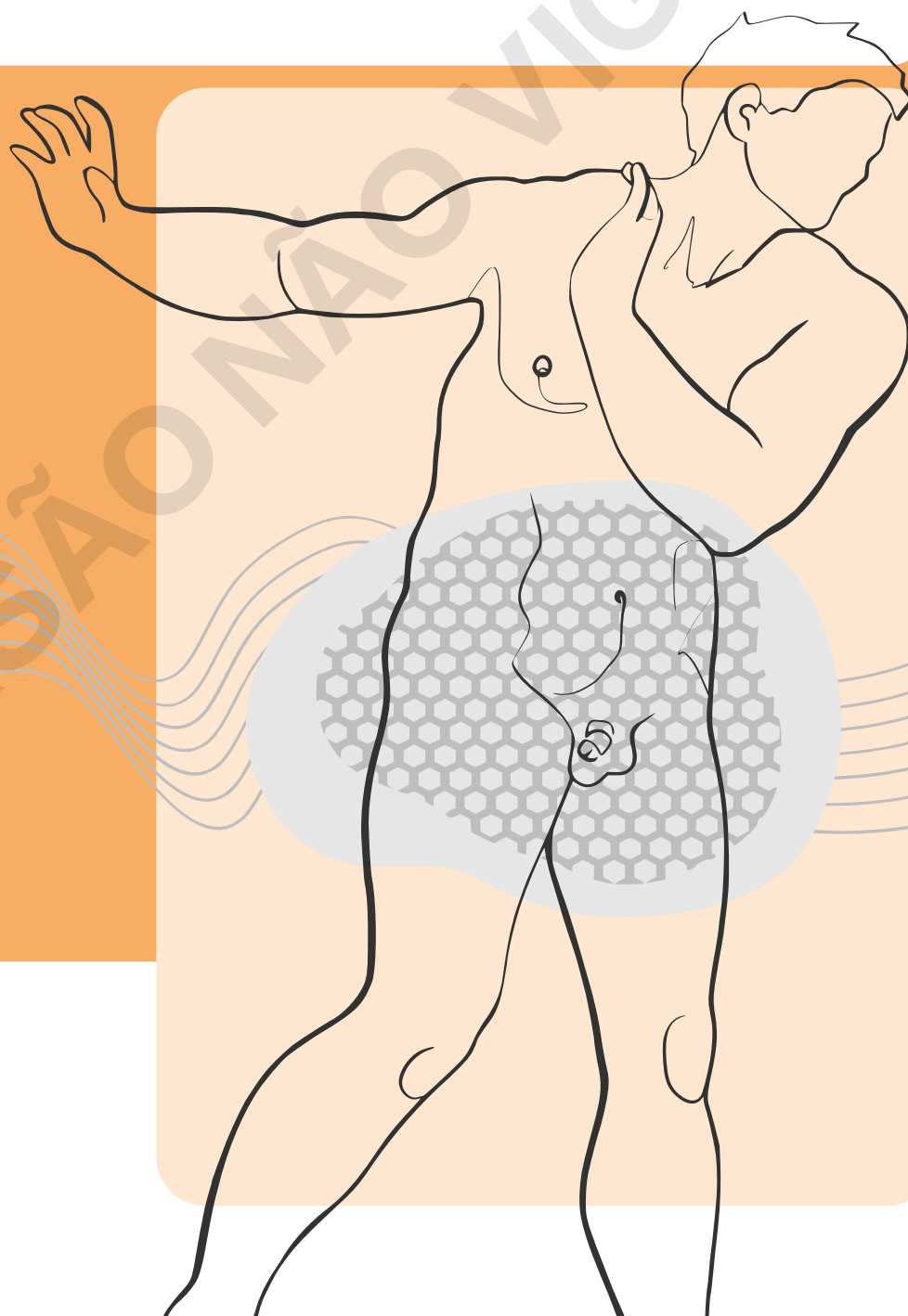


Carcinomas da adrenal, feocromocitomas e paragangliomas

20
24



Apresentação

Esta diretriz tem como objetivo apoiar as decisões clínicas no tratamento de carcinomas da adrenal, feocromocitomas e paragangliomas. As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (Sistema Grade). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem ser recomendadas dentro de um cenário de restrição orçamentária no sistema público de saúde brasileiro.

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores Genitourinários SBOC

Dr. Diogo Assed Bastos

Dra. Karine Martins da Trindade

Dr. Oren Smaletz

Dr. Denis Leonardo Fontes Jardim

Dr. Andrey Soares

Dr. Augusto Cesar de Andrade Mota

Contribuição

Dr. Lucas Henrique Rigon Vidoto

Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Carcinomas da adrenal, feocromocitomas e paragangliomas" DATA DE PUBLICAÇÃO 22/04/2024 PRESIDENTE Dra. Anelisa Kruschewsky Coutinho Araújo PRESIDENTE ELEITA (2025) Angélica Nogueira Rodrigues PRESIDENTE DE HONRA Dr. Carlos Gil Ferreira DIRETORIA Dr. Alexandre Jácome, Dra. Aline Lauda, Dr. André Sasse, Dra. Clarissa Baldotto, Dr. Duílio Rocha Filho, Dra. Mariana Laloni, Dra. Daniela Rosa, Dr. Romualdo Barroso, Dr. Rodrigo Guedes CONSELHO FISCAL Dra. Aknar Calabrich, Dr. Diogo Bastos e Dr. Fernando Meton ORGANIZAÇÃO E EDIÇÃO Rafael Luis Moura Lima do Carmo (DUO Consultoria e Design) PROJETO GRÁFICO Bruno de Jorge (DUO Consultoria e Design) ILUSTRAÇÕES Evelyn Gonçalves (DUO Consultoria e Design) (Ilustração da capa baseada na obra "Expulsão de Adão" de Michelangelo Buonarroti, 1512) CONTATO SBOC Av. Paulista, 2073, Horsa II, cj. 1003 - Conjunto Nacional - CEP: 01311-300 São Paulo/SP TELEFONE (11) 3179-0090

Lista de abreviaturas

EV	Endovenoso
FR	Força de recomendação
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
MIBG	Metaiodobenzilguanidina
NE	Nível de evidência
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SLR	Sobrevida livre de recidiva
VO	Via oral

Estadiamento

Carcinoma do córtex da adrenal

Os carcinomas do córtex da adrenal (CCA) são tumores raros e agressivos, incidência de 1-2 casos/milhão de indivíduos ao ano. Cerca de metade dos casos são diagnosticados já com metástase a distância.

Frequentemente, são agressivos e podem ser funcionantes, causando síndrome de Cushing, hiperaldosteronismo, virilização ou não- funcionantes, se apresentando como massa abdominal ou achado incidental em exame de imagem.

Tumor primário

T	Definição
Tx	Não avaliável
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	Tumor ≤ 5 cm, sem invasão extra-adrenal
T2	Tumor > 5 cm, sem invasão extra-adrenal
T3	Tumor de qualquer tamanho com invasão local, mas sem envolvimento de órgãos adjacentes
T4	Tumor de qualquer tamanho com invasão de órgãos adjacentes (rim, baço, diafragma, pâncreas, fígado) ou grandes vasos (veia renal, veia cava)

Linfonodos

N	Definição
Nx	Não avaliável
N0	Ausência de metástase em LFN regionais
N1	Presença de metástase em LFN regionais

Metástases

M	Definição
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância

Agrupamento TNM

Estádio	MacFarlane			Modificado por Sullivan		
I	T1 N0 M0					
II	T2 N0 M0					
III	T3 N0 M0					
	T1/T2	N1 (móveis)	M0	T1/T2	N1	M0
IV	T4	Qualquer	M0	T4	N0	M0
	Qualquer	N1 (fixos)	M0	T3/T4	N1	M0
	Qualquer			Qualquer	M1	



Exames para estadiamento

História clínica e exame físico completo.

Exames de imagem:

TC de tórax;

RM de abdome e pelve.

VERSÃO NÃO VIGENTE

Tratamento

Carcinoma do córtex da adrenal

Doença Inicial (estádios I, II, III)

Ressecção cirúrgica seguida de tratamento adjuvante com mitotano, aumento gradual da dose do mesmo [NE BAIXO/FR FRACA](#).

Para pacientes em uso de mitotano, deve-se recomendar o uso de glicocorticoides em doses fisiológicas.



Considerações e bases científicas para recomendações

Estudo multicêntrico retrospectivo com 177 pacientes demonstrou aumento na SLR significativamente maior no grupo do mitotano adjuvante em comparação com os pacientes do grupo observação: mediana da SLR de 42 meses no primeiro grupo controle e 25 meses no segundo grupo controle *versus* 10 meses no grupo observação, com (HR 2,91; IC 95% 1,77-4,78; $p < 0,001$ e HR 1,97; IC 95% 1,21-3,20; $p = 0,005$, respectivamente), ainda que a diferença em SG não tenha sido observada.¹

Entre os pacientes estádios I, II e III, há aqueles que são considerados de risco intermediário/baixo, ou seja aqueles com margens negativas e $Ki67 \leq 10\%$. Estes pacientes parecem não se beneficiar do tratamento adjuvante com mitotano. Um estudo randomizado prospectivo multicêntrico com 91 pacientes mostrou para este subgrupo uma taxa de sobrevida similar à observação. A sobrevida livre de recidiva (SLR) também foi semelhante em ambos os braços: 79% no braço mitotano adjuvante *versus* 75% no braço controle (HR 0,74; IC 95% 0,30-1,85).²

Para pacientes estádios III ou submetidos a ressecção incompleta, a RT levou a redução do risco de recidiva em estudos retrospectivos e pode ser considerada.³

Doença metastática (estádio IV)

Tratamento cirúrgico sempre que possível e tratamento sistêmico com mitotano associado à QT com regime EDP (etoposídeo, doxorrubicina, cisplatina) NE ALTO/FR FORTE.



Considerações e bases científicas para recomendações

Estudo Firm-Act prospectivo com 304 pacientes, comparando mitotano e estreptozocina ao regime EDP (etoposídeo, doxorrubicina, cisplatina) associado ao mitotano, demonstrou taxa de resposta de 23% com mitotano e EDP *versus* 9% para o outro braço.⁴ SLP de 5 meses *versus* 2 meses para o braço da estreptozocina e mitotano. Não houve benefício em SG. O regime consiste na combinação de cisplatina 40 mg/m² EV no D1 e D9, doxorrubicina 20 mg/m² EV no D1 e D8, etoposídeo 100 mg/m² EV do D5 ao D7 e mitotano 1 a 4 g/dia VO a cada 28 dias.

Feocromocitoma e paraganglioma

É um tumor raro, que pode originar-se nas células cromo-afins da medula da adrenal ou em outros locais intra-abdominais e intratorácicos – gânglios simpáticos. Nestas localizações extra-adrenais, o feocromocitoma é também chamado de paraganglioma. O feocromocitoma é geralmente benigno e unilateral em 90% dos casos. Ele pode fazer parte de uma síndrome genética, como a Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2 e a Síndrome de Von Hippel-Lindau.

Tratamento cirúrgico sempre que possível. Realizar no pré-operatório bloqueio adrenérgico (fenoxibenzamina, doxazosina ou prazosina) e considerar bloqueador beta-adrenérgico (propranolol) após o bloqueio adrenérgico

Não está indicado o tratamento sistêmico adjuvante.

Em caso de recidiva, tratamento cirúrgico. Se doença irresssecável, tratamento sistêmico com I131-MIBG, em doses terapêuticas, que pode ser repetido a cada 90 dias NE BAIXO/FR FRACA.

Alternativas:

- QT com esquema CVD (ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina) NE BAIXO/FR FRACA ;
- Temozolamida isolada ou em associação com talidomida ou capecitabina NE BAIXO/FR FRACA ;
- Anti-angiogênicos como sunitinibe, everolimos e cabozantinibe NE BAIXO/FR FRACA.



Considerações e bases científicas para recomendações

Estudo fase II, que incluiu 50 pacientes com feocromitoma maligno ou paraganglioma, foram submetidos a tratamento com I131 MIBG em altas doses.⁵ Foi realizada, antes do início do tratamento, coleta de células hematopoiéticas para transplante autólogo. A taxa de resposta global (completa + parcial) foi de 22%. A SG estimada foi de 64% em 5 anos. Toxicidade hematológica G3 ou G4 foi alta (neutropenia 87%, trombocitopenia 83%), levando os autores a recomendar esta terapia somente para pacientes selecionados.

Estudo com 18 pacientes com o esquema CVD (ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina) levou a 11% de resposta completa e 44% de resposta parcial, sendo um esquema que pode ser considerado na indisponibilidade do I131-MIBG.⁶

O feocromocitoma e o paraganglioma malignos estão frequentemente associados a mutações no gene da succinato desidrogenase B (SDHB). A temozolamida foi testada como monoterapia ou em associação a capecitabina ou talidomida em estudos pequenos, e parece mais efetiva nos pacientes com mutação SDHB.⁷⁻¹⁰

Agentes anti-angiogênicos se mostraram eficazes em estudo pequenos. Estudo com sunitinibe, 50 mg/dia por 4 semanas a cada 6 semanas, levou a taxa de resposta objetiva em 57% dos pacientes e sobrevida global mediana de 26 meses. Estudo de fase II com everolimo levou a doença estável na maioria dos pacientes e estudo de fase II com cabozantinibe levou a resposta objetiva em cerca de metade dos pacientes.¹¹⁻¹³

Referências

1. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, et al. Adjuvant Mitotane Treatment for Adrenocortical Carcinoma. *N Engl J Med*. 7 de junho de 2007;356(23):2372–80.
2. Berruti A, Fassnacht M, Libè R, Lacroix A, Kastelan D, Haak H, et al. First randomized trial on adjuvant mitotane in adrenocortical carcinoma patients: The Adjuvo study. *J Clin Oncol*. 2022 Feb 20;40(6_suppl):1–1.
3. Sabolch A, Feng M, Griffith K, Hammer G, Doherty G, Ben-Josef E. Adjuvant and definitive radiotherapy for adrenocortical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Aug 1;80(5):1477–84.
4. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, et al. Combination Chemotherapy in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *N Engl J Med*. 7 de junho de 2012;366(23):2189–97.
5. Gonas S, Goldsby R, Matthay KK, Hawkins R, Price D, Huberty J, et al. Phase II Study of High-Dose [131 I]Metaiodobenzylguanidine Therapy for Patients With Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Oncol*. 1o de setembro de 2009;27(25):4162–8.
6. Huang H, Abraham J, Hung E, Averbuch S, Merino M, Steinberg SM, et al. Treatment of Malignant Pheochromocytoma/Paraganglioma With Cyclophosphamide, Vincristine, and Dacarbazine. *Cancer*. 15 de outubro de 2008;113(8):2020–8.
7. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 20 de janeiro de 2006;24(3):401–6.
8. Nozières C, Walter T, Joly MO, Giraud S, Scoazec JY, Borson-Chazot F, et al. A SDHB malignant paraganglioma with dramatic response to temozolomide-capecitabine. *Eur J Endocrinol*. junho de 2012;166(6):1107–11.
9. Tong A, Li M, Cui Y, Ma X, Wang H, Li Y. Temozolomide Is a Potential Therapeutic Tool for Patients With Metastatic Pheochromocytoma/Paraganglioma-Case Report and Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:61.
10. Hadoux J, Favier J, Scoazec JY, Leboulleux S, Al Ghuzlan A, Caramella C, et al. SDHB mutations are associated with response to temozolomide in patients with metastatic pheochromocytoma or paraganglioma. *Int J Cancer*. 1o de dezembro de 2014;135(11):2711–20.
11. Ayala-Ramirez M, Chougnet CN, Habra MA, Palmer JL, Leboulleux S, Cabanillas ME, et al. Treatment with sunitinib for patients with progressive metastatic pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*. novembro de 2012;97(11):4040–50.

12. Oh DY, Kim TW, Park YS, Shin SJ, Shin SH, Song EK, et al. Phase 2 study of everolimus monotherapy in patients with nonfunctioning neuroendocrine tumors or pheochromocytomas/paragangliomas. *Cancer*. 15 de dezembro de 2012;118(24):6162–70.

13. Jimenez C. Treatment for Patients With Malignant Pheochromocytomas and Paragangliomas: A Perspective From the Hallmarks of Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 28 de maio de 2018;9:277.

VERSÃO NÃO VIGENTE

TORNE-SE UM ASSOCIADO DA SBOC



Confira abaixo alguns benefícios para associados da SBOC



Biblioteca SBOC

Acesso gratuito e ilimitado aos melhores periódicos científicos, como The Lancet, JAMA, NEJM, Annals of Oncology, Nature, JCO e muitos outros



Programas educacionais

virtuais, híbridos e presenciais exclusivos



Agenda de eventos

Divulgação gratuita de eventos científicos em que o organizador for associado



Benefícios em inscrições

Congresso SBOC, TEOC e outros



Vida associativa

Networking, troca de experiências e parcerias coletivas em prol da sociedade



SBOC Review

Análise comentada, em português, das principais novidades científicas oncológicas

e muitos outros benefícios!



Acesse o site e associe-se

www.s boc.org.br/associe-se



SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA