

Carcinoma Adrenocortical e a relação genética: uma revisão de literatura

Adrenocortical carcinoma and the genetic relationship: a literature review

Recebido: 09/06/2022 | Revisado: 08/07/2022 | Aceito: 15/07/2022 | Publicado: 17/07/2022

João Victor Carvalho da Paz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2896-1079>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: victor.heiwa12@gmail.com

Alexandre Augusto Gomes Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8703-0290>
Universidade Federal do Pernambuco, Brasil
E-mail: alexandreaga@gmail.com

Beatriz da Cruz Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7654-0244>
Florida Atlantic University, EUA
E-mail: bealvesbea@gmail.com

Camila Melo de Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3952-7398>
Faculdade Pitágoras de Medicina de Eunápolis, Brasil
E-mail: Milamelof@gmail.com

Amanda de Moraes Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5493-3285>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: amanda-moras@hotmail.com

Denise Ribeiro Guimarães Borges Salgado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6753-6673>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: denise.salgado@hotmail.com

Ana Paula Beatriz Mendes Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3040-1804>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: anna_paula_beatriz@hotmail.com

Vinícius Santos Mendes Restier

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0886-7664>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: v.mendes.restier@outlook.com

Lucas Hewitson Froes Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7404-0713>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: lucashewitsonf@outlook.com

Maria Laura Nunes Machado de Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8411-5897>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: laurabarross_@outlook.com

Danielle Cavalcante Cruz Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0612-8470>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: dcsacruz@gmail.com

Dyego Mondego Moraes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5919-9833>
Universidade Estadual do Maranhão, Brasil
E-mail: dyego014@hotmail.com

Ana Paula Diniz Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1522-1610>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: apdalves@yahoo.com.br

Jonhny Welton Feitosa Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1049-9883>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: jwfmelo@hotmail.com

Cleison de Souza Avelar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9046-0443>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: avelar211med@gmail.com

Resumo

Introdução: Os tumores adrenais são muito comuns, afetando 3% a 10% da população humana, e a maioria são pequenos adenomas adrenocorticais benignos não funcionais (ACA). ACC, em contraste, é uma doença muito rara. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura do tipo quantitativo utilizando os seguintes descritores: Carcinoma Adrenocortical, Córtex Suprarrenal, Endocrinologia, Predisposição Genética para Doença e Síndromes Endócrinas Paraneoplásicas. **Resultado:** Os pacientes com ACC raramente apresentam sintomas tumorais clássicos, como caquexia ou sudorese noturna. As síndromes paraneoplásicas são incomuns. No entanto, a hipoglicemia associada ao tumor é um fenômeno bem descrito, historicamente denominado síndrome de Anderson, que pode ser atribuído à hipoglicemia mediada por IGF-2. **Discussão:** A avaliação pré-operatória adequada e o planejamento operatório por um cirurgião experiente na ressecção de tumores adrenais malignos são de extrema importância para garantir o resultado ideal. A consideração da anatomia cirúrgica, as complicações potenciais da intervenção cirúrgica, os resultados esperados, incluindo o tempo de recuperação e as várias opções de intervenção, são importantes no que diz respeito à aplicação benéfica das estratégias de manejo cirúrgico para pacientes com ACC. **Conclusão:** Embora seja verdade que é o único medicamento aprovado para o tratamento da ACC, também tem eficácia limitada e pode interferir nos ensaios com novos agentes terapêuticos. No entanto, aguardaremos futuras discussões sobre as perspectivas científicas e éticas desta questão.

Palavras-chave: Carcinoma adrenocortical; Córtex suprarrenal; Endocrinologia; Predisposição genética para doença; Síndromes endócrinas paraneoplásicas.

Abstract:

Introduction: Adrenal tumors are very common, affecting 3% to 10% of the human population, and most are small non-functional benign adrenocortical adenomas (ACA). ACC, in contrast, is a very rare disease. **Methodology:** This is a systematic literature review of a quantitative type using the following descriptors: Adrenocortical Carcinoma, Adrenal Cortex, Endocrinology, Genetic Predisposition to Disease and Paraneoplastic Endocrine Syndromes. **Result:** Patients with ACC rarely present with classic tumor symptoms such as cachexia or night sweats. Paraneoplastic syndromes are uncommon. However, tumor-associated hypoglycemia is a well-described phenomenon, historically called Anderson syndrome, which can be attributed to IGF-2-mediated hypoglycemia. **Discussion:** Proper preoperative assessment and operative planning by a surgeon experienced in the resection of malignant adrenal tumors are of utmost importance to ensure the optimal outcome. Consideration of the surgical anatomy, the potential complications of the surgical intervention, the expected results including recovery time and the various intervention options are important with regard to the beneficial application of surgical management strategies for patients with ACC. **Conclusion:** While it is true that it is the only drug approved for the treatment of ACC, it also has limited efficacy and may interfere with trials with new therapeutic agents. However, we will await further discussions on the scientific and ethical perspectives of this issue.

Keywords: Adrenocortical carcinoma; Adrenal cortex; Endocrinology; Genetic predisposition to disease; Paraneoplastic endocrine syndromes.

1. Introdução

Os tumores adrenais são muito comuns, afetando 3% a 10% da população humana, e a maioria são pequenos adenomas adrenocorticais benignos não funcionais (ACA). ACC, em contraste, é uma doença muito rara. De acordo com essa definição, o ACC pode ser considerado uma doença ultrarrara. Acredita-se que a incidência seja de 1 a 2 por milhão por ano, mas faltam dados válidos. No Sul do Brasil, a incidência durante a infância é de 2,9 a 4,2 por milhão por ano em comparação com uma incidência estimada de 0,2 a 0,3 por milhão de crianças por ano em todo o mundo. Isso é atribuído principalmente à alta prevalência do alelo de baixa penetrância *p.R337H* de TP53. (Lodish, 2017; Fassnacht, 2013)

A idade mediana do diagnóstico está na quinta a sexta década, com o Registro ACC alemão relatando uma idade mediana ao diagnóstico de 46 anos. Isso está de acordo com uma idade média de 46 anos em uma grande série de um único centro na França. A análise da base de dados SEER fornece uma idade média ligeiramente superior de 55 anos. A detecção de um segundo pico de incidência aumentada durante a infância parece depender da prevalência de fatores predisponentes regionais e vieses. (Tacon L, 2011).

Predisposição genética

Os dados epidemiológicos sobre ACC de registros de câncer maiores são escassos e muitas vezes são agrupados com outras neoplasias endócrinas, o que torna a análise desafiadora. Além disso, análises detalhadas das histórias familiares dos pacientes com ACC não foram conduzidas sistematicamente. No entanto, existem certas características clínicas que suportam a predisposição genética. ACC parece ser relativamente mais comum em crianças. Existem várias descrições de coexistência de ACC infantil e outros tumores. Na população adulta, a proporção de segundas malignidades é de cerca de 10% a 20%. (Doroszko M, 2019).

No entanto, nenhuma associação ou padrão tumoral específico foi catalogado em estudos anteriores. Em cerca de 2% a 10% dos pacientes com ACC, um tumor contralateral está presente, em alguns casos provavelmente apresentando um ACC sincrônico e em outros casos metacrônico. É claro que é difícil determinar se o tumor contralateral é um tumor primário independente versus uma metástase para a glândula contralateral. As análises clonais que apoiam qualquer uma dessas teorias está faltando atualmente, e existem apenas relatos ocasionais que apoiam o diagnóstico de 2 ACCs primários diferentes. (Tacon L, 2011).

O aumento relativo na incidência na infância é explicado principalmente por mutações germinativas TP53, que são a causa genética subjacente do ACC em 50% a 80% das crianças com ACC. A ACC infantil é uma malignidade central da síndrome de Li Fraumeni (LFS). Outros cânceres centrais são os tumores do plexo coróide, sarcomas, câncer de mama de início precoce, câncer de cérebro e leucemias. Aproximadamente 3% a 10% dos cânceres associados ao LFS são ACCs, sugerindo que as mutações germinativas de TP53 inferem um aumento significativo do risco relativo. (Lodish M., 2017).

Portanto, de acordo com os critérios do teste Chompret, o teste da linha germinativa TP53 é recomendado para qualquer paciente com diagnóstico de ACC. No entanto, a contribuição das mutações de TP53 da linhagem germinativa para o desenvolvimento de ACC em adultos não foi bem pesquisada até que 2 estudos recentes determinaram a prevalência de mutações de TP53 entre 3% e 7% na população adulta. Mais importante ainda, o teste de linhagem germinativa TP53 não deve ser descartado devido à ausência de histórico familiar. Até 25% das mutações TP53 ocorrem de novo, e esses pacientes não têm histórico familiar significativo. Devido ao impacto de um diagnóstico de LFS para o paciente e parentes em risco, o teste de linha germinativa TP53 deve ser considerado em todos os pacientes com ACC. (Tacon L, 2011).

A radioterapia adjuvante deve ser considerada com cautela para pacientes com mutação positiva devido ao risco aumentado de malignidades secundárias no campo de radiação. A maioria das mutações do TP53 afeta os domínios de ligação e tetramerização do DNA. Uma mutação hot spot particular foi descrita até hoje, que é a mutação p.R337H do domínio de tetramerização de baixa penetrância no sul do Brasil. Embora inicialmente se acreditasse que essa mutação predispõe especificamente ao desenvolvimento de ACC na infância, agora é bem reconhecido que essa mutação causa outros tumores associados a LFS, bem como uma síndrome semelhante a Li Fraumeni nas famílias afetadas. (Lodish M., 2017).

A mutação *p.R337H* foi inicialmente considerada como não sendo resultado de ancestralidade comum; no entanto, análises recentes sugerem um efeito fundador na maioria dos casos, embora em alguns casos, mutações de novo ainda possam existir. A alta frequência de mutações germinativas na população do sul do Brasil também foi recentemente confirmada em um estudo de triagem populacional. (Fassnacht M, 2013)

Distúrbios do espectro da síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS), como BWS clássico e hemi-hipertrofia isolada idiopática, também aumentam o risco de ACC. A genética subjacente a essas síndromes é complexa. Uma característica marcante são as alterações da metilação do DNA do *locus 11p15*, que abriga as regiões codificadoras para IGF2, o regulador do ciclo celular CDKN1C e o RNA não traduzido, H19. As sequelas comuns de todas essas mudanças são uma regulação positiva da expressão de IGF2 e uma regulação negativa dos outros dois transcritos. O principal fenótipo adrenal descrito inicialmente por Beckwith é a citomegalia adrenocortical. (Chatzellis E, 2016).

Vários tumores benignos e malignos são classicamente associados ao BWS. Especificamente, o risco de tumor de Wilms e hepatoblastoma é aumentado, e a triagem regular para esses cânceres é recomendada durante a infância. As patologias macroscópicas adrenais mais frequentes descritas são cistos adrenais e ACAs. Embora os dados variem significativamente, o ACC compreende 5% a 15% das malignidades em BWS. Devido à baixa incidência geral (<1% das crianças com BWS desenvolverão um ACC), não existem recomendações específicas de triagem para ACC. Como observado com outros tumores embrionários que exibem uma janela de apresentação de desenvolvimento, o risco de câncer de crianças com BWS diminui ao longo da adolescência e depois permanece no nível da população em geral. (Fassnacht M, 2013)

A neoplasia endócrina múltiplo tipo 1 (MEN1) é causada por mutações no gene MENIN no *cromossomo 11q13*. Suas manifestações clássicas são o hiperparatireoidismo, causado por hiperplasia de 4 glândulas, tumores neuroendócrinos do intestino anterior (mais comumente no pâncreas e duodeno, mas também no timo e pulmão) e adenomas hipofisários (os prolactinomas são os mais comuns). Lesões adrenais associadas, principalmente ACAs e hiperplasia uni ou bilateral, ocorrem em 20% a 55% dos casos de NEM1. Embora a produção hormonal tenha sido bem descrita para tumores adrenais na NEM1, a maioria dos tumores não é funcional. Uma pequena fração de pacientes com MEN1 desenvolverá ACC. (Lodish M., 2017).

Uma análise recente de um registro multicêntrico francês determinou que cerca de 10% dos pacientes com NEM1 têm tumores adrenais distintos e, destes, até 14% são malignos. Estes são geralmente caracterizados por um crescimento relativamente rápido, mas nenhum outro fator preditivo foi estabelecido. As diretrizes atuais não recomendam o monitoramento regular das glândulas adrenais nesse cenário. No entanto, como o desenvolvimento de ACC a partir de lesões adrenais preexistentes foi bem descrito na NEM1, atenção especial deve ser dada a esses órgãos durante a imagem anual ou bienal do pâncreas para tumores neuroendócrinos. (Michalkiewicz E., 2004).

ACC também foi relatado em pacientes com síndrome de Lynch. A síndrome de Lynch é causada por mutações em genes envolvidos nos genes de reparo de incompatibilidade de *DNA MSH2, MSH6, PMS2, MLH1 e TACSD1/EPCAM*. Pacientes com síndrome de Lynch têm um aumento significativo no risco de câncer ao longo da vida, especificamente para as principais malignidades, câncer colorretal e endometrial. A triagem para a síndrome de Lynch é recomendada em todos os pacientes com câncer colorretal. (Malkin D, 2011).

Isso inclui imuno-histoquímica para os 4 produtos gênicos, bem como análise de instabilidade de microssatélites. A grande maioria dos cânceres colorretais associados à síndrome de Lynch mostra perda de imunocoloração para pelo menos 1 dos produtos do gene e são microssatélites instáveis. A triagem tem se mostrado custo-efetiva e a vigilância do câncer de cólon com colonoscopias regulares diminui significativamente a morbidade e a mortalidade em pacientes afetados. (Chatzellis E, 2016).

Recentemente, uma análise sistemática definiu a prevalência da síndrome de Lynch em pacientes com ACC em cerca de 3%, comparável à prevalência de câncer colorretal e endometrial, estimada em 2% a 5%. A imunohistoquímica foi informativa na maioria dos casos; no entanto, todos os ACCs testados foram estáveis em microssatélites nos marcadores microssatélites usuais. A triagem de rotina para a síndrome de Lynch em tumores ACC por imuno-histoquímica pode ser justificada independentemente da história familiar. (Jouinot A., 2019).

Existem vários relatos de ACCs em pacientes com polipose adenomatosa familiar (PAF), neurofibromatose tipo 1 e síndrome de Werner. Mais recentemente, o ACC também foi relatado em 2 casos de pacientes com complexo de Carney. Alguns casos de ACC em conjunto com hiperplasia adrenal congênita (HAC) foram descritos. (Chatzellis E, 2016).

No entanto, a ocorrência de um tumor raro e uma síndrome genética bastante comum tornam essa associação pouco convincente neste momento. Além disso, atualmente não há suporte para esta associação de grandes registros de HAC. No entanto, ficou claro na última década que os pacientes com HAC geralmente desenvolvem mielo lipomas adrenais. (Lodish M., 2017).

Compreender a relação entre ACC e síndromes de câncer hereditário tem sido valioso para revelar mecanismos de tumorigênese e identificar novos alvos para terapia. Por exemplo, a relação de tumores adrenais com FAP levou à descoberta do papel da sinalização de β -catenina em tumores adrenais. A relação de ACC com BWS juntamente com achados de matrizes de expressão gênica levaram à hipótese de que o receptor de *IGF-1* pode ser um alvo para terapia de ACC. Esta hipótese já foi testada em vários ensaios clínicos de fase 1 a fase 3. (Kassi E, 2016).

Em termos de recomendações clínicas, é opinião dos autores que todo paciente com ACC deve fazer um exame físico básico visando encontrar pistas para doenças hereditárias. Uma história familiar mínima de 3 gerações deve ser obtida com extensão focada em parentes de segundo e terceiro graus com malignidades. Todo paciente com ACC deve receber a triagem da mutação TP53, idealmente no contexto de uma avaliação por um conselheiro genético profissional ou geneticista clínico. Além disso, qualquer lesão adrenal observada em um paciente com LFS, MEN1, síndrome de Lynch, BWS ou FAP deve merecer uma investigação clínica e hormonal, bem como um acompanhamento por imagem com uma suspeita aumentada de malignidade. (Kassi E, 2016).

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura do tipo quantitativo utilizando as seguintes plataformas: PubMed, Scientific Electronic Library On-line (SciELO), Google Scholar, Revista Brasileira de Neurocirurgia, Arquivos Ciência Saúde e Jornal Americano de Neurocirurgia. Utilizou-se literatura publicada até 2022 sobre Adrenocortical Carcinoma; Adrenal Cortex; Endocrinology; Genetic Predisposition to Disease e Paraneoplastic Endocrine Syndromes. Os descritores utilizados seguem as descrições em inglês para os termos DeCs (Descriptors of Health) e Medical Subject Headings (MeSH).

Nesta revisão, os critérios de exclusão utilizados foram: documentos de projetos de dissertação, resumos de eventos, editoriais, revisões de literatura, relatos de casos isolados, artigos que não atenderam aos critérios de inclusão e artigos duplicados.

Os estudos selecionados para inclusão na meta-análise foram retrospectivos ou prospectivos não randomizados. Foi usado o *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, versão 5.1.0, para avaliar a qualidade desses estudos.

Quadro 1. Estratégia de busca para o estudo.
((("Adrenocortical Carcinoma" [All Fields]" " Adrenal Cortex"[All Fields]) "Paraneoplastic Endocrine Syndromes" [All Fields]). " Endocrinology"[All Fields]) " AND " Genetic Predisposition to Disease" [All Fields]).

Fonte: Autores.

3. Resultado

Apresentação do paciente/características clínicas

Existem 3 cenários clínicos principais em que os pacientes com ACC se apresentam. Para 40% a 60% dos pacientes, as principais queixas apresentadas são sintomas e sinais de excesso hormonal. Outro terço apresenta sintomas inespecíficos devido ao crescimento tumoral local, como dor abdominal ou no flanco, plenitude abdominal ou saciedade precoce. Aproximadamente 20% a 30% dos ACCs são diagnosticados incidentalmente por procedimentos de imagem para problemas médicos não relacionados. (Petr, 2016).

Os pacientes com ACC raramente apresentam sintomas tumorais clássicos, como caquexia ou sudorese noturna. As síndromes paraneoplásicas são incomuns. No entanto, a hipoglicemia associada ao tumor é um fenômeno bem descrito, historicamente denominado síndrome de Anderson, que pode ser atribuído à hipoglicemia mediada por IGF-2. No entanto, não

está claro por que esse sintoma é menos prevalente na era médica moderna. Outras síndromes paraneoplásicas raras são hiperaldosteronismo hiperreninêmico, policitemia associada à eritropoietina e leucocitose (causada pela liberação de quimiocinas do tumor). (Lodish, 2017).

A produção de hormônio adrenocortical bioquimicamente ou clinicamente aparente é evidente em até 45% a 70%. Nesses pacientes, os sintomas relacionados ao excesso hormonal são a principal causa de apresentação, levando a exames de imagem e investigação clínica. No entanto, as síndromes de excesso hormonal muitas vezes não são prontamente reconhecidas pelos médicos, levando ao atraso no diagnóstico e subsequente terapia cirúrgica e/ou médica. (Mussa A, 2015).

O hiper cortisolismo é a apresentação mais comum de pacientes que apresentam excesso de hormônio (50% a 80% dos ACCs secretores de hormônio), causando sintomas clássicos, incluindo pletora, diabetes mellitus, fraqueza/atrofia muscular e osteoporose. Frequentemente, níveis muito elevados de cortisol no ACC saturam o sistema renal *HSD11B2*, resultando na ativação do receptor mineralocorticóide mediado por glicocorticóides. Portanto, hipocalemia e hipertensão são comumente observadas em pacientes com ACC com hiper cortisolismo. Juntamente com a fraqueza muscular pronunciada, esses sintomas da síndrome de Cushing rapidamente progressiva são geralmente indicativos de um tumor adrenal maligno. (Petr EJ, 2016).

Os segundos hormônios mais comumente produzidos em pacientes com ACC são os andrógenos adrenais (40% a 60% dos ACCs secretores de hormônios), causando calvície masculina de início rápido, hirsutismo, virilização e irregularidades menstruais em mulheres. A produção concomitante de andrógenos e cortisol é evidente em cerca de metade de todos os pacientes com ACC com excesso de hormônio. No entanto, o hiperandrogenismo isolado em pacientes do sexo masculino muitas vezes não é reconhecido devido à escassez de sintomas significativos. (Mussa A, 2015).

Em vez disso, é a conversão periférica de andrógenos em estrogênios e/ou a co-secreção de estrogênio do ACC que induz sintomas significativos. A produção de estrogênio ocorre em 1% a 3% dos pacientes do sexo masculino com ACC, causando ginecomastia e atrofia testicular (através da supressão do eixo gonadal). Na avaliação de tumores adrenais, independentemente do tamanho, a produção de andrógenos ou estrogênios deve sempre levantar a suspeita de tumor maligno. A secreção autônoma de aldosterona (que classicamente leva à hipertensão e hipocalemia) é rara no ACC. Mais comumente, os efeitos mineralocorticoides são mediados por altos níveis de cortisol ou possivelmente precursores esteroides com atividade mineralocorticóide, como 11-desoxicorticosterona. (Fassnacht M, 2013)

No momento da apresentação, os ACCs são geralmente tumores grandes, medindo em média 10 a 13 cm. Apenas uma minoria dos tumores tem <6 cm (9%–14%), com apenas 3% apresentando lesões <4 cm. Em 2004, a Organização Mundial da Saúde e a União Internacional para o Controle do Câncer introduziram um sistema de estadiamento para ACC baseado na classificação tradicional de McFarlane, modificada por Sullivan. Este sistema de classificação foi recentemente desafiado devido a várias deficiências e o recém-introduzido sistema da Rede Europeia para o Estudo de Tumores Adrenais (ENSAT) tornou-se amplamente adotado pela comunidade ACC devido à melhor reflexão do estágio ENSAT para o resultado do paciente. O sistema de estágios ENSAT define 4 estágios. (Mussa A, 2015).

Os tumores de estágio 1 (≤ 5 cm) e estágio 2 (>5 cm) estão confinados à glândula adrenal. Os tumores de estágio 3 se estendem para o tecido circundante (por exemplo, tecido adiposo para-adrenal ou órgãos adjacentes) ou envolvem linfonodos loco regionais. O estágio 4 é reservado para pacientes com metástase à distância. A maioria dos ACCs são diagnosticados em estágio avançado, embora isso possa ser previsto para mudar em um futuro próximo devido ao uso persistentemente crescente de procedimentos de imagem abdominal. (Petr EJ, 2016).

Embora estudos anteriores tenham encontrado 49% dos pacientes com doença metastática (estágio 4) na apresentação, atualmente apenas 25% a 30% dos pacientes apresentam doença metastática. Um tumor adrenal contralateral pode ser encontrado em cerca de 5% dos pacientes, embora seja difícil diferenciá-lo de tumores metacrônicos ou sincrônicos. Outros locais, como

cérebro e pele, são muito menos afetados pela disseminação do tumor (<5%). Após a ressecção inicial, a recorrência loco regional torna-se um desafio com metástases pélvicas, peritoneais ou retroperitoneais. (Mussa A, 2015).

No momento do diagnóstico, a avaliação inicial deve incluir um exame físico completo e a história do paciente, especialmente com relação aos sintomas e sinais de excesso hormonal. Os pacientes devem ser submetidos a avaliação bioquímica básica, incluindo creatinina, testes de função hepática e hemograma completo. Esses valores orientarão a terapia adicional e o manejo da doença. Uma avaliação hormonal inicial é fundamental. O estadiamento deve incluir, no mínimo, uma tomografia computadorizada (TC) ou uma ressonância magnética (RM) do abdome/pelve e uma TC do tórax. Outros exames de imagem devem ser guiados pela suspeita clínica (por exemplo, cintilografia óssea para metástase esquelética). Um foco na história familiar é essencial para identificar possíveis contribuições hereditárias. (MacFarland S.P, 2017).

Imagem

Os ACCs são geralmente tumores grandes na apresentação clínica, muitas vezes medindo mais de 6 cm de diâmetro. Devido à presença de hemorragia interna, necrose e calcificações, esses tumores tendem a variar na aparência com realce heterogêneo frequente. São bilaterais em 2% a 10% dos casos. Podem ser observadas metástases para o fígado, pulmões ou linfonodos, e a invasão de órgãos adjacentes ou extensão venosa para a veia renal e/ou veia cava inferior pode estar presente. A TC ou RM com contraste é a modalidade de diagnóstico por imagem de escolha para imagem inicial e estadiamento, bem como para acompanhamento. (Wang K.H, 2019).

Ambas as modalidades são adequadas para detectar recorrência local e doença metastática. A imagem funcional por tomografia por emissão de pósitrons (PET) com [18F] fluorodesoxiglicose, emetomidato ou [123I] MTO (quando disponível) pode ser usada para confirmar o diagnóstico de uma lesão maligna ou estabelecer a origem adrenocortical de um tumor. As varreduras de NP59 ([131I] -iodocolesterol) não estão mais disponíveis. O ACC pode se apresentar como um incidentaloma adrenal, definido como uma massa adrenal insuspeita descoberta em uma imagem transversal realizada por outro motivo. (Wang K.H, 2019).

Uma massa adrenal descoberta incidentalmente com aparência heterogênea e tamanho maior que 4 cm ou outras características de imagem de malignidade devem ser avaliadas com imagem completa para estadiamento e geralmente serão tratadas cirurgicamente. O risco de tumores adrenais malignos aumenta com o tamanho do tumor, com o índice de suspeita aumentando para tumores >4 cm (sensibilidade, 97%; especificidade, 52%) e > 6cm (sensibilidade, 91%; especificidade, 80%). (MacFarland S.P, 2017).

Tomografia e Ressonância magnética

Os ACCs podem ser diferenciados dos ACAs ricos em lipídios, que tendem a ser massas pequenas e homogêneas que medem ≤ 10 HU na TC sem contraste ou demonstram perda de sinal na RM com deslocamento químico. Os tumores adrenais homogêneos também podem ser caracterizados usando um protocolo de TC adrenal dedicado. Os ACAs demonstram um washout de contraste maior do que os nonadenomas adrenais. Na TC, os ACCs são massas grandes e heterogêneas de atenuação de tecidos moles. Na RM, os ACCs aparecem isointensos a hipointensos em relação ao parênquima hepático nas imagens ponderadas em T1 e hiperintensos em relação ao parênquima hepático nas imagens ponderadas em T2. A imagem com contraste geralmente demonstra realce periférico heterogêneo, predominantemente irregular, com áreas centrais sem realce secundárias a hemorragia ou necrose. (Wang K.H, 2019).

A hemorragia interna é vista como áreas mal definidas de atenuação aumentada na TC sem contraste e como áreas de alta intensidade de sinal nas imagens ponderadas em T1. As áreas de necrose têm baixa atenuação na TC sem contraste, alta intensidade de sinal nas imagens ponderadas em T2 e não aumentam após a administração de contraste. Calcificações, que são

melhor detectadas na TC como focos de alta atenuação, podem estar presentes em aproximadamente 30% dos casos. São calcificações grosseiras ou microcalcificações e geralmente localizadas centralmente. A calcificação também está presente em outras patologias adrenais, como o mielolipoma e 10% dos feocromocitomas e, portanto, não é uma característica distintiva. Alguns ACCs podem conter áreas de lipídios intracelulares e raramente gordura macroscópica, resultando em medições de densidade de TC de <10 HU em porções do tumor. (MacFarland S.P, 2017).

Na RM com deslocamento químico, a presença de lipídio intracelular pode causar regiões de perda de sinal (<30% da lesão) em imagens fora de fase em relação às imagens em fase. A tomografia computadorizada com contraste é um método confiável de estadiamento da doença, identificando locais metastáticos comuns, como linfonodos regionais e para-aórticos, pulmões, fígado e ossos. A invasão da veia cava inferior foi relatada em 9% a 19% dos casos na apresentação. Devido à capacidade multiplanar da RM, a invasão direta de órgãos adjacentes pode ser melhor representada. (Wang, 2019).

4. Discussão

A avaliação bioquímica cumpre vários propósitos: 1) Estabelecer ou excluir o diagnóstico de excesso hormonal; 2) Estabelecer a origem adrenocortical de um tumor, tornando desnecessária a investigação invasiva, como biópsias; 3) Aumentar ainda mais a suspeita de lesão maligna (por exemplo, produção de andrógenos ou estrogênios); 4) Utilizar hormônios esteróides como marcadores tumorais para acompanhamento e vigilância futuros e 5) Avaliar a necessidade de terapia de reposição de hidrocortisona pós-cirúrgica. (Fassnacht M, 2013)

A marca registrada de uma avaliação bioquímica é a medição dos hormônios esteróides produzidos pelo tumor. A avaliação inicial é, em parte, guiada por sintomas clínicos (por exemplo, características cushingoides, hirsutismo e/ou nova hipertensão com ou sem hipocalemia). (MacFarland S.P, 2017).

A maioria dos pacientes com tumores secretores de cortisol terá ACTH suprimido (<10 pg/ml) e cortisol aumentado em uma coleta de sangue espontânea às 8h. O diagnóstico de hipercortisolismo geralmente é estabelecido por um teste de supressão de 1 mg de dexametasona (DST), cortisol salivar à meia-noite ou cortisol livre na urina de 24 horas elevado. Este último também dará uma estimativa da extensão do hipercortisolismo. (Tella SH, 2018).

A triagem para a produção de aldosterona inclui a medição da atividade da renina plasmática e dos níveis séricos de aldosterona. Uma supressão isolada da renina será frequentemente encontrada, a qual, na ausência de níveis elevados de aldosterona, é causada pela simples reposição de volume ou pela ação mineralocorticóide patológica do cortisol ou precursores esteróides com atividade mineralocorticóide. (Tella SH, 2018).v

Sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) e testosterona total ou biodisponível devem ser medidos em todos os pacientes. Se a medição de outros metabólitos de esteróides, como 17-OH-progesterona, androstenediona e estrogênio, deve ser geralmente recomendada, é uma questão de debate. No entanto, níveis elevados certamente podem ser úteis como marcadores tumorais e permitir o tratamento específico com antagonistas hormonais para aliviar os sintomas. (Gonzalez R.J.,2007).

Apesar da presença de um grande tumor, os sinais ou sintomas de excesso de hormônios esteróides e níveis sanguíneos de hormônios no ACC podem estar ausentes ou mínimos. Em comparação com o córtex adrenal normal, a síntese de hormônios esteróides no ACC é relativamente ineficiente, resultando em níveis elevados de uma variedade de precursores de hormônios esteróides e, mesmo na presença de uma grande lesão, níveis hormonais apenas modestamente elevados. Embora a maioria desses metabólitos não seja medida clinicamente rotineiramente, eles podem ser detectados por análise de cromatografia gasosa/espectrometria de massa. De fato, prevê-se que a análise de esteróides na urina seja um método sensível para diagnosticar ACCs e seguir perfis de metabólitos de esteróides individuais para recorrência, progressão e/ou resposta ao tratamento. (MacFarland S.P, 2017).

Várias décadas atrás, foi demonstrado que andrógenos na urina e precursores de andrógenos podem ser seguidos como marcadores tumorais. Metabólitos de 11-desoxicortisol e DHEA parecem ser mais úteis para esse propósito. Um estudo recente mostrou diferenças significativas nos perfis de precursores e metabólitos de hormônios esteróides na urina de pacientes com ACC em comparação com pacientes com tumores adrenais benignos. Este estudo definiu o metabólito *11-desoxicortisol tetrahydro-11-deoxicortisol* como o marcador mais discriminativo, embora o perfil geral de vários metabólitos tenha fornecido mais informações. (Tella SH, 2018).

Além das medições de hormônios esteróides, a exclusão bioquímica de um feocromocitoma é garantida, especialmente quando não há produção de hormônio esteróide evidente. Isso é feito medindo-se os níveis de metanefrina e normetanefrina no plasma ou na urina de 24 horas e serve principalmente para prevenir complicações inesperadas durante a cirurgia ou tratamento. (MacFarland S.P, 2017 e Rodgers S.E, 2006).

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico de ACC é muitas vezes evidente no cenário de uma grande massa adrenal com excesso hormonal concomitante. No entanto, existem 2 situações principais em que os diagnósticos diferenciais precisam ser abordados:

- 1) Uma grande massa adrenal incidental é descoberta
- 2) O excesso de hormônio é estabelecido, mas os exames de imagem não foram realizados.

A avaliação de massas adrenais descobertas incidentalmente está bem estabelecida pelas diretrizes atuais do National Institutes of Health e pelas diretrizes de outras organizações profissionais e foi discutida recentemente nesta revista. Na avaliação hormonal de tais lesões, prefere-se o DST de 1 mg por apresentar maior especificidade no diagnóstico da síndrome de Cushing subclínica. (Rodgers S.E, 2006).

O excesso de mineralocorticóides deve ser avaliado seguindo as diretrizes da Endocrine Society com triagem inicial para níveis elevados de aldosterona e níveis suprimidos de renina. O excesso de mineralocorticóides pode ser causado por hiperplasia bilateral ou ACA, e essas lesões são geralmente pequenas (<2 cm). A dosagem de outros hormônios esteróides, especificamente estradiol, DHEAS e testosterona, não é recomendada rotineiramente, mas deve ser realizada nos casos em que as lesões mostram características de imagem consistentes com malignidade ou quando os sinais ou sintomas sugerem excesso de esteróides sexuais. (Beuschlein F.,2015).

Níveis elevados de hormônios esteróides adrenais podem ser causados por outras doenças endócrinas. O hipercortisolismo é diagnosticado de acordo com as diretrizes atuais para o diagnóstico da síndrome de Cushing pela The Endocrine Society, um valor de cortisol às 8h após o horário de verão inferior a 1,8 mg exclui hipercortisolismo. Outros testes de triagem adequados para hipercortisolismo são o cortisol salivar da meia-noite e a medição do cortisol na urina de 24 horas. (MacFarland S.P, 2017). (Rodgers S.E, 2006).

O hipercortisolismo relacionado ao ACC é devido à secreção autônoma de cortisol. A síndrome de Cushing independente de ACTH resultante é acompanhada por um nível baixo de ACTH (<10 pg/mL). Os principais diagnósticos diferenciais nesta categoria são hiperplasia macronodular independente de ACTH e adenomas produtores de cortisol, que na maioria das vezes podem ser diferenciados por imagem. Sintomas e sinais de hiperandrogenemia, como hirsutismo, também estão presentes na síndrome do ovário policístico, hipertecose ovariana e HAC ou podem ser constitucionais. No entanto, os níveis de DHEAS e testosterona geralmente são marcadamente mais altos no ACC, o início dos sintomas de excesso de hormônio é mais pronunciado e a maioria dos sintomas se desenvolve em um período de tempo relativamente curto (meses). (Rodgers S.E, 2006).

Conforme discutido acima, as características de imagem de uma massa adrenal pesam muito na avaliação diagnóstica do potencial ACC. Embora um estudo inicial tenha encontrado até 8% de ACCs entre os tumores adrenais incidentais, outro estudo em grande escala de um único centro de 1.049 massas adrenais incidentais encontrou apenas um único tumor adrenocortical de potencial maligno desconhecido e nenhum ACC (116, 117). Em geral, lesões homogêneas menores que 4 cm com <10 HU ou um washout relativo >40% não são suspeitas de ACC. Vários estudos recentes focaram em ACCs menores que 4 cm, e estes eram quase invariavelmente suspeitos de malignidade por critérios de imagem. Para uma lesão adrenal maior que 4 cm, os principais diagnósticos diferenciais incluem ACA grande, mielolipoma, metástase adrenal de outro câncer, feocromocitoma, cisto adrenal, ganglioneuroma ou outros tumores raros da glândula adrenal, como sarcomas ou linfomas. (MacFarland S.P, 2017).

Os mielolipomas têm uma aparência de imagem muito típica e geralmente podem ser facilmente identificados. Os cistos adrenais podem representar um desafio, porque os diagnósticos diferenciais incluem ACC cístico, feocromocitoma cístico e cistos benignos (por exemplo, cisto broncogênico ou retroperitoneal). A avaliação de uma grande massa adrenal suspeita de malignidade deve incluir imagens de corpo inteiro para o estadiamento do câncer, em que um tumor primário (não adrenal) geralmente se torna evidente. Os feocromocitomas adrenais geralmente produzem catecolaminas e podem ser diagnosticados bioquimicamente. Procedimentos diagnósticos adicionais, como biópsia, raramente são indicados. (Bilimoria, 2008).

O tratamento primário para todos os grandes tumores adrenais isolados é a ressecção cirúrgica. As únicas exceções a essa regra são os linfomas adrenais primários. Estes são extremamente raros, muitas vezes bilaterais, podem ser diferenciados por TC e RM e são tratados com quimioterapia sistêmica. Caso um feocromocitoma não possa ser excluído pelas características de imagem, deve-se considerar o início do α -bloqueio antes da cirurgia, mesmo que a investigação bioquímica seja negativa. (Bilimoria, 2008).

Fatores prognósticos

Apesar do prognóstico geralmente desfavorável do ACC, há uma variação individual marcante na progressão da doença, recorrência e sobrevida global. Mesmo em pacientes com doença em estágio 4, a sobrevida varia de alguns meses a vários anos. Casos excepcionais de sobrevida a longo prazo com o diagnóstico de ACC foram relatados. Embora isso possa ser causado por um viés de referência, há uma noção emergente de uma população de ACC com sobrevida excepcionalmente longa. (Schulick R.D, 1999).

Apesar dessas variações na sobrevida, os fatores prognósticos não foram definitivamente pesquisados. Naturalmente, a idade ao diagnóstico está correlacionada com a diminuição da sobrevida global. No entanto, se isso é verdade para a sobrevida livre de tumor ainda não está claro. As características tumorais de malignidade e a velocidade de crescimento tumoral geralmente estão relacionadas a uma diminuição da sobrevida. (Bilimoria, 2008).

A extensão do tumor (por exemplo, estágio), especificamente a presença de metástases à distância e o número de órgãos envolvidos na doença metastática, conferem um pior prognóstico. Alto grau de tumor (>20 mitoses por HPF) também é um indicador de prognóstico desfavorável. Embora estudos mais antigos não tenham mostrado diferenças nos prognósticos para pacientes com diferentes subtipos de secreção hormonal de ACC, alguns estudos recentes identificaram a produção de cortisol como um fator prognóstico adverso. (MacFarland, 2017).

5. Conclusão

Atualmente, a única abordagem curativa para o ACC é a ressecção completa do tumor. As terapias adjuvantes visam diminuir a chance de recorrência. Toda terapia de CCA irresssecável ou metastático deve ser considerada paliativa, fato que precisa ser discutido com o paciente para que se estabeleçam expectativas razoáveis. Embora esta revisão não forneça um foco

detalhado em cuidados paliativos, os princípios gerais de cuidados paliativos precisam ser considerados em qualquer ponto durante o curso da doença. Isso inclui melhoria e sustentabilidade da qualidade de vida (QV) por meio de intervenções necessárias (por exemplo, controle adequado dos sintomas hormonais, controle da dor e prevenção de fraturas causadas por metástase óssea), além de minimizar os efeitos colaterais das terapias antineoplásicas. (Schulick, 1999).

A avaliação pré-operatória adequada e o planejamento operatório por um cirurgião experiente na ressecção de tumores adrenais malignos são de extrema importância para garantir o resultado ideal. A consideração da anatomia cirúrgica, as complicações potenciais da intervenção cirúrgica, os resultados esperados, incluindo o tempo de recuperação e as várias opções de intervenção, são importantes no que diz respeito à aplicação benéfica das estratégias de manejo cirúrgico para pacientes com ACC. (Schulick, 1999).

O planejamento operatório depende do diagnóstico pré-operatório presumido. A cirurgia deve ser realizada somente após testes diagnósticos pré-operatórios apropriados, incluindo avaliação bioquímica e de imagem. No cenário de características de imagem adrenais que não excluem claramente a malignidade, os cirurgiões são obrigados a abordar a ressecção como uma operação de câncer. A falha em fazê-lo muitas vezes leva a resultados sombrios, porque uma ressecção oncológica para ACC é bem diferente de uma realizada para uma massa adrenal benigna. (MacFarland, 2017).

A imagem pré-operatória deve ser obtida para avaliar a extensão do tumor, possível invasão de estruturas anatômicas circundantes e capacidade técnica do tumor para ser completamente ressecado. Os estudos de imagem também ajudam a orientar o cirurgião quanto à extensão esperada da ressecção necessária. Atenção cuidadosa deve ser dada aos órgãos adjacentes, veias adrenais e renais, veia cava inferior e aorta, incluindo a decolagem das artérias celiaca e mesentérica superior. Apesar do diagnóstico pré-operatório, aproximadamente 25% dos casos de estágio 3 são inicialmente suspeitos de ACC de estágio 2, mas acabam por ter extensão microscópica através da cápsula adrenal. Esses casos não são reconhecidos nos cenários pré e intraoperatório e, portanto, destacam a importância de uma técnica cirúrgica cuidadosa, incluindo a ressecção de todos os tecidos moles circundantes e órgãos adjacentes, se necessário. (Souteiro, 2020).

Os exames de imagem devem ser obtidos o mais próximo possível da data prevista da cirurgia, pois muitos ACCs agressivos crescem rapidamente e o envolvimento de estruturas adjacentes pode mudar, alterando o plano operatório. A ultrassonografia intravascular ou a venografia podem complementar outros estudos de imagem para estimar a extensão do envolvimento do tumor. Outras considerações pré-operatórias incluem o manejo e a otimização dos pacientes com excesso hormonal, especialmente aqueles com síndrome de Cushing, devido aos numerosos efeitos deletérios do cortisol elevado (má cicatrização de feridas, infecção e distúrbios metabólicos). O controle agressivo do excesso de cortisol deve ser tentado no curto período entre a identificação do tumor e a cirurgia, mas a cirurgia não deve ser adiada desnecessariamente apenas para controlar rigidamente o hipercortisolismo. (MacFarland, 2017).

Embora a cirurgia seja o tratamento de escolha para o ACC não metastático, a decisão de ressecção do tumor primário no estágio 4 da doença precisa ser tratada individualmente. Em geral, aqueles com doença metastática disseminada à distância em múltiplos órgãos ou aqueles com múltiplos depósitos metastáticos em um sistema orgânico incapaz de ser completamente ressecado não devem ser submetidos à adrenalectomia. O tumor primário pode, em vez disso, ser tratado com radiação de feixe externo para palição, juntamente com outros adjuvantes para melhorar os sintomas locais e controlar melhor o excesso de hormônio, se presente. Alguns grupos tentam avaliar o tempo de progressão da doença, esperando vários meses para reestadiar o paciente por imagem e podem tratar com quimioterapia e/ou mitotano no intervalo. (Souteiro, 2020).

Se a carga tumoral permanecer estável ou diminuir, o tratamento cirúrgico é realizado e vice-versa. A adrenalectomia no cenário de trombo tumoral dentro da veia cava (se o tumor for tecnicamente ressecável) é razoável. A obstrução ou oclusão da veia cava por trombo tumoral pode levar a edema significativo da parte inferior do corpo e do trato gastrointestinal (GI), o que leva a sofrimento significativo do paciente. A falta de ressecção no cenário de trombo de veia cava pode levar rapidamente

à morte. Se a ressecção do tumor não for tecnicamente viável por outros motivos, podem ser colocados stents de veia cava, levando à prevenção temporária da oclusão. (Berruti, 2004).

Embora seja verdade que é o único medicamento aprovado para o tratamento da ACC, também tem eficácia limitada e pode interferir nos ensaios com novos agentes terapêuticos. Portanto, pode ser benéfico começar a avaliar novos medicamentos no início da terapia, e não após o fracasso de várias linhas de terapia estabelecida. No entanto, aguardaremos futuras discussões sobre as perspectivas científicas e éticas desta questão. (MacFarland, 2017).

Referências

- Beuschlein F., Weigel J., Saeger W., Kroiss M., Wild V., Daffara F., Libé R., Ardito A., Al Ghuzlan A., Quinkler M., et al. Major prognostic role of ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100:841–849.
- Bilimoria K. Y., Shen W. T., Elaraj D., Bentrem D. J., Winchester D. J., & Kebebew E., Sturgeon C. Adrenocortical carcinoma in the united states: Treatment utilization and prognostic factors. *Cancer.* 2008; 113:3130–3136.
- Chatzellis E., & Kaltsas G. Adrenal Incidentalomas. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): DText.com, Inc.; 2000-2016 Feb 5.
- Doroszko M., Chrusciel M., Stelmaszewska J., Slezak T., Anisimowicz S., Plöckinger U., Quinkler M., Bonomi M., Wolczynski S., Huhtaniemi I., et al. GnRH antagonist treatment of malignant adrenocortical tumors. *Endocr. Relat. Cancer.* 2019; 26:103–117.
- Fassnacht M., Kroiss M., & Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:4551–4564.
- Gonzalez R. J., Tamm E. P., Ng C., Phan A. T., Vassilopoulou-Sellin R., Perrier N. D., Evans D. B., & Lee J. E. Response to mitotane predicts outcome in patients with recurrent adrenal cortical carcinoma. *Surgery.* 2007; 142:867–875.
- Jouinot A., & Bertherat J. Diseases predisposing to adrenocortical malignancy (li-fraumeni syndrome, beckwith-wiedemann syndrome, and carney complex) *Exp. Suppl.* 2019;111:149–169.
- Kassi E, Angelousi A, Zografos G, Kaltsas G, & Chrousos G. P. Current Issues in the Diagnosis and Management of Adrenocortical Carcinomas. In: De Groot L. J, Chrousos G, Dungan K, Feingold K. R, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): Inc.; 2000-2016 Mar 6.
- Lodish M. Genetics of adrenocortical development and tumors. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2017; 46:419–433.
- MacFarland S.P., Mostoufi-Moab S., Zellek K., Mattei P.A., States L.J., Bhatti T. R., Duffy K. A., Brodeur G. M., & Kalish J.M. Management of adrenal masses in patients with beckwith-wiedemann syndrome. *Pediatr. Blood Cancer.* 2017;64
- Malkin D. Li-fraumeni syndrome. *Genes Cancer.* 2011; 2:475–484.
- Michalkiewicz E., Sandrini R., Figueiredo B., Miranda E.C., Caran E., Oliveira-Filho A.G., Marques R., Pianovski M.A., Lacerda L., Cristofani L.M., et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: A report from the international pediatric adrenocortical tumor registry. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22:838–845.
- Mussa A., Ferrero G.B. Screening hepatoblastoma in beckwith-wiedemann syndrome: A complex issue. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2015; 37:627
- Petr, E. J., & Else, T. Genetic predisposition to endocrine tumors: Diagnosis, surveillance and challenges in care. *Semin Oncol.* 2016; 43:582–590.
- Rodgers S. E., Evans D. B., Lee J.E., Perrier N. D. Adrenocortical carcinoma. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2006; 15:535–553.
- Schulick R. D., & Brennan M. F. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 1999; 6:719–726.
- Souteiro P., Donato S., Costa C., Pereira C.A., Simoes-Pereira J., Oliveira J., Belo S., Santos A.P., Cardoso H., Leite V., et al. Diagnosis, treatment, and survival analysis of adrenocortical carcinomas: A multicentric study. *Hormones.* 2020; 19:197–203.
- Tacon L, Prichard R, Soon P. S. H, et al. Current and emerging therapies for advanced adrenocortical carcinoma. *The Oncologist.* 2011; 16:36–48.
- Tella S. H, Kommalapati A, Yaturu S, & Kebebew E. Predictors of survival in Adrenocortical Carcinoma: An analysis from the National Cancer Database (NCDB). *J Clin Endocrinol Metab.* 2018.
- Wang K. H., Kupa J., Duffy K. A., & Kalish J. M. Diagnosis and management of beckwith-wiedemann syndrome. *Front. Pediatr.* 2019; 7:562.