

CARCINOMA ADRENAL EM CRIANÇAS: ESTUDO LONGITUDINAL EM MINAS GERAIS, BRASIL

Adrenal carcinoma in children: longitudinal study in Minas Gerais, Brazil

Nonato Mendonça Lott Monteiro^{a,*} , Karla Emilia de Sá Rodrigues^a ,
Paula Vieira Teixeira Vidigal^a , Benigna Maria de Oliveira^a 

RESUMO

Objetivo: Analisar as características clínicas, laboratoriais e histopatológicas e o percurso até o estabelecimento do diagnóstico e do tratamento de pacientes com carcinoma de suprarenal (CSR).

Métodos: Estudo retrospectivo com 13 pacientes tratados no serviço de oncologia pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) entre 2004 e 2015.

Resultados: A idade ao diagnóstico variou de 1,0 a 14,8 anos (mediana: 2,0 anos). As manifestações de hipercortisolismo foram identificadas em todos os casos, e as de virilização, em todas as meninas. Todos os pacientes preencheram os critérios de Weiss para diagnóstico histopatológico de CSR. A imuno-histoquímica foi realizada em 61,5% dos casos. A maioria dos pacientes apresentou doença em estágio I (76,9%). Todos foram submetidos à ressecção tumoral total. Dois pacientes (estádios III e IV) receberam quimioterapia associada ao mitotano. O único óbito observado foi do paciente com doença em estágio IV. A probabilidade de sobrevivência global para todo o grupo aos 5,0 anos foi de 92,3±7,4%. A mediana de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 9,5 meses, e de 6,0 meses entre a primeira consulta e o início do tratamento.

Conclusões: A baixa idade ao diagnóstico, o predomínio de casos com doença localizada e a ressecção tumoral completa — com apenas um caso de ruptura de cápsula tumoral — são possivelmente a explicação para a evolução favorável da população estudada. O longo percurso entre o início dos sintomas e o diagnóstico sugere a importância da capacitação dos pediatras para o reconhecimento precoce dos sinais e dos sintomas do CSR.

Palavras-chave: Carcinoma adrenocortical; Crianças; Análise clínica.

ABSTRACT

Objective: To analyze clinical, laboratory and histopathological features and the path to diagnosis establishment and treatment of patients with adrenal carcinoma (AC).

Methods: Retrospective study with 13 patients assisted at the pediatric oncology service of Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil, between 2004 and 2015.

Results: Age at diagnosis ranged from 1.0 to 14.8 years (median: 2.0 years). Manifestations of hypercortisolism were identified in all cases and virilization in all girls. All patients met the Weiss criteria to AC histopathological diagnosis. Immunohistochemistry was performed in 61.5% of the cases. Most patients had stage I disease (76.9%). All subjects were submitted to total tumor resection. Two patients (stages III and IV disease) received chemotherapy associated with mitotane. The only death case was that of a patient with stage IV disease. The probability of overall survival for the entire group up to 5.0 years was 92.3±7.4%. The median time between the onset of symptoms and diagnosis was 9.5 months, and 6.0 months between first visit and start of treatment.

Conclusions: Low age at diagnosis, predominance of cases with localized disease and complete tumor resection — with only one case of tumor capsule rupture — can possibly explain the favorable evolution of the studied population. The long period between onset of symptoms and diagnosis highlights the importance of training pediatricians for early recognition of AC signs and symptoms.

Keywords: Adrenocortical carcinoma; Children; Clinical analysis.

*Autor correspondente. E-mail: nonatomlm@gmail.com (N.M.L. Monteiro).

^aUniversidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Recebido em 07 de maio de 2017; aprovado em 18 de outubro de 2017; disponível on-line em 21 de junho de 2018.

INTRODUÇÃO

O carcinoma de suprarenal (CSR) representa 0,2% das neoplasias malignas da infância e da adolescência, com incidência anual mundial de 0,2 a 0,3 casos por milhão.^{1,2} É mais comum no sexo feminino, com relação de 2:1.³⁻⁵ A maioria dos pacientes sintomáticos apresenta virilização decorrente do aumento da secreção de andrógenos ou com síndrome de Cushing (hipercortisolismo).⁶

No Brasil, nas regiões Sul e Sudeste, a incidência do CSR é de 10 a 15 vezes maior em relação à incidência mundial, chegando a 4,2 casos por milhão de habitantes. Esse achado parece estar associado à alta prevalência populacional da mutação germinativa TP53 R337H, identificada em mais de 90% dos casos de CSR nessas regiões.^{7,8}

A raridade da doença, o diagnóstico diferencial com outras doenças comuns na faixa etária pediátrica e a constatação frequente de atraso diagnóstico justificam a realização de estudos que contribuam para o entendimento da doença e ampliem sua divulgação entre pediatras e especialistas.³

Este estudo teve como objetivos analisar as características clínicas, laboratoriais e histopatológicas dos pacientes com diagnóstico de CSR tratados no serviço de oncologia pediátrica de um hospital público universitário e compreender seus percursos até o estabelecimento do diagnóstico e do início do tratamento.

MÉTODO

Estudo retrospectivo longitudinal cujos critérios de inclusão foram pacientes com diagnóstico de CSR admitidos no serviço de oncologia pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) com idade até 17 anos e 11 meses, no período de junho de 2004 a junho de 2015.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFMG no dia 11 de setembro de 2014, CAAE nº 32898514.2.00000.5149. A assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi solicitada aos representantes legais dos pacientes analisados.

Os dados demográficos, clínicos, laboratoriais e de imagem a situação do paciente no momento da análise dos dados (vivo em seguimento, óbito e perda de seguimento) foram obtidos por meio da revisão dos prontuários dos pacientes.

Para identificação do sítio primário do tumor e avaliação da extensão da doença, foram utilizadas tomografia computadorizada (TC) de abdome e tórax, ultrassonografia abdominal e/ou ressonância magnética (RM). A investigação de metástases ósseas foi realizada por meio de cintilografia óssea. Para avaliar a presença e a extensão de trombo tumoral na veia cava, os exames utilizados foram ultrassom e ecocardiograma com Doppler.

Os laudos anatomopatológicos e as lâminas utilizadas para o diagnóstico foram revisados para avaliação dos nove critérios

de Weiss, envolvendo características microscópicas: grau nuclear III, grau nuclear IV, índice mitótico >5/50 campos de grande aumento, presença de mitoses atípicas, células claras constituindo até 25% do tumor, arquitetura difusa, invasão de estruturas venosas, invasão sinusoidal e invasão da cápsula tumoral.⁹⁻¹² Foram avaliados, também, o peso tumoral (em gramas) e as características macroscópicas (comprometimento extracapsular e necrose macroscópica), conforme os critérios de Sandrini, Ribeiro e DeLacerda, posteriormente modificados por Pereira et al.^{7,13}

Durante o estudo, foram realizadas revisão histopatológica e seleção dos blocos de parafina viáveis para estudo imuno-histoquímico, utilizando os anticorpos Ki-67 e P53. As reações de imuno-histoquímica seguiram a técnica da estreptavidina-biotina-peroxidase.¹⁴ Controles positivos e negativos foram utilizados para atestar a fidelidade das reações de todos os marcadores. A análise da imunolocalização foi performada por um patologista, por intermédio do microscópio de luz Nikon, Eclipse E 200 (400x).

O estadiamento foi baseado nos estudos de Pereira et al.⁷, a saber:

1. tumor completamente ressecado, com peso tumoral <200 g e ausência de metástases;
2. tumor completamente ressecado, com peso >200 g;
3. tumor residual macroscópico ou irresssecável ou com ruptura de cápsula durante a cirurgia;
4. metástase a distância.

Foram coletadas informações sobre o procedimento cirúrgico realizado e outros tratamentos registrados (quimioterapia com uso de cisplatina, doxorrubicina e etoposídeo associados ao mitotano).

Coletaram-se o número e a especialidade dos médicos consultados até o diagnóstico, o tempo entre o início dos sintomas e a primeira consulta e o tempo de espera por consulta especializada, para o diagnóstico e o início do tratamento (considerada a data da ressecção cirúrgica).

A estatística descritiva foi usada para obter as frequências absolutas e relativas, as medianas, as médias e os desvios padrão (DP). Para estimativa da sobrevida global, aplicou-se o método de Kaplan-Meier. O evento considerado para a análise foi o óbito. Pacientes que não apresentaram evento foram censurados na data da análise dos resultados. O paciente que abandonou o tratamento — perda de seguimento — foi censurado na data da última consulta registrada.

RESULTADOS

A casuística foi composta de 13 pacientes admitidos consecutivamente no período do estudo. As características demográficas deles estão descritas na Tabela 1.

As manifestações clínicas apresentadas ao diagnóstico estão relacionadas na Tabela 2. Hirsutismo e virilização foram identificados como dois dos sinais iniciais que motivaram a primeira consulta médica em 54,0 e 38,5% dos casos, respectivamente.

Tabela 1 Características demográficas da população estudada: 13 pacientes com diagnóstico de carcinoma de suprarenal.

Característica	Mediana	Mínimo-Máximo
	n	%
Idade ao diagnóstico (anos)	2,0	1,1–14,8
Tempo de seguimento (anos)	4,6	0,4–10,5
Sexo		
Feminino	10,0	76,9
Masculino	3,0	23,1
Procedência		
Belo Horizonte	4,0	30,8
Interior de Minas Gerais	9,0	69,2
História familiar de neoplasias		
Sim	5,0	38,5
Não	8,0	61,5
Evolução		
Vivo sem doença	11,0	84,6
Óbito	1,0	7,7
Perdido de seguimento	1,0	7,7

Tabela 2 Manifestações clínicas ao diagnóstico de 13 pacientes portadores de carcinoma de suprarenal.

Sintoma/sinal	n	%
Aparecimento de pelos terminais	13	100,0
Avanço puberal	13	100,0
Manifestações clínicas de hipercortisolismo	13	100,0
Virilização*	10	100,0
Aumento de clitóris*	10	100,0
Acne	9	69,2
Hipertensão arterial sistêmica	5	38,5
Fácies cushingoide	4	30,8
Aumento de peso	3	23,1
Alteração da voz	3	23,1
Dor abdominal	2	15,4
Febre	1	7,7
Hipertrofia muscular	1	7,7

*Sexo feminino (n=10).

A identificação do tumor ocorreu por meio de TC e/ou ultrassom abdominal. Na maioria dos pacientes (61,5%), os dois exames foram realizados. A realização de RM foi registrada em apenas um prontuário. Houve discreta predominância do acometimento da glândula esquerda, observado em 53,8% dos casos. Nenhum paciente apresentou tumor bilateral.

A maioria dos pacientes (69,2%) fez ecocardiograma com Doppler; todos tiveram resultados normais. Apenas três pacientes realizaram cintilografia óssea, que não evidenciou alterações. Entre as TC do tórax localizadas (61,5%), não foram identificadas anormalidades. Dos oito casos com resultado da avaliação da idade óssea ao diagnóstico registrado em prontuário, sete apontaram avanço da idade óssea.

A Tabela 3 aborda a avaliação hormonal pré-operatória, ressaltando-se que alguns exames foram realizados em diferentes laboratórios antes da admissão dos pacientes na instituição em que foi conduzido o estudo, o que resultou em diferentes valores de referência para os diversos métodos. Por isso, não foram especificados os resultados e optou-se pela utilização dos termos *aumento* e *aumentado* ao se tratar dos valores de referência.

Todos os pacientes preencheram os critérios de Weiss para diagnóstico anatomopatológico de CSR (mediana: seis critérios). Todos apresentavam mitoses atípicas e 8 (61,5%) tinham índice mitótico >5/50 campos de grande aumento.

O peso tumoral variou de 5 a 1.040 g (mediana: 25 g). Os três pacientes com maior peso tumoral foram classificados nos estádios II (300 g), III (1.040 g) e IV (300 g).

O estudo imuno-histoquímico foi possível para oito pacientes, e a marcação indicou positividade do Ki-67 de 0,0 a 60,0% (mediana: 15,0%). O marcador P53 foi positivo em 87,5% dos casos analisados.

Onze pacientes apresentavam doença localizada (estádios I e II), a maioria deles com idade até 4 anos (nove casos). Um paciente foi classificado no estágio III e um no estágio IV, ambos com idade acima de 4 anos. Foi identificada metástase apenas no paciente 7 (fígado, estágio IV). Oito dos 13 pacientes (61,5%) tiveram registro em prontuário de ausência de trombo na veia cava, e em 38,5% dos casos esse parâmetro não foi informado.

Todos os pacientes tiveram ressecção tumoral completa por laparotomia. Houve ruptura da cápsula tumoral em apenas um caso (paciente 9), cujo tumor registrava o maior peso entre os analisados (1.040 g). Os pacientes com doença em estágio avançado (paciente 7 e paciente 9) receberam quimioterapia associada ao mitotano. Para os demais, a ressecção cirúrgica foi a única modalidade terapêutica empregada. O único óbito observado foi o do paciente com doença em estágio IV (paciente 7), por progressão da neoplasia (Tabela 4). A probabilidade estimada de sobrevida global para todo o grupo foi de 92,3±7,4% aos 5 anos de acompanhamento.

O número de médicos que avaliaram os pacientes antes do diagnóstico variou de três a cinco (mediana: 4), considerando as diferentes especialidades. Doze pacientes tiveram sua primeira

consulta com pediatra, e um paciente com endocrinologista clínico. A mediana de tempo entre o início dos sintomas e a primeira consulta médica foi de um mês. Em relação ao intervalo

entre o início da sintomatologia e a consulta especializada, com endocrinologista pediátrico ou com cancerologista pediátrico, a mediana foi de seis meses, com tempo máximo de 25 meses.

Tabela 3 Características hormonais dos 13 pacientes portadores de carcinoma de suprarenal no momento pré-operatório.

Paciente	Gênero	Idade ao diagnóstico (ano/mês)	Cortisol sérico	Cortisol urinário	S-DHEA	Testosterona	Androstenediona	17-OH-progesterona	Aldosterona	Reninaséica
1	F	2a3m	N	0	A	A	A	A	0	0
2	F	1a	N	0	A	A	0	0	0	0
3	F	1a10m	N	A	A	A	0	A	0	0
4	M	1a	N	0	A	N	A	A	0	0
5	F	2a	N	0	A	A	0	A	A	0
6	F	3a	0	0	A	A	A	A	0	0
7	M	14a9m	A	A	0	0	0	0	0	0
8	F	1a6m	N	0	A	A	A	A	0	0
9	F	7a6m	A	0	A	A	0	N	0	0
10	F	13a1m	A	0	N	A	A	A	A	0
11	F	1a5m	N	0	A	N	A	A	0	0
12	M	4a10m	N	0	A	A	A	0	0	0
13	F	1a6m	N	0	N	0	N	0	0	0

F: feminino; M: masculino; N: normal em relação ao valor de referência; 0: não informado; A: aumentado em relação ao valor de referência; S-DHEA: sulfato de de-hidroepiandrosterona.

Tabela 4 Caracterização dos 13 pacientes com diagnóstico de carcinoma de suprarenal de acordo com as variáveis clínicas e o desfecho.

Estratificação da idade	Paciente #	Idade ao diagnóstico	Estadiamento	Tempo de seguimento (ano/mês)	Desfecho
≤4 anos	2	1a	II	9a9m	VSD
	4	1a	I	6m	PS
	11	1a5m	I	4a7m	VSD
	8	1a6m	I	2a	VSD
	13	1a6m	I	8m	VSD
	3	1a10m	I	9a9m	VSD
	5	2a	I	7a11m	VSD
	1	2a3m	I	10a6m	VSD
	6	3a	I	7a9m	VSD
>4 anos	12	4a10m	I	9m	VSD
	9	7a6m	III	4a9m	VSD
	10	13a1m	I	4a9m	VSD
	7	14a9m	IV	4m	Óbito

PS: perda de seguimento; VSD: vivo sem doença.

Quanto ao tempo transcorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico, a mediana foi de 9,5 meses, e, entre a primeira consulta médica e a confirmação do diagnóstico, de 7,5 meses.

Considerando que a ressecção tumoral constitui uma modalidade terapêutica, a mediana do intervalo de tempo entre a primeira consulta e o início do tratamento foi de seis meses. Todas as ressecções tumorais foram realizadas por cirurgião pediátrico com experiência em oncologia. Com a admissão do paciente no serviço de oncologia pediátrica do HC-UFMG, o tempo máximo para a realização da ressecção tumoral foi de 4,0 semanas (mediana: 1,5 semana), e, para a confirmação do diagnóstico por meio do resultado do exame anatomopatológico, de 9,0 semanas (mediana: 3,5 semanas).

DISCUSSÃO

O presente estudo tratou da experiência de 11 anos de um único centro de referência para o tratamento de crianças com diagnóstico de CSR, sendo o primeiro relato da casuística do estado de Minas Gerais. As características clínicas e laboratoriais dessa casuística foram semelhantes às de outros estudos realizados em centros nacionais e internacionais. Todos os pacientes apresentavam avanço puberal ao diagnóstico, e todas as meninas evoluíram com virilização. Embora o câncer seja uma condição rara na infância, constitui importante causa de puberdade precoce, e o CSR deve ser considerado no diagnóstico diferencial.^{15,16}

Apesar da importância das dosagens hormonais para o diagnóstico, para avaliar a funcionalidade do tumor e para a detecção precoce de recidiva, neste estudo foram analisados dados referentes às avaliações realizadas no período pré-operatório.^{7,17} Embora o cortisol sérico estivesse normal na maioria dos casos, todos os pacientes apresentavam sinais clínicos da síndrome de Cushing. Uma hipótese para esse achado é a possibilidade de resultados “falso negativos”, pois dosagens isoladas do cortisol sérico não são de grande utilidade para o diagnóstico de hiper-cortisolismo, sendo os exames ideais a dosagem do cortisol livre em urina de 24 horas ou o teste de supressão com dose baixa de dexametasona.^{7,18} Apenas dois pacientes do estudo tiveram dosagem do cortisol urinário, e ambos apresentaram valor acima da referência do método. A elevação acentuada dos níveis de sulfato de de-hidroepiandrosterona (S-DHEA) é achado laboratorial sugestivo da presença de CSR, sendo relatadas também alterações dos níveis de testosterona, 17-OH-progesterona e androstenediona.^{5,7} No presente estudo, pôde-se verificar a elevação desses hormônios na maioria dos pacientes avaliados.

A realização de TC ou RM de abdome é recomendada para o diagnóstico do tumor primário e para a avaliação de metástases abdominais.^{7,13,19} A TC de tórax é o exame de escolha para investigar metástases pulmonares, pois a RM apresenta baixa sensibilidade

para a detecção dessas metástases. A presença de trombo venoso é descrita na literatura como fator de mau prognóstico, e os exames indicados para sua investigação são o ecodopplercardiograma e o ultrassom abdominal com Doppler.^{7,13,19,20} Observou-se que, conforme preconizado, a maioria dos pacientes realizou TC de abdome como parte da avaliação inicial, mas não foram encontrados registros de resultado de TC de tórax, ecodopplercardiograma nem de ultrassom abdominal com Doppler para um número significativo de pacientes — resalta-se que o fato de não haver registro não representa certeza da não realização desses exames.

Por causa da raridade do CSR e de seu comportamento heterogêneo, torna-se um desafio estabelecer fatores prognósticos para essa doença.^{4,21,22}

A importância prognóstica da histologia é controversa.¹⁹ Embora na população adulta os tumores adrenocorticais possam ser adequadamente classificados com base nos escores de Weiss ou Van Slooten²³, ainda não há consenso sobre critérios para definição de características histológicas de malignidade quando esses tumores acometem pacientes da faixa etária pediátrica.^{5,23} Todos os pacientes preencheram os critérios de Weiss para diagnóstico anatomopatológico de CSR. O sistema de Weiss⁹ fornece diretrizes específicas para diferenciar o adenoma do carcinoma adrenal e é considerado padrão para determinar a malignidade em tumores do córtex adrenal, embora não seja fidedigno em crianças. As características consideradas mais importantes pela maioria dos autores são o índice mitótico e a presença de mitoses atípicas, revelando-se não só como importantes critérios para o diagnóstico de malignidade, mas também como preditores de sobrevida.^{24,25} O peso tumoral é considerado mais um fator determinante de malignidade.^{13,26,27} Neste estudo, os pacientes com maior peso tumoral apresentavam estadiamento mais avançado em relação ao restante do grupo.

Apesar de a imuno-histoquímica poder ser útil na diferenciação entre neoplasias adrenais e outros tumores, ainda não há consenso sobre sua importância como indicador prognóstico no CSR.²⁸ A coloração imuno-histoquímica para o P53 é considerada um indicador útil nas análises mutacionais do gene TP53 em vários tipos de neoplasia, no entanto não é possível estabelecer perfeita correlação entre a presença da mutação e a expressão imuno-histoquímica. Ainda não há estudos que validem esse método como substituto ou alternativa para a identificação da mutação nos casos de CSR. Vários estudos têm demonstrado o valor diagnóstico e indicativo de mau prognóstico da expressão do Ki-67 >10%.^{5,19} Nesta casuística, os pacientes com doença em estádios III e IV apresentavam Ki-67 com positividade de 50 e 60%, respectivamente.

Os resultados de estudos recentes indicam a necessidade de revisão do sistema de estadiamento proposto inicialmente por Pereira et al.,⁷ utilizado neste estudo, de forma a incluir e dar maior ênfase a fatores relacionados a prognóstico desfavorável, como idade superior ou igual a quatro anos, extensão da doença

primária para estruturas adjacentes e presença de metástases. Para esses autores, o desenvolvimento e a validação de sistemas de estadiamento mais robustos auxiliariam a identificar pacientes que poderiam se beneficiar de tratamentos mais intensivos.²² Nesta casuística, os pacientes com doença em estádios avançados tinham idade superior a 4 anos, e aquele com metástase faleceu. Os achados relativos a esse paciente também estão de acordo com o relato de McAteer et al., que afirma que crianças mais velhas apresentam doença com comportamento semelhante à de adultos, com taxa de sobrevida de 30 a 40% em cinco anos.⁴

A literatura demonstra que a ressecção tumoral completa, sem ruptura da cápsula, é a terapêutica com maior índice de cura, em consonância com os resultados desta pesquisa.^{21,29} Todos os pacientes da casuística foram submetidos à laparotomia. A videocirurgia não foi recomendada para evitar a ruptura tumoral.

Apesar da ausência de consenso sobre a eficácia do agente adrenolítico mitotano e da quimioterapia citotóxica em pacientes pediátricos, essas modalidades terapêuticas têm sido indicadas nos casos em que a ressecção tumoral não é possível e para aqueles com doença metastática.^{5,29} Estudos retrospectivos conduzidos em pacientes adultos sugerem que o tratamento adjuvante com mitotano pode beneficiar pacientes com índice Ki-67 superior a 10%.⁵ Nesta casuística, apenas os pacientes com doença avançada (estádios III e IV) receberam quimioterapia associada ao mitotano, e ambos apresentavam índice de Ki-67 superior a 10%.

O número relativamente pequeno de pacientes não permitiu a realização de análises de sobrevida categorizadas de acordo com idade, estadiamento, tamanho do tumor e outras características apontadas na literatura como fatores prognósticos no CSR,^{5,22} no entanto a probabilidade estimada de sobrevida global foi superior à encontrada em diversos estudos nacionais e internacionais.^{5,22} Essa evolução favorável na sobrevida é possivelmente explicada pela predominância de pacientes com idade ao diagnóstico inferior a quatro anos, pelo predomínio de casos com doença localizada e pelo fato de todos os pacientes terem sido submetidos à ressecção tumoral completa, fatores associados na literatura a um melhor prognóstico.⁵

Em relação ao percurso dos pacientes até a definição do diagnóstico e o início do tratamento, a mediana de tempo entre a primeira consulta médica e o diagnóstico (7,5 meses) e entre o início dos sintomas e a confirmação diagnóstica (9,5 meses) foi superior à relatada em estudo realizado com 125 crianças no estado do Paraná, com mediana de 6,0 meses e média de 11,1 meses.⁷ Todavia, em estudo de revisão incluindo 21 trabalhos de diferentes países, Liou e Kay observaram demora sistemática no diagnóstico da doença, com o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico do tumor variando de 3 dias a 66 meses (média 10,6 meses).³⁰ O atraso no diagnóstico³¹ é considerado a principal razão dos estágios avançados encontrados e dos baixos índices de sobrevida relatados na literatura.^{1,3,4,5}

Nesta pesquisa, o número de médicos que avaliaram os pacientes antes do diagnóstico variou de três a cinco. A maioria dos pacientes teve sua primeira consulta com o pediatra, o que reforça a importância da capacitação desse profissional para a identificação precoce de sinais de alerta para o diagnóstico de neoplasia na população pediátrica, os quais muitas vezes são semelhantes a manifestações clínicas comuns a outras doenças mais prevalentes nessa faixa etária.^{2,5,19}

A possibilidade de ressecção tumoral radical — tratamento de primeira escolha para o CSR — tem relação com o intervalo de tempo entre o início da sintomatologia e o diagnóstico.³⁰ No presente estudo, a mediana do intervalo após a primeira consulta e a realização desse procedimento cirúrgico foi de seis meses. Porém, depois que os pacientes foram admitidos no serviço, a confirmação do diagnóstico e o início do tratamento ocorreram conforme os prazos estabelecidos pelo Ministério da Saúde (MS) (Portaria nº 140, 27 de fevereiro de 2014).³²

As principais limitações deste estudo estão relacionadas à sua natureza retrospectiva. A falta de padronização no registro de dados nos prontuários e de um protocolo de armazenamento do material destinado ao exame anatomopatológico contribuiu para a indisponibilidade de alguns dados. Também deve ser mencionada a casuística relativamente pequena, contudo a maioria dos estudos com casuísticas mais representativas é de caráter multicêntrico, tendo em vista a raridade da doença.^{5,22}

Na instituição onde foi realizado este estudo, assim como na maioria dos centros de referência em oncologia pediátrica do país, não é rotina a realização da pesquisa da mutação TP53, o que poderia auxiliar comparações com estudos envolvendo as populações de outros estados brasileiros, especialmente Paraná e São Paulo, e também com relatos internacionais.³¹

Pode-se concluir que a menor idade ao diagnóstico observada na população estudada, bem como o predomínio de doença localizada e a alta taxa de ressecção tumoral completa, com baixo índice de ruptura de cápsula, pode justificar a elevada taxa de sobrevida observada nesta casuística.

As análises relativas ao percurso dos pacientes entre o início da sintomatologia, o diagnóstico e o tratamento da doença sugerem a dificuldade do seu reconhecimento e a importância da capacitação dos profissionais de saúde quanto aos sinais de alerta, especialmente pediatras, aumentando o índice de suspeição e contribuindo para o diagnóstico precoce do CSR.

Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Figueiredo B, Ribeiro RC. Childhood adrenocortical tumours. *Eur J Cancer* 2004;40:1117-26.
2. Rodriguez-Galindo C, Figueiredo BC, Zambetti GP, Ribeiro RC. Biology, clinical characteristics, and management of adrenocortical tumors in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45:265-73.
3. Ribeiro RC, Pinto EM, Zambetti GP, Rodriguez-Galindo C. The international pediatric adrenocortical tumor registry initiative: contributions to clinical, biological, and treatment advances in pediatric adrenocortical tumors. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;351:37-43.
4. McAteer JP, Huaco JA, Gow KW. Predictors of survival in pediatric adrenocortical carcinoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program study. *J Pediatr Surg*. 2013;48:1025-31.
5. Kerkhofs TM, Eттаieb MH, Verhoeven RH, Kaspers GJ, Tissing WJ, Loeffen J, et al. Adrenocortical carcinoma in children: First population-based clinicopathological study with long-term follow-up. *Oncol Rep*. 2014;32:2836-44.
6. Pereira RM, DeLacerda L, Lacerda HM, Michalkiewicz E, Sandrini F, Sandrini R. Childhood adrenocortical tumors: a review. *Hered Cancer Clin Pract*. 2006;4:81-9.
7. Pereira RM, Michalkiewicz E, Sandrini F, Figueiredo BC, Pianovski M, França SN, et al. Childhood adrenocortical tumors. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004;48:651-8.
8. Ribeiro RC, Pinto EM, Zambetti GP. Familial predisposition to adrenocortical tumors: Clinical and biological features and management strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24:477-90.
9. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol*. 1984;8:163-9.
10. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AJ Jr. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1989;13:202-6.
11. Weiss LM, Bertagna X, Chrousos GP, Kawashima A, Kleihues P, Koch CA, et al. Adrenal cortical carcinoma. In: DeLellis RS, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. *Pathology and genetics of tumors of endocrine organs*. Lyon: IARC; 2004. p.139-42.
12. Lau SK, Weiss LM. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. *Hum Pathol*. 2009;40:757-68.
13. Sandrini R, Ribeiro RC, DeLacerda L. Childhood adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2027-31.
14. Hsu SM, Raine L, Fanger H. A comparative study of the peroxidase-antiperoxidase method and avidin-biotin complex method for studying polypeptide hormones with radioimmunoassay antibodies. *Am J Clin Pathol*. 1981;75:734-8.
15. Zwiebel WJ, Murray KA. Imaging assessment of pubertal disorders. *Semin Ultrasound CT MR*. 1995;16:296-303.
16. Wendt S, Shelso J, Wright K, Furman W. Neoplastic causes of abnormal puberty. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:664-71.
17. Menéndez-Calderón MJ, Casal F, Prieto J, Cacho L, Tusón C. Adrenocortical carcinoma. A retrospective analysis of five cases. *An Med Interna (Madrid)*. 2006;23:533-6.
18. Stratakis CA. Cushing syndrome in pediatrics. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41:793-803.
19. Allolio B, Fassnacht M. Adrenocortical Carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2027-37.
20. Kasperlik-Zaluska AA, Zgliczynski W, Slapa RZ, Cichocki A. Retroperitoneal hemorrhage from adrenocortical carcinoma as a poor prognostic factor. *Int J Biomed Sci*. 2008;4:78-81.
21. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda EC, Caran E, Oliveira-Filho AG, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol*. 2004;22:838-45.
22. Gulack BC, Rialon KL, Englund BR, Kim J, Talbot LJ, Odibe OO, et al. Factors associated with survival in pediatric adrenocortical carcinoma: an analysis of the National Cancer Data Base (NCDB). *J Pediatr Surg*. 2016;51:172-7.
23. Gomes SM, Amaral CM, Albuquerque GC, Silva FF, Ibiapina GR. Carcinomas adrenocorticais: divergências entre critérios prognósticos. *Rev Ciênc Saúde Nova Esperança*. 2013;11:72-8.
24. Assié G, Antoni G, Tissier F, Caillou B, Abiven G, Gicquel C, et al. Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:148-54.
25. Volante M, Buttiglieri C, Greco E, Berruti A, Papotti M. Pathological and molecular features of adrenocortical carcinoma: an update. *J Clin Pathol*. 2008;61:787-93.
26. Mondal SK, Dasgupta S, Jain P, Mandal PK, Sinha SK. Histopathological study of adrenocortical carcinoma with special reference to the Weiss system and TNM staging and the role of immunohistochemistry to differentiate it from renal cell carcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2013;9:436-41.
27. Jain M, Kapoor S, Mishra A, Gupta S, Agarwal A. Weiss criteria in large adrenocortical tumors: A validation study. *Indian J Pathol Microbiol*. 2010;53:222-6.
28. Wieneke JA, Thompson LD, Heffess CS. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:867-81.
29. Wajchenberg BL, Pereira MA, Mendonça BB, Latronico AC, Carneiro PC, Alves VA, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer*. 2000;88:711-36.
30. Liou LS, Kay R. Adrenocortical carcinoma in children. Review and recent innovations. *Urol Clin North Am*. 2000;27:403-21.
31. Custódio G, Komechen H, Figueiredo FR, Fachin ND, Pianovski MA, Figueiredo BC. Molecular epidemiology of adrenocortical tumors in southern Brazil. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;351:44-51.
32. Brazil - Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014. Brasília: Diário Oficial. p.71-85.