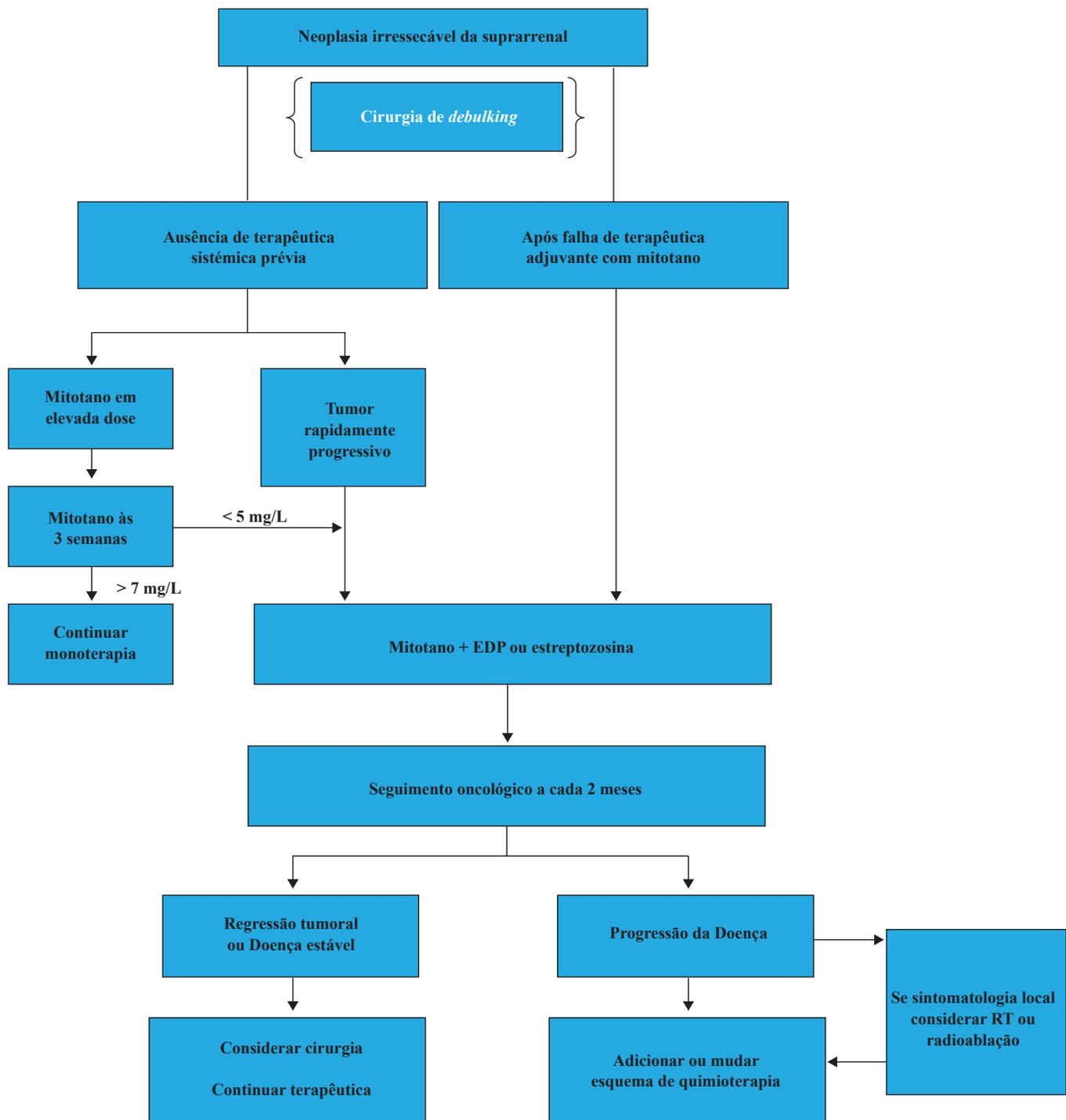


Figura 7. Algoritmo do tratamento do carcinoma do córtex da suprarrenal irrecetável. Adaptado de Fassnacht M, et al. Nat Rev Endocrinol. 2011;7:323-35.¹

EDP: etoposídeo, doxorubicina e cisplatina. RT: radioterapia

A cirurgia de debulking deveria ser realizada nos doentes com excesso hormonal não controlável com terapêutica médica. A velocidade de progressão tumoral deve ser avaliada pelo clínico, sendo que um tumor rapidamente progressivo recorre em < 3 meses após cirurgia radical, cursa com sintomatologia rapidamente progressiva e com valores de lactato desidrogenase > 1000 u/L. Se o doseamento sérico do mitotano 3 semanas após o início em elevadas doses for < 5 mg/L, considerar adicionar quimioterapia citotóxica, uma vez que é pouco provável que o doente atinja os valor alvo de 14 mg/L no final de 12 semanas de tratamento. Estes doentes devem ser propostos para ensaios clínicos que estejam a decorrer.

Referências

1. Fassnacht M, Libé R, Kroiss M, Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. Nat Rev Endocrinol. 2011;7:323-35.
2. Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, Bentrem DJ, Winchester DJ, Kebebew E, et al. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. Cancer. 2008;113:3130-6.
3. Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. Cancer. 1993;72:3145-55.

4. Gicquel C, Bertagna X, Gaston V, Coste J, Louvel A, Baudin E, et al. Molecular markers and long-term recurrences in a large cohort of patients with sporadic adrenocortical tumors. Cancer Res. 2001;61:6762-7.
5. Gicquel C, Raffin-Sanson ML, Gaston V, Bertagna X, Plouin PF, Schlumberger M, et al. Structural and functional abnormalities at 11p15 are associated with the malignant phenotype in sporadic adrenocortical tumors: study on a series of 82 tumors. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:2559-65.
6. Logié A, Boulle N, Gaston V, Perin L, Boudou P, Le Bpuc Y, et al. Autocrine role of IGF-II in proliferation of human adrenocortical

- carcinoma NCI H295R cell line. *J Mol Endocrinol.* 1999;23:23-32.
7. Tissier F, Cavard C, Groussin L, Perlemoine K, Fumey G, Hagneré AM, et al. Mutations of beta-catenin in adrenocortical tumors: activation of the Wnt signaling pathway is a frequent event in both benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer Res.* 2005;65:7622-7.
 8. Berthon A, Sahut-Barnola I, Lambert-Langlais S, de Joussineau C, Damon-Soubeyrand C, Louiset E, et al. Constitutive beta-catenin activation induces adrenal hyperplasia and promotes adrenal cancer development. *Hum Mol Genet.* 2010;19:1561-76.
 9. Universität Würzburg Offizielle Homepage des Deutsche Nebennierenkarzinom-Registers [online]. [acesso 10 março 2016]. Disponível em: <http://www.nebennierenkarzinom.ukw.de>
 10. Seccia TM, Fassina A, Nussdorfer GG, Pessina AC, Rossi GP. Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma: an unusual cause of Conn's syndrome with an ominous clinical course. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12:149-59.
 11. Heinz-Peer G, Memarsadeghi M, Niederle B. Imaging of adrenal masses. *Curr Opin Urol.* 2007;17:32-8.
 12. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, Grossman AB, Pacak K. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14:587-99.
 13. Park BK, Kim CK, Kim B, Lee JH. Comparison of delayed enhanced CT and chemical shift MR for evaluating hyperattenuating incidental adrenal masses. *Radiology.* 2007;243:760-5.
 14. Groussin L, Bonardel G, Silvéra S, Tissier F, Coste J, Abiven G, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1713-22.
 15. Hahner S, Stuermer A, Kreissl M, Reiners C, Fassnaght M, Haenscheid H, et al. [123 I]Iodometomidate for molecular imaging of adrenocortical cytochrome P450 family 11B enzymes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2358-65.
 16. Libè R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14:13-28.
 17. Huang H, Fojo T. Adjuvant mitotane for adrenocortical cancer—a recurring controversy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3730-2.
 18. Terzolo M, Fassnacht M, Ciccone G, Allolio B, Berruti A. Adjuvant mitotane for adrenocortical cancer—working through uncertainty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1879-80.
 19. Berruti A, Fassnacht M, Baudin E, Hammer G, Haak H, Leboulleux S, et al. Adjuvant therapy in patients with adrenocortical carcinoma: a position of an international panel. *J Clin Oncol.* 2010;28:e401-2.
 20. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchamova L, Conton PA, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:2372-80.