



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

João Pedro Cardoso Teixeira

***Papel do Mitotano como Terapêutica Adjuvante no
Tratamento do Carcinoma Adrenocortical***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

Doutora Ana Carolina Moreno Varela dos Santos

Professora Doutora Maria Leonor Viegas Gomes

Janeiro/2023

Papel do Mitotano como Terapêutica Adjuvante no Tratamento do Carcinoma Adrenocortical

Artigo de revisão narrativa

Autor: João Pedro Cardoso Teixeira (1)

Orientador: Doutora Ana Carolina Moreno Varela dos Santos (1,2)

Coorientador: Professora Doutora Maria Leonor Viegas Gomes (1,2)

Afiliação:

- (1) Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
- (2) Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)

Endereço de correio eletrónico:

jpcteixeira99@gmail.com

Morada Institucional:

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Polo III – Polo das Ciências da Saúde.
Azinhaga de Santa Camba, Celas 3000-548 Coimbra

Lista de abreviaturas

ACTH: Hormona adrenocorticotrófica

CRH: Hormona libertadora de corticotrofina

DHEA-S: Sulfato de dehidroepiandrosterona

ENSAT: *European Network for the Study of Adrenal Tumors*

HDL: Lipoproteína de alta densidade

HPF: Campo de grande ampliação

HU: Unidades de Hounsfield

IGF1: Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

IGF2: Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 2

LDL: Lipoproteína de baixa densidade

PET-FDG/TC: Tomografia computadorizada por emissão de positrões com recurso a fluorodesoxiglicose

SF-1: Fator esteroidogénico 1

SHBG: Globulina ligadora de hormonas sexuais

SOAT1: Esterol-O-Acetiltransferase 1

StAR: proteína reguladora aguda da esteroidogénese

T4: Tiroxina

TC: Tomografia computadorizada

TSH: Hormona tiroestimulante

Índice	
Lista de abreviaturas	5
Resumo	9
Palavras-Chave	9
Abstract	10
Keywords	10
I.Introdução	11
II.Metodologia	11
III.Discussão	12
A Glândula	12
Anatomia e embriologia	12
Fisiologia	12
Regulação da Suprarrenal	14
Carcinoma adrenocortical	14
Epidemiologia	14
Patogénese	14
Clínica	15
Diagnóstico	15
Bioquímico	16
Imagiologia	16
Anatomia patológica	17
Estadiamento	18
Tumor (T)	18
Nódulos (N)	18
Metástases (M)	18
Tratamento	18
Cirurgia	19
Terapia Médica Adjuvante	20
Quimioterapia e outras Terapias Sistémicas	20
Radioterapia e outras Terapias Locais	20
Controlo da hipersecreção hormonal	21
Prognóstico	21
Mitotano	22
Farmacocinética	22
Mecanismo de ação	23
Inibição da esteroidogénese	23
Stress do Retículo Endoplasmático	24

Morte Celular	24
Outros	24
Uso do Mitotano no Carcinoma Adrenocortical	24
Efeitos Secundários do Mitotano	25
Sistema Gastrointestinal	26
Sistema Neuromuscular	26
Sistema Endócrino	26
Sistema Hematológico	27
Dislipidemia	27
Envolvimento hepático	27
IV.Conclusão	28
V.Agradecimentos	28
VI.Referências	29

Índice de Tabelas e Figuras

Figura 1	12
Figura 2	13
Tabela 1	16
Tabela 2	17
Tabela 3	17
Figura 3	23
Tabela 4	28

Resumo

O carcinoma adrenocortical é uma neoplasia endócrina maligna rara (incidência estimada de 2 casos por milhão por ano), mas com elevada taxa de mortalidade (sobrevida média aos 5 anos entre 16 e 47%).

O seu tratamento requer uma abordagem multidisciplinar, envolvendo ressecção cirúrgica, terapêutica médica adjuvante, quimioterapia e radioterapia.

O Mitotano é um derivado do dicloro-difenil-tricloroetano usado no tratamento de casos particularmente complexos de síndrome de Cushing; devido ao seu efeito inibidor da esteroidogênese e adrenolítico também está aprovado no tratamento do carcinoma adrenocortical avançado ou com elevado risco de recorrência: estágio ENSAT III ou superior, Ki67>10%, ressecção R₁ ou R_x.

Quando exequível, a cirurgia é o tratamento de eleição, mas mesmo nestes casos a taxa de recorrência é elevada, sendo que terapia adjuvante com Mitotano pode ser associada. Também na doença metastática o Mitotano tem um papel central no tratamento controlando a progressão do tumor e, se clinicamente pertinente, a secreção hormonal.

Contudo, o uso do Mitotano ainda se reveste de grande controvérsia, em função da sua toxicidade; este provoca insuficiência suprarrenal (afetando mais a zona fasciculada e reticular) que necessita de corticoterapia de substituição em doses superiores a outras etiologias de insuficiência cortico-suprarrenal; disfunção da tireóide que mimetiza um hipotireoidismo; no sexo masculino, inibição da secreção de testosterona; em doses elevadas pode afetar o sistema nervoso central provocando manifestações neuromusculares; alterações hematológicas como trombocitopenia e anemia; hepatotoxicidade, entre outras complicações.

Os estudos realizados até à data não são consistentes quanto ao impacto do Mitotano na sobrevida livre de doença, mas esta é habitualmente limitada requerendo associação de outras opções terapêuticas.

Atualmente não existe terapêutica adjuvante alternativa ao Mitotano no tratamento desta neoplasia, sendo mandatório otimizar os conhecimentos sobre o tumor, o fármaco e os seus efeitos.

Palavras-Chave

Glândula suprarrenal; Carcinoma adrenocortical; Mitotano; Quimioterapia.

Abstract

Adrenocortical Carcinoma is a rare malignant endocrine tumor (reported incidence of 2 cases per million per year), but with high mortality rate (overall 5-year survival rate between 16-47%).

Its treatment requires a multidisciplinary approach involving surgical resection, medical adjuvant therapy, chemotherapy, and radiotherapy.

Mitotane is a derivative of dichlorodiphenyltrichloroethane used in complex Cushing Syndrome patients; due to its steroidogenesis inhibitor and adrenolytic effect, it's also approved in advanced adrenocortical carcinoma treatment or with high recurrence risk: ENSAT III or higher, Ki67>10%, R₁ or R_x resection.

When feasible, surgery is the best treatment, but even in these cases there's a high recurrence rate; being so, adjuvant therapy with Mitotane might be associated. Mitotane is also approved in metastatic disease, controlling tumor progression and, if clinically relevant, the hormonal secretion.

However, Mitotane treatment still raises great controversy dependent of its toxicity; it causes adrenocortical insufficiency (affects predominantly zona fasciculata and zona reticularis) which requires replacement corticotherapy in higher doses than other adrenocortical insufficiencies; thyroid dysfunction that mimics a hypothyroidism; in men it inhibits testosterone secretion; in high doses it can affect the central nervous system leading to neuromuscular symptoms; hematological changes such as anemia or thrombocytopenia; hepatotoxicity, and others.

Current studies aren't consistent about Mitotane's impact in disease-free survival, but it is usually limited, requiring association of other therapeutic options.

Currently there isn't an alternative adjuvant therapy for Mitotane in adrenocortical carcinoma treatment, being mandatory to optimize the knowledge about the tumor, the drug, and its effects.

Keywords

Adrenal Gland; Adrenocortical Carcinoma; Mitotane; Chemotherapy.

I. Introdução

O carcinoma adrenocortical é um tumor endócrino maligno raro (incidência estimada de 2 casos por milhão de habitantes por ano) com mau prognóstico (sobrevivida média aos 5 anos entre 16 e 47%).^{1,2}

Atualmente, a cirurgia constitui o método de eleição para o seu tratamento, sendo a única hipótese de cura; no entanto, mesmo com cirurgia o risco de recorrência é alto, o que levanta a necessidade de tratamento adjuvante.³⁻⁵

O Mitotano é um derivado do inseticida dicloro-difenil-tricloroetano e é o único fármaco aprovado no tratamento do carcinoma adrenocortical de alto grau ou com elevado risco de recorrência devido ao seu efeito antitumoral e antihormonal.^{1,6-8}

No entanto, o Mitotano é acompanhado de múltiplos efeitos adversos envolvendo o fígado, o sistema gastrointestinal, neuromuscular, hematológico ou endócrino. Por este motivo, o uso do Mitotano deve ser reservado para os casos mais graves e durante o tratamento o doente deve ser regularmente avaliado por um médico.^{1,4,9}

Uma vez que o carcinoma adrenocortical é uma neoplasia rara, os artigos acerca deste são escassos; ainda mais raros são os ensaios clínicos controlados randomizados sobre o seu tratamento, uma vez que devido à elevada mortalidade, pode ser considerado pouco ético não iniciar prontamente o tratamento.¹⁰

Esta revisão pretende descrever sucintamente o tratamento do carcinoma adrenocortical focando o papel do Mitotano que, devido aos seus numerosos efeitos adversos, pode gerar controvérsia acerca da sua utilização. Além disso, este trabalho procura realçar os efeitos secundários deste fármaco uma vez que os estudos neste assunto são escassos e, com isso, incentivar a procura de novas alternativas para o tratamento do carcinoma.

II. Metodologia

Para a realização deste artigo de revisão narrativa foi feita uma pesquisa de artigos publicados na base de dados Pubmed utilizando os seguintes termos medical Subject Headings (MESH): “Adrenal Glands”, “Adrenocortical Carcinoma” e “Mitotane”. Além disso, foi realizada pesquisa utilizando as fórmulas “(Adrenal Gland Physiology)”, “(Adrenocortical Carcinoma Treatment)”, “(Adjuvant Mitotane)” e “(Mitotane adverse effects)”. A pesquisa foi realizada entre março e outubro de 2022 sendo aplicados os filtros para artigos publicados a partir de 2018 (data de publicação das mais recentes guidelines para o tratamento do carcinoma adrenocortical), em língua inglesa ou portuguesa e ordenados por “Best Match”. A seleção inicial dos artigos

baseou-se no título e no resumo, sendo excluídos artigos cujo objetivo não se enquadrava no tema desta revisão. Além disso, foram eliminados artigos que não acrescentavam novas informações aos anteriores e artigos sem texto completo disponível.

No final foram selecionados 27 artigos que incluem artigos de revisão narrativa, revisão sistemática, meta-análises, guidelines práticas, entre outros estudos.

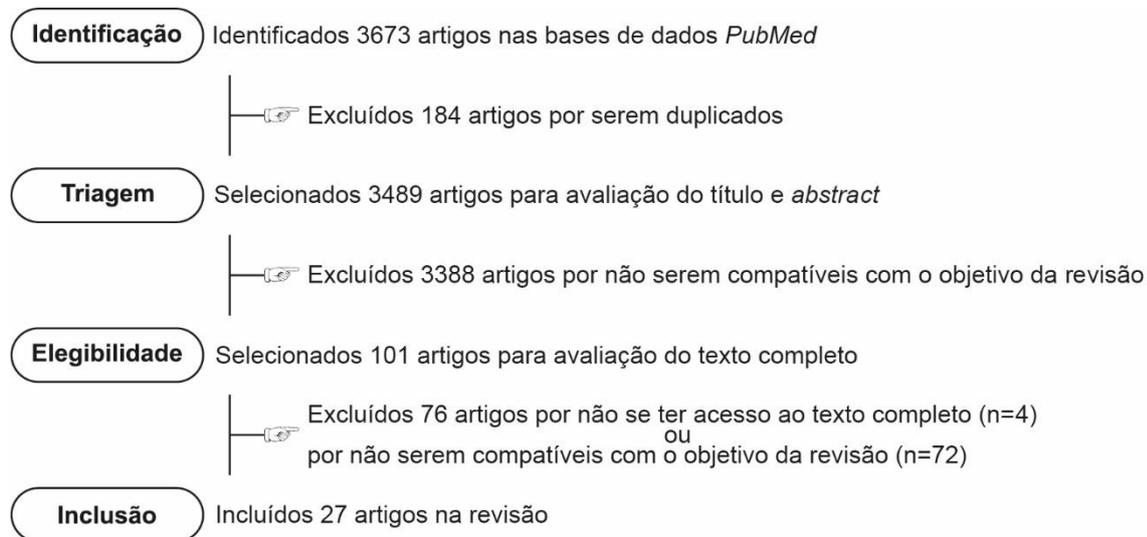


Figura 1. Fluxograma de pesquisa dos artigos

III. Discussão

A Glândula

Anatomia e embriologia

A glândula suprarrenal é um órgão par, de forma triangular que se encontra no polo superior do rim. As suas dimensões são de aproximadamente 5 por 2 cm, tendo uma massa de 4-5 g cada.¹¹ No que às relações concerne, as glândulas situam-se próximas de órgãos e vasos importantes, o que pode ter implicações a nível cirúrgico, como será falado adiante.^{4,11}

A glândula suprarrenal é dividida em duas componentes: córtex mais externo e medula mais interna.^{11,12} Apesar de no seu conjunto formarem a glândula, o córtex e a medula funcionam como dois órgãos distintos, tendo mesmo origens embriológicas diferentes; o córtex deriva da mesoderme, enquanto que a medula deriva das células da crista neural.^{11,12}

Fisiologia

A glândula suprarrenal desempenha diversas funções através da produção de diferentes compostos.

O córtex participa na esteroidogénese e, de acordo com a zona histológica em questão e com as enzimas aí presentes, produz mineralocorticóides (na zona glomerular), glucocorticóides (na zona fasciculada) e precursores de androgénios (na zona reticular).¹¹⁻¹³

Todas as hormonas têm o colesterol como precursor; a Figura 1 mostra as diferentes reações que ocorrem para originar as diferentes hormonas esteróides.^{12,13}

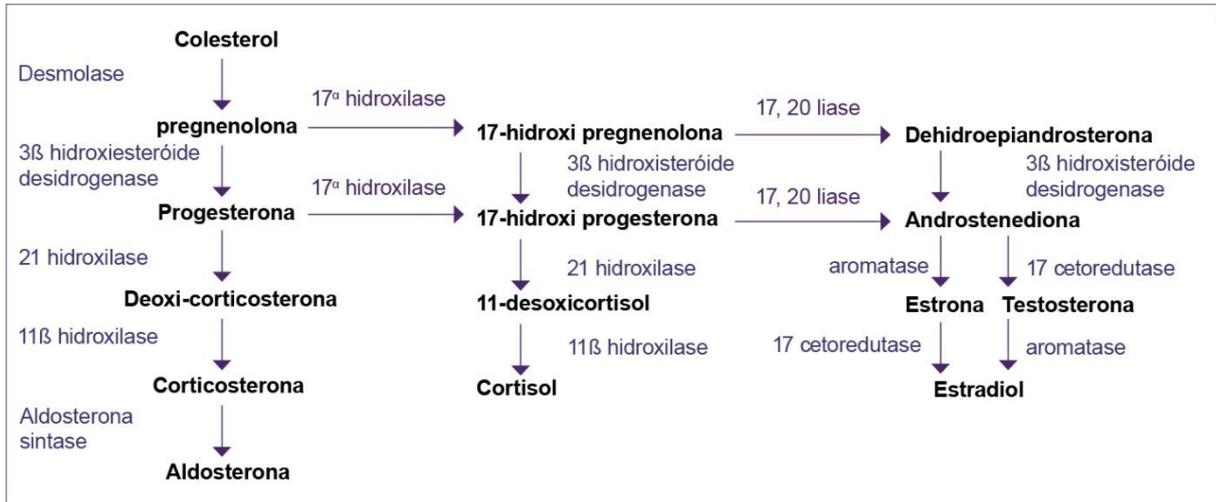


Figura 2. Reações no córtex da glândula suprarrenal e conversão dos androgénios da suprarrenal nos tecidos periféricos. Imagem adaptada de https://www.researchgate.net/figure/Adrenal-gland-steroid-hormone-biochemical-pathways_fig1_275227399

Na zona glomerular a deoxicorticosterona, a corticosterona e a aldosterona têm ação de mineralocorticóide, sendo a aldosterona a predominante. Estas hormonas promovem a reabsorção de sódio e a excreção de potássio por atuação nas células principais do nefrónio distal. O aumento da natrémia promove a reabsorção de água o que condiciona um aumento do volume circulante efetivo e, por conseguinte, um aumento da pressão arterial. Secundariamente, os mineralocorticóides provocam excreção de potássio em estados hipercaliémicos e promovem a secreção de hidrogénio nas células intercaladas.

Na zona fasciculada destaca-se o cortisol; este aumenta em resposta ao stress por ativação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Tem funções a nível metabólico, imunitário, cardiovascular, do crescimento e da reprodução. A nível metabólico o cortisol tem ação hiperglicemiante: ativa a gluconeogénese e inibe o uso periférico da glucose. Também estimula a lipólise e a proliferação de adipócitos o que leva a um aumento da gordura corporal. A nível imunitário tem ação imunossupressora. A nível cardiovascular é essencial para manter a pressão arterial pois aumenta a sensibilidade do músculo liso dos vasos aos vasoconstritores e inibe a libertação de alguns vasodilatadores. A nível do crescimento, este é inibido resultando em atrofia muscular, aumento da reabsorção óssea e pele fina.

Na zona reticular é produzida primariamente dehidroepiandrosterona, podendo alguma ser convertida em androstenediona. Ultimamente, ambas são convertidas em testosterona nos tecidos periféricos. De realçar que estes androgénios têm um papel importante no desenvolvimento pubertário de ambos os sexos e é a principal fonte de testosterona na mulher adulta; no homem adulto não tem um papel tão relevante porque a maioria da testosterona circulante é produzida nos testículos.

A medula da suprarrenal produz catecolaminas, nomeadamente epinefrina e norepinefrina que contribuem para o aumento da pressão arterial e aumento da glicémia.^{12,13}

Regulação da Suprarrenal

A função da suprarrenal é regulada principalmente por 3 sistemas:

- Eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal: em resposta ao stress, ou pelo ritmo circadiano, o hipotálamo liberta CRH que estimula a libertação de ACTH da hipófise anterior que por sua vez estimula a produção de esteróides pela zona fasciculada e reticular. O cortisol tem um efeito de feedback negativo no hipotálamo e na hipófise que previne o aumento contínuo dos níveis de glucocorticóides.
- Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona: a renina libertada aquando de uma diminuição da perfusão renal ou de uma situação de hipercaliémia estimula a conversão do angiotensinogénio em angiotensina I, sendo esta convertida em angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina. A angiotensina II ativa a sintase da aldosterona estimulando a produção de aldosterona.
- Sistema Nervoso Simpático: o sistema nervoso simpático estimula a libertação de epinefrina e norepinefrina pela medula da suprarrenal.^{12,13}

Carcinoma adrenocortical

Epidemiologia

Carcinoma adrenocortical é um tumor endócrino maligno raro (incidência estimada de 2 casos por milhão de habitantes por ano), e com prognóstico reservado (sobrevida média aos 5 anos entre 16 e 47%). Este surge habitualmente entre a 4ª e 5ª década de vida e é mais frequente no sexo feminino (55-60%).¹⁻³

Patogénese

A maioria dos casos de Carcinoma adrenocortical é esporádica, tendo por base uma miríade de alterações genéticas e/ou epigenéticas. Contudo, já existem estudos sobre os genes e vias

envolvidas no carcinoma; estes foram realizados em doenças familiares associadas ao desenvolvimento de carcinoma adrenocortical, nomeadamente: síndrome Li Fraumeni (associada à inativação do gene TP53), síndrome Beckwith-Wiedemann (associada a alterações genéticas e epigenéticas do cromossoma 11), neoplasias endócrinas múltiplas tipo 1 (associada à inativação do gene MEN1), síndrome de Lynch (associada à inativação do gene MSH2, MLH1, MSH6 e PMS1), polipose adenomatosa familiar,³⁻⁵ entre outros.

Clínica

O carcinoma adrenocortical apresenta-se principalmente sob 3 formas: sintomático devido a excesso hormonal em 60% dos casos^{2,3,14} (estes doentes tendem a ser mais jovens, do sexo feminino e a apresentar doença metastática), sintomas inespecíficos em 30-40% dos casos ou assintomático em 10-15% dos casos.³

Os assintomáticos normalmente são diagnosticados de forma incidental, através de um exame imagiológico, normalmente a TC abdominal, realizada por outra indicação. Os sintomas inespecíficos consistem em sintomas constitucionais de malignidade (febre, astenia, anorexia e perda de peso),^{2,4,5} sintomas de massa/ compressivos locais (sensação de enfartamento),^{4,5} manifestações paraneoplásicas (por exemplo hipoglicémia devido à produção de IGF2).¹⁵

No que toca ao excesso hormonal, o mais frequente é o excesso de cortisol, que provoca síndrome de Cushing (45% dos casos), podendo levar a aumento de peso, pletora facial, miopatia proximal, hematomas frequentes, diabetes mal controlada^{2,5} e hipertensão;² a hipocaliémia pode estar presente pela estimulação dos recetores de mineralocorticóides por influência do cortisol.² As mulheres podem referir queixas de acne, hirsutismo e oligomenorreia, sendo necessário um diagnóstico diferencial com síndrome do ovário poliquístico.² A secreção de hormonas sexuais ocupa o segundo lugar, correspondendo a cerca de 20% dos casos; também pode ocorrer uma sobreposição de Cushing e virilização por excesso de cortisol e androgénios (15-25% dos casos). Esta sobreposição é particularmente sugestiva de malignidade. O hiperaldosteronismo é raro no carcinoma adrenocortical.⁵

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se em 3 pilares: bioquímica com doseamentos hormonais, imagiologia e estudo anatomopatológico.¹⁶

Bioquímico

Apesar de o excesso hormonal estar presente apenas em 60-70% dos portadores de carcinoma adrenocortical, os doseamentos apresentados na Tabela 1^{5,14,17} são importantes por várias razões:

- O excesso hormonal estabelece que o problema tem origem na suprarrenal;
- O excesso concomitante de cortisol e de androgénios sugere malignidade;
- O doseamento hormonal pode servir como um biomarcador para avaliação do status pós-tratamento (cura, persistência de doença ou recidiva);
- Determinar a necessidade de suplementação com hidrocortisona peri e pós-operatória;^{2,5}
- Excluir a existência de feocromocitoma que poderia provocar uma crise hipertensiva aquando da cirurgia.⁵

Tabela 1. Testes usados nos doseamentos hormonais

Hormona	Exame complementar
Cortisol	Teste de supressão com 1mg de dexametasona
	Doseamento do cortisol salivar às 24h
	Doseamento do cortisol livre urinário nas 24h
	Doseamento da ACTH plasmática
Androgénios	Doseamento DHEA-S
	Doseamento 17-hidroxiprogesterona
	Doseamento Androstenediona
	Doseamento de testosterona (nas mulheres)
	Doseamento 17-betaestradiol (nos homens e mulheres pós-menopausa)
	Doseamento 11-deoxicortisol
Aldosterona	Doseamento potássio sérico
	Razão Aldosterona/renina
Catecolaminas	Doseamento metanefrinas plasmáticas ou metanefrinas fracionadas na urina das 24h

Os testes a realizar dependerão da clínica do doente.

Imagiologia

Um dos principais exames de imagem usados no diagnóstico é a TC abdominal. Existem várias características que podem favorecer malignidade sugerindo um adenocarcinoma da suprarrenal. Estas características estão descritas na Tabela 2.^{14,17,18}

Tabela 2. Características que favorecem benignidade ou malignidade

Característica radiológica	Benignidade	Malignidade
Tamanho do tumor	<4-6cm	≥4-6 cm
Aspetto do tumor	Bem definido, redondo, bordo bem definido	Mal definido, bordo irregular, áreas de necrose
Heterogeneidade do tumor	Homogêneo	Heterogêneo
Conteúdo lipídico e densidade em TC sem contraste	Rico em lípidos, baixa densidade (≤10HU)	Pobre em lípidos, alta densidade (>10HU)
Reação ao contraste e padrão de washout aos 15 minutos	Captação do contraste com rápido washout (≥40% aos 15 minutos)	Captação de contraste com pouco washout (15-25% aos 15 minutos)
Ritmo de crescimento	<1cm/ano	≥1cm/ano

O conteúdo lipídico pode também ser avaliado por Ressonância Magnética.

A utilidade da PET-FDG/TC no carcinoma adrenocortical ainda não está bem definida; no entanto esta pode ser útil em casos de doença oligometastática e em doentes com outras neoplasias para distinguir um tumor da suprarenal primário de uma metástase.^{5,14}

Anatomia patológica

Embora a clínica, bioquímica e radiologia possam aumentar a suspeita de carcinoma adrenocortical, o diagnóstico final é feito por estudo histopatológico.

O score mais usado para o diagnóstico é o Score de Weiss, que se apresenta na Tabela 3.¹⁵

Tabela 3. Score de Weiss

Critério	Pontuação	
	0	1
Grau nuclear	I/II	III/IV
Mitoses	≤5 por 50 HPF	>5 por 50 HPF
Mitoses atípicas	Ausentes	Presentes
Células claras	≤25% da amostra	>25% da amostra
Arquitetura difusa	≤1/3 da amostra	>1/3 da amostra
Necrose	Ausente	Presente
Invasão venosa	Ausente	Presente
Invasão sinusoidal	Ausente	Presente
Invasão capsular	Ausente	Presente

Grau nuclear baseado nos graus de Fuhrman.

Um score ≥3 é compatível com carcinoma adrenocortical, enquanto um score ≤2 é compatível com adenoma. No entanto, existem lesões com score 2 que podem ser consideradas suspeitas, devendo ser devidamente estudadas.

Atualmente já existem mais scores para o diagnóstico do carcinoma, a maioria deles sendo variantes simplificadas do score de Weiss ou variantes que acrescentam o estudo

imunohistoquímico, do Ki-67 ou do IGF2. Estas adições são úteis para o diagnóstico diferencial com carcinoma metastático e feocromocitoma.^{5,15}

Estadiamento

Para estadiamento, usamos a classificação da ENSAT.^{4,14}

Tumor (T)

- Tx- Tumor primário não pode ser avaliado
- T0- Sem evidência de tumor primário
- T1- Tumor ≤5 cm sem invasão extra glandular
- T2- Tumor >5 cm sem invasão extra glandular
- T3- Tumor de qualquer dimensão com invasão do tecido extra glandular, mas sem invasão de órgãos adjacentes
- T4- Tumor de qualquer dimensão com invasão de órgãos adjacentes (rim, diafragma, grandes vasos, pâncreas, baço e fígado)

Nódulos (N)

- Nx- Nódulos regionais não podem ser avaliados
- N0- Sem metástases ganglionares
- N1- Com metástases ganglionares

Metástases (M)

- M0- Sem metástases à distância
- M1- presença de metástases à distância

Estádio I é definido como T1N0M0.

Estádio II definido como T2N0M0.

Estádio III definido como T1-2N1M0 ou T3-4N0-1M0.

Estádio IV definido como T1-4N0-1M1.

Tratamento

O tratamento do carcinoma adrenocortical pode envolver uma abordagem multidisciplinar envolvendo resseção cirúrgica, terapia médica adjuvante, quimioterapia e/ou radioterapia.^{3,4}

Cirurgia

A ressecção cirúrgica completa (R_0) é o tratamento de eleição quando possível, sendo a única hipótese de cura. Mesmo quando a ressecção R_0 não é possível, a cirurgia citoreduzora é fortemente recomendada pois melhora significativamente o prognóstico destes doentes, podendo ser necessárias cirurgias sequenciais em casos de tumores recorrentes ou metastáticos.³⁻⁵

A técnica cirúrgica de eleição é a laparotomia; esta técnica assume particular relevância nos estádios iniciais onde a cura ainda é possível. Nos estádios mais avançados esta técnica permite a ressecção em bloco da glândula, tecido adiposo peri glandular e órgãos adjacentes em caso de invasão. Além disso, permite a avaliação de gânglios que rodeiam a glândula para um correto estadiamento.^{4,14} De forma rotineira, a linfadenectomia deve incluir os gânglios da gordura perirrenal e do hilo renal; a ressecção dos gânglios paraaórticos e/ou paracava é debatível consoante o envolvimento destes gânglios em exames de imagem pré-operatórios.¹⁹

Contudo, novos estudos retrospectivos têm vindo a ser realizados averiguando o uso da cirurgia minimamente invasiva no carcinoma adrenocortical. Apesar de alguns estudos não demonstrarem diferenças significativas na eficácia em termos oncológicos nos tumores de menores dimensões,^{4,5,19} outros demonstram maior risco de recorrência loco-regional e peritoneal.^{3-5,14,19} Estudos prospetivos neste tópico devem ser realizados para se puderem tirar conclusões mais acertadas.

De realçar que, na presença de hipercortisolismo, devemos suspeitar de supressão da glândula contralateral, que pode originar insuficiência cortico-suprarrenal pós-operatória. A suplementação com hidrocortisona intra e pós-operatória constitui a intervenção correta para prevenir a insuficiência.⁴

Por fim, devemos ter em atenção que, tal como na maioria das cirurgias, há risco de complicações, sendo que estas podem variar de acordo com a glândula afetada. No caso da glândula suprarrenal esquerda, pode ser necessária a ressecção do baço, cauda do pâncreas, rim esquerdo, ângulo esplénico do cólon ou estômago. Nesta perspetiva, as complicações pós-cirúrgicas incluem falência/insuficiência renal, fístula pancreática, sépsis pós-esplenectomia e/ou atraso no esvaziamento gástrico. Caso haja envolvimento da glândula suprarrenal direita pode ocorrer invasão do rim direito, fígado e veia cava inferior; nesta situação invasão dos gânglios aorto-cavos não é rara. Sendo assim, as principais complicações incluem hemorragia severa por lesão da veia cava inferior e quiloperitoneu por rotura dos gânglios. A infeção da ferida, herniação, insuficiência cortico-suprarrenal e

problemas cardiovasculares (enfarte agudo do miocárdio, trombose venosa ou tromboembolismo venoso) são complicações comuns à cirurgia de ambas as glândulas.⁴

Uma vez que mesmo com cirurgia o risco de recorrência é elevado, outras técnicas devem ser consideradas para auxiliar o tratamento do carcinoma.^{1,5,20,21}

Terapia Médica Adjuvante

O Mitotano é o único fármaco aprovado para tratamento farmacológico do carcinoma adrenocortical, e é este o alvo desta revisão, sendo por isso discutido posteriormente de forma mais detalhada.

Quimioterapia e outras Terapias Sistêmicas

A terapêutica de primeira linha para carcinomas recorrentes ou metastáticos vai depender das características do tumor e do doente (nomeadamente do seu performance status). Nos tumores mais indolentes e menos agressivos a monoterapia com Mitotano costuma ser a escolha preferida. Nos tumores mais agressivos ou que progridem mesmo sob monoterapia com Mitotano nas doses toleráveis, nos quais o doente suporta a quimioterapia sistémica a terapia quádrupla com Etoposídeo, Doxorrubicina, Cisplatina e Mitotano (EDP-M) mostrou ser superior às restantes, apresentando uma mediana de sobrevida global e doença livre de progressão de 14,8^{1,4} e 5,3 meses⁴ respetivamente, superior aos valores observados no tratamento com Estreptozocina e Mitotano (12 e 2 meses respetivamente)⁴. De notar que estes valores podem diferir entre diferentes estudos. No entanto, mesmo com este tratamento a taxa de resposta é baixa (23%)¹ e o prognóstico não é favorável, pelo que outras alternativas devem ser ponderadas e aplicadas caso a caso, consoante o doente em questão e a sua doença.^{1,4}

Outras alternativas que mostraram ser eficazes em alguns casos incluem o uso de Estreptozocina (+/- Mitotano), Gemcitabina-Capecitabina (+/- Mitotano), Trofosfamida, Talidomida, Inibidores da Tirosina Cinase, Inibidores dos pontos de Checkpoint (CTLA4 e PD-1/PDL-1), 131I-Metomidato (I-MTO) ou fármacos que inibam a via IGF2/ recetor IGF1.^{3,22}

Radioterapia e outras Terapias Locais

Apesar da escassez de estudos, radioterapia adjuvante no leito cirúrgico deve ser considerada nos tumores estágio III e resseção R₀ ou em tumores de qualquer estágio com resseção R₁ ou R_x com critérios de alto grau (Ki-67>10%, tumor de alto grau), melhorando a taxa de recorrência local; no entanto, não tem efeito na taxa de sobrevida livre de recorrência nem na taxa de sobrevida global.^{3-5,20}

Outras terapias locais, nomeadamente a ablação por radiofrequência, crioablação, ablação por microondas ou quimioembolização também mostraram eficácia em alguns casos para quais a cirurgia ou quimioterapia sistémica não eram possíveis.³⁻⁵

Controlo da hipersecreção hormonal

O tratamento do hipercortisolismo pode ser feito com recurso ao Mitotano, inibidores da esteroidogénese (Cetoconazol ou Metirapona) ou antagonistas dos recetores de glucocorticóides (Mifepristona). O hiperaldosteronismo é tratado com antagonistas dos recetores de mineralocorticóides (Espironolactona ou Eplerenona). O excesso de androgénios está normalmente associado a um hipercortisolismo, sendo que o tratamento deste é associado a antagonistas dos recetores de androgénios (Espironolactona, Bicalutamida ou Flutamida). O excesso de estrogénios é extremamente raro; quando presente, antagonistas dos recetores de estrogénios ou inibidores da aromatase podem ser usados.³

Prognóstico

O prognóstico do carcinoma adrenocortical está primariamente relacionado com o estadiamento do tumor.^{15,23,24} A capacidade de resseção R₀^{19,23} e a linfadenectomia^{5,19} são fatores comprovados de bom prognóstico, com aumento na sobrevida global. Resseção R₀ está associada a uma sobrevida média de 96,3 meses e sobrevida global de 64,8% aos 5 anos enquanto que resseção R₁ apresenta uma sobrevida média de 25,1 meses e sobrevida global de 33,8% aos 5 anos.¹⁹ Doentes submetidos a linfadenectomia apresentam sobrevida global de 79% aos 5 anos, enquanto que os doentes não submetidos apresentam sobrevida global de 59% aos 5 anos.^{5,19}

Alguns estudos demonstram que o hipercortisolismo, apesar de não influenciar o estágio do tumor, é um fator de mau prognóstico, estando associado a menor sobrevida global, menor sobrevida livre de recorrência e maior probabilidade de complicações pós-operatórias. Esta influência negativa deve-se à maior morbimortalidade associada ao excesso de cortisol, a uma maior agressividade dos tumores produtores de glucocorticóides e ao estado de imunossupressão causado pelo cortisol, que além das complicações infecciosas associadas, pode aumentar o risco de micrometástases e recorrência pós-cirúrgica.^{2,23}

Outros parâmetros têm sido demonstrados como fatores de prognóstico para esta neoplasia, como o score de Helsinki, que tem em conta o número de mitoses, a presença/ausência de mitoses e o índice de proliferação Ki-67. Marcadores imunohistoquímicos como PD-L1, fator SF-1, SOAT1 parecem ser marcadores de mau prognóstico, mas ainda requerem validação.¹⁵

De uma forma geral, o prognóstico é muito reservado, tendo uma sobrevida aos 5 anos entre 16 e 47%.¹ Importante referir que o tratamento cirúrgico precoce pode aumentar significativamente esta sobrevida.⁴

Mitotano

O Mitotano (1,1 diclorodifenildicloroetano- o,p'-DDD) é um derivado do inseticida dicloro-difenil-tricloroetano usado no tratamento de casos complexos de Síndrome de Cushing² e é, atualmente, o único fármaco aprovado para o tratamento do carcinoma adrenocortical devido ao seu efeito inibidor da esteroidogénese e adrenolítico (que ajuda no controlo dos sintomas causados por excessos hormonais) e efeito na morte celular.^{1,6-8}

Farmacocinética

Os estudos sobre a absorção e transporte intestinal e biodisponibilidade do fármaco após administração intravenosa são escassos; no entanto, testes clínicos mostraram uma maior absorção do fármaco quando administrado com lípidos da dieta, o que sugere que o fármaco tem uma maior solubilidade em solventes orgânicos quando comparada com a solubilidade em água.⁷

A concentração máxima de fármaco pode ser detetada 2-8 horas após a toma de uma dose de 2 g. O Mitotano distribui-se pelos diferentes compartimentos ligado a quilomicrons e/ou lipoproteínas, ocorrendo a maior acumulação no tecido adiposo, nomeadamente na glândula suprarrenal (zona fasciculada e reticular)^{1,7,8}, o que justifica o efeito predominante nesta localização. Interessantemente, o Mitotano promove a síntese de LDL, promovendo assim a sua distribuição. No entanto, a ação do fármaco deve-se à fração livre deste, o que justifica que a administração concomitante de Mitotano e Estatinas promovam uma maior eficácia do fármaco.⁷

O Mitotano pode sofrer reações de α ou β hidroxilação originando os metabolitos o,p'-DDE e o,p'-DDAC respetivamente; este último pode ainda ser convertido a o,p'-DDA na presença de água como mostra a Figura 2. Uma vez que estas reações ocorrem no fígado, em caso de falência hepática severa o Mitotano está contra-indicado.⁷

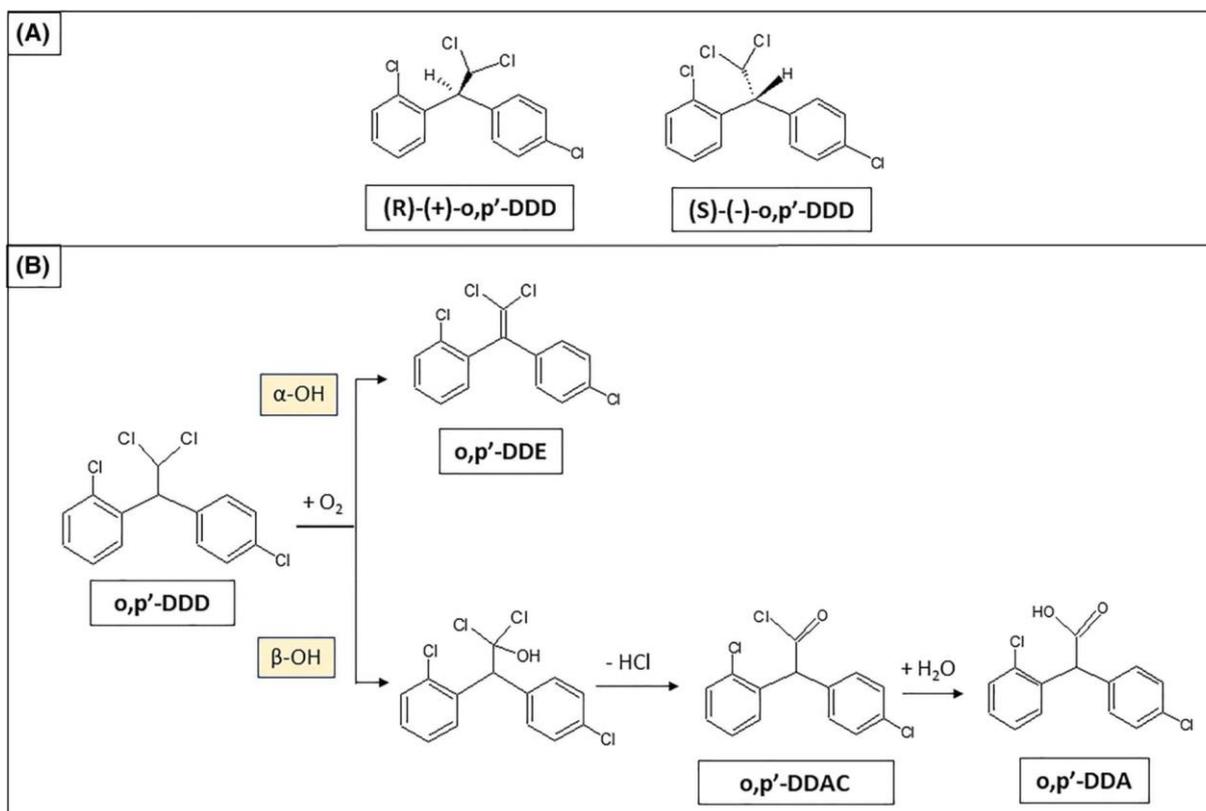


Figura 3. Estrutura química dos enantiómeros do Mitotano (A) e Metabolismo do Mitotano no fígado (B). o,p'-DDD, Mitotano; o,p'-DDE, 1-cloro-2-[2,2-dicloro-1-(4-clorofenil)etenil]benzene; o,p'-DDAC, cloreto 2-(2-clorofenil)-2-(4-clorofenil)acetil; o,p'-DDA, ácido 2-(2-clorofenil)-2-(4-clorofenil)acético. Imagem adaptada de Claudia Rita Corso ⁷

O metabolismo pela microbiota intestinal ainda não é claro, por isso é crucial entender o papel desta no metabolismo do Mitotano para explicar possíveis alterações na sua farmacocinética.⁷

No que à eliminação concerne, esta dá-se maioritariamente por via biliar; contudo, uma vez que o Mitotano e os seus metabolitos sofrem circulação enterohepática, podem ser encontrados na linfa. As excreções urinárias e fecais têm também um papel que merece menção.⁷

Mecanismo de ação

Os principais efeitos do Mitotano podem ser divididos em 4 categorias:⁷

Inibição da esteroidogénese

Um dos passos limitantes na síntese das hormonas esteróides é o transporte do colesterol da membrana externa para a membrana interna da mitocôndria;⁷ este requer várias enzimas das quais destaco a CYP11A1^{1,2,7,8} e StAR¹ as mais sensíveis ao efeito inibitório do Mitotano.¹ Esta inibição da esteroidogénese contribui para o alívio dos sintomas relacionados com o

excesso de hormonas esteróides. Alguns estudos relataram a inibição de outras enzimas como a CYP21A2 ou CYP17A1, que contribui ainda mais para a inibição da síntese hormonal.⁷

Stress do Retículo Endoplasmático

O Mitotano inibe a SOAT1, uma proteína intracelular envolvida na síntese de estéres de ácidos gordos. A inibição desta enzima provoca uma acumulação de colesterol e ácidos gordos, que têm efeito citotóxico por stress sobre o retículo.^{7,10,20}

Morte Celular

A ligação de o,p'DDAC às células glandulares pode induzir stress oxidativo e morte por apoptose e/ou necroptose.⁷

O Mitotano provoca dano mitocondrial que ativa uma via apoptótica por ativação das caspases 3 e 7.^{1,7,8}

A apoptose também pode ser induzida por inibição dos complexos I (Ubiquitina Oxiredutase)⁷ e IV (Citocromo c Oxidase)^{1,7} da cadeia respiratória mitocondrial.

O próprio fármaco induz disrupção membranar e inibição de enzimas e canais iónicos de membrana que provocam uma diminuição da proliferação celular e morte por apoptose.^{7,20}

Outros

Nesta categoria enquadram-se mecanismos que não se adequam nas anteriores, como por exemplo alteração da função de proteínas envolvidas no metabolismo, na resposta ao stress, na estrutura do citoesqueleto e na tumorigénese. Algumas destas necessitam de validação.⁷

Uso do Mitotano no Carcinoma Adrenocortical

Atualmente, o Mitotano está recomendado como terapia médica adjuvante em doentes com alto risco de recorrência (doentes R₀ com estágio III, doentes R₁ ou R_x e/ou doentes com tumor de alto grau-Ki67>10%).^{1,4,5,8} Pode também ser usado como primeira linha em tumores inoperáveis ou metastáticos (em monoterapia se tumor de baixo grau ou em associação a quimioterapia se tumor de alto grau).^{3,4,10,25}

Uma nota para os tumores de risco de recorrência baixo-intermédio. Recentemente foi iniciado o primeiro ensaio clínico randomizado para avaliar a eficácia do Mitotano avaliando a sobrevida, qualidade de vida e toxicidade nestes doentes.^{1,8,9,16} Os resultados deste estudo parecem demover o uso do Mitotano nos doentes de baixo risco de recorrência de estágio I

ou II²⁴. O baixo número de doentes em estágio III e baixo risco de recorrência torna os resultados nestes doentes pouco robustos, pelo que o uso do Mitotano nestes casos deve ser avaliado individualmente.^{1,8,16,24}

O Mitotano deve ser iniciado o mais cedo possível, deve ser tomado com água em refeições contendo alimentos enriquecidos em lípidos (como referido previamente, o Mitotano é mais solúvel em solventes orgânicos). Existem regimes de baixa dose (1g/dia e aumentar para 3g/dia em 2 semanas) ou regimes de alta dose (1,5g/ dia e aumentar até 6g/dia em 4-6 dias).⁸ Normalmente dá-se preferência ao regime de baixa dose^{1,9} de modo a evitar toxicidade do fármaco. A concentração plasmática do fármaco deve ser avaliada a cada 2 semanas⁸ ou a cada 3-4 semanas,⁹ dependendo do autor, até se alcançar a janela terapêutica de 14-20 mg/L^{1,7-10}, sendo que após alcançar estes níveis a monitorização pode ser menos frequente: mensalmente⁸ ou a cada 2-3 meses.⁹

Apesar da escassez de estudos prospetivos sobre a eficácia do Mitotano,⁴ alguns estudos retrospectivos existentes mostram que a terapia adjuvante com Mitotano está associada a um aumento da sobrevida livre de recorrência e sobrevida global,^{4,20,21} reduzindo as recorrências pós-operatórias em 38% e as mortes pós-operatórias em 31%.²⁰ Ainda neste tópico, existe uma correlação entre o tempo que a concentração se encontra dentro da janela terapêutica e o aumento da sobrevida livre de recorrência^{1,8,20} e a sobrevida global.²⁵

O tratamento deve ser mantido por um período entre 2-5 anos na ausência de recorrências ou efeitos adversos significativos.^{4,9,21} Esta recomendação baseia-se na observação de que a maioria das recorrências ocorre num período de 2 anos após cirurgia^{9,21} enquanto que passados 5 anos após cirurgia as recorrências são raras.²¹ No caso de recorrências deve ser considerada a intensificação da terapêutica com as alternativas expostas anteriormente.⁴ No caso de intolerância pode ser necessária a redução da dose ou mesmo a suspensão do fármaco, dependendo da severidade dos efeitos secundários.¹

Efeitos Secundários do Mitotano

Como qualquer outro fármaco, o Mitotano apresenta efeitos adversos que podem envolver diferentes sistemas e órgãos do organismo.

Como referido anteriormente, a janela terapêutica situa-se entre 14 e 20 mg/L; logicamente para concentrações acima dos 20 mg/L a toxicidade é geralmente superior quando comparada com concentrações mais baixas.⁷ No entanto, os mesmos efeitos adversos podem surgir com diferentes concentrações em diversos indivíduos; este facto é justificado pela variabilidade interindividual na atividade das enzimas do citocromo P450.⁷

Existem poucos estudos sobre os efeitos secundários da terapêutica com Mitotano, mas os principais ocorrem a nível do sistema gastrointestinal, neuromuscular, endócrino, hematológico e a nível hepático. O uso do Mitotano provoca também hipercolesterolemia.

Sistema Gastrointestinal

Os principais efeitos gastrointestinais são diarreia, náuseas, vômitos,^{4,7,8,26} com possibilidade de provocar mucosite.⁷

Os efeitos gastrointestinais costumam surgir precocemente na terapêutica com Mitotano, não estando muito relacionados com a concentração plasmática do fármaco.¹ Estes efeitos são facilmente controlados com redução da dose ou suspensão do fármaco e terapia de suporte,¹ mas se os sintomas forem toleráveis pode não ser necessária qualquer intervenção.⁸

Sistema Neuromuscular

Os efeitos neuromusculares surgem, normalmente, com doses e concentrações de Mitotano mais elevadas; entre os efeitos destaco ataxia,^{4,7,8} depressão, diminuição da memória,^{4,7} polineuropatia,^{7,8} tonturas,⁶⁻⁸ letargia,^{4,6} vertigens, parestesias,⁸ distúrbios da fala, confusão, tremores musculares⁷ e sonolência.^{6,7}

Sistema Endócrino

O Mitotano pode provocar uma insuficiência cortico-suprarrenal (afetando predominantemente a zona fasciculada e reticular)^{1,7,8,27} por inibição da síntese de hormonas esteróides. Pode ser por isso necessária suplementação hormonal,^{4,7} habitualmente com hidrocortisona 20mg/dia, podendo esta dose diária ser individualizada mediante sinais e sintomas de insuficiência cortico-suprarrenal. Esta suplementação está especialmente indicada se o tumor provocou supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal.⁷ A suplementação com análogos da aldosterona normalmente não é necessária uma vez que a zona glomerular costuma ser poupada;⁶ esta deve ser considerada quando existir hiperreninemia com hipercaliemia e hipotensão ortostática.¹

A nível da tiróide, o Mitotano pode provocar disfunção glandular mimetizando um hipotireoidismo;^{4,7,26,27} o fármaco leva à diminuição dos níveis T4 livre^{7,27} podendo ser necessária suplementação, mas não há registos de alterações a nível da concentração de TSH.^{26,27}

No que às hormonas sexuais concerne, pode ocorrer um hipogonadismo pela própria inibição da esteroidogénese que leva à diminuição de androgénios e seus metabolitos^{4,7,27} e, nos

homens, por diminuição da testosterona livre^{1,4,8} com consequente disfunção sexual.⁷ Contudo, a diminuição da testosterona livre não é consensual entre diferentes estudos.²⁶ Nas mulheres férteis o hipogonadismo é incomum, contudo podem surgir quistos ováricos.^{6,27}

De realçar que muitas das terapêuticas de suplementação requerem doses superiores às usadas nas insuficiências normais, isto porque o Mitotano estimula a atividade da CYP3A4 envolvida no metabolismo das hormonas fisiológicas e suplementadas.⁴

Sistema Hematológico

A nível sanguíneo, o Mitotano pode provocar anemia, trombocitopenia,^{7,8} leucopenia e aumento do tempo de hemorragia.⁸

Dislipidémia

O Mitotano pode provocar alterações do metabolismo lipídico, levando ao aumento da concentração de colesterol (HDL e LDL) e de triglicéridos.^{6,26,27} Vários mecanismos parecem estar envolvidos nestas alterações. O aumento de LDL deve-se à estimulação da enzima hidroximetilglutaril-coenzima A redutase;^{6,26,27} o aumento de HDL não é tão claro;^{26,27} a inibição da SOAT1 envolvida na síntese de ésteres de ácidos gordos pode levar à sua acumulação.^{1,7} Deste modo, alguns doentes podem beneficiar de tratamento com Estatinas, por exemplo.⁶

Envolvimento hepático

A elevação das enzimas hepáticas não é rara no tratamento com Mitotano; se as únicas alterações forem uma elevação da Fosfatase Alcalina e da γ -glutamyltransferase não é necessária redução da dose ou suspensão do fármaco. Contudo se ocorrer uma elevação rápida das transaminases ou da bilirrubina deve proceder-se à suspensão ou redução da dose de Mitotano.^{1,8}

O Mitotano provoca aumento das globulinas ligadoras de tiroxina, cortisol, hormonas sexuais e vitamina D.^{4,7} Este efeito pode contribuir para as disfunções endócrinas que foram discutidas previamente.

Devido aos diversos efeitos secundários que podem advir da terapêutica com Mitotano, uma monitorização hormonal e metabólica regular é necessária para prevenir e intervir corretamente.^{1,4,9} A Tabela 4⁹ mostra os parâmetros que devem ser monitorizados e a que periodicidade.

Tabela 4. Parâmetros a avaliar durante terapêutica com Mitotano

Parâmetro	Intervalo
Concentração plasmática de Mitotano	Cada 3-4 semanas até alcançar a janela terapêutica e a cada 2-3 meses após.
Provas hepáticas (Bilirrubina, Fosfatase Alcalina, γ -glutamilttransferase e Transaminases)	Cada 3-4 semanas e após 6 meses de tratamento a cada 2-3 meses
Hemograma com contagem celular	Cada 3-4 semanas e depois a cada 3-4 meses
ACTH	Quando se suspeitar de déficit ou excesso de glucocorticóides
TSH e T4 livre	Cada 3-4 meses
Renina	Cada 6 meses
Colesterol (HDL e LDL)	Cada 3-4 meses
Testosterona e SHBG	Cada 3-4 meses

Apesar do Mitotano ser o único fármaco aprovado no tratamento do carcinoma adrenocortical, a sua toxicidade torna o seu uso controverso, pelo que se torna imperativo otimizar o tratamento com o Mitotano ou desenvolver novas terapêuticas com menos efeitos secundários. Atualmente, novos compostos contendo Mitotano ou os seus metabolitos, mas com menor toxicidade, já são vistos como possíveis opções para o tratamento desta neoplasia.⁷

IV. Conclusão

Apesar dos esforços exercidos para o tratamento do carcinoma adrenocortical e das diferentes terapêuticas atualmente em uso, esta neoplasia permanece com um prognóstico muito restrito.

O Mitotano é o único fármaco aprovado para o tratamento do carcinoma adrenocortical tendo um efeito inibidor da esteroidogénese e de morte celular por diferentes mecanismos. No entanto, a sua farmacocinética e farmacodinamia provocam uma toxicidade significativa, que o torna num fármaco longe do ideal para o tratamento desta neoplasia.

Sendo assim, torna-se fulcral otimizar os conhecimentos sobre o carcinoma, o próprio Mitotano e as suas interações de modo a aperfeiçoar a terapêutica, ou então desenvolver alternativas menos nocivas.

V. Agradecimentos

Quero agradecer à Doutora Ana Carolina Moreno Varela dos Santos e à Professora Doutora Maria Leonor Viegas Gomes pela orientação, ensinamentos e disponibilidade durante toda a realização deste projeto.

À minha família e amigos, quero agradecer pelo apoio e confiança que transmitiram desde o primeiro dia.

VI. Referências

1. Puglisi S, Calabrese A, Basile V, et al. New perspectives for mitotane treatment of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(3):101415. doi:10.1016/j.beem.2020.101415
2. Puglisi S, Perotti P, Pia A, Reimondo G, Terzolo M. Adrenocortical Carcinoma with Hypercortisolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(2):395-407. doi:10.1016/j.ecl.2018.02.003
3. Jasim S, Habra MA. Management of Adrenocortical Carcinoma. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(3). doi:10.1007/s11912-019-0773-7
4. Vaidya A, Nehs M, Kilbridge K. Treatment of Adrenocortical Carcinoma. *Surg Pathol Clin.* 2019;12(4):997-1006. doi:10.1016/j.path.2019.08.010
5. Shariq OA, McKenzie TJ. Adrenocortical carcinoma: current state of the art, ongoing controversies, and future directions in diagnosis and treatment. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021;12:1-21. doi:10.1177/20406223211033103
6. Basile V, Puglisi S, Calabrese A, et al. Unwanted hormonal and metabolic effects of postoperative adjuvant mitotane treatment for adrenocortical cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(9):1-15. doi:10.3390/cancers12092615
7. Corso CR, Acco A, Bach C, Bonatto SJR, de Figueiredo BC, de Souza LM. Pharmacological profile and effects of mitotane in adrenocortical carcinoma. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(7):2698-2710. doi:10.1111/bcp.14721
8. Paragliola RM, Torino F, Papi G, Locantore P, Pontecorvi A, Corsello SM. Carcinoma – Review and State of the art. 2018;(September):62-66.
9. De Filipo G, Mannelli M, Canu L. Adrenocortical carcinoma: Current treatment options. *Curr Opin Oncol.* 2021;33(1):16-22. doi:10.1097/CCO.0000000000000695
10. Megerle F, Herrmann W, Schloetelburg W, et al. Mitotane Monotherapy in Patients with Advanced Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1686-1695. doi:10.1210/jc.2017-02591

11. Megha R, Wehrle CJ, Kashyap S, Leslie SW. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Adrenal Glands (Suprarenal Glands). In: ; 2022.
12. Dutt M, Wehrle CJ, Jialal I. Physiology, Adrenal Gland. In: ; 2022.
13. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, et al. *Adrenal Incidentaloma*. Vol 41.; 2020. doi:10.1210/edrv/bnaa008
14. Dickson P V., Kim L, Yen TWF, et al. Evaluation, Staging, and Surgical Management for Adrenocortical Carcinoma: An Update from the SSO Endocrine and Head and Neck Disease Site Working Group. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(12):3460-3468. doi:10.1245/s10434-018-6749-2
15. Lam AKY. Adrenocortical carcinoma: Updates of clinical and pathological features after renewed world health organisation classification and pathology staging. *Biomedicines*. 2021;9(2):1-25. doi:10.3390/biomedicines9020175
16. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the Management of Adrenocortical Carcinoma in Adults , in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. 2018;(July):1-88.
17. Vaidya A, Hamrahian A, Bancos I, Fleseriu M, Ghayee HK. The evaluation of incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Pract*. 2019;25(2):178-192. doi:10.4158/DSCR-2018-0565
18. Hodgson A, Pakbaz S, Mete O. A Diagnostic Approach to Adrenocortical Tumors. *Surg Pathol Clin*. 2019;12(4):967-995. doi:10.1016/j.path.2019.08.005
19. Mirallié E, Blanchard C, Caillard C, et al. Adrenocortical carcinoma: Impact of surgical treatment. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2019;80(5-6):308-313. doi:10.1016/j.ando.2019.09.001
20. Tang Y, Liu Z, Zou Z, Liang J, Lu Y, Zhu Y. Benefits of Adjuvant Mitotane after Resection of Adrenocortical Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/9362108
21. Basile V, Puglisi S, Altieri B, et al. What is the optimal duration of adjuvant mitotane therapy in adrenocortical carcinoma? An unanswered question. *J Pers Med*. 2021;11(4). doi:10.3390/jpm11040269

22. Megerle F, Kroiss M, Hahner S, Fassnacht M. Advanced Adrenocortical Carcinoma- What to do when First-Line Therapy Fails? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(2-3):109-116. doi:10.1055/a-0715-1946
23. Jouinot A, Bertherat J. Adrenocortical carcinoma: Differentiating the good from the poor prognosis tumors. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(5):R215-R230. doi:10.1530/EJE-18-0027
24. Terzolo M, Fassnacht M. ENDOCRINE TUMOURS: Our experience with the management of patients with non-metastatic adrenocortical carcinoma. *Yosetsu Gakkai Shi/Journal Japan Weld Soc*. 2022;187(3):R27-R40. doi:10.1530/EJE-22-0260
25. Puglisi S, Calabrese A, Basile V, et al. Mitotane concentrations influence outcome in patients with advanced adrenocortical carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):1-13. doi:10.3390/cancers12030740
26. Vikner ME, Krogh J, Daugaard G, Andreassen M. Metabolic and hormonal side effects of mitotane treatment for adrenocortical carcinoma: A retrospective study in 50 Danish patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;94(2):141-149. doi:10.1111/cen.14345
27. Bianchini M, Puliani G, Chiefari A, Mormando M, Lauretta R, Appetecchia M. Metabolic and endocrine toxicities of mitotane: A systematic review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(19):1-16. doi:10.3390/cancers13195001