

Carcinoma de Adrenal Metastático Sintomático: Manejo com Mitotane

Alessandra Bastian Francesconi *
 Alexei Peter dos Santos *
 Fabiano Hahn Souza *
 Gustavo Pereira Zerwes *
 Mauricio Bittencourt Rosa *
 Renato Cramer Peixoto Jr *
 Rui Fernando Weschenfelder *

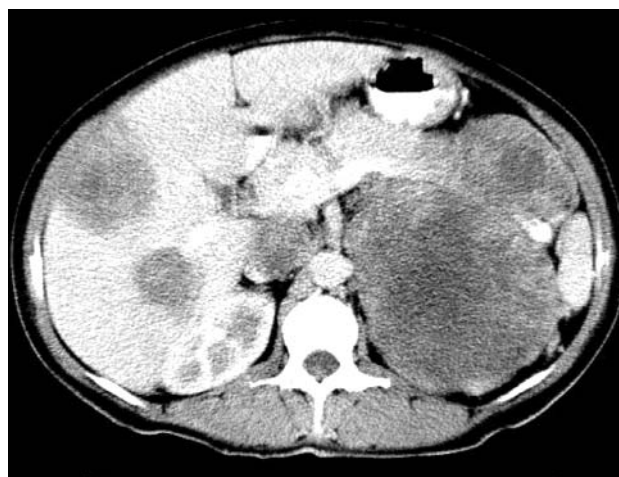
O carcinoma adrenocortical é um tumor raro que afeta entre 0,5 a 2 pessoas por milhão. Apresenta uma distribuição etária bimodal, com picos na infância e quarta e quinta décadas de vida, sendo a idade média de diagnóstico 45 anos (1,2). Evidência epidemiológica sugere anticoncepcionais orais e tabagismo como fatores de risco (3,4).

A apresentação clínica é dependente do caráter funcionante do tumor, o que ocorre em 60% dos casos, geralmente com sinais e sintomas relacionados com níveis elevados de hormônios esteróides adrenais. A Síndrome de Cushing, com ou sem virilização, é a apresentação mais freqüente nos tumores funcionantes. A hipersecreção de aldosterona é rara. Pacientes com tumores não funcionantes geralmente apresentam-se com sintomas relacionados ao efeito de massa local, como dor abdominal. A manifestação inicial também pode estar relacionada com a doença metastática. Uma fração substancial dos pacientes é diagnosticada ocasionalmente por métodos de imagem abdominal. O tamanho da massa adrenal, por tomografia computadorizada ou ressonância magnética nuclear, permanece como principal preditor isolado de malignidade.

A ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha nas doenças localizadas. Na doença localmente avançada ou metastática, na impossibilidade cirúrgica, podemos fazer uso de tratamentos medicamentosos. Desde 1960, a administração oral de mitotane, uma droga com propriedades adrenolíticas, tem sido considerado para o manejo da doença não cirúrgica (5). Apesar das limitações quanto à atividade específica do mitotane, ainda não há regimes terapêuticos comprovadamente mais eficazes.

Em janeiro de 2005, avaliamos paciente feminina de 33 anos, previamente hígida. A mesma vinha, há cerca de 3 meses, com queixas sistêmicas de dor e aumento de volume abdominal, astenia, edema de membros inferiores, perda de 20 kg, polidipsia, amenorréia, surgimento de pêlos faciais, lesões cutâneas hipercrômicas, visão turva intermitente e desenvolvimento de hipertensão, além de hepatomegalia ao exame físico. Avaliação laboratorial demonstrou hiperglicemia, hipercortisolismo e hiperandrogenismo. Tomografias computadorizadas demonstraram numerosos nódulos pulmonares bilaterais, de até 3 cm, de características metastáticas, adenomegalias em hilos pulmonares, nódulos hepáticos heterogêneos de até 5 cm, adenomegalias retroperitoneais e massa heterogênea de cerca de 16 cm em topografia de adrenal esquerda, estendendo-se para pâncreas, baço e rim ipsilateral. Realizada biópsia percutânea de nódulo hepático, confirmando metástase de carcinoma de córtex adrenal. Avaliada pelo Serviço de Cirurgia Oncológica, que considerou irressecabilidade das lesões.

Iniciado tratamento com Mitotane 2.000 mg /dia, em associação com Hidrocortisona 50 mg/dia. Realizado aumento quinzenal de 1.000 mg /dia, em virtude da excelente tolerância clínica, o que idealmente deve ser controlado por níveis séricos. Atualmente em uso de 4000 mg/dia, apresentou resolução da dor e diminuição da distensão abdominal. Avaliação por imagem programada para 90 dias após início do tratamento.



REFERÊNCIAS

- 1 . Crucitti F, Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, Crucitti P. The Italian registry for adrenal cortical carcinoma: analysis of a multi-institutional series of 129 patients. *Surgery* 1996; 119:161-70.
- 2 . Wajchenberg, B., Albergaria, P.M., Medonca, B., Latronico, A., Campos, C.P., Ferreira, A.V., Zerbini, M., Liberman, B., Carlos, G.G. & Kirschner, M. (2000) Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer*, 88, 711-736.
- 3 . Hsing, A.W., Nam, J.M., Co Chien, H.T., McLaughlin, J.K. & Fraumeni, J.F. Jr (1996) Risk Factors for adrenal cancer: An exploratory study. *International Journal of Cancer*, 65, 432-436.
- 4 . Allolio, B., Hahner, S., Weismann, D. & Fassnacht, M. (2004) Management of adrenocortical carcinoma. *Clinical Endocrinology*, 60, 273-287.
- 5 . Dogliotti L, Berruti A, Pia A, Paccotti P, Alý` A, Angeli A. Cytotoxic chemotherapy for adrenocortical carcinoma. *Minerva Endocrinol* 1995;20:105-9.

* Residentes de Oncologia Clínica do Hospital Santa Rita de Porto Alegre - RS

Symptomatic Metastatic Adrenal Carcinoma: Management with Mitotane

Alessandra Bastian Francesconi *
Alexei Peter dos Santos *
Fabiano Hahn Souza *
Gustavo Pereira Zerwes *
Mauricio Bittencourt Rosa *
Renato Cramer Peixoto Jr *
Rui Fernando Weschenfelder *

The adrenocortical carcinoma is a rare tumor affecting 0,5 to 2 persons/million. There is a bimodal occurrence by age, with a peak incidence at childhood and a second peak in the fourth and fifth decades, with a median age at the diagnosis of 45 years (1,2). Epidemiological evidences suggest oral contraceptives and smoking as risk factors (3,4).

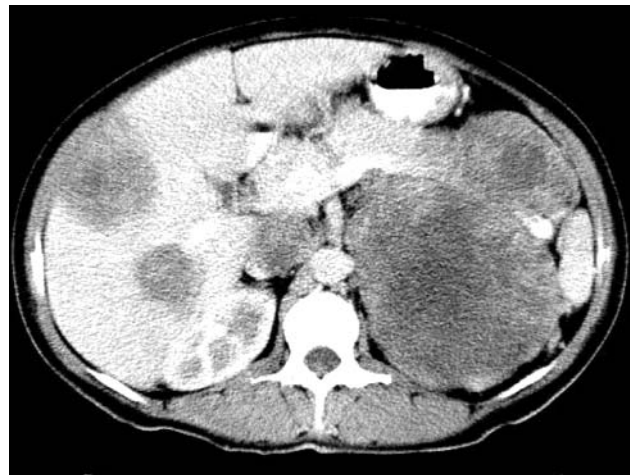
The clinical presentation is dependent of tumor functioning character, occurring in 60% of cases, generally with signs and symptoms due to elevated levels of adrenal steroidal hormones. Cushing's syndrome, with or without virilization, is the most frequent presentation of functioning tumors. Aldosterone hypersecretion is rare. Patients with no functioning tumors generally presents with symptoms due to local mass, as abdominal pain. The primary clinical manifestation could also be due to metastatic disease. An important rate of patients is diagnosed occasionally through abdominal scanning. The size of the adrenal mass, by CT scan or MRN, remains the principal malignancy predictor.

Surgical resection is the treatment of choice to localized disease. In locally advanced, if unressectable, or metastatic disease, medicamentous systemic therapy may be of value. Since 1960, oral administration of Mitotane, a drug with adrenolitical properties, has been considered to the management of non surgical disease (5). Despite specific activity limitations of Mitotane, there is no therapeutic regimens proven more effective.

In January 2005, we evaluated a female patient, 33 years old, without comorbidities. Started to present, 3 months ago, with pain, abdominal distention, asthenia, peripheral edema, loss of weight 20kg, polydipsia, amenorrhea, hirsutism, hyperchromic skin lesions, blurred vision, hypertension and hepatomegaly at physical examination. Laboratorial evaluation with hyperglycemia, hypercortisolism and hyperandrogenism. Computadorized tomography evidenced bilateral multiples pulmonary nodules, hepatic nodules with 5 cm of diameter, retroperitoneal lymphadenomegalies and expansive lesion with 16 cm of diameter in left adrenal, reaching pancreas, spleen and ipsilateral kidney. Hepatic percutaneous biopsy was done, with diagnosis of metastatic cortical adrenal carcinoma. She was evaluated by our Oncologic Surgery Group that considered the disease unressectable.

Introduced treatment with Mitotane 2.000 mg/day, in association with Hydrocortisone 50 mg/day. Increase of 1.000 mg/day in a 15 days interval was done, due to excellent clinical tolerability, which should be controlled through dosage of

systemic levels. At this moment, the patient is taking 4.000 mg/day, with resolution of the abdominal pain and decreased abdominal distension. Evaluation with CT scan was planned to 90 days after treatment has begun.



REFERENCES

- 1 . Crucitti F, Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, Crucitti P. The Italian registry for adrenal cortical carcinoma: analysis of a multi-institutional series of 129 patients. *Surgery* 1996; 119:161-70.
- 2 . Wajchenberg, B., Albergaria, P.M., Medonca, B., Latronico, A., Campos, C.P, Ferreira, A.V, Zerbini, M., Liberman, B., Carlos, G.G. & Kirschner, M. (2000) Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer*, 88, 711-736.
- 3 . Hsing, A.W, Nam, J.M., Co Chien, H.T, McLaughlin, J.K. & Fraumeni, J.F. Jr (1996) Risk Factors for adrenal cancer: An exploratory study. *International Journal of Cancer*, 65, 432-436.
- 4 . Allolio, B., Hahner, S., Weismann, D. & Fassnacht, M. (2004) Management of adrenocortical carcinoma. *Clinical Endocrinology*, 60, 273-287.
- 5 . Dogliotti L, Berruti A, Pia A, Paccotti P, Alý` A, Angeli A. Cytotoxic chemotherapy for adrenocortical carcinoma. *Minerva Endocrinol* 1995;20:105-9.

* Fellow in Clinical Oncology: Hospital Santa Rita de Porto Alegre - RS