

SBOC

SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA

DIRETRIZES DE
TRATAMENTOS
ONCOLÓGICOS

2026

TUMORES GENITURINÁRIOS

ADRENAL: CARCINOMA, FEOCROMOCITOMA E PARAGANGLIOMA

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 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
Dr. Andrey Soares
Dr. Denis Leonardo Fontes Jardim
Dra. Mariane Fontes Dias
Dr. Nildevande Firmino Lima Junior
Dra. Suelen Patricia dos Santos Martins
Dr. André Deeke Sasse

Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Adrenal: carcinoma, feocromocitoma e paraganglioma" DATA DE PUBLICAÇÃO 30/04/2026 PRESIDENTE Dra. Clarissa Baldotto PRESIDENTE ELEITO Dr. Fábio Franke PRESIDENTE DE HONRA Dra. Angélica Nogueira DIRETORIA Dr. André Sasse, Dra. Daniele Assad, Dra. Danielle Laperche, Dr. Helano Carioca, Dra. Marcela Crosara, Dr. Max Senna Mano, Dr. Rodrigo Guedes, Dr. Romualdo Barroso, Dr. William William CONSELHO FISCAL Dra. Aknar Calabrich, Dra. Ana Amélia Viana e Dr. José Aurílio Rocha ORGANIZAÇÃO E EDIÇÃO Rafael Luis Moura Lima do Carmo (DUO Consultoria e Design) PROJETO GRÁFICO Bruno de Jorge (DUO Consultoria e Design) CONTATO SBOC Av. Paulista, 2073, Horsa II, cj. 1003 - Conjunto Nacional - CEP: 01311-300 - São Paulo/SP TELEFONES (11) 3179.0090, (11) 3192.9284

Lista de abreviaturas

EV	Endovenoso
FH	Gene <i>Fumarate Hydratase</i>
FR	Força de recomendação
HIF	Gene <i>Hypoxia-Inducible Factor</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
MAX	Gene <i>MYC Associated Factor X</i>
MDH2	Gene <i>Malate Dehydrogenase 2</i>
MIBG	Metaiodobenzilguanidina
NE	Nível de evidência
SDHB	Gene <i>Succinate Dehydrogenase Complex Iron-Sulfur Subunit B</i>
SDHA	Gene <i>Succinate Dehydrogenase Complex Flavoprotein Subunit A</i>
SDHAF2	Gene <i>Succinate Dehydrogenase Complex Assembly Factor 2</i>
SDHC	Gene <i>Succinate Dehydrogenase Complex Subunit C</i>
SDHD	Gene <i>Succinate Dehydrogenase Complex Subunit D</i>
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SLR	Sobrevida livre de recidiva
TMEM127	Gene <i>Transmembrane Protein 127</i>
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 ¹			Modificado por Sullivan ²		
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 completos.

Exames de imagem:

TC de tórax;

RM de abdome e pelve.

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.³

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 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).⁴

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.⁵

Revisão sistemática e meta-análise avaliaram o benefício do mitotano adjuvante de 5 estudos retrospectivos com 1249 pacientes. Houve ganho significativo de SLP (HR 0,62; IC 95% 0,42-0,94; $p < 0,05$) e SG (HR 0,69; IC 95% 0,55-0,88; $p < 0,05$).⁶

Doença metastática (estádio IV)

Tratamento cirúrgico sempre que possível e tratamento sistêmico com mitotano associado à QT com regime EDP (etoposídeo 100 mg/m² EV do D2 ao D4, cisplatina 40 mg/m² EV D3 e D4, doxorubicina 20 mg/m² D1 e D8 e mitotano 1 a 4 g VO 1x/dia a cada 28 dias) **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, doxorubicina, cisplatina) associado ao mitotano, demonstrou taxa de resposta de 23% com mitotano e EDP *versus* 9% para o outro braço.⁷ SLP de 5 meses *versus* 2 meses para o braço da estreptozocina e mitotano. Não houve benefício em SG.

Feocromocitoma e paraganglioma

É um tumor raro, que pode originar-se nas células cromafins 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 irressecável, 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** ;
- Cabozantinibe **NE MODERADO/FR FORTE** ;
- Bezultifano **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.⁸ 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.⁹

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.¹⁰⁻¹³

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 SG 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.¹⁴⁻¹⁶

Pacientes com caso suspeito ou confirmado de feocromocitoma ou paraganglioma devem ser dosadas metanefrinas e normetanefrinas na urina 24 horas ou metanefrinas plasmáticas. A orientação genética em feocromocitoma é realizada para a detecção de síndromes familiares como MEN2A, MEN2B, neurofibromatose e VHL. Para os paragangliomas, é importante a avaliação da síndrome Policitemia, paraganglioma somatostatina feita por mutações somáticas no gene *HIF*. Outras mutações germinativas associadas a esses dois tumores ocorrem nos genes *SDHB*, *SDHA*, *SDHAF2*, *SDHD*, *SDHC*, *TMEM127*, *MAX*, *FH* e *MDH2*.¹⁷

O cabozantinibe foi avaliado no estudo Cabinet, fase III multicêntrico placebo-controlado com a coorte de tumores neuroendócrinos extra-pancreáticos após uma linha de tratamento prévio. Em um acompanhamento mediano 23 meses, a SLP com uso de cabozantinibe foi de 8,5 meses *versus* 4 meses com placebo, com ganho de 62% do risco de progressão de doença ou morte (HR 0,38; IC 95% 0,25-0,58).¹⁸

O bezultifano foi avaliado no estudo Litespark-015, um ensaio clínico aberto fase II e multicoorte com 72 pacientes na Coorte A1 com diagnóstico histopatológico de paraganglioma localmente avançado ou metastático. Em 27 meses de acompanhamento, a taxa de resposta objetiva foi 26% e SLP de 22,3 meses. Dose: 120 mg VO, 1 vez ao dia.¹⁹

Referências

1. Macfarlane DA. Cancer of the adrenal cortex; the natural history, prognosis and treatment in a study of fifty-five cases. *Ann R Coll Surg Engl* 1958;23(3):155-86.
2. Sullivan M, Boileau M, Hodges CV. Adrenal cortical carcinoma. *J Urol* 1978;120(6):660-5.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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;2018:9362108.
7. 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.
8. Gonas S, Goldsby R, Matthay KK, Hawkins R, Price D, Huberty J, et al. Phase II Study of High-Dose [¹³¹I]Metaiodobenzylguanidine Therapy for Patients With Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Oncol*. 1o de setembro de 2009;27(25):4162–8.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

- 13.** 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.
- 14.** 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.
- 15.** 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.
- 16.** 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.
- 17.** Fishbein L, Merrill S, Fraker DL, Cohen DL, Nathanson KL. Inherited mutations in pheochromocytoma and paraganglioma: why all patients should be offered genetic testing. *Ann Surg Oncol*. 2013 May;20(5):1444–50.
- 18.** Chan JA, Geyer S, Zemla T, Knopp MV, Behr S, Pulsipher S, et al. Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2025 Feb 13;392(7):653–65.
- 19.** Jimenez C, Andreassen M, Durand A, Moog S, Hendifar A, Welin S, et al. Belzutifan for Advanced Pheochromocytoma or Paraganglioma. *N Engl J Med*. 2025 Nov 20;393(20):2012–22.

ANEXO 1

Sistema Grade de níveis de evidência e força da recomendação

Níveis de evidência

Nível	Definição	Implicações	Fonte de informação
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.	- Ensaios clínicos bem delineados, com amostra representativa. - Em alguns casos, estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.	- Ensaios clínicos com limitações leves**. - Estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.	- Ensaios clínicos com limitações moderadas**. - Estudos observacionais comparativos: coorte e caso controle.
Muito baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.	- Ensaios clínicos com limitações graves**. - Estudos observacionais comparativos presença de limitações**. - Estudos observacionais não comparados***. - Opinião de especialistas.

Força de recomendação

Público alvo	Forte	Fraca (condicional)
Gestores	A recomendação deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações	É necessário debate substancial e envolvimento das partes interessadas
Pacientes	A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número não aceitaria essa recomendação	Grande parte dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo alguns indivíduos não aceitariam essa recomendação
Profissionais de saúde	A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada	O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas serão apropriadas para cada paciente para definir uma decisão consistente com os seus valores e preferências

É PROFISSIONAL DA SAÚDE?

PRINCIPAIS BENEFÍCIOS EXCLUSIVOS DE SER ASSOCIADO(A) SBOC:



Biblioteca Virtual com acesso gratuito a mais de **900 periódicos**, como Nature Cancer, The Lancet Oncology e JAMA Oncology



Visibilidade profissional, com a possibilidade de ser convidado(a) para palestrar em eventos da SBOC ou integrar os Comitês da instituição



Uso da sede SBOC para reuniões e aulas virtuais mediante agendamento



Networking profissional



Redução na inscrição do Congresso SBOC que pode chegar a mais de **50%** nos primeiros lotes



Acesso a cursos e eventos na OncoAcademy – a nova plataforma educacional da SBOC



Acesso ao SBOC Review, uma seleção periódica de artigos científicos recém-publicados nas melhores revistas da especialidade



Simplificação do processo de associação à ASCO e à ESMO (com direito à gratuidade na entidade europeia)



Possibilidade de participação do programa de **Capacitação em Pesquisa Clínica**



Redução de, pelo menos, **40%** no valor da inscrição do exame para a **Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica**

RESIDENTES MÉDICOS EM ONCOLOGIA CLÍNICA NÃO PAGAM ANUIDADE!

SBOC

SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA

**ASSOCIE-SE
AQUI!**

