



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes
Fellow em Oncologia em Endocrinologia**

KARINA KEIKO YAMAMOTO

**USO DO MITOTANO NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS ADRENOCORTICAIS
NO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER**

**Rio de Janeiro
2024**

KARINA KEIKO YAMAMOTO

**USO DO MITOTANO NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS ADRENOCORTICAIS
NO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Curso de Aperfeiçoamento
nos Moldes Fellow em Oncologia em
Endocrinologia.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Alves Bulzico

Revisão: Prof^a Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Kátia Simões CRB7/5952

Y19u Yamamoto, Karina Keiko.

Uso do mitotano no tratamento de neoplasias adrenocorticais no Instituto Nacional de Câncer. / Karina Keiko Yamamoto. – Rio de Janeiro, 2024.
53 f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Aperfeiçoamento) - Instituto Nacional de Câncer, Programa de Aperfeiçoamento nos Moldes de Fellow em Oncologia em Endocrinologia, Rio de Janeiro, 2024.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Alves Bulzico.

Revisora: Prof^ª Dr^ª Shirley Burburan.

1. carcinoma adrenocortical. 2. tratamento farmacológico. 3. mitotano/administração & dosagem. 4. mitotano/efeitos adversos I. Bulzico, Daniel Alves. (Orient.). II. Burburan, Shirley. (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.994 45 06

KARINA KEIKO YAMAMOTO

**Uso do mitotano no tratamento de neoplasias adrenocorticais
no Instituto Nacional de Câncer**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Curso de Aperfeiçoamento
nos Moldes Fellow em Oncologia em
Endocrinologia.

Aprovado em: 28 de fevereiro de 2024.

Banca examinadora:



Rio de Janeiro

2024

RESUMO

YAMAMOTO, Karina Keiko. **Uso do mitotano no tratamento de neoplasias adrenocorticais no Instituto Nacional de Câncer**. Trabalho de Conclusão de Curso (Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Oncologia em Endocrinologia) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

Introdução: O carcinoma adrenocortical é uma neoplasia rara, com incidência maior em mulheres, apresentando-se com sintomas de excesso hormonal autônomo ou como uma massa abdominal. A ressecção cirúrgica completa é o único método curativo, sendo o mitotano indicado como terapia adjuvante em casos de alto risco de recorrência, bem como na terapia paliativa para casos avançados, embora seu mecanismo de ação ainda não seja totalmente compreendido. No presente estudo avaliamos os esquemas terapêuticos e os efeitos adversos do mitotano no tratamento de pacientes com neoplasias adrenocorticais, no Instituto Nacional de Câncer.

Metodologia: Foi realizado um estudo observacional retrospectivo com análise de prontuários dos pacientes com tumores adrenocorticais tratados com mitotano entre 1996 e 2023. Foram analisados dados demográficos, relacionados à apresentação da doença e ao tratamento com mitotano. **Resultados:** 35 pacientes com diagnóstico de tumores adrenocorticais foram tratados com mitotano, sendo 42,9% crianças e 57,1% adultos. Na população pediátrica, a mediana da dose inicial foi de 2g/dia, com progressão de dose a cada 3 dias, atingindo dose máxima de 4g/dia, a melhor tolerada, com duração de 9,95 meses. Nos adultos, a mediana de dose inicial foi de 1g/dia, com progressão a cada 3 dias e a dose máxima melhor tolerada, de 6g/dia com duração de 5,58 meses. Nas duas populações, 94,28% dos pacientes tiveram o tratamento descontinuado por intolerância ao mitotano, sendo as alterações do trato gastrointestinal e dos parâmetros laboratoriais hepáticos os eventos adversos mais frequentes. **Conclusão:** O mitotano foi administrado no tratamento de tumores adrenocorticais em 20 adultos e 15 crianças. A dose média inicial do tratamento em adultos foi de 1 g/dia, enquanto nas crianças foi de 2g/dia, enquanto a dose média máxima tolerada foi de 6 g/dia para adultos e 4g/dia para crianças. A duração média do tratamento foi de 5,58 meses em adultos e 9,95 meses em crianças. Os efeitos adversos mais comuns do mitotano, tanto em adultos quanto em crianças, foram alterações laboratoriais e intolerância gastrointestinal.

Palavras-chave: carcinoma adrenocortical; tratamento farmacológico; mitotano, administração & dosagem; efeitos adversos.

ABSTRACT

YAMAMOTO, Karina Keiko. **Use of mitotane in the treatment of adrenocortical neoplasms at the Brazilian National Cancer Institute.** Final Paper (Fellowship in Endocrine Oncology) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2023.

Introduction Adrenocortical carcinoma is a rare neoplasm, with a higher incidence in women, presenting with symptoms of autonomous hormonal excess or as an abdominal mass. Complete surgical resection is the only curative method, while mitotane is indicated as adjuvant therapy in cases of high recurrence risk as well as palliative therapy in advanced cases, although its mechanism of action is not fully understood yet. We aimed to describe the experience of INCA in the use of mitotane in the treatment of adrenocortical tumors. Additionally, to evaluate mitotane regimens and the most common side effects. **Methodology:** Observational and retrospective study at INCA on Adrenocortical Tumors with mitotane between 1996 and 2023. Physical and electronic medical records of patients treated with mitotane during the period between 1996 and 2023 were reviewed. Demographic data, disease presentation, and mitotane treatment-related data were analyzed. **Results:** 35 patients diagnosed with adrenocortical tumors treated with mitotane were included, 42.9% of the tumors were in the pediatric population and 57.1% of the cases were adrenocortical carcinomas in adults. In the pediatric population, the median initial dose was 2g/m²/day, with dose escalation every 3 days being the best tolerated, median maximum dose of 4g/day, and average duration of 9.95 months. In the adult population, the median initial dose was 1g/day, with dose escalation every 3 days also being the best tolerated, with a median duration of 5.58 months, and a median maximum dose of 6g/day. Both in the pediatric and adult populations, 94,28% of patients discontinued due to mitotane intolerance, with gastrointestinal tract alteration and hepatic laboratory parameter changes being the most common adverse events. **Conclusion** During the period of 1996 to 2023, mitotane was administered as a treatment in 35 patients at INCA, divided into 20 adults and 15 children. The median starting dose was 1.0g/day for adults and 2g/day for children. The median tolerated maximum dose was 6.0g/day for adults and 4g/day for children. The median duration of use was 5.58 months for adults and 9.95 months for children. The main adverse effects were laboratory alterations and gastrointestinal intolerance, both in adults and children.

Keywords: adrenocortical carcinoma; drug therapy; mitotane, administration & dosage; adverse effects.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Efeitos do mitotano na expressão de mRNA de diversas enzimas esteroidogênicas	6
Figura 2 – Fluxograma de inclusão e exclusão	11

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Apresentação clínica dos carcinomas adrenocorticais	2
Tabela 2 – Avaliação diagnóstica em pacientes com suspeita de carcinoma adrenocortical.	3
Tabela 3 – Monitorização durante o tratamento com mitotano	
Tabela 4 – Eventos adversos durante o tratamento com mitotano	8
Tabela 5 – Estágio TNM AJCC UICC 8ª edição	9
Tabela 6 – Classificação de estadiamento ENSAT 2008	12
Tabela 7 – Frequência de tumores adrenocorticais	13
Tabela 8 – Características populacionais do carcinoma adrenocortical	15
Tabela 9 – Características do tratamento com mitotano em carcinoma adrenocortical na população adulta	19
Tabela 10 – Características populacionais dos tumores adrenocorticais pediátricos	21
Tabela 11 – Características do tratamento com mitotano em tumores adrenocorticais pediátricos	24

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
AAC	Adenoma Adrenocortical
CAC	carcinoma adrenocortical
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
DIPAT	Divisão de Patologia
EDP	Etoposídeo, Doxorrubicina e Cisplatina
EDP-M	Etoposídeo, Doxorrubicina, Cisplatina e Mitotano
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
ENSAT	<i>European Network for the Study of Adrenal Tumors</i>
H295R	<i>Human Adrenocortical Carcinoma Cell Line</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IUAC	<i>International Union Against Cancer</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
o,p'DDD	Mitotano
PET/TC ¹⁸ FDG	Tomografia por Emissão de Pósitrons com a Tomografia Computadorizada convencional com 18F-Fluordeoxiglicose
RM	Ressonância Magnética
S-DHEA	Sulfato de Deidroepiandrosterona
TAC	Tumores Adrenocorticais
TC	Tomografia Computadorizada
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1	1	
2	2	
2.1	2	
2.2	5	
3	11	
3.1	<i>CARACTERÍSTICAS GERAIS</i>	11
3.2	<i>POPULAÇÃO ESTUDADA</i>	11
3.3	<i>PROCEDIMENTOS</i>	12
3.4	<i>DEFINIÇÕES PARA O ESTUDO</i>	12
3.5	<i>ANÁLISE ESTATÍSTICA</i>	14
3.6	<i>ASPECTOS ÉTICOS</i>	14
4	15	
4.1	<i>POPULAÇÃO ADULTA</i>	15
4.2	<i>POPULAÇÃO PEDIÁTRICA</i>	20
5	Erro! Indicador não definido.	
6	31	
	REFERÊNCIAS	32
	Apêndice	37

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma adrenocortical é uma neoplasia rara, com incidência maior em mulheres, apresentando-se com sintomas de excesso hormonal autônomo ou como uma massa abdominal. A sobrevida global é de cerca de 5 anos.

A ressecção cirúrgica completa é o único método curativo, sendo o mitotano indicado como terapia adjuvante em casos de alto risco de recorrência, bem como na terapia paliativa para casos avançados, embora seu mecanismo de ação ainda não seja totalmente compreendido.

Por isso a importância do diagnóstico e início de tratamento o mais precoce possível. Devido a raridade da doença, a descrição da experiência de centro de referência no diagnóstico, uso do mitotano e seus efeitos adversos é de fundamental relevância.

No presente estudo foi realizada uma análise retrospectiva de prontuários de pacientes submetidos ao tratamento com o mitotano no Instituto Nacional de Câncer (INCA) para o tratamento de tumores adrenocorticais (TAC) a fim de avaliar os esquemas de tratamento e os seus efeitos colaterais.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CARCINOMA ADRENOCORTICAL

A incidência do Carcinoma Adrenocortical (CAC) é de 1,02/milhão de pessoas/ano¹, com a média de idade ao diagnóstico de 56 anos², sendo as mulheres as mais afetadas (1,34:1)¹. A incidência de Tumor Adrenocortical (TAC) no estado do Paraná se destaca sendo 3,4-4,2/milhão em crianças menores de 15 anos³, distribuição bimodal com picos <5 anos e >10 anos⁴ e mais frequentes em meninas (2:1)⁵. Cerca de 80% ocorreu de forma esporádica, sendo 20% associado a outra malignidade¹. Pode estar associado a síndromes hereditárias como Síndrome de Li-Fraumeni, Síndrome de Lynch, Neoplasia Endócrina Múltipla, Síndrome Beckwith-Wiedemann e Polipose Adenomatosa Familiar^{6,7}. Em crianças, há uma maior frequência de Síndrome Beckwith-Wiedemann⁸ ou devido a mutação germinativa do gene *p53* associado a Síndrome de Li-Fraumeni³.

A distinção entre tumores benignos (adenomas) e malignos (carcinomas) pode ser difícil, pois parecem compartilhar de mutações genéticas em comum no processo de transformação celular^{9,10}. Por isso, foi convencionado a utilizar TAC nesse estudo ao relacionar-se aos tumores pediátricos.

O CAC pode se apresentar com clínica de excesso de hormônio autônomo como hipercortisolismo (Síndrome de Cushing), síndrome virilizante¹¹ ou de mineralocorticoide¹² ou causado por massa abdominal¹³ (Tabela 1).

Tabela 1 – Apresentação clínica dos carcinomas adrenocorticais

Excesso de Hormônio Adrenal Autônomo	50-60%
Hipercortisolismo (Síndrome de Cushing)	50-70%
Excesso de androgênio (virilização) em pacientes femininas	20-30%
Excesso de estrogênio (feminização) em pacientes masculinos	5%

Excesso de mineralocorticoides	2-3%
Sintomas não específicos de efeito de massa abdominal	30-40%
Incidentaloma detectado por método de imagem	10-15%

Fonte: Fassnacht *et al.*, 2018.

É recomendado que todos os pacientes com suspeita de CAC sejam submetidos a exames laboratoriais para identificação de potencial excesso de hormônio autônomo. Além disso, o feocromocitoma deve ser excluído¹⁴ (Tabela 2).

Tabela 2 – Avaliação diagnóstica em pacientes com suspeita de carcinoma adrenocortical

Avaliação Hormonal	
Excesso de glicocorticoide	Teste de supressão com 1mg de dexametasona ou Cortisol livre urinário em urina 24h ^a ACTH basal (plasma) ^b
Esteroides sexuais ou precursores esteroides ^c	S-DHEA 17-OH-progesterona Androstenediona Testosterona (somente em mulheres) 17-β-estradiol (somente em homens e mulheres na pós menopausa) 11-deoxicortisol
Excesso de mineralocorticoide	Potássio Relação aldosterona/renina (somente em pacientes com hipertensão arterial e/ou hipocalemia)

Excluir feocromocitoma	Metanefrinas e frações em urina de 24h ou Metanefrinas livre no plasma
Exame de Imagem	TC ou RM de abdome e pelve TC tórax PET/TC ¹⁸ FDG ^d Exame de Imagem de osso ou cérebro (quando suspeitar de metástase óssea ou cerebral)

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico S-DHEA: Sulfato de Deidroepiandrosterona TC: Tomografia Computadorizada RM: Ressonância Magnética PET/TC ¹⁸FDG - tomografia por emissão de pósitrons com a tomografia computadorizada convencional com ¹⁸F-Fluorodeoxiglicose. ^aO teste de supressão com 1mg de dexametasona é o método de escolha para excluir hipercortisolismo. Entretanto, se houver Síndrome de Cushing evidente, a dosagem de cortisol em urina de 24h pode quantificar o excesso de cortisol. Alternativamente, a dosagem de cortisol salivar e sérica noturna pode ser usada. ^bACTH pode não ser necessária se hipercortisolismo excluído. ^cA maioria dos precursores e os hormônios sexuais não são bem estabelecidos e a disponibilidade local de avaliação deve ser levada em conta. ^dO consenso não concorda no uso sistemático do PET/TC-FDG.

Fonte: Fassnacht *et al.*, 2018.

A biópsia adrenal em baixa sensibilidade e baixa especificidade para diagnóstico de CAC¹⁵. A ressecção cirúrgica completa é o único método de cura¹⁶.

A média da sobrevida global é de 58,2 meses, sendo a sobrevida em 5 anos de 35,8%. A média da sobrevida geral nos estágios I, II, III e IV foi de 160,8, 85,5, 81,8 e 20,3 meses, respectivamente. A média da sobrevida livre de progressão foi de 39,0 meses, enquanto a sobrevida livre de progressão específica do estágio foi de 160,8, 58,7, 52,6 e 5,8 meses em pacientes com doença em estágio I, II, III e IV, respectivamente. A sobrevida livre de progressão em 5 anos foi de 25,4%¹⁷.

Segundo o Guideline da Sociedade Europeia de Manejo de Carcinoma Adrenocortical de 2018¹⁴, há a indicação de mitotano como terapia adjuvante em pacientes com ressecção completa do CAC com alto risco de recorrência (ENSAT III e IV ou Ki67 >10% ou >20 mitoses/50 campos de aumento). Essa terapia pode ser considerada após a ressecção completa do CAC com baixo ou moderado risco de recorrência (ENSAT I e II e Ki67 ≤10% ou <20 mitoses/50 campos de aumento). Terapia paliativa em pacientes com ressecção incompleta (Rx ou R1) ou irressecável, sendo associado a quimioterapia (EDP-M) ou outras terapias locais como radioterapia,

ablação por radiofrequência, crioablação, ablação por micro-ondas, quimioembolização.

2.2 MITOTANO

O mitotano, (1-cloro-2-[2,2-dicloro-1-[4-clorofenil]etil]benzeno), também conhecido como o.p'DDD, foi isolado do inseticida diclorodifeniltricloroetano (DDT) em 1940. O seu efeito adrenolítico foi descrito, inicialmente, em cachorros como a necrose da zona fasciculada e reticulada do córtex adrenal¹⁸. A primeira evidência clínica foi publicada em 1958, num estudo com 14 pacientes com carcinoma adrenal em uso de mitotano apresentaram regressão de metástase de CAC em 5 pacientes¹⁹.

Apesar da sua longa história de uso, o mitotano só foi registrado nos Estados Unidos da América para o tratamento de CAC avançado em 1970 e também autorizado pela *European Medicine Agency* (EMA) em 2004²⁰.

Apesar da farmacocinética do mitotano ser descrita pela primeira vez num estudo realizado em 1960²¹. Os mecanismos específicos do mitotano ainda são incompreensíveis.

A ação do mitotano na esteroidogênese adrenal tem sido associada à inibição de uma série de enzimas mitocondriais dependentes do citocromo P450: clivagem da cadeia lateral do colesterol (CYP11A1), 11 β -hidroxilase (CYP11B1) e 18 β -hidroxilase (CYP11B2)^{22,23}, bem como enzimas independentes de P450, como 3 β -hidroxiesteróide-desidrogenase²⁴.

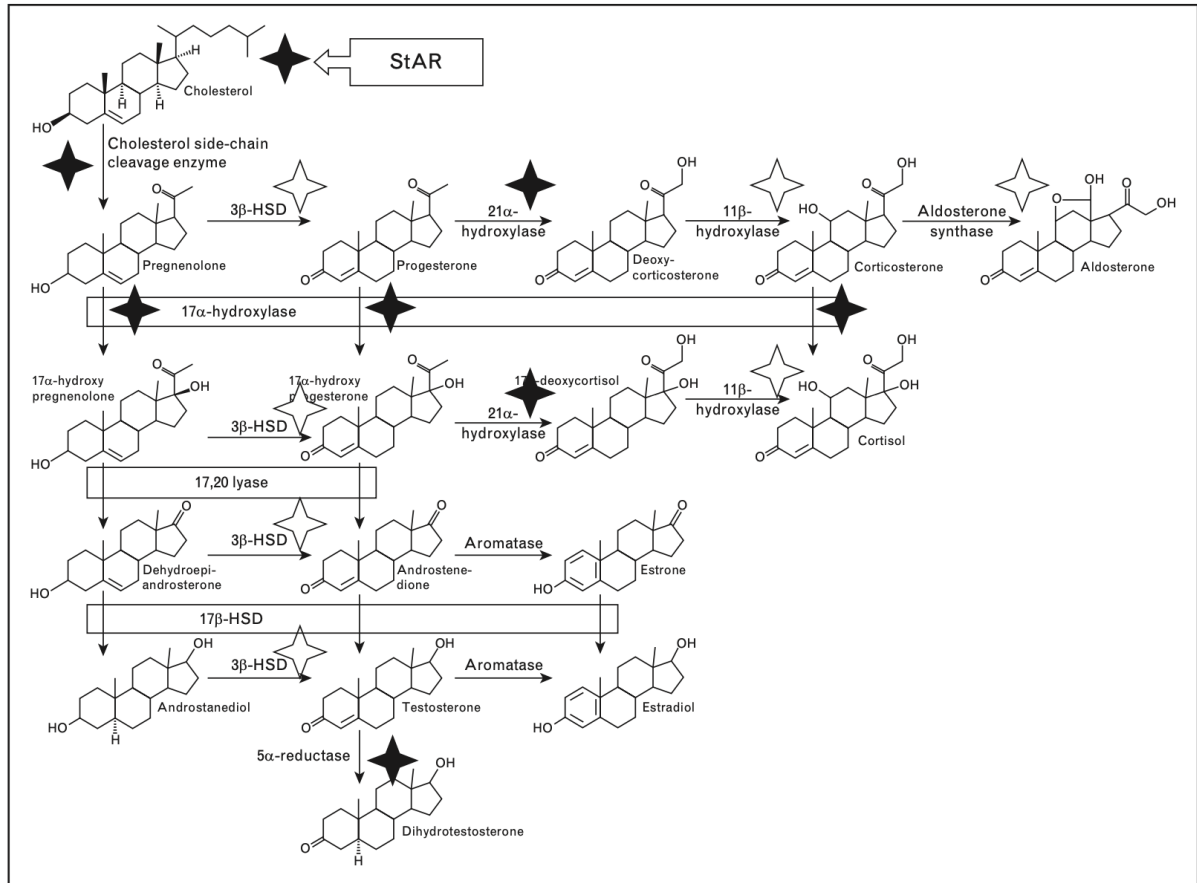
O estudo de Lin *et al.*²⁵, que observou o efeito de concentrações não citotóxicas de mitotano na produção de cortisol pelas células H295R e descobriu que o mitotano interfere na transcrição genética de uma série de enzimas esteroidogênicas. A regulação aguda esteroidogênica (proteína) (StAR) e o CYP11A1, que estão envolvidos na etapa limitante da taxa da esteroidogênese, são mais sensíveis ao mitotano (Figura 1).

O efeito no CYP11B1 foi mais estimulatório do que inibitório, contradizendo relatos iniciais de uma forte supressão da atividade do CYP11B1²⁶.

Van Koetsveld *et al.*²⁷ investigaram o efeito do mitotano e do interferon- β em culturas primárias de CAC e descobriram que ambas as drogas inibiram fortemente a expressão de mRNA de StAR, CYP11A1, CYP17A1 e CYP11B1. A combinação de mitotano e interferon- β induziu um efeito inibitório aditivo no número de DNA celular e

na secreção de cortisol, sugerindo que o tratamento com interferon- β pode aumentar a sensibilidade das células CAC ao mitotano.

Figura 1 - Efeitos do mitotano na expressão de mRNA de diversas enzimas esteroidogênicas



Os diamantes pretos identificam um efeito inibitório definitivo, enquanto os diamantes brancos identificam efeitos mistos (inibição – sem alteração; inibição – estimulação) em diferentes condições experimentais.

Fonte: Terzolo. *et al.*, 2014.

Lehmann *et al.*²⁸ estudaram o efeito de um tratamento com mitotano de 24 horas na viabilidade de células H295R e a expressão de genes envolvidos na esteroidossíntese adrenal. O mitotano inibiu marcadamente a expressão de genes que codificam enzimas envolvidas na geração de cortisol e sulfato de deidroepiandrosterona (CYP11A1 e CYP17A1). Além disso, o mitotano reduziu a viabilidade das células H295R, induzindo a apoptose celular desencadeada pelo aumento das atividades da caspase 3 e da caspase 7. A repressão de genes da via esteroidogênica induzida pelo mitotano foi confirmada por outro estudo na mesma linhagem celular²⁹.

Chortis *et al.*³⁰ estudaram o efeito inibitório de esteróides do mitotano in vivo, usando uma nova abordagem de esteroides, para analisar amostras de urina de 24 horas de pacientes com CAC que receberam mitotano para tratamento adjuvante ou doença metastática. O mitotano regulou negativamente as etapas iniciais da esteroidogênese, mas não influenciou a atividade da 11 β -hidroxilase. Como discutido anteriormente, os dados in vitro são controversos sobre o efeito do mitotano nesta etapa enzimática.

Além disso, descobriu-se que o mitotano é um forte indutor da atividade do CYP3A4, levando à inativação dos glicocorticoides e ao consequente aumento acentuado na excreção urinária de 6 β -hidroxicortisol. Foi calculado que o mitotano é capaz de inativar 50% da hidrocortisona administrada e isso explica por que os pacientes que tomam mitotano têm uma necessidade aumentada de dose para reposição de esteroides. O mitotano provou ser um forte inibidor da atividade da 5 α -redutase e este efeito leva-nos a utilizar a 5 α -di-hidrotestosterona como substituição androgênica em homens tratados com mitotano³¹.

Poli *et al.*³² realizaram microscopia eletrônica em células humanas CAC H295R e linhas celulares SW13. Concentrações crescentes de mitotano causaram alterações marcantes na morfologia das mitocôndrias de maneira dependente da dose e do tempo. As mitocôndrias foram finalmente rompidas, levando a uma redução drástica do consumo de oxigênio celular.

O mitotano foi convertido pelas células H295R sensíveis ao mitotano nos seus metabólitos ativos e exerceu efeitos citostáticos e citotóxicos em doses correspondentes à janela terapêutica (30 – 50 mmol/l). Este estudo mostrou que os efeitos do mitotano parecem ser mediados principalmente pelo dano mitocondrial que ativa um processo apoptótico envolvendo caspase 3 e caspase 7.

Hescot *et al.*³³ avaliaram as linhagens celulares H295R e SW13, notou-se que o mitotano inibiu a proliferação celular de maneira dependente da dose e do tempo, e suprimiu o cortisol e a 17-hidroxiprogesterona através da inibição de vários genes envolvidos na esteroidogênese (StAR, CYP11A1, HSD3B2, CYP11B1 e CYP11B2). O mitotano prejudicou a função do complexo IV da cadeia respiratória mitocondrial (citocromo oxidase) e isso foi acompanhado por aumento da massa mitocondrial, como mecanismo compensatório em resposta ao defeito da cadeia respiratória. Além disso, o mitotano induziu a fragmentação morfológica das membranas mitocondriais

que são necessárias para a atividade da cadeia respiratória e presumivelmente para a esteroidogênese³⁴.

A monitorização regular de eventos adversos e o seu tratamento apropriado é recomendada pelo Guideline Europeu 2018¹⁴ (Tabelas 3 e 4).

Tabela 3 – Monitorização durante o tratamento com mitotano

Parâmetro	Intervalo	Comentário
Monitorização Recomendada		
Nível sérico de mitotano	A cada 3-4 semanas; após atingir o platô sérico, a cada 2-3 meses	Nível sérico >14mg/l
ALT, AST, bilirrubinas, gGT	Inicialmente a cada 3-4 semanas, após 6 meses, a cada 2-3 meses	GGT é invariavelmente elevada sem consequência clínica. Se outras enzimas hepáticas aumentarem, rapidamente (>5x limite superior de normalidade), há risco de falência hepática: interromper mitotano
Hemograma	Inicialmente após 3-4 semanas, depois a cada 3-4 meses	
Sugestão de Monitoramento		
ACTH	Suspeita de deficiência ou excesso de glicocorticoide	
TSH e T4 livre	A cada 3-4 semanas	Reposição de hormônio tireoidiano é recomendado se sintomas clínicos de hipotireoidismo
Renina	A cada 6 meses	Se renina elevada ou sintomas de hipoaldosteronismo: adicionar fludrocortisona
Colesterol (HDL, LDL)	A cada 3-4 meses	Se hipercolesterolemia: estatina com agentes não

		metabolizados pela CYP3A4 (ex: rosuvastatina ou pravastatina)
Testosterona e SHBG (em homens)	A cada 3-4 semanas	Se testosterona baixa ou clínica de hipogonadismo presente: adicionar testosterona

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico ALT: alanina transferase AST: aspartate transferase gGT: gamaglutamiltranspeptidase HDL: (em inglês) high density lipoprotein LDL: (em inglês) low density lipoprotein SHBG: globulina ligadora de hormônio sexuais TSH: hormônio tireoestimulante T4: tiroxina.

Fonte: Fassnacht *et al.*, 2018.

Tabela 4 – Eventos adversos durante o tratamento com mitotano

Evento Adverso	Frequência
Gastrointestinal: náusea, vômito, diarreia, anorexia	Muito comum
Insuficiência Adrenal	Muito comum
SNC: letargia, sonolência, vertigem, ataxia	Comum
Confusão, depressão, tontura, redução da memória	Comum
Aumento das enzimas hepáticas (em particular gama-GT)	Muito comum
Falência hepática	Raro
Aumento das globulinas ligadoras de hormônio (CBG, SHBG, TBG, etc)	Muito comum
Distúrbio dos parâmetros tireoidianos (interferência na ligação do T4 com a TBG, queda do T4 total, queda do T4 livre, queda do TSH)	Muito comum
Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia	Muito comum
Ginecomastia	Muito comum
Rash cutâneo	Comum
Hipogonadismo primário no homem	Comum
Aumento do tempo de sangramento	Comum

Leucopenia	Comum
Plaquetopenia, anemia	Raro
Hepatite Autoimune	Raro

gama-GT: gama glutamiltranspeptidase CBG: globulina ligadora de cortisol SHBG: globulina ligadora de hormônios sexuais SNC: sistema nervoso central TBG: globulina ligadora de tiroxina TSH: hormônio tireoestimulante T4: tiroxina. Frequência é definida de acordo com a convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muito raro ($< 1/10000$), não conhecido (não pode ser estimado pelos dados disponíveis).

Fonte: Fassnacht *et al.*, 2018.

É recomendado pelo Guideline Europeu de 2018¹⁴ que todos os pacientes com suspeita de CAC sejam discutidos por um time multiprofissional de especialistas desde a abordagem inicial do diagnóstico, terapias e manejo de eventos adversos. Por isso a importância do relato da experiência de centros especializados como o INCA.

3 METODOLOGIA

3.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

Estudo observacional e retrospectivo com coleta de dados a partir de prontuários de pacientes tanto físico como eletrônico no Setor de Endocrinologia do INCA com a coparticipação da Divisão de Patologia (DIPAT) e setor da farmácia, entre 1996 e 2023.

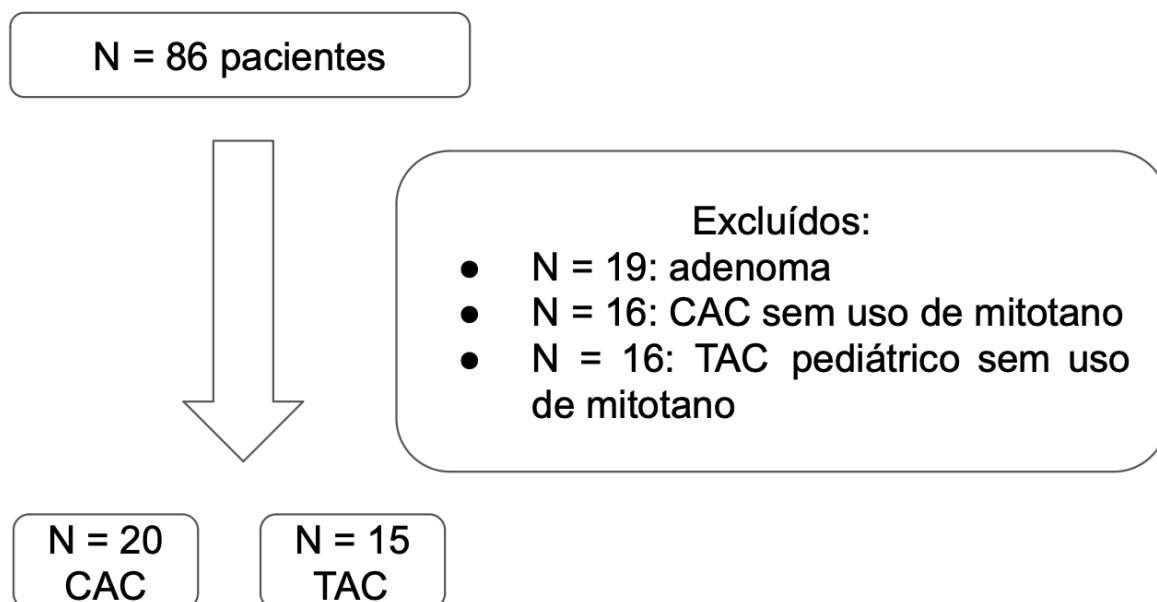
3.2 POPULAÇÃO ESTUDADA

Dada a raridade da doença, o cálculo amostral foi baseado em pacientes com diagnóstico de TAC e considerando o INCA como centro de referência para tratamento oncológico no âmbito nacional, serão incluídos no estudo todos os casos cujo material proveniente de ressecção de TAC estejam arquivados no DIPAT e serviço de dispensação de medicamentos.

Os critérios de inclusão são os pacientes de todas as idades com diagnóstico de neoplasia de córtex da adrenal tratados com mitotano.

Os critérios de exclusão são os pacientes com neoplasia adrenal sem tratamento com mitotano ou sem relato de tratamento.

Figura 2 – Fluxograma de inclusão e exclusão



CAC: carcinoma adrenocortical TAC: tumor adrenocortical

Fonte: A autora.

3.3 PROCEDIMENTOS

Foram revistos os prontuários dos pacientes em questão para avaliação de presença, ou não, de síndromes endócrinas relacionada ao tumor prévio à cirurgia devido à hipersecreção hormonal e também características tumorais aos exames de imagem pré- e pós-operatórios como tomografia computadorizada e ressonância magnética.

Além disso, foi avaliada a evolução clínica após o tratamento cirúrgico inicial quando possível, incluindo dados referentes a tratamento adjuvante e paliativo, radioterapia, quimioterapia, recidiva e óbito, conforme cada caso.

Em relação ao tratamento com mitotano foram analisadas as seguintes variáveis: data do início, tempo de uso de tratamento, indicação do uso, progressão de dose, se houve necessidade de redução de dose, indicação de interrupção definitiva e os efeitos adversos.

3.4 DEFINIÇÕES PARA O ESTUDO

- CAC nos adultos (≥ 18 anos) foi definido pelo escore de Weiss¹⁴.
- Ressecção completa foi definida como ausência de evidência macroscópica residual de doença com base no relato cirúrgico, análise histopatológica e exame de imagem pós-operatória.
- Para fins de estadiamento tumoral, no caso de adultos foram utilizados os critérios preconizados pela *International Union Against Cancer/World Health Organization (IUAC/WHO)*³⁵ e *European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT)*³⁶ (Tabelas 5 e 6).

Tabela 5 – Estágio TNM AJCC UICC 8ª edição

Tumor Primário (T)	
Categoria T	Critério T
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	Tumor ≤ 5 cm na maior dimensão, sem invasão extra-adrenal

T2	Tumor > 5 cm, sem invasão extra-adrenal
T3	Tumor de qualquer tamanho com invasão local, mas sem invasão de órgãos adjacentes
T4	Tumor de qualquer tamanho com invasão de órgãos adjacentes (rim, diafragma, pâncreas, baço, ou fígado) ou trombo neoplásico em vasos (veia renal ou veia cava)
Linfonodos Regionais (N)	
Categoria N	Critério N
Nx	Envolvimento linfonodal não pode ser avaliado
N0	Sem metástase linfonodal
N1	Metástase linfonodal regional
Metástase a distância (M)	
Categoria M	Critério M
M0	Sem metástase à distância
M1	Metástase à distância
Estágio	
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T1-T2, N1, M0
III	T3-T4, N0-N1, M0
IV	T1-T4, N0-N1, M1

Fonte: Phan *et al.*, 2017.

Tabela 6 – Classificação de Estadiamento ENSAT 2008

Estágio ENSAT	Definição
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0

III	T1-T2, N1, M0
	T3-T4, N0-N1, M0
IV	T1-T4, N0-N1, M1

T1: tumor ≤ 5 cm; T2: tumor > 5 cm; T3: infiltração em tecido adjacente; T4: tumor invade órgãos ou presença de trombo neoplásico em veia cava ou veia renal; N0: ausência de acometimento linfonodal; N1: presença de acometimento linfonodal; M0: sem evidência de metástase à distância; M1: presença de metástase à distância.

Fonte: Fassnacht *et al.*, 2009.

Nos casos cujo diagnóstico tenha sido antes dos 18 anos de idade foram aplicados os critérios de estadiamento abaixo descrito, adaptado do publicado previamente por *Sandrini e cols*³⁷.

- Estágio I: tumor totalmente ressecado e com volume inferior a 200cm^3 e que normalizaram níveis hormonais após a cirurgia.
- Estágio II: tumor com volume $\geq 200\text{cm}^3$.
- Estágio III: evidência de tumor residual local ou de tumor inoperável.
- Estágio IV: definido pela presença de metástases a distância.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises foram realizadas através do programa SPSS (IBM, EUA).

As variáveis contínuas foram apresentadas em medianas com variação de mínimo e máximo. As variáveis categóricas foram avaliadas em números absolutos e porcentagem. Os dados em falta foram excluídos da análise específica das variáveis avaliadas. Valor p menor ou igual a 0,05 foi considerado para indicar significância estatística.

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do INCA sob o protocolo CAAE: 37278420.5.0000.5274.

4 RESULTADOS

Este estudo retrospectivo incluiu 35 tumores adrenocorticais em uso de mitotano, sendo 42,9% tumores pediátricos e 57,1% carcinomas adrenocorticais em adultos (Tabela 7).

Tabela 7 – Frequência de Tumores Adrenocorticais

CAC Adulto	20 (57,1%)
TAC Pediátrico	15 (42,9%)
Total	35 (100%)

TAC: Tumor Adrenocortical CAC: Carcinoma Adrenocortical.

4.1 POPULAÇÃO ADULTA

4.1.1 Características Clínicas

As características populacionais dos CAC na população adulta estão descritas na tabela 8. Há um predomínio da população feminina (4:1). A principal queixa inicial foi puberdade precoce com 63,2% dos casos, seguida por síndrome de Cushing. A maioria dos tumores eram funcionantes, com cerca de 80% dos tumores com alguma hipersecreção documentada em prontuário.

De acordo com o estadiamento ENSAT, 5% apresentavam estágio I, 55%, estágio II, 10%, estágio III e 30%, estágio IV. A média de Weiss foi de 7 pontos (variação 5-9).

A média de Ki67 foi de 30% (variação 1-90%). Cerca de 64,7% foram submetidos à cirurgia com ressecção completa com 80% com ausência de doença residual conhecida no pós operatório. 66,7% apresentou recidiva e 73,7% evoluiu a óbito.

Tabela 8 – Características populacionais do carcinoma adrenocortical

Características	Totais
Sexo	20
Feminino	16 (80%)
Masculino	4 (20%)
Queixa Inicial	19
Incidentaloma	3 (15,8%)
Virilização	1 (5,3%)
Síndrome de Cushing	6 (10,5%)
Puberdade Precoce	12 (63,2%)
Achado em exame de controle para outra malignidade	1 (5,3%)
Tumor Palpável	15
Não	7 (46,7%)
Sim	8 (53,3%)
Localização	19
Adrenal Direita	10 (52,6%)
Adrenal Esquerda	9 (47,4%)
Descrição de Hipersecreção pré-operatória	15
Sim	12 (80%)
Não	3 (20%)
Dosagem Hormonal pré-operatória disponível	20
Sim	16 (80%)
Não	4 (20%)
Malignidade Prévia	18
Sim	7 (38,8%)
Não	11 (61,1%)
Metástase linfonodal evidente no exame de imagem pré-operatório	19

Sim	2 (10,5%)
Não	17 (89,5%)
Metástase a distância no pré-operatório	19
Sim	6 (31,6%)
Não	13 (68,4%)
Tipo de cirurgia	17
Curativa	11 (64,7%)
Lesão Residual Macroscópica	2 (11,8%)
Apenas biópsia	4 (23,5%)
Doença Residual conhecida no pós operatório	15
Sim	3 (20%)
Não	12 (80%)
Estadiamento UICC	20
Estágio 1	1 (5%)
Estágio 2	11 (55%)
Estágio 3	1 (5%)
Estágio 4	7 (35%)
Estadiamento ENSAT	20
Estágio 1	5 (5%)
Estágio 2	11 (55%)
Estágio 3	2 (10%)
Estágio 4	6 (30%)
Avaliação Endocrinológica	35
Sim	22 (62,9%)
Não	13 (37,1%)
Radioterapia	19
Sim	2 (10,5%)
Não	17 (89,5%)

Quimioterapia	19
Sim	7 (36,8%)
Não	12 (63,2%)
Recidiva	12
Não	4 (33,3%)
Sim	8 (66,7%)
Óbito	19
Não	5 (26,3%)
Sim	14 (73,7%)

ENSAT: (em inglês) *European Network for the Study of Adrenal Tumors*

UICC: (em inglês) *International Union Against Cancer*

4.1.2 Características relacionadas à terapia com mitotano

A terapia com mitotano foi administrada em 20 pacientes no total, sendo 10 pacientes (50%) como terapia adjuvante e 10 pacientes (50%) como terapia paliativa, a mediana de idade ao início do tratamento foi de 55,9 anos (variação de 26-76). Sendo inicial em monoterapia em 16 pacientes (84,2%) e em três pacientes (15,8%) associado a quimioterapia. O tempo de seguimento foi de 39,45 meses (variação de 4,8-319,38).

Mitotano foi administrado conforme dois regimes de dose com dose inicial de 1g/dia com progressão diária em um paciente (5%) e a cada três dias em 19 pacientes (95%). Porém somente quatro pacientes (26,7%) toleraram a progressão a cada três dias, seis pacientes (40%) com progressão semanal, dois pacientes (13,3%) progressão a cada 10 dias, um paciente (6,7%) progressão quinzenal e dois pacientes (13,3%) progressão mensal. Nenhum paciente tolerou a progressão diária.

A mediana de duração da terapia com mitotano foi de 5,58 meses (variação de 0,3-60,81). A mediana de dose inicial administrada foi de 1,0g/dia (variação de 1-4g/dia) e a mediana da dose máxima administrada foi de 6,0g/dia (variação de 4-8). Houve necessidade de redução de dose em 10 pacientes (56,8%). A dosagem sérica de mitotano não é realizada na instituição, porém cinco pacientes realizaram dosagem externamente ao hospital atingindo valores máximos que variaram entre 3,4mcg/ml a 14mcg/ml, com somente um paciente que atingiu a dose de 14mcg/ml.

Durante a terapia de mitotano, três pacientes (15%) suspenderam o tratamento por cura de doença por decisão do médico assistente (término do curso de terapia), quatro pacientes (20%) evoluíram para óbito, sete pacientes (35%) descontinuaram definitivamente por intolerância do mitotano, e três pacientes (15%) descontinuaram o mitotano por recorrência da doença (Tabela 9).

Dentre os efeitos adversos ao mitotano, pelo menos, 11 pacientes apresentaram náuseas, oito pacientes apresentaram vômitos, nove apresentaram diarreia, cinco pacientes apresentaram hiporexia ou anorexia, 13 pacientes apresentaram alteração no hepatograma, seis pacientes apresentaram hipotireoidismo, três pacientes apresentaram dislipidemia, 16 pacientes apresentaram insuficiência adrenal, sete pacientes apresentaram deficiência de mineralocorticoide, nove pacientes apresentaram anemia, dois pacientes apresentaram leucopenia, dois pacientes apresentaram plaquetopenia e um paciente apresentou alteração neurológica.

Tabela 9 – Características do tratamento com mitotano no carcinoma adrenocortical na população adulta

Características	Totais
Terapia com Mitotano	20
Terapia Adjuvante	10 (50%)
Terapia Paliativa	10 (50%)
Progressão Programada	20
A cada 1 dia	1 (5%)
A cada 3 dias	19 (95%)
Programação Realizada	15
A cada 3 dias	4 (26,7%)
A cada 7 dias	6 (40%)
A cada 10 dias	2 (13,3%)
A cada 15 dias	1 (6,7%)
A cada 30 dias	2 (13,3%)

Terapia Inicial	19
Mitotano em monoterapia	16 (84,2%)
Mitotano associado à quimioterapia	3 (15,8%)
Necessidade de reduzir a dose de mitotano	18
Não	8 (44,4%)
Sim	10 (55,6%)
Interrupção Definitiva	20
Término de terapia adjuvante	3 (15%)
Óbito	4 (20%)
Intolerância	7 (35%)
Falha de terapia	3 (15%)
Outros	3 (15%)

4.2 POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

4.2.1 Características Clínicas

As características populacionais dos TAC na população pediátrica foram descritas na tabela 10. Há um discreto predomínio da população feminina com 8 meninas (53,3%). As principais queixas iniciais foram puberdade precoce e síndrome de Cushing, ambos com 5 pacientes (35,7%) dos casos. A maioria dos tumores eram funcionantes, com cerca de 13 pacientes (86,7%) dos tumores com alguma hipersecreção documentada em prontuário.

De acordo com o estadiamento Sandrini e cols., três pacientes (25%) no estágio II, seis pacientes (50%), estágio III e três pacientes (25%), estágio IV. A média de Weiss foi de quatro pontos (variação 4-9). A média de Ki67 foi de 14% (variação 0-70%). Cerca de nove pacientes (64,3%) foram submetidos à cirurgia com ressecção completa com 10 pacientes (76,9%) com ausência de doença residual conhecida no pós operatório. Seis pacientes (66,7%) apresentaram recidiva e 8 pacientes (61,5%) evoluíram para óbito.

Tabela 10 – Características populacionais dos tumores adrenocorticais pediátricos

Características	Totais
Sexo	15
Feminino	8 (53,3%)
Masculino	7 (46,7%)
Queixa Inicial	14
Virilização	4 (28,6%)
Síndrome de Cushing	5 (35,7%)
Puberdade Precoce	5 (35,7%)
Tumor Palpável	9
Não	2 (22,2%)
Sim	7 (77,8%)
Localização	15
Adrenal direita	8 (53,3%)
Adrenal esquerda	7 (46,7%)
Descrição de hipersecreção pré-operatória	14 (93,3%)
Dosagem Hormonal pré-operatória disponível	15
Sim	13 (86,7%)
Não	2 (13,3%)
Malignidade Prévia	15
Sim	1 (6,7%)
Não	14 (93,3%)
Metástase linfonodal evidente no exame de imagem pré-operatório	14
Sim	2 (14,3%)
Não	12 (85,7%)
Metástase a distância no pré-operatório	14

Sim	4 (26,7%)
Não	10 (71,4%)
Doença Residual conhecida no pós operatório	13
Sim	3 (23,1%)
Não	10 (76,9%)
Tipo de cirurgia	14
Curativa	9 (64,3%)
Lesão Residual Macroscópica	28,6 (28,6%)
Apenas biópsia	1 (7,1%)
Avaliação Endocrinológica	30
Sim	28 (93,3%)
Não	2 (6,7%)
Estadiamento	12
Estágio 1	0 (0%)
Estágio 2	3 (25%)
Estágio 3	6 (50%)
Estágio 4	3 (25%)
Recidiva	9
Não	3 (33,3%)
Sim	6 (66,7%)
Quimioterapia	30
Sim	11 (36,7%)
Não	19 (63,3%)
Óbito	13
Não	5 (38,5%)
Sim	8 (61,5%)

4.2.2 Características relacionadas à terapia com mitotano

A terapia com mitotano foi administrada em 15 pacientes no total, sendo sete pacientes (46,4%) como terapia adjuvante e oito pacientes (53,3%) como terapia paliativa, a média de idade ao início do tratamento foi de 6,9 anos (variação de 2,3-15,5). Sendo inicialmente em monoterapia em cinco pacientes (38,5%) e em oito pacientes (61,5%) associado à quimioterapia. O tempo mediano de seguimento foi de 18 meses (variação de 2,33-390,6).

Mitotano foi administrado conforme vários regimes de dose com mediana de dose inicial de 2g/dia (variação 1-3) com progressão a cada três dias em 12 pacientes (92,3%) e a cada sete dias em um paciente (7,7%). Porém somente um paciente (8,3%) toleram a progressão a cada três dias, oito pacientes (66,7%) com progressão semanal, dois pacientes (16,7%) progressão a cada 10 dias e um pacientes (8,3%) progressão mensal. Nenhum paciente tolerou a progressão diária.

A mediana de duração da terapia com mitotano foi de 9,95 meses (variação de 1,54-28,39). A mediana de dose máxima administrada foi de 4g/dia (variação de 1-9). Houve necessidade de redução de dose em sete pacientes (53,8%).

Durante a terapia de mitotano, três pacientes (23,07%) suspenderam o tratamento por cura de doença por decisão do médico assistente (término do curso de terapia), um paciente (7,69%) evoluiu para óbito, seis pacientes (46,15%) descontinuaram definitivamente por intolerância do mitotano, e três pacientes (23,07%) descontinuaram o mitotano por recorrência da doença.

Dentre os efeitos adversos ao mitotano, pelo menos, oito pacientes apresentaram náuseas, nove pacientes apresentaram vômitos, nove pacientes apresentaram alteração no hepatograma, seis pacientes apresentaram hipotireoidismo, um paciente apresentou dislipidemia, 10 pacientes apresentaram insuficiência adrenal, 10 pacientes apresentaram deficiência de mineralocorticoide, oito pacientes apresentaram anemia, dois pacientes apresentaram leucopenia, dois pacientes apresentaram plaquetopenia e um paciente apresentou alteração neurológica. Os resultados estão descritos na tabela 11.

Tabela 11 – Características do tratamento com mitotano em tumores adrenocorticais pediátricos

Características	Totais
Terapia com Mitotano	15
Terapia Adjuvante	7 (46,7%)
Terapia Paliativa	8 (53,3%)
Terapia Inicial	13
Mitotano em Monoterapia	5 (38,5%)
Mitotano associado à Quimioterapia	8 (61,5%)
Progressão Programada	13
A cada 3 dias	12 (92,3%)
A cada 7 dias	1 (7,7%)
Progressão Realizada	12
A cada 3 dias	1 (8,3%)
A cada 7 dias	8 (66,7%)
A cada 10 dias	2 (16,7%)
A cada 30 dias	1 (8,3%)
Necessidade de Redução de Dose	13
Não	6 (46,2%)
Sim	7 (53,8%)
Interrupção Definitiva	13
Cura	3 (23,07%)
Óbito	1 (7,69%)
Intolerância	6 (46,15%)
Falha	3 (23,07%)

5 DISCUSSÃO

O presente estudo descreveu a casuística do INCA com respeito ao uso de mitotano em pacientes com neoplasia do córtex da adrenal. Dentre os achados encontrados destacamos o acometimento principalmente do sexo feminino por volta da quinta década de vida.

Tanto no relato como na dosagem hormonal pré-operatória há predomínio de tumores funcionantes, exceto no estudo ADIUVO³⁷ em 20 pacientes (44%).

Em relação à terapia com mitotano, a mediana de duração de terapia no INCA foi de 5,58 meses (variação de 0,3-60,81) bem menor que nos estudos Terzolo³⁸ (2007) de 29 meses (6-164) e ADIUVO de 18 meses (10-34).

Cerca de 10 pacientes (55,6%) no INCA tiveram as suas doses reduzidas, enquanto no estudo de Terzolo *et al.* (2007), seis dos 47 pacientes tiveram necessidade de descontinuar temporariamente ou redução da dose. Mesmo os estudos sendo realizados em grandes centros especializados, 19% no estudo ADIUVO teve a interrupção definitiva por intolerância, enquanto no INCA, sete pacientes (35%) suspenderam por esse motivo.

Dentre os pacientes avaliados, poucos realizaram seguimento com dosagens séricas de mitotano, isso se deve pelo exame não ser disponibilizado pela instituição, sendo que somente um paciente apresentou dosagem de 14mg/l.

Segundo Slooten *et al.*, 1982⁴⁰, sugere uma boa correlação entre a concentração plasmática de mitotano e os demais tecidos *in vivo* enfatiza a importância do seu monitoramento plasmático durante a terapia. Em 1984, Slotten *et al.*⁴¹ avaliaram 34 pacientes em que foi observada regressão do tumor após atingir mitotanemia de 14µg/ml após longo período de tempo. Seus resultados apresentaram regressão temporária em dois pacientes após alcançar mitotanemia de 10µg/ml. Nos níveis séricos de mitotano acima de 20µg/ml ocorreu um aumento gradual de toxicidade neuromuscular. Taxas superiores à 30µg/ml de foram associadas a sintomas intoleráveis.

No estudo de Kerkhofs *et al.* (2013)⁴², as doses cumulativas médias durante o período de tratamento foram substancialmente mais elevadas no grupo de dose elevada (440 ±142g) em comparação com o grupo de dose baixa (272 ±121g). Dez dos 20 pacientes no regime de altas doses (50%) atingiram concentrações plasmáticas de 14 mg/L ou mais, em comparação com quatro dos 12 pacientes no

regime de baixas doses (33%). No grupo de alta dose, esse nível foi alcançado após uma mediana de 46 dias (variação de 18 a 81 dias) em comparação com 55 dias (variação de 46 a 74 dias, p 0,286) no grupo de dose baixa⁴².

Apesar da diferença esperada na dose cumulativa nas primeiras 12 semanas, nem as concentrações plasmáticas de mitotano nem o tempo para atingir um nível terapêutico diferiram significativamente entre os dois regimes posológicos iniciais. Dessa forma, atingir a concentração alvo de 14 mg/L ou superior é um objetivo importante durante o tratamento com mitotano e tem sido associado a uma melhor resposta tanto na doença avançada como no cenário adjuvante⁴².

No estudo de Haider *et al.*⁴³, apesar do tempo médio para atingir a meta terapêutica de 14-20µg/ml foi de 8 semanas, levando em consideração a dose de 6g/dia, houve demora de quase 1 ano para atingir um platô nessa dose. A absorção pelo trato gastrointestinal é cerca de 35-40% e é estocado primariamente no tecido adiposo. Isso explica o atraso de 4 semanas a vários meses necessários para atingir os níveis alvos plasmáticos⁴⁴.

Numa coorte multicêntrica⁴⁵ com 127 pacientes, observou-se aumento na sobrevida livre de progressão [OR 0,35, p <0,001; 95% IC, 0,23-0,55] e na sobrevida geral [OR 0,34, p <0,001; 95% IC, 0,22-0,52] em monoterapia com mitotano. Porém na análise de subgrupo em que o nível de mitotanemia \geq 14mg/L foi atingida em menos de 3 meses não teve significância estatística. No estudo ADIUVO³⁹, a mitotanemia entre 14 e 20mg/L foi obtida em 60% dos pacientes, porém não foi observada diferença estatística na sobrevida livre de progressão entre os pacientes que atingiram ou não essa concentração de mitotanemia nem entre os pacientes que atingiram ou não a concentração alvo antes de 3 meses. Assim como não houve diferença estatística no tempo no alvo de mitotanemia.

No estudo de Kerkhofs *et al.*⁴², após 12 semanas, houve queda significativa de T4 livre com tendência a correlação negativa entre dose de mitotano e níveis de T4 livre. TSH e T3 livre permaneceram normais ou aumentaram¹⁴. Segundo Daffara *et al.*⁴⁶, o mitotano leva a achados laboratoriais mimetizando hipotireoidismo central.

No mesmo estudo de Kerkhofs também foi evidenciado aumento acentuado de SHBG com queda de testosterona livre e o aumento de LH. Um estudo recente⁴⁷ demonstrou níveis significativamente diminuídos de diidrotestosterona em pacientes tratados com mitotano, o que pode ser a razão para o aumento de gonadotrofinas. Outra possibilidade é a inibição da secreção de testosterona induzida pelo mitotano,

desencadeada pelo menos parcialmente por um aumento na SHBG e pela diminuição da produção⁴⁸.

Ainda no estudo de Kerkhofs *et al.*⁴², doses cumulativas médias no grupo de dose elevada $440 \pm 142\text{g}$ e em grupo de dose baixa ($272 \pm 121\text{g}$), não se associaram de maneira significância estatística na frequência ou severidade dos efeitos adversos, sugerindo que a dose não determina os efeitos adversos. Também, não foi observada correlação significativa entre eventos adversos e o nível sérico de mitotano¹⁴.

No estudo ADIUVO³⁹, mesmo não tendo sido observada toxicidade severa, 19% dos pacientes descontinuaram a terapia definitivamente por toxicidade antes de completar o período programado de dois anos, isso se deveu, na maioria dos pacientes, à concomitância de múltiplos efeitos adversos e da duração do tratamento.

No estudo de Basile e cols⁴⁹, a duração de 18 meses da terapia adjuvante com mitotano em pacientes com tumores com estágio ENSAT III se associou a aumento de sobrevida livre de progressão (OR 0,549, 95% IC 0,306-0,983; $p = 0,044$). Esses resultados não podem ser generalizados para CAC de alto grau.

Em 2007, Berruti *et al.*⁵⁰ avaliaram 162 pacientes com CAC com ressecção completa sendo divididos em grupo com terapia adjuvante de mitotano e grupo controle. Observou-se um aumento na sobrevida livre de recorrência de 42 meses no grupo mitotano em comparação com 17 meses no grupo controle 1 ($p < 0,001$) e 26 meses no grupo controle 2 ($p = 0,005$). O risco de recorrência foi significativamente maior tanto no grupo controle 1 [odds ratio (OR) = 2,98; 95% IC, 1,75-5,09; $p < 0,0001$] como no grupo controle 2 [OR = 2,61; 95% IC, 1,56-4,36; $p < 0,0001$] quando comparado com o grupo mitotano.

Num estudo de coorte³⁸, foram incluídos 47 pacientes acompanhados em centros de referência italianos, que adotaram sistematicamente mitotano adjuvante para todos os CAC operados radicalmente, e um grupo de 55 pacientes italianos e 75 pacientes alemães acompanhados em centros que não receberam nenhum tratamento pós-operatório. Este estudo mostrou que o tratamento adjuvante com mitotano estava associado a uma vantagem significativa de sobrevivência.

Uma revisão sistemática e meta-análise⁵¹ incluindo 5 estudos retrospectivos demonstrou que a terapia adjuvante de mitotano aumentou significativamente a sobrevida livre de recorrência [OR = 0,62; 95% IC, 0,42-0,94; $p < 0,05$] e a sobrevida geral [OR = 0,69; 95% IC, 0,55-0,88; $p < 0,05$].

Outra meta-análise⁵² com 5 estudos incluindo 1249 pacientes demonstrou que a terapia adjuvante com mitotano está significativamente associada com prolongamento da sobrevida livre de recorrência [OR = 0,62; 95% IC, 0,42-0,94, $p = 0,02$] e da sobrevida global [OR = 0,69; 95% IC, 0,55-0,88, $p < 0,01$].

Numa coorte multicêntrica⁵³ com 127 pacientes, observou-se aumento na sobrevida livre de progressão e na sobrevida geral em monoterapia com mitotano em tumores de baixo grau ($Ki67 \leq 10\%$), sendo [OR 0,51, $p = 0,002$; 95% IC, 0,33-0,79] e [OR 0,35, $p = 0,0017$; 95% IC, 0,39-0,91], respectivamente.

No Estudo ADIUVO³⁹ não foi observada significância estatística na redução do risco de recorrência do carcinoma adrenocortical após ressecção completa nos tumores com índice de proliferação $Ki67 \leq 10\%$ em pacientes que receberam terapia adjuvante com mitotano [OR 0,74; 95% IC; 0,3-1,85]. Por isso, esse estudo não recomenda a terapia adjuvante com mitotano nesses pacientes, considerando o seu prognóstico relativamente bom, e sem melhora significativa na sobrevida livre de progressão e a toxicidade associada ao tratamento. Apesar do estudo não conseguir avaliar a eficácia do tratamento com mitotano.

O estudo de fase II⁵⁴ que avaliou pacientes com CAC avançado, irressecável ou metastático observou que a associação mitotano com cisplatina melhorou a taxa de resposta, embora sem significância estatística. Há a possibilidade da interação sinérgica ou reversibilidade de mecanismos de resistência. Altos níveis de P-glicoproteína, um produto do gene *mdr-1* que mede a resistência multidrogas na cultura de célula pelo efluxo de agentes quimioterápicos, foram encontrados em glândula adrenal normal e TAC⁵⁴. Bates *et al.*⁵⁵ têm demonstrado *in vitro* que essa resistência pode ser reversível com concentrações de mitotano.

A associação de etoposide, doxorubicina e cisplatina foi desenvolvida por Preusser *et al.* no tratamento de pacientes com câncer gástrico em 1989⁵⁶. O estudo de fase II⁵⁷ que avaliou o uso de essa combinação de quimioterápicos associados ao mitotano observou que cinco pacientes (6,9%) atingiram resposta clínica completa, 20 pacientes (27,8%) estabilidade de doença, 16 pacientes (22,2%) progressão de doença. Não foi observada diferença de resposta entre tumores não funcionantes e funcionantes. Houve normalização hormonal em 16 pacientes (38,1%). Cirurgia de doença residual foi realizada em cinco pacientes classificados como resposta parcial (definido por redução de, pelo menos, 50% em todas as dimensões tumorais em 4 semanas) e seis pacientes classificados como estabilidade de doença (definido por

redução de <50% de todas as dimensões do tumor ou aumento de <25% em alguma dimensão do tumor em 4 semanas). Dez dos pacientes submetidos à cirurgia se tornaram livres de doença (13,8%). Em análise multivariada sobrevida livre de doença e *status* funcional do tumor foram variáveis independentemente associadas ao aumento de sobrevida global. A dose máxima tolerada de mitotano foi de 3g/dia em 35 pacientes (48,6%), 2g/dia em 10 pacientes (13,9%) e 1g/dia em 5 pacientes (6,9%) devido aos efeitos adversos principalmente gastrointestinal e neurológica. Apesar disso, a combinação EDP-M pode ser manejada com equipe multiprofissional em centros especializados.

No ensaio clínico fase 3 FIRM-ACT, Fassnacht *et al*⁵⁸ demonstraram que 54 pacientes que atingiram níveis $\geq 14\text{mg/l}$ e 212 pacientes com $< 14\text{mg/l}$, não divergiram no que diz respeito à sobrevida global (OR 0,76, 95% IC, 0,54-1,08, $p = 0,13$).

Quanto à população pediátrica, o estudo de Sandrini *et al.*⁵⁹, descreve 58 casos de pacientes pediátricos com tumor adrenocortical tratados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná, entre 1966 e 1992. Nessa população foi evidenciado predomínio do sexo feminino, sendo 41 meninas e 17 meninos. Os principais sinais e sintomas foram pubarca precoce em 53 pacientes (91%), virilização em 21 pacientes (40%) e Síndrome de Cushing isolado em 1 paciente (3%). Massa abdominal era palpável em 25 pacientes (48%). Todos os tumores eram unilaterais, glândulas adrenais direita e esquerda eram afetadas igualmente.

Nesse sentido os dados observados na população pediátrica do INCA foram semelhantes, sendo sexo feminino levemente predominante com 8 meninas (53,3%). As queixas iniciais foram puberdade precoce com 5 pacientes (35,7%), virilização em 4 pacientes (28,6%), porém Síndrome de Cushing foi presente em 5 pacientes (35,7%). O tumor era palpável em 7 pacientes (77,8%). O acometimento das glândulas adrenais foi equivalente, sendo de adrenal direita em 8 pacientes (53,3%) e à esquerda em 7 pacientes (46,7%).

Em relação ao tratamento, no estudo de Sandrini⁵⁹ foi realizada ressecção completa em 47 pacientes (98%) e parcial em 1 (2%). Dos 10 tumores irressecáveis, um paciente tinha doença local e após resposta do mitotano, permitiu a ressecção completa da massa. Na nossa população foi possível a ressecção completa em nove pacientes (64,3%) e 3 pacientes apresentavam (23,1%) doença residual pós operatória.

Em relação ao desfecho, no estudo Sandrini⁵⁹ 24 pacientes (44%) foram a óbito e 30 pacientes (56%) permaneceram livres de doença com mediana de 63 meses de seguimento. Na população estudada no INCA, 8 pacientes (61,5%) evoluíram para óbito.

Em crianças, o uso de mitotano em monoterapia para TAC avançado não foi avaliado sistematicamente. No estudo Redlich *et al.*⁶⁰, que avaliaram pacientes com tumores inoperáveis, sendo 29 pacientes com tumores estágio III e IV, que receberam terapia com mitotano. Os eventos adversos experimentados foram observados em 16 pacientes incluindo sintomas gastrointestinais (n=13, 40,6%), neurotoxicidade (n=8, 25%) e hepatotoxicidade (n=1, 6,3%). Em seis pacientes foi interrompido devido efeitos adversos gastrointestinais (n=3) ou solicitado pelos pais (n=3). Nesse estudo houve a associação entre o nível sérico de mitotano e desfecho clínico, assim como a duração da terapia. Especificamente, a sobrevida com níveis séricos de mitotano maior que 14mg/l foi significativamente maior do que a observada em pacientes com nível plasmáticos de mitotano abaixo de 14mg/l. Tratamento com mitotano por mais de 6 meses (n=20, média 13,5 meses, sobrevida global = 45%) foi significativamente associado com melhor sobrevida global do que os pacientes com tratamento com mitotano com menos de 6 meses (n=10, média = 2,2 meses, sobrevida global = 12%). Entretanto, devido ao pequeno número de pacientes, foi difícil determinar com precisão o impacto da terapia adjuvante do mitotano.

5 CONCLUSÃO

A dose mediana de início de mitotano nos adultos foi de 1,0g/dia e na população pediátrica o equivalente a 2g/dia. A dose mediana de dose máxima tolerada na população adulta foi de 6,0g/dia e na população infantil, 4g/dia. A duração mediana de uso de mitotano foi de 5,58 meses nos adultos e 9,95 meses nas crianças.

Dentre os efeitos adversos do mitotano, tanto na população adulta como pediátrica, a principal complicação foi alteração laboratorial seguida de intolerância do trato gastrointestinal.

REFERÊNCIAS

1. SHARMA, E. *et al.* The Characteristics and Trends in Adrenocortical Carcinoma: A United States Population Based Study. **Journal of Clinical Medicine Research**, North America, 10, jun. 2018. Available at: <<https://www.jocmr.org/index.php/JOCMR/article/view/3503>>. Date accessed: 27 Jul. 2024.
2. PANUZIO, A. *et al.* Regional differences in stage distribution and rates of treatment for adrenocortical carcinoma across United States SEER registries. **Minerva Urology and Nephrology**, USA, v. 75, n. 4, p. 443-51, 2023 DOI: 10.23736/S2724-6051.23.05342-9
3. SANDRINI, R. *et al.* Extensive Personal Experience. Childhood Adrenocortical Tumors. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. USA, v.. 82, n. 7, 1997
4. NG, L; LIBERTINO, J.M. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. **Journal of urology**, USA, v. 169, n. 1, p. 5-11, 2003. doi:10.1016/S0022-5347(05)64023-2
5. MCATEER, J.P.; HUACO, J.A.; GOW, K.W. Predictors of survival in pediatric adrenocortical carcinoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program study. **Journal of pediatric surgery**, USA, v. 48, n. 5, p. 1025-31, 2013. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.02.017. PMID: 23701777.
6. FRAUMENI, J. F. Jr.; MILLER, R. W. Adrenocortical neoplasms with hemihypertrophy, brain tumors, and other disorders. **The Journal of pediatrics**, USA, v. 70, n.1, p.129-38, 1967. doi:10.1016/s0022-3476(67)80179-3
7. PETR, E. J.; ELSE, T. Genetic predisposition to endocrine tumors: Diagnosis, surveillance and challenges in care. **Seminars in oncology**, USA, v. 43, n.5, p. 582-590, 2016. doi:10.1053/j.seminoncol.2016.08.007
8. TANK, E. S.; Kay, R. Neoplasms associated with hemihypertrophy, Beckwith-Wiedemann syndrome and aniridia. **The Journal of urology**, USA, v. 124, n. 2, p. 266–268, 1980. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)55401-4](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)55401-4)
9. DOHNA, M.*et al.* Adrenocortical carcinoma is characterized by a high frequency of chromosomal gains and high-level amplifications. **Genes, Chromosomes & Cancer**, USA, v. 28, n. 2, p. 145–152, 2000.
10. FIGUEIREDO, B. C. *et al.* Comparative genomic hybridization analysis of adrenocortical tumors of childhood. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, USA. v. 84, n. 3, p. 1116–1121, 1999. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.3.5526>
11. SPENCE A. W. Mixed type of Cushing's syndrome and adrenogenital syndrome due to adrenal cortical carcinoma. **Proceedings of the Royal Society of Medicine**, USA, v. 44, n. 2, p. 161, 1951.

12. BRORSON, I. Syndrome Of Mineralocorticoid Excess Illustrated By A Case History Of Two Tumours Of The Adrenal Cortex In One Patients. **Acta chirurgica Scandinavica**, USA, v. 128, p. 316–326, 1964.
13. KNIGHT, C. D.; TRICHEL, B. E.; MATHEWS, W. R. Nonfunctioning carcinoma of the adrenal cortex. **Annals of surgery**, USA, v. 151, n. 3, p. 349–358, 1960. <https://doi.org/10.1097/00000658-196003000-00008>
14. FASSNACHT, M. *et al.* European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. **European journal of endocrinology**, USA, v. 189, n. 1, p.1–42, 2023. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad066>
15. KRISHNA, S. *et al.* Adrenal Mass Biopsy in Patients Without Extraadrenal Primary Malignancy: A Multicenter Study. **AJR. American journal of roentgenology**, USA, v. 222, n. 1, 2024. <https://doi.org/10.2214/AJR.23.29826>
16. SOREIDE, J. A.; BRABRAND, K.; THORESEN S. O. Adrenal cortical carcinoma in Norway, 1970-1984. **World journal of surgery**, v. 16, n. 4, p. 663–668, 1992. <https://doi.org/10.1007/BF02067349>
17. PAN, L. H. *et al.* Prognostic predictors of adrenocortical carcinoma: A single-center thirty-year experience. **Frontiers in endocrinology**, USA, v. 14, 2023. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1134643>
18. NELSON, A. A.; WOODARD, G. Severe adrenal cortical atrophy (cytotoxic) and hepatic damage produced in dogs by feeding 2,2-bis(parachlorophenyl)-1,1-dichloroethane (DDD or TDE). **Archives of pathology**, USA, v. 48, n. 5, p. 387–394, 1949.
19. BERGENSTAL, D.M. *et al.* Regression of adrenal cancer and suppression of adrenal function in men by o,p'DDD. **Transactions of the Association of American Physicians**, USA, v. 72, p. 341-350, 1959.
20. KERKHOFS, T. M. *et al.* Comparison of two mitotane starting dose regimens in patients with advanced adrenocortical carcinoma. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, USA, v. 98, n. 12, p. 4759–4767, 2013. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2281>
21. MOY R. H. Studies of the pharmacology of o,p'DDD in man. **The Journal of laboratory and clinical medicine**, USA, v. 58, p.296–304, 1961.
22. SCHTEINGART, D. E. Conventional and novel strategies in the treatment of adrenocortical cancer. **Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas**, Michigan, USA, v. 33, n. 1), p. 1197–1200, 2000. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2000001000009>
23. ASP, V. *et al.* Biphasic hormonal responses to the adrenocorticolytic DDT metabolite 3-methylsulfonyl-DDE in human cells. **Toxicology and applied pharmacology**, USA, v. 242, n. 3, p. 281–289, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.10.018>

24. HART, M. M.; REAGAN, R. L.; ADAMSON, R. H. The effect of isomers of DDD on the ACTH-induced steroid output, histology and ultrastructure of the dog adrenal cortex. **Toxicology and applied pharmacology**, USA, v. 24, n. 1, p. 101–113, 1973. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(73\)90185-3](https://doi.org/10.1016/0041-008x(73)90185-3)
25. LIN, C. W.; CHANG, Y. H.; PU, H. F. Mitotane exhibits dual effects on steroidogenic enzymes gene transcription under basal and cAMP-stimulating microenvironments in NCI-H295 cells. **Toxicology**, USA, v. 298, n.1-3, p.14–23, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.04.007>
26. TERZOLO, M. *et al.* Practical treatment using mitotane for adrenocortical carcinoma. **Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity**, USA, v. 21, n. 3, p. 159–165, 2014.. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000056>
27. BROWN, R. D. *et al.* Effect of o,p'DDD on human adrenal steroid 11 beta-hydroxylation activity. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, USA, v. 36, n. 4, p. 730–733, 1973.. <https://doi.org/10.1210/jcem-36-4-730>
28. KOETSVELD, P. M V. *et al.* Interferon- β is a potent inhibitor of cell growth and cortisol production in vitro and sensitizes human adrenocortical carcinoma cells to mitotane. **Endocrine-related cancer**, USA, v. 20, p. 3, p. 443–454, 2013. <https://doi.org/10.1530/ERC-12-0217>
29. LEHMANN, T. P.; WRZESINSKI, T.; JAGODZINSKI, P. P. The effect of mitotane on viability, steroidogenesis and gene expression in NCI-H295R adrenocortical cells. **Molecular medicine reports**, USA, v. 7, p. 3, p. 893–900, 2013. <https://doi.org/10.3892/mmr.2012.1244>
30. ZSIPPAI, A. *et al.* Effects of mitotane on gene expression in the adrenocortical cell line NCI-H295R: a microarray study. **Pharmacogenomics**, v. 13, n. 12, p. 1351–1361, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.2217/pgs.12.116>. Acesso em: [data de acesso].
31. CHORTIS, V. *et al.* Mitotane therapy in adrenocortical cancer induces CYP3A4 and inhibits 5 α -reductase, explaining the need for personalized glucocorticoid and androgen replacement. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 98, p. 161–171, 2013.
32. GHATAORE, L. *et al.* Effects of mitotane treatment on human steroid metabolism: implications for patient management. **Endocrine Connect**, v. 1, p. 37–47, 2012.
33. POLI, G. *et al.* Morphofunctional effects of mitotane on mitochondria in human adrenocortical cancer cells. **Endocrine-Related Cancer**, v. 20, p. 537–550, 2013.
34. HESCOT, S. *et al.* Mitotane alters mitochondrial respiratory chain activity by inducing cytochrome c oxidase defect in human adrenocortical cells. **Endocrine-Related Cancer**, v. 20, p. 371–381, 2013.
35. PHAN, A. T. *et al.* Adrenal Cortical Carcinoma.. **AJCC Cancer Staging Manual**. New York, USA, v. 8, 2017.

36. FASSNACHT, M. *et al.* Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer Staging System Classification for Adrenocortical Carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. **Cancer**, 2009.
37. SANDRINI, R.; RIBEIRO, R. C.; DELACERDA, L. Extensive personal experience. Childhood adrenocortical tumors. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 82, p. 104–111, 1997.
38. TERZOLO, M. *et al.* Adjuvant mitotane versus surveillance in low-grade, localized adrenocortical carcinoma (ADIUVO): an international, multicentre, open-label, randomized, phase 3 trial and observational study. **Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 11, p. 140–151, 2023. DOI: 10.1016/S2213-8587(23)00193-6.
39. TERZOLO, M. *et al.* Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. **New England Journal of Medicine**, v. 356, p. 2372–2380, 2007.
40. SLOOTEN, H. V. *et al.* O,p'DDD (mitotane) levels in plasma and tissues during chemotherapy and at autopsy. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 9, n. 2, p. 85–88, 1982. DOI: 10.1007/bf00265384.
41. SLOOTEN, H. V. *et al.* The treatment of adrenocortical carcinoma with o,p'DDD: Prognostic, simplifications of serum level monitoring. **European Journal of Cancer Clinical Oncology**, v. 20, n. 1, p. 47–53, 1984.
42. KERKHOF, T. M. *et al.* Comparison of two mitotane starting dose regimens in patients with advanced adrenocortical carcinoma. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 98, n. 12, p. 4759–4767, 2013. DOI: 10.1210/jc.2013-2281.
43. HAIDER, M. S. *et al.* The challenging pharmacokinetics of mitotane: An old drug in need of new packaging. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 46, n. 5, p. 575–593, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13318-021-00700-5>. Acesso em: [data de acesso].
44. TERZOLO, M. *et al.* Low-dose monitored mitotane treatment achieves the therapeutic range with manageable side effects in patients with adrenocortical cancer. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 85, n. 6, p. 2234–2238, 2000. DOI: 10.1210/jcem.85.6.6619.
45. MARGEL, F. *et al.* Mitotane monotherapy in patients with advanced adrenocortical carcinoma. ***Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism***, v. 103, n. 4, p. 1686–1695, 2018. DOI: 10.1210/jc.2017-02591.
46. DAFFARA, F. *et al.* Prospective evaluation of mitotane toxicity in adrenocortical cancer patients treated adjuvantly. **Endocrine-Related Cancer**, v. 15, n. 4, p. 1043–1053, 2008.
47. SPARAGANA, M. Primary hypogonadism associated with o,p'DDD (mitotane) therapy. **Journal of Toxicology and Clinical Toxicology**, v. 25, n. 4, p. 339–345, 1987.

48. BASILE, V. *et al.* What is the optimal duration of adjuvant mitotane therapy in adrenocortical carcinoma? An unanswered question. **Journal of Personalized Medicine**, v. 11, n. 4, 2021. DOI: 10.3390/jpm11040269.
49. BERRUTI, A. *et al.* Long-term outcomes of adjuvant mitotane therapy in patients with radically resected adrenocortical carcinoma. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 102, p. 1353–1361, 2017. DOI: 10.1210/jc.2016-2894.
50. PADUA, T. C. *et al.* A systematic review of published clinical trials in the systemic treatment of adrenocortical carcinoma: an initiative led on behalf of the Global Society of Rare Genitourinary Tumors. **Clinical Genitourinary Cancer**, v. 21, n. 1, p. 1–7, 2022. DOI: 10.1016/j.clgc.2022.10.011.
51. TANG, Y. *et al.* Benefits of adjuvant mitotane after resection of adrenocortical carcinoma: a systematic review and meta-analysis. **BioMed Research International**, 2018. DOI: 10.1155/2018/9362108.
52. WILLIAMSON, S. K. *et al.* Phase II evaluation of cisplatin and etoposide followed by mitotane at disease progression in patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma. **American Cancer Society**, v. 88, n. 5, p. 1159–1165, 2000.
53. FLYNN, S. D. *et al.* P-glycoprotein expression and multidrug resistance in adrenocortical carcinoma. **Surgery**, v. 111, n. 1, p. 8–13, 1992.
54. BATES, S. E. *et al.* Mitotane enhances cytotoxicity of chemotherapy in cell lines expressing a multidrug resistance gene (mdr-1/P-glycoprotein) which is also expressed by adrenocortical carcinomas. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 73, n. 3, p. 552–559, 1991.
55. PREUSSER, P. *et al.* Phase II study with the combination of etoposide, doxorubicin and cisplatin in advanced measurable gastric cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 7, n. 6, p. 773–779, 1989.
56. BERRUTI, A. *et al.* Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. **Endocrine-Related Cancer**, v. 12, p. 447–457, 2005. DOI: 10.1677/erc.1.01025.
57. FASSNACHT, M. *et al.* Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. **New England Journal of Medicine**, v. 366, p. 2189–2197, 2012.
58. SANDRINI, R.; RIBEIRO, R. C.; DELACERDA, L. Extensive personal experience. Childhood adrenocortical tumors. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 82, p. 104–111, 1997.
59. REDLICH, A. *et al.* Systematic treatment of adrenocortical carcinoma in children: data from the German GPOH-MET 97 trial. **Klinische Padiatrie**, v. 224, n. 6, p. 366–371, 2012. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1327579>

APÊNDICE A - Ficha de Coleta

1. Nome: _____
2. Número do exame: _____
3. Bloco usado: _____
4. Escore de Weiss (escore total): _____
 - a. Atipia nuclear (grau 3 ou 4): _____ [] 0 = não 1 = sim
 - b. Índice mitótico maior ou igual a 5/50 HPF: _____ [] 0 = não 1 = sim
 - c. Presença de figura mitótica atípica: _____ [] 0 = não 1 = sim
 - d. Percentual de células claras inferior a 25%: _____ [] 0 = não 1 = sim
 - e. Arquitetura difusa: _____ [] 0 = não 1 = sim
 - f. Necrose: _____ [] 0 = não 1 = sim
 - g. Invasão vascular: _____ [] 0 = não 1 = sim
 - h. Invasão sinusoidal: _____ [] 0 = não 1 = sim
 - i. Invasão capsular: _____ [] 0 = não 1 = sim
5. Escore de Wienecke (apenas para tumores pediátricos): _____
6. Classificação: [] 1 = tumor pediátrico 2 = adenoma em adulto 3 = carcinoma em adulto 4 = tecido normal
7. Prontuário: _____
8. Data de Nascimento: _____/_____/_____
9. Data da primeira consulta: _____/_____/_____
10. Caso pediátrico? (diagnóstico antes de 18 anos de idade?) [] 0 = não 1 = sim
11. Sexo [] 1 = feminino 2 = masculino
12. Peso na primeira consulta: _____

13. Altura na primeira consulta: _____
14. IMC: _____ (para pacientes com > 19 anos) ou percentil (para pacientes com <19 anos)
15. Naturalidade (estado - sigla): _____
16. Naturalidade estado: [] 1 = RJ 0 = outro estado
17. Queixa inicial: [] 1 = incidentaloma 2 = virilização 3 = Cushing 4 = puberdade precoce 5 = dor ou outro efeito de massa 6 = achado em exame de controle para outra malignidade
18. Tumor palpável: [] 0 = não 1 = sim
19. Localização do tumor: [] 1 = adrenal direita 2 = adrenal esquerda 3 = bilateral
20. Tamanho do tumor ao diagnóstico (TC ou RM) em cm: _____
21. Tamanho do tumor na macroscopia (cm): _____
22. Peso do tumor na peça em gramas: _____
23. Obesidade no pré-op: [] 0 = não 1 = sim (>=percentil 97 até 19 anos ou IMC>30 em maiores de 19 anos)
24. DM no pré-op: [] 0 = não 1 = sim
25. HAS no pré-op: [] 0 = não 1 = sim (>percentil 95 para menores de 17 anos e >= 140x90 adultos > 18 anos)
26. Relato de hipersecreção hormonal pré-op: [] 0 = não 1 = sim
27. Dosagem hormonal pré-op disponível: [] 0 = não 1 = sim
28. SDHEA pré-op (valor com unidade): _____
29. Androstenediona pré-op (valor com unidade): _____
30. Testosterona total pré-op (valor com unidade):

31. Hiper cortisolismo confirmado laboratorialmente pré-op: [] 0 = não 1 = sim
- a. Se 31 sim, como: [] 1 = pós 1mg Dexa 2 = Lidlle 1 3 = CLU 4 = cortisol salivar noturno
32. Doença maligna prévia: [] 0 = não 1 = sim
- a. Se 32 sim, qual sítio primário: _____

33. História Pessoal de Outras Patologias: [] 0 = não 1 = sim

a. Se 33 sim, quais _____

34. História Familiar de Neoplasia: [] 0 = não 1 = sim

a. Se 34 sim, qual?

35. Metástase linfonodal evidente no exame de imagem pré-op: [] 0 = não 1 = sim

36. Metástase a distância no pré-operatório: [] 0 = não 1 = sim

a. Caso 36 sim, qual o local de metástase no pré-operatório: [, ,] 1 = fígado 2 = osso 3 = pulmão 4 = outro

Obs: em caso de mais de um foco de metástase pré-op enumerar todos

37. Local da cirurgia: [] 1 = INCA 0 = outro local

38. Data da Cirurgia: ____/____/____

39. Via de acesso: [] 1 = Convencional 2 = Videolaparoscópica

40. Relato de exploração de cadeia linfonodal durante cirurgia: [] 0 = não 1 = sim

41. Complicações per ou pós-op imediatas: [] 0 = não 1 = sim

a. Se 41 sim, qual? _____

42. Data da alta após cirurgia: _____

43. Tipo de cirurgia: [] 1 = curativa 2 = lesão residual macroscópica 3 = apenas biópsia

44. Ruptura de cápsula durante a cirurgia: [] 0 = não 1 = sim

45. Necessidade de Nefrectomia durante a cirurgia: [] 0 = não 1 = sim

46. Estadiamento inicial pela UICC* [] 1 = estágio I 2 = estágio II 3 = estágio III 4 = estágio IV

47. Estadiamento pela ENSAT* [] 1 = estágio I 2 = estágio II 3 = estágio III 4 = estágio IV

T1, tumor < 5 cm; T2, tumor ≥ 5 cm; T3, tumor infiltra tecido adjacente; T4, tumor invade órgãos adjacentes;

N0, ausência de acometimento linfonodal; N1, presença de acometimento linfonodal;

M0, sem evidência de metástases; M1, presença de metástases à distância

Estadiamento UICC e ENSAT T_____ N_____ M_____

	UICC/WHO	ENSAT
Estágio I	T1, N0, M0	T1, N0, M0
Estágio II	T2, N0, M0	T2, N0, M0
Estágio III	T1–2, N1, M0	T1–2, N1, M0
	T3, N0, M0	T3– 4, N0, M0
Estágio IV	T1– 4, N0 –1, M1	T1– 4, N0 –1, M1
	T3– 4, N1, M0	
	T4, N0, M0	

48. Estágio pediátrico**: _____

Estadiamento UICC e ENSAT T_____ N_____ M_____

**Nos casos pediátricos aplicar também:

- Estágio I: tumor totalmente ressecado e com volume inferior a 200 cm³ e que normalizaram níveis hormonais após a cirurgia
- Estágio II: tumor com volume \geq 200 cm³

- Estágio III: evidência de tumor residual local ou de tumor inoperável
- Estágio IV: definido pela presença de metástases à distância

49. Ki-67: _____ [] 0 = não 1 = sim
50. Doença residual conhecida pós-op: [] 0 = não 1 = sim
51. Tratamento com mitotano: [] 0 = não 1 = adjuvante 2 = paliativo
52. Data de Início do mitotano pós-operatório:
_____/_____/_____
53. Dose inicial (g/dia) (g/m2): _____
54. Progressão até dose máxima: nº de dias entre início e dose máxima:

55. Dose máxima de mitotano em g/dia: _____
56. Dose máxima de mitotano em g/m2/dia: _____
57. Mitotanemia dosada: [] 0 = não 1 = sim
58. Valor máximo alcançado de mitotanemia:

59. Data de valor de mitotanemia máximo alcançado:
_____/_____/_____
60. Tratamento inicial: [] 1 = monoterapia 2 = associado à QT
61. Necessidade de redução de dose [] 0 = não 1 = sim
62. Interrupção definitiva: [] 1 = término de tratamento adjuvante (cura) 2 = óbito 3 = intolerância 4 = falha de tratamento (progressão de doença, sem uso de mitotano por SC)
63. Data da Última dose de mitotano _____/_____/_____
64. Eventos adversos:
- Náuseas [] 0 = não 1 = sim Grau _____
 - Vômito [] 0 = não 1 = sim Grau _____
 - Diarreia [] 0 = não 1 = sim Grau _____

- d. Hipo/anorexia [] 0 = não 1 = sim Grau _____
- e. Alteração de enzimas hepáticas (AST _____, ALT _____, GGT _____) [] 0 = não 1 = sim
- f. Hipotireoidismo (TSH _____, T4L _____) [] 0 = não 1 = sim
- g. Dislipidemia (HDL _____, LDL _____) [] 0 = não 1 = sim
- h. Insuficiência adrenal (definição: uso de glicocorticoide) [] 0 = não 1 = sim
- i. Deficiência de mineralocorticoide (definição: necessidade de uso de fludrocortisona) [] 0 = não 1 = sim
- j. Anemia (Hb _____ Ht _____) [] 0 = não 1 = sim
Grau _____
- k. Leucopenia (Leucócitos _____) [] 0 = não 1 = sim
Grau _____
- l. Plaquetopenia (Plaquetas _____) [] 0 = não 1 = sim
Grau _____
- m. Alteração neurológica (letargia, sonolência, vertigem, ataxia, confusão mental, depressão, tontura, redução de memória) [] 0 = não 1 = sim
65. RT no sítio primário: [] 0 = não 1 = sim
- a. Se 65 sim, dose total em Gy: _____
66. QT: [] 0 = não 1 = sim
- a. Se 66 sim, qual esquema de QT: [] 1 = EDP 0 = Outro
- b. Se 66 sim, data do início de QT : ____/____/____
- c. Se 66 sim, número de ciclos recebidos: _____
- d. Se 66 sim, data do último ciclo de QT: ____/____/____
67. Recidiva: [] 0 = não 1 = sim
- a. Se 67 sim, caso recidiva à distância, qual o primeiro foco detectado: : [] 1 = fígado 2 = osso 3 = pulmão 4 = linfonodo 5 = mais de um órgão simultaneamente

b. Se 67 sim, data da confirmação da recidiva (data do exame de imagem que detectou a recidiva):

_____/_____/_____

68. Óbito: [] 0 = não 1 = sim

a. Se 68 sim, causa do óbito relacionada à doença: [] 0 = não
1 = sim

i. Se 68a não, especificar a causa se possível:

b. Se 68 sim, data do óbito: _____

69. Teve ao menos uma consulta na endocrinologia? [] 1=sim 2=não

70. Se 68 não, data da visita mais recente (para os sobreviventes apenas):

_____/_____/_____