



Tumores da Adrenal

Melhores evidências para a decisão clínica

Otávio Clark
Antônio Carlos Lima Pompeo
Francisco Flávio Horta Bretas
Marcus Sadi
Walter José Koff
Nelson Rodrigues Netto Jr.
Ubirajara Ferreira

Introdução.....	Pág. 05
Método.....	Pág. 06
Perguntas respondidas.....	Pág. 07
1. É possível realizar o diagnóstico diferencial pré-operatório entre tumor benigno e maligno? Se sim, quais métodos empregar? Quais são os critérios anatomopatológicos de diferenciação?.....	Pág. 09
2. Como diferenciar os diferentes tipos histológicos? Qual é o prognóstico das diferentes linhagens?.....	Pág. 10
3. Para quais pacientes está indicada a adrenalectomia laparoscópica?...	Pág. 13
4. Para quais pacientes está indicada a cirurgia aberta? Qual técnica utilizar?.....	Pág. 16
5. Como realizar o acompanhamento dos pacientes tratados?	Pág. 17
6. Existe quimioterapia ou radioterapia adjuvante ou neo-adjuvante para os carcinomas? Existe tratamento para a doença metastática?.....	Pág. 19
Referências.....	Pág. 20
Autores.....	Pág. 26

**Caro colega, visite nossa Homepage
www.CoBEU.com.br**

Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia (CoBEU)

Otávio Clark [Oncologista]

Antônio Carlos Lima Pompeo [TiSBU]

Francisco Bretas [TiSBU]

Marcus Sadi [TiSBU]

Walter Koff [TiSBU]

Nelson Rodrigues Netto Jr. [TiSBU] - Presidente

Ubirajara Ferreira [TiSBU] - Secretário

As glândulas adrenais desempenham papel importante no corpo, regulando e protegendo o organismo de stress. Esta função é feita pela secreção de vários tipos de hormônios na corrente sangüínea⁽¹⁾.

A adrenal é dividida em duas partes: o córtex e a medula. O córtex adrenal compõe-se de duas diferentes glândulas, que se fundiram no processo de embriogênese e produzem esteróides e a aldosterona, que regula o equilíbrio de sal e água. A medula produz as catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), que regulam a resposta ao stress⁽¹⁾.

Os tumores da adrenal podem se originar tanto no córtex quanto na medula. A maioria dos tumores é benigna, mas usualmente a diferenciação entre tumores malignos e benignos é impossível de ser feita baseando-se apenas em critérios histopatológicos.

O carcinoma da adrenal é um tumor raro que afeta somente entre uma e duas pessoas por milhão, mais comum em mulheres (2:1). A mediana de idade do diagnóstico é 45 anos.

Os tumores de adrenais são potencialmente curáveis quando em estágios precoces, porém menos de 30% dos casos são diagnosticados nesta fase⁽²⁾. A cirurgia radical é o único tratamento com potencial curativo para estes tumores. Dos pacientes operados, 40% permanecem livres de doença após cinco anos de seguimento.

A secreção hormonal excessiva (tumores funcionantes) está presente em 60% dos pacientes. Os tumores funcionantes podem causar síndrome de Cushing (corticóides) ou síndrome de Conn (aldosterona). Quando o tumor produz excesso de catecolaminas (feocromocitoma), causa alterações importantes do metabolismo corporal⁽¹⁾.

Para uma visão esquemática do método utilizado pelo CoBEU, ver figura.

Uma revisão estruturada da literatura foi realizada nas bases de dados do *MEDLINE*, *CENTRAL* e *DARE*, buscando identificar os estudos com desenho metodológico mais adequado para responder às questões propostas. Para questões sobre tratamento, incluímos preferencialmente metanálises e estudos randomizados. Para questões de diagnóstico, incluímos estudos de acurácia que comparassem o método em questão contra um padrão ouro. Apenas em situações em que estes estudos com o melhor desenho metodológico não existiam foi permitido o uso de outros desenhos.

Para cada questão foi elaborado previamente um sumário dos estudos. Este sumário foi enviado com antecedência para cada um dos participantes, que puderam avaliar, criticar e rascunhar suas próprias sugestões. Durante o encontro, cada um dos responsáveis apresentou seu trabalho e foi feita uma discussão entre os membros, que fizeram as modificações no texto que o grupo julgou pertinentes. O texto final é resultado da concordância explícita de todos os membros.

Com base na qualidade das informações científicas disponíveis, uma recomendação foi emitida com base nos níveis de evidências (NE) e na concordância entre os membros do painel. Para questões de tratamento, utilizamos a adaptação da classificação do Centre for Evidence Based Medicine de Oxford, reproduzido na Tabela 1, com a correspondente recomendação proposta pela Associação Médica Brasileira (AMB), descrita previamente⁽³⁾. Para as questões de diagnóstico, foi utilizada a classificação e grau de recomendação do Centre for Evidence Based Medicine de Oxford (Tabela 2)⁽⁴⁾. O uso de níveis de evidências permite que o leitor identifique com facilidade qual a qualidade da informação científica sustenta as recomendações feitas pelos especialistas. Uma recomendação de nível “A” ou “B” é baseada em estudos de alta qualidade científica e deveria ser adotada na prática médica na absoluta maioria dos casos, salvo naqueles que fujam do habitual. Já uma recomendação com nível “C” ou “D” é baseada em informações científicas de qualidade menor e o julgamento do especialista no cotidiano deve ter um papel mais preponderante sobre adotá-la ou não.

1. É possível realizar diagnóstico diferencial pré-operatório entre tumor benigno e maligno? Se sim, quais métodos empregar? Quais são os critérios anatomopatológicos de diferenciação?
2. Como diferenciar os tipos histológicos? Qual é o prognóstico das diferentes linhagens?
3. Para quais pacientes está indicada a adrenalectomia laparoscópica?
4. Para quais pacientes está indicada a cirurgia aberta? Qual técnica utilizar?
5. Como realizar o acompanhamento dos pacientes tratados?
6. Existe algum tratamento adjuvante ou coadjuvante? Existe tratamento para a doença metastática?

Metodologia do CoBEU

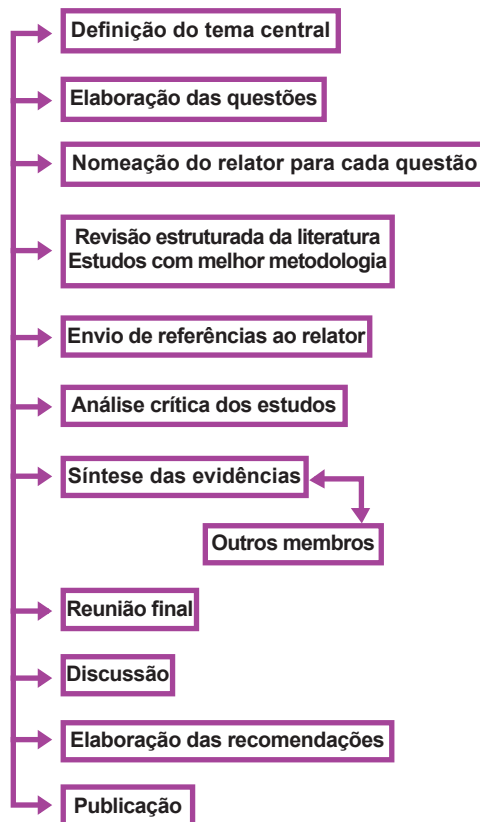


Tabela 1. Níveis de evidências e graus de recomendação de Oxford modificada para questões de tratamento com o correspondente grau de recomendação da AMB

NE	Desenho do estudo	Grau de recomendação da AMB
1	Revisões sistemáticas ou estudos randomizados com casuística grande	A - Grandes ensaios clínicos aleatorizados e metanálises.
2	Estudos randomizados com casuística pequena	A - Grandes ensaios clínicos aleatorizados e metanálises.
3	Estudos prospectivos não randomizados	B - Estudos clínicos e observacionais bem desenhados.
4	Estudos retrospectivos	C - Relatos e séries de casos clínicos.
5	Relatos de casos e opiniões	C - Relatos e séries de casos clínicos. D - Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

Tabela 2. Níveis de evidências e graus de recomendação de Oxford simplificada para questões de diagnóstico

NE	Desenho do estudo	Grau de recomendação
1	Revisão sistemática de estudos de acurácia <u>ou</u> ao menos um estudo de acurácia bem desenhado, com tamanho de amostra adequado.	A
2	Revisão sistemática de estudos de coortes <u>ou</u> ao menos um estudo comparativo duplo-cego.	B
3	Estudo de acurácia onde o padrão ouro não foi aplicado em todos os pacientes.	B
4	Estudo de acurácia onde o padrão ouro não foi definido, ou onde os testes de referência usados foram diferentes.	C
5	Relatos de casos e opiniões de especialistas.	D

1. É possível realizar o diagnóstico diferencial pré-operatório entre tumor benigno e maligno? Se sim, quais métodos empregar? Quais são os critérios anatomopatológicos de diferenciação?

É extremamente difícil a diferenciação pré-operatória entre tumores benignos e malignos. A avaliação pré-operatória dos tumores da adrenal baseia-se numa combinação de exames clínico, hormonais e de imagem. Dentre os tumores malignos, metade são funcionais e, nestes, a forma de apresentação mais freqüente é a síndrome de Cushing e/ou virilização. Assim sendo, deve-se realizar investigação hormonal específica⁽⁵⁻⁷⁾ (NE 4). O tamanho do tumor, avaliado pelo ultra-som (US), tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética (RM) é importante, pois em sua maioria os tumores menores do que 4 cm são benignos. Mas não é possível distinguir-se tumores benignos dos malignos com base somente em critérios morfológicos, pois 2% dos carcinomas de achado incidental têm < 4 cm, 6% têm 4 a 6 cm e 25% têm diâmetro > 6 cm. Carcinomas têm diâmetro médio de 10 cm e em 95% dos casos são > 5 cm. São densos, irregulares, heterogêneos e podem invadir estruturas adjacentes⁽⁸⁻¹⁰⁾ (NE 4).

A medida dos coeficientes de atenuação na TC (medidos em unidades Hounsfield – HU) e dos diferentes sinais obtidos na RM, ambos com e sem contraste, são melhores indicadores do que o tamanho tumoral para a diferenciação entre tumores benignos e malignos. TC e RM são os melhores exames, superiores ao US, mas inexitem bons estudos comparativos entre os diversos exames de imagem⁽¹¹⁻¹⁴⁾ (NE 4).

Devido ao seu alto teor lipídico, o critério mais sugestivo de massa adrenal benigna na TC é um coeficiente de atenuação com < 10 HU no exame sem contraste. Neste caso não existe necessidade de prosseguir-se com a investigação. Coeficientes de atenuação entre 10-20 HU na TC sem contraste também têm sido utilizados para aumentar a acurácia do exame. Utilizando-se valores de corte < 18 HU, a sensibilidade e a especificidade estão ao redor de 90%. Tumores com > 10 HU

podem ser adenomas pobres em lípidos (10%-40%), feocromocitomas, carcinomas ou metástases. Na TC com contraste EV, adenomas usualmente apresentam coeficientes de atenuação < 30-40 HU e eliminação (wash-out) de mais de 50%-60% do contraste após 15 minutos⁽¹⁵⁻²⁰⁾ (NE 1).

Na RM, usualmente, os carcinomas são lobulados, irregulares, com sinal heterogêneo e hipersinal em relação ao fígado apenas em T2, ao contrário dos adenomas que são homogêneos e com sinal similar ao fígado em T1 e T2. Nestes casos a sensibilidade pode chegar a 94%, porém, existem grandes variações na execução da RM e a melhor técnica ainda é motivo de controvérsia. Alguns estudos sugerem que a comparação com a densidade do baço ou músculo é melhor devido à presença de esteatose hepática na população⁽²¹⁻²⁴⁾ (NE 2).

Não existem evidências de que a RM seja superior à TC. O papel do PET-scan e do mapeamento adrenal (NP-59) ainda não está definido^(10,25).

Biópsia por agulha dos tumores adrenais primários não é recomendada devido à baixa acurácia deste método em diferenciar adenomas de carcinomas e pelo risco de disseminação tumoral no caso de rotura capsular ou de fenômenos cardiovasculares nos feocromocitomas. Está indicada quando houver história de outro tumor maligno - especialmente pulmão, mama ou rim - ausência de metástases em outros locais e massa adrenal heterogênea com > 20 HU na TC sem contraste^(10,17) (NE 4).

Recomendações do CoBEU

1. TC e/ou RM são recomendáveis na tentativa de diferenciar tumores adrenais benignos de malignos (NE 1; GR A).
2. Marcadores moleculares não têm uso clínico até esta data.

2. Como diferenciar os diferentes tipos histológicos? Qual é o prognóstico das diferentes linhagens?

Os diferentes tipos histológicos de tumores adrenais são:

- Tumores corticais: adenoma; carcinoma
- Tumores da medular: feocromocitoma; ganglioneuroma/neuroblastoma

Outros tumores adrenais: mielolipoma, metástases; miscelâneos (hamartoma, teratoma, lipoma, hemanangioma).

Os adenomas respondem por cerca de 40% dos tumores, metástases por 20%, carcinomas por 10%, mielolipomas por 9% e feocromocitomas por 8% e outros tipos histológicos, 13%⁽¹⁷⁾.

Os critérios anatomopatológicos mais utilizados para definir os tumores malignos da adrenal são os descritos por Weiss, que incluem nove parâmetros⁽²⁶⁾ (NE 5):

1. Alto índice de proliferação celular
2. Mitoses atípicas
3. Núcleos indiferenciados
4. Baixo percentual de células claras
5. Necrose
6. Arquitetura tumoral difusa
7. Invasão venosa
8. Invasão sinusoidal
9. Invasão capsular

Dentre todos os parâmetros, o mais importante na distinção entre tumores benignos e malignos é o índice de proliferação celular. Escore de Weiss (0-9) > 2 é suspeito para carcinoma e altos índices mitóticos ou um escore de Weiss > 3 são fatores independentes de pior prognóstico^(10,26) (NE 5).

O papel clínico dos marcadores moleculares ainda não está definido⁽²⁵⁾.

Mielolipoma

O mielolipoma possui aspecto característico na TC e RM, que estabelece o diagnóstico e pode evitar a exploração cirúrgica. É um tumor benigno raro, geralmente menor que 5 cm, unilateral e assintomático, que contém elementos hematopoiéticos e gordura. Dosagens hormonais devem ser obtidas, pois este tumor pode

estar associado a adenomas corticais. O prognóstico é favorável, e tumores menores que 5 cm são em geral acompanhados. A maioria dos autores apresenta relatos de pequenas séries de pacientes⁽²⁷⁾ (NE 5).

Oncocitoma

Os oncocitomas são tumores usualmente grandes na época de seu diagnóstico, geralmente não funcionais e benignos, semelhantes aos carcinomas. Aproximadamente 30 casos apenas foram descritos na literatura, até o momento⁽²⁸⁾.

Ganglioneuroma/neuroblastoma

Ganglioneuromas são tumores habitualmente diagnosticados maiores que 6 cm, mostram tipicamente calcificações puntiformes esparsas e baixo coeficiente de atenuação na TC, com sinal hiperintenso em T2 e realce de intensidade progressiva na RM^(29,30) (NE 5).

Prognóstico

Para se determinar o prognóstico tumoral, deve-se avaliar se a lesão adrenal é funcionante, seu tipo histológico e estágio clínico. A ausência de sinais e sintomas não deve evitar que se pesquise hipercortisolismo, níveis de catecolaminas e, em casos de hipertensão arterial, de mineralocorticóides⁽³¹⁾. Até 20% dos pacientes com incidentalomas possuem ou desenvolvem produção hormonal excessiva, sobretudo nas lesões maiores que 3 cm⁽²⁵⁾ (NE 3).

Em geral, o tamanho tumoral (maior diâmetro na TC ou RM) maior que 12 cm está associado a pior prognóstico. Idade avançada, hipercortisolismo e hiperaldosteronismo estão associados a maior número de complicações e pioram o prognóstico, enquanto hipersecreção de andrógenos é fator favorável. Tumores não funcionantes estão associados a maior sobrevida, em algumas séries. Presença de doença localizada na época do diagnóstico e ressecção tumoral completa em qualquer estágio oferecem melhor prognóstico, uma vez que não há tratamento oncológico satisfatório⁽¹⁰⁾ (NE 5).

Tumores da cortical produtores de cortisol

O hipercortisolismo subclínico foi encontrado em 5%-47% dos casos de incidentalomas adrenais, e está relacionado a obesidade, HAS, DM, dislipidemia e resistência insulínica⁽³²⁾. O prognóstico destes casos quando tratados cirurgicamente é bom, sobretudo pela redução do risco cardiovascular, sobretudo pela redução de risco cardiovascular. Nos casos não operados, o risco de progressão para síndrome de Cushing foi estimado em 11% após um ano e 26% em cinco anos, em estudo prospectivo com 130 pacientes. Aproximadamente 50% dos carcinomas adrenais são funcionais, e a síndrome de Cushing com virilização é a apresentação mais comum⁽³³⁾ (NE 4).

O teste de supressão da dexametasona é o método padrão de avaliação do hipercortisolismo subclínico, e um cortisol plasmático suprimido após 1 mg de dexametasona exclui um tumor adrenal secretor de cortisol⁽³⁴⁾ (NE 4).

Tumores da cortical secretores de estrógeno

Oitenta por cento desses tumores são malignos. Metade dos pacientes vai ao óbito 18 meses após o diagnóstico, e a sobrevida global em três anos é menor que 20%⁽³¹⁾ (NE 5).

Tumores da cortical secretores de andrógeno

Estes tumores comportam-se de maneira benigna, e em sua maioria são adenomas⁽¹⁰⁾ (NE 5). No entanto, um estudo avaliou retrospectivamente 47 casos, e mostrou a presença de oito carcinomas⁽³⁵⁾ (NE 4).

Tumores da cortical secretores de aldosterona

A prevalência de massas produtoras de mineralocorticóides em incidentalomas adrenais é de 1,6-3,8%. Em 63% dos casos, adenomas solitários da cortical meno-

res que 3 cm são os responsáveis pelo hiperaldosteronismo primário (HP)⁽³⁶⁾ (NE 4).

Em estudo de 266 casos de tumores associados a hiperaldosteronismo primário, 91% estavam associados a adenomas, e 9% a carcinomas⁽¹⁾ (NE 4). Os casos de hiperaldosteronismo coincidentes com lesões maiores que 3 cm sugerem a presença de carcinoma, muito raro, em geral associados a calcificações evidentes na TC. O prognóstico é ruim.

Hipertensão arterial (HAS) com hipopotassemia não-medicamentosa (< 3,5 mg/dL) é considerada patognomônica de HP, porém alguns trabalhos mostram que a normopotassemia e o hiperaldosteronismo primário podem estar associados⁽³⁷⁾ (NE 3). Bernini et al.⁽³⁸⁾ (NE 2) encontraram 4% de hiperaldosteronismo primário e normopotassemia em casos de incidentalomas adrenais.

Feocromocitomas

Diferenciação clínica: são alterações comuns nestes tumores a hipertensão arterial persistente ou em episódios paroxísticos, cefaléia, sudorese, palpitações, ansiedade, fadiga, dispnéia, dor abdominal e torácica, náusea, distúrbios visuais, ICC, IAM, encefalopatia, choque. Entretanto, a maioria dos feocromocitomas diagnosticados em incidentalomas adrenais não apresenta sintomas clínicos⁽³⁹⁾ (NE 5).

Diferenciação laboratorial: dosagem de metanefrinas plasmáticas é o teste mais confiável, com sensibilidade e especificidade de 95%. A dosagem de metanefrinas urinárias e ácido vanilmandélico (VMA) apresenta menor sensibilidade (84% e 64%, respectivamente)⁽⁴⁰⁾ (NE 4).

Diferenciação por imagem: A TC apresenta 98% de sensibilidade na detecção dos tumores adrenais maiores de 1 cm, mas não é útil no diagnóstico diferencial dos feocromocitomas das outras lesões, ou em prever malignidade. A acurácia da RM é similar à da TC na detecção dos incidentalomas de supra-renal, porém nos casos de feocromocitoma a RM é superior à TC, pois o tumor apresenta imagem característica de alta

intensidade, clara, em T2, que ajuda no diagnóstico diferencial. A sensibilidade e especificidade da RM neste caso é calculada em 92% e 88%, respectivamente^(21,41) (NE 2).

Uma metanálise de 12 estudos avaliou o uso da cintilografia com I-123 metaiodobenzilguanidina (MIBG), e demonstrou sensibilidade de 96% e especificidade de 100%, no diagnóstico de feocromocitomas. Este exame é mais útil para o diagnóstico de lesões de feocromocitomas residuais ou múltiplas, ou extra-adrenais⁽⁴²⁾ (NE 4). Consenso publicado em 2006 avaliou a RM, TC e MIBG, e concluiu que a MIBG não apresenta as limitações de especificidade dos outros métodos, devendo ser o exame de imagem de escolha em casos de feocromocitomas⁽⁴³⁾ (NE 4).

Estes tumores são potencialmente letais, porém o prognóstico com o tratamento precoce é bom.

Metástases

Metástases para a supra-renal são comuns, tipicamente bilaterais e maiores que 3 cm, e respondem por 50% a 75% dos incidentalomas adrenais em pacientes com outra neoplasia (pulmão, mama, rim, TGI, melanomas e linfomas)⁽⁴⁴⁾ (NE 5). Estudos de autópsia mostram metástases para as supra-renais em 25% a 75% dos óbitos por neoplasias epiteliais. Biópsia

por agulha fina orientada por TC está indicada para o diagnóstico em pacientes que não tenham outras metástases, que apresentem uma massa heterogênea com alta atenuação na TC sem contraste (> 20 Unidades Hounsfield), e após exames para a exclusão de um feocromocitoma⁽⁴⁵⁾ (NE 4).

O prognóstico nesses casos é definido pelo tipo histológico primário, grau, estágio clínico e presença de outras metástases.

Recomendações do CoBEU

1. Deve-se realizar investigação hormonal mesmo em lesões aparentemente não funcionantes. Recomendam-se como uma avaliação básica os seguintes exames (NE 4; GR C): Na, K, cortisol, DHEA-S e metanefrinas.
2. Testes adicionais deverão ser realizados na dependência das alterações encontradas na avaliação básica e da patologia. Ver tabela para mais detalhes.
3. Nos feocromocitomas, o MIBG é o método de imagem mais indicado no diagnóstico de tumores extra-adrenais ou residuais. (NE 4; GR C)
4. Biópsia adrenal percutânea está indicada na suspeita de metástase única com > 20 HU na TC sem contraste, e após exames para a exclusão de um feocromocitoma. (NE 4; GR C)

Tabela. Correspondência entre a patologia e os exames laboratoriais

Urina de 24 h	Patologia
Cortisol (livre) 17-cetosteróides Metanefrinas	Síndrome de Cushing Carcinoma Feocromocitoma
Sangue	Patologia
Cortisol (livre) ACTH DHEA Carcinoma Metanefrinas plasmáticas Bioquímica (Na,K) Atividade de renina plasmática Aldosterona	Síndrome de Cushing Síndrome de Cushing Feocromocitoma Hiperaldosteronismo Hiperaldosteronismo Hiperaldosteronismo

3. Para quais pacientes está indicada a adrenalectomia laparoscópica?

Desde 1992 tem sido publicada experiência mundial em adrenalectomia laparoscópica, demonstrando suas vantagens em relação à via aberta quanto a menor morbidade, estadia hospitalar e mais rápido retorno ao trabalho.

A maior série até a presente data foi publicada englobando 560 procedimentos em 520 pacientes realizados entre 1994 e março de 2006, todos eles operados por laparoscopia retroperitoneal. Entre eles, 499 apresentavam tumores de adrenal (157 adenoma de Conn, 120 feocromocitomas, 110 adenomas de Cushing e 122 outros tumores). Havia também 21

com doença de Cushing (hiperplasia bilateral da adrenal). Os tumores variavam entre 0,5 a 10 cm de diâmetro. A mortalidade foi zero, conversão para cirurgia aberta ocorreu em nove doentes. Ocorreram complicações maiores em 1,3% dos pacientes e complicações menores em 14,4% deles. O tempo operatório médio foi de 67 ± 40 minutos. O procedimento mostrou-se seguro e rápido⁽⁴⁶⁾ (NE 4).

As séries mais recentes estão sumarizadas na Tabela 1. O estudo de Desai⁽⁴⁷⁾ foi prospectivo e randomizado (NE 2) e o de Prager prospectivo não-randomizado⁽⁴⁸⁾ (NE 3). Os outros foram estudos retrospectivos (NE 4).

Tabela 1. Séries recentes de adrenalectomia laparoscópica

Autor	ano	n	tecnica	TC	PS	TH	Conversão (%)	Complicações
Walz (46)	2006	520	Retro	67+/-40	-	-	1.7	1.3% maiores
Lifante (49)	2005	179	Trans	-	-	7.6	11	3 mortes
Ishidoya (50)	2005	92	Trans	-	-	-	-	-
Desai (47)	2005	102	Trans/ Retro	150	242	2.0	0	7.7%
Ramacciato (51)	2005	104	Trans	108	106	-	4.8	-
Prager (48)	2004	102	Trans	-	-	-	5.0	-
Zeh (52)	2003	100	Trans	-	-	1.0	-	-
Meria (53)	2003	212	Trans	102	-	3.6	10	6 transfusões
Henry (54)	2002	274	Trans	-	-	-	4.0	7.0%
Del Pizzo (55)	2002	100	Trans	-	-	-	2.0	4.0%

Legendas: n - número; TC - tempo cirúrgico; PS - perda sanguínea em ml; TH - tempo de hospitalização em dias; Conversão - taxa de conversão para cirurgia aberta em %; Trans - transperitoneal; retro- retroperitoneal;

Em todas as séries foi possível ressecar a adrenal com volumes de até 10 cm de diâmetro sem uma taxa significativa de complicações cirúrgicas, mínima perda sangüínea e tempo médio operatório variando de 67 a 150 minutos. O tempo médio de permanência hospitalar variou de um a 7,6 dias em casos maiores.

A única contra-indicação absoluta para adrenalectomia laparoscópica foi a presença de carcinoma de adrenal com extensão para órgãos vizinhos ou para o interior da veia cava. Carcinomas de adrenal ou tumores maiores de 8 cm devem ser considerados para laparoscopia somente por cirurgões laparoscópicos experientes, devido ao risco de hemorragia ou lesão de órgãos adjacentes.

Comparação entre adrenalectomia aberta e laparoscópica

Foram publicados nos últimos cinco anos somente quatro trabalhos comparando adrenalectomia aberta com laparoscópica, todos eles não-randomizados.

Um relato com 58 pacientes operados por laparoscopia e 48 com cirurgia aberta em pacientes com tumores benignos menores que 7 cm mostrou um tempo cirúrgico maior no primeiro grupo (128 vs. 87 minutos), porém com menor morbidade pós-operatória e necessidade de analgesia e permanência hospitalar mais curta (3,2 dias vs. 7,2)⁽⁵⁶⁾ (NE 4).

Uma outra publicação comparou 22 cirurgias laparoscópicas com 18 abertas em grupos similares em todos os parâmetros. O tempo operatório foi maior no primeiro grupo (171 vs. 104 minutos), a perda sangüínea significativamente menor (146 mL vs. 445), não houve necessidade de transfusão nas laparoscopias comparado a 16% dos pacientes na cirurgia aberta. As complicações ocorreram em 5% no primeiro grupo e 16% no segundo, o uso de analgésicos pós-operatórios foi menor e o retorno à dieta normal mais rápido nos doentes submetidos à laparoscopia. O tempo de permanência hospitalar foi menor na laparoscopia (2,2 dias vs. 5,4)⁽⁵⁷⁾ (NE 4).

Um relato somente com pacientes portadores de feocromocitoma, 15 pacientes submetidos a laparoscopia e nove a adrenalectomia aberta, mostrou também superioridade da laparoscopia com menor perda sangüínea, mais rápido retorno à dieta normal e menor permanência hospitalar. O tempo de cirurgia foi de 171 minutos na laparoscopia e de 66,7 minutos no grupo aberto. As crises de hipertensão transoperatória foram significativamente em menor número no grupo da laparoscopia, com $p = 0,0146$ ⁽⁵⁸⁾ (NE 4).

Há um último trabalho comparando complicações perioperatórias entre 102 pacientes submetidos à laparoscopia e 48 à adrenalectomia aberta. No grupo de laparoscopia houve 9% de complicações, contra 21% no grupo aberto, com $p = 0,04$ ⁽⁴⁸⁾ (NE 3).

Adrenalectomia laparoscópica transperitoneal vs. retroperitoneal

A adrenalectomia laparoscópica por via transperitoneal foi comparada com a via retroperitoneal em vários relatos, incluindo um randomizado.

Um importante relato randomizado descreveu 57 pacientes consecutivos, dos quais 25 foram operados por via transperitoneal e 32 por via retroperitoneal, com seguimento médio de 5,96 anos. Os dois grupos de doentes eram idênticos em relação a idade, tamanho do tumor e massa corporal. O tempo operatório foi igual (130 vs. 126, cinco minutos), a perda sangüínea e o peso do tumor também foram idênticos. A comparação entre necessidade de analgesia, tempo de hospitalização e complicações não mostrou superioridade de nenhum grupo. Contudo, no tempo médio de convalescença houve superioridade no grupo retroperitoneal (4,7 semanas) sobre o transperitoneal (2,3 semanas), com $p = 0,02$. Como conclusão, os dois métodos são igualmente eficientes e seguros⁽⁵⁸⁾ (NE 2).

O acesso lateral e o posterior para laparoscopia retroperitoneal foram também comparados em um estudo com 42 pacientes. O acesso lateral foi usado em 25 casos e o posterior em 17. O tempo médio de cirurgia

foi significativamente menor no acesso lateral (141 vs. 225 minutos no posterior), com $p = 0,0019$. Houve pneumotórax em um paciente de cada grupo e um caso de edema pulmonar no acesso posterior. Os demais parâmetros foram idênticos nos dois grupos. Em conclusão, o acesso lateral foi superior ao acesso posterior na laparoscopia retroperitoneal⁽⁶⁰⁾ (NE 4).

Adrenalectomia laparoscópica nos grandes tumores

O tamanho do tumor adrenal que pode ser removido com segurança pela laparoscopia tem sido motivo de alguma controvérsia. Inicialmente havia receio de que grandes adrenais exigissem longos tempos cirúrgicos e ocasionassem morbidade significativa. Até há poucos anos recomendava-se operar por laparoscopia apenas tumores de 6 cm ou menos de diâmetro⁽⁴⁸⁾ (NE 3).

Um relato importante comparou adrenalectomia laparoscópica realizada em 16 pacientes portadores de tumores maiores que 6 cm com 111 doentes com tumores menores. O tempo cirúrgico e de hospitalização e a recuperação pós-operatória foram praticamente iguais. A retomada da via oral foi mais demorada naqueles com grandes tumores e a perda sangüínea foi maior, mas em nenhum caso houve necessidade de transfusão⁽⁶¹⁾ (NE 4).

Adrenalectomia laparoscópica para malignidade

Também ainda existe controvérsia quanto à segurança oncológica de usar a laparoscopia para tratar tumores malignos de adrenal. Uma revisão recentemente publicada concluiu que a laparoscopia nestes tumores é segura e eficaz⁽¹⁷⁾.

Um estudo em 31 pacientes portadores de tumores malignos com tamanho médio de 5 cm foi publicado recentemente. Foi necessária nefrectomia concomitante em três casos, uma cirurgia foi convertida em aberta e não houve mortalidade. A sobrevida câncer-específi-

ca em cinco anos foi de 53%. Houve recidiva local em sete pacientes, mas nenhuma no trajeto dos trocartes. A recidiva, quando encontrada, implicou comprometimento da sobrevida ($p = 0,016$)⁽⁶²⁾ (NE 5).

A presença de carcinoma adrenal invasivo ou com extensão intracava são atualmente consideradas as únicas contra-indicações para laparoscopia⁽²⁾ (NE 5).

Adrenalectomia parcial laparoscópica

A laparoscopia permite visualização detalhada da glândula adrenal, propiciando em casos selecionados a realização de adrenalectomia parcial.

A maior série publicada apresenta os resultados de 100 adrenalectomias parciais em 96 pacientes, com todos os tipos de tumores adrenais, uni ou bilaterais. Não houve mortalidade, complicações maiores ocorreram em 1,8% dos casos e menores em 14,5%. O tamanho médio dos tumores foi de $2,8 \pm 1,5$ cm, o tempo cirúrgico médio de 79 ± 42 minutos e a perda sangüínea média foi de 29 ± 31 ml. Com um seguimento médio de 51 meses não houve taxa de recidiva tumoral maior neste grupo do que num grupo paralelo de 224 pacientes submetidos a adrenalectomia total pela mesma equipe. A conclusão foi que a adrenalectomia parcial laparoscópica é segura não somente no trans e pós-operatório imediato, como também após seguimento longo⁽⁴⁶⁾ (NE 4).

Recomendações do CoBEU

1. Indica-se a adrenalectomia laparoscópica como procedimento padrão para tumores de adrenal (NE 3; GR B).
2. Contra-indica-se a abordagem laparoscópica nos casos de carcinoma da adrenal de grande tamanho, e com comprometimento de estruturas adjacentes (NE 5; GR D).
3. A adrenalectomia parcial laparoscópica pode ser indicada em casos selecionados (NE 4; GR C).

4. Para quais pacientes está indicada a cirurgia aberta? Qual técnica utilizar?

Os avanços obtidos com a cirurgia laparoscópica reduziram de maneira significativa a indicação da via aberta, que ficou restrita a determinadas características do tumor, às condições clínicas ou abdominais do paciente e à experiência da equipe cirúrgica^(49,58,63-68) (NE 3).

Para o carcinoma de córtex adrenal, a melhor chance de cura baseia-se na completa exérese cirúrgica da lesão, situação em que os índices de sobrevida de cinco anos aproximam-se de 50% vs. 5% quando a remoção é incompleta. Este quadro é agravado quando existe infiltração regional pela neoplasia, quando índices aceitáveis de sobrevida apenas são obtidos pela ressecção em bloco destas estruturas buscando-se margens negativas. Situações como essas têm indicação da via aberta pelas limitações da cirurgia laparoscópica⁽⁶⁹⁻⁷³⁾ (NE 4).

A invasão tumoral da veia renal/cava é outro critério importante para escolha desta técnica pelos riscos de hemorragia de difícil controle ou de ressecção incompleta pela via endoscópica⁽⁷⁴⁾ (NE 4).

O volume da massa tumoral constitui indicação relativa para escolha da via aberta quando não existem sinais de infiltração local, pois os resultados obtidos por equipes experientes com a via laparoscópica são semelhantes⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾ (NE 4).

A técnica cirúrgica a ser empregada para remoção de feocromocitomas de grande volume e/ou multifocais constitui tema controverso e a opção em geral é decidida pela preferência da equipe cirúrgica. Embora resultados semelhantes possam ser obtidos por laparoscopia, esta deve ser realizada somente em centros de grande experiência com este procedimento, sendo a operação aberta alternativa a ser considerada⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾ (NE 4).

Condições cardiorrespiratórias que contra-indiquem procedimentos laparoscópicos pela interferência com a função desses órgãos constituem indicação formal da via aberta. A mesma indicação é estabelecida em doentes com antecedentes de operações abdominais em que existe alta probabilidade de aderências que dificultam manobras endoscópicas⁽⁷⁹⁾ (NE 5).

Uma revisão da literatura baseada em mais de 300 trabalhos sobre indicação do tratamento cirúrgico da adrenal concluiu que a via aberta é preferencial nos casos de alta suspeita de câncer invasivo. Nas de-

mais situações, a laparoscopia deve ser a modalidade padrão em serviços com experiência reconhecida. A conversão para cirurgia aberta deve ser considerada também quando houver planos pouco definidos ou dificuldade técnica para continuar o procedimento^(69,74) (NE 4).

Inúmeras técnicas cirúrgicas podem ser empregadas no tratamento de massas adrenais. A escolha depende da patologia adrenal, do tamanho da massa, da experiência e preferência do cirurgião. De maneira geral, tumores pequenos por via posterior, os de tamanho médio por incisões lombares, abdominais transversas ou longitudinais e as grandes massas por via toracoabdominal. Portadores de carcinomas confinados devem ser submetidos a adrenalectomia. Tumores grandes podem requerer ressecção em bloco da adrenal e do rim seguindo os princípios da nefrectomia radical. Ressecções de estruturas adjacentes comprometidas são fundamentais para obtenção de margens livres^(71,79,80) (NE 4).

Para pacientes portadores de feocromocitoma constitui princípio básico, após abertura da parede abdominal, fazer-se a ligadura precoce da veia adrenal, diminuindo-se desta forma os riscos da liberação de catecolaminas durante a manipulação tumoral, que deverá ser a menor possível.

Embora a adrenalectomia total seja o procedimento padrão para lesões adrenais, em situações específicas pode-se efetuar adrenalectomias parciais. Esta técnica tem sido descrita em casos selecionados de hiperaldosteronismo primário, pequenos tumores bilaterais, feocromocitoma recorrente e em pacientes portadores da síndrome de von Hippel-Lindau, entre outras⁽⁸¹⁾ (NE 4).

Recomendações do CoBEU

A cirurgia aberta nos tumores da adrenal tem indicação nas seguintes condições (NE 4; GR C):

- Carcinoma da adrenal com suspeita de invasão de estruturas vizinhas ou da veia renal/cava
- Volume tumoral (relativa)
- Contra-indicações clínicas para cirurgia laparoscópica

5. Como realizar o acompanhamento dos pacientes tratados?

Carcinoma adrenocortical

Recorrência local é comum após ressecção do carcinoma adrenocortical, particularmente após violação da cápsula tumoral. Nos pacientes submetidos à ressecção completa do carcinoma adrenocortical, a recorrência ocorre em 37% a 86% em dois anos^(70,82,83) (NE 3). A sobrevida global em cinco anos oscila entre 29% e 38%, porém, cai para menos de 12% na presença de doença metastática^(70,71,84-86) (NE 3).

De acordo com alguns autores, em pacientes com ressecção tumoral completa, a avaliação de marcadores endócrinos deve ser realizada a cada três meses, incluindo: cortisol (cortisol livre urinário ou teste de supressão com dexametasona); andrógenos (sulfato de diidroepiandrosterona, androstenediona, testosterona); 17-hidroxiprogesterona; 11-deoxicortisol^(5,10) (NE 5).

Recomenda-se também a realização de tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome a cada três meses no primeiro ano de pós-operatório e a cada três a seis meses do segundo ao quinto anos de seguimento. Após esse período, deve ser realizada pelo menos anualmente, caso não haja evidência de recorrência tumoral. O seguimento deve ser por toda a vida^(5,10,87) (NE 4).

Em pacientes com ressecção tumoral incompleta, o ajustamento de doses ou a introdução de terapias apropriadas são necessários para manter os hormônios adrenais dentro de níveis fisiológicos⁽¹⁰⁾ (NE 4).

Mapeamento e ressonância magnética dos ossos e cérebro devem ser solicitados com base nos sintomas clínicos⁽¹⁰⁾.

O papel da tomografia por emissão de pósitrons (PET) no seguimento ainda não está definido⁽⁵⁾ (NE 3). O FDG-PET e a TC apresentam sensibilidade semelhante para o diagnóstico de metástases de câncer de adrenal (90% para FDG-PET e 88% para TC), Entretanto, são modalidades de imagem complementares, visto que aproximadamente 10% das lesões são diagnosticadas exclusivamente por um dos métodos⁽⁸³⁾ (NE 3).

Metástases pulmonares pequenas, com diâmetro inferior a 10 mm, freqüentemente não são demonstradas pelo FDG-PET^(88,89) (NE 4). O FDG-PET é uma ferramenta promissora que está sob investigação clínica e ainda não deve ser considerado método de escolha no seguimento do paciente⁽¹⁰⁾ (NE 4).

Feocromocitoma

O seguimento adequado dos pacientes com feocromocitoma é particularmente importante para identificar doença residual, recorrências, doença metastática ou o desenvolvimento de outras síndromes neoplásicas⁽⁹⁰⁾. Não há, atualmente, nenhum método baseado no exame histopatológico de um tumor ressecado que estabeleça a capacidade de recorrência ou malignidade^(91,92). O único e absoluto indicador de malignidade é a presença de um processo metastático^(92,93) (NE 3).

A falta de marcadores histológicos de malignidade, a incidência de 6,5%-16% de recorrência e de 10% de tumores malignos tornam mandatório o seguimento por toda a vida de pacientes submetidos à ressecção de feocromocitoma ou paraganglioma, particularmente naqueles que apresentam tumores familiares ou extra-adrenais^(40,92-97). Recorrências tardias têm sido relatadas até mesmo 41 anos após a ressecção cirúrgica inicial⁽⁹⁸⁾ (NE 4).

Pacientes que apresentam recorrências geralmente são mais jovens, têm grandes tumores, e são mais freqüentes portadores de doença familiar e/ou bilateral ou extra-adrenal (paragangliomas) do que pacientes sem recorrência. As recorrências são malignas em 50% dos casos^(99,100) (NE 5).

A normalização da concentração plasmática ou urinária das metanefrinas deve ser confirmada após dez a 14 dias da cirurgia^(94,100,101). Caso as concentrações de metanefrinas permaneçam altas, cintilografia com [¹²³I]metaiodobenzilguanidina (MIBG) deve ser realizada e pode revelar metástases distantes, para as quais o MIBG foi mascarado antes da

cirurgia pela maior atividade metabólica do tumor primário^(94,100,102) (NE 5).

Testes bioquímicos normais na avaliação inicial não excluem doença microscópica residual. O seguimento regular para detectar recorrências permanece necessário^(91,94). A evidência bioquímica de produção excessiva de catecolaminas geralmente precede as manifestações clínicas da recidiva⁽⁹⁸⁾ (NE 4).

O seguimento anual é indicado, com avaliação da pressão arterial e determinação de metanefrinas plasmáticas ou urinárias^(94,99-101). A excreção urinária de metanefrinas, marcador da atividade tumoral e um indicador da carga tumoral em pacientes com feocromocitoma ou paraganglioma secretante, pode ser usada para avaliar a resposta ao tratamento em casos malignos⁽¹⁰²⁾. Estudos de imagem devem ser realizados com base nos resultados dos exames laboratoriais⁽¹⁰³⁾ (NE 5).

A detecção e localização dos tumores recorrentes ou de novos tumores pode ser confirmada por MIBG em todos os casos de aumento de metanefrinas urinárias. A cintilografia com MIBG pode determinar a extensão da doença (estadiamento) e permitir o diagnóstico de recorrências e metástases durante o seguimento pós-operatório, mesmo em pacientes com anatomia distorcida por cirurgia prévia e com tumores em localizações incomuns^(103,104) (NE 5). Também é útil para excluir doença adrenal bilateral (freqüentemen-

te encontrada em pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo 2).

O exame com MIBG também pode ser usado para selecionar pacientes para subsequente terapia com base na captação de MIBG radioativo pelas células tumorais⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾. Esse exame é indispensável no diagnóstico, estadiamento e seguimento dos pacientes com feocromocitoma^(43,103,106) (NE 4).

As metástases podem ser pouco diferenciadas, particularmente nos paragangliomas funcionantes, com ausência de captação pelo MIBG. Nesses casos, cintilografias não-específicas, usando [¹¹¹In]pentotídeo ou FDG-PET, podem ser úteis^(99,108-114). Estudos iniciais com [¹⁸F]fluorodopamina PET têm mostrado resultados promissores na detecção de lesões metastáticas, superiores aos alcançados pelo MIBG^(114,115) (NE 5).

Recomendações do CoBEU

1. No carcinoma recomenda-se: avaliação hormonal trimestral. Tomografia trimestral no 1º ano e de três a seis meses até o 5º ano e anual a seguir. O seguimento deve ser por toda a vida (NE 4; GR C).
2. Nos feocromocitomas, recomendam-se: dosagens de metanefrinas anuais. MIBG está indicado na alteração destes exames (NE 4; GR C).
3. Nos demais tumores, o seguimento deve ser individualizado.

6. Existe quimioterapia ou radioterapia adjuvante ou neo-adjuvante para os carcinomas? Existe tratamento para a doença metastática?

Tratamento adjuvante

Radioterapia ou quimioterapia adjuvante com mitotane não mostrou benefício quanto à sobrevida^(116,117) (NE 4).

Pacientes com tumor residual

Nos pacientes com tumores com ressecção incompleta, mitotane em doses altas de 10 a 12 g por dia pode ser uma alternativa. Pode haver resposta clínica por um tempo médio de dez meses em 30% dos pacientes. Este tratamento só está indicado quando o tumor residual é produtor de hormônio ou nos casos em que haja metástases^(116,118) (NE 4).

Doença metastática

Resposta temporária na doença disseminada pode ser alcançada com mitotane. Embora remissões parciais mensuráveis não sejam usuais e reportadas em 19% a 34% dos casos, remissões dos sintomas causados pela secreção hormonal são comumente observadas⁽¹¹⁸⁾ (NE 4). Tratamento prolongado com mitotane, todavia, é freqüentemente limitado pela toxicidade gastrointestinal e neurológica⁽¹¹⁹⁾ (NE 4). Ressecção

de recorrência local e de doença metastática pode ser eventualmente indicada⁽¹¹⁹⁾ (NE 4).

Quimioterapia paliativa à base de cisplatina pode produzir respostas objetivas em aproximadamente 30% dos casos⁽¹²⁰⁻¹²²⁾ (NE 3). Um estudo com doxorubicina demonstrou resposta objetiva em três de 16 pacientes com tumores indiferenciados, mas sem nenhum efeito naqueles que não haviam respondido ao mitotane⁽¹²³⁾ (NE 3). O uso de quimioterapia com cisplatina, etoposídeo, adriamicina e mitotane obteve 48,6% de resposta objetiva e um tempo médio para progressão de 18 meses, no grupo em que houve resposta⁽¹²⁴⁾ (NE 3). Em dez de 72 pacientes, ressecção cirúrgica foi possível.

Recomendações do CoBEU

1. Não há indicação de tratamento neo-adjuvante ou adjuvante (NE 4; GR C).
2. Nos pacientes com ressecção incompleta, o mitotane em altas doses é uma alternativa terapêutica para pacientes sintomáticos (NE 4; GR C).
3. Na doença metastática, poliquimioterapia baseada em cisplatina e mitotane pode ser empregada com finalidade paliativa (NE 3; GR B).

REFERÊNCIAS

1. Neville AM, O'Hare MJ. Histopathology of the human adrenal cortex. *Clin Endocrinol Metab*. 1985 Nov;14(4):791-820.
2. Chow GK, Blute ML. *Surgery of Adrenal Glands*. Campbell-Walsh Urology. 9 ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2007. p. 1868-88.
3. Rodrigues-Netto N, Ferreira U, Pompeo ACL, Bretas F, Sadi M, Clark O et al. Usos e indicações do bloqueadores hormonais no câncer da próstata - melhores evidências para a decisão clínica. Campinas, SP: CoBEU - Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia; 2002.
4. Centre for Evidence Based Medicine. Levels of Evidence. Oxford University 2002 [cited Nov 2006]; Available from: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp
5. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jun;91(6):2027-37.
6. Nawar R, Aron D. Adrenal incidentalomas -- a continuing management dilemma. *Endocr Relat Cancer*. 2005 Sep;12(3):585-98.
7. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass "incidentaloma". NIH Consens State Sci Statements. 2002 Feb 4-6;19(2):1-25.
8. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy PF, Ilstrup DM. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery*. 1991 Dec;110(6):1014-21.
9. Bencsik Z, Szabolcs I, Goth M, Voros A, Kaszas I, Gonczi J et al. Incidentally detected adrenal tumours (incidentalomas): histological heterogeneity and differentiated therapeutic approach. *J Intern Med*. 1995 Jun;237(6):585-9.
10. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano TJ, Hammer GD, Korobkin M et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer*. 2005 Sep;12(3):667-80.
11. Singer AA, Obuchowski NA, Einstein DM, Paushter DM. Metastasis or adenoma? Computed tomographic evaluation of the adrenal mass. *Cleve Clin J Med*. 1994 May-Jun;61(3):200-5.
12. van Erkel AR, van Gils AP, Lequin M, Kruitwagen C, Bloem JL, Falke TH. CT and MR distinction of adenomas and nonadenomas of the adrenal gland. *J Comput Assist Tomogr*. 1994 May-Jun;18(3):432-8.
13. McNicholas MM, Lee MJ, Mayo-Smith WW, Hahn PF, Boland GW, Mueller PR. An imaging algorithm for the differential diagnosis of adrenal adenomas and metastases. *AJR Am J Roentgenol*. 1995 Dec;165(6):1453-9.
14. Fontana D, Porpiglia F, Destefanis P, Fiori C, Ali A, Terzolo M et al. What is the role of ultrasonography in the follow-up of adrenal incidentalomas? The Gruppo Piemontese Incidentalomi Surrenali. *Urology*. 1999 Oct;54(4):612-6.
15. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *AJR Am J Roentgenol*. 1998 Jul;171(1):201-4.
16. Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM, Motta-Ramirez G, Bogabathina H, Levin HS et al. Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Feb;90(2):871-7.
17. Lau J, Balk E, Rothberg M, Ioannidis JP, DeVine D, Chew P et al. Management of clinically inapparent adrenal mass. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2002 Feb(56):1-5.
18. Korobkin M, Brodeur FJ, Yutzy GG, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR et al. Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT attenuation values. *AJR Am J Roentgenol*. 1996 Mar;166(3):531-6.
19. Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, Goodsitt M. Delayed enhanced CT for differentiation of benign from malignant adrenal masses. *Radiology*. 1996 Sep;200(3):737-42.
20. Boland GW, Hahn PF, Pena C, Mueller PR. Adrenal masses: characterization with delayed contrast-enhanced CT. *Radiology*. 1997 Mar;202(3):693-6.
21. Honigschnabl S, Gallo S, Niederle B, Prager G, Kaserer K, Lechner G et al. How accurate is MR imaging in characterisation of adrenal masses: update of a long-term study. *Eur J Radiol*. 2002 Feb;41(2):113-22.
22. Korobkin M, Lombardi TJ, Aisen AM, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR et al. Characterization of adrenal masses with chemical shift and gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1995 Nov;197(2):411-8.
23. Bilbey JH, McLoughlin RF, Kurkjian PS, Wilkins GE, Chan NH, Schmidt N et al. MR imaging of adrenal masses: value of chemical-shift imaging for distinguishing adenomas from other tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 1995 Mar;164(3):637-42.

24. Rescinito G, Zandrino F, Cittadini G, Jr., Santacroce E, Giasotto V, Neumaier CE. Characterization of adrenal adenomas and metastases: correlation between unenhanced computed tomography and chemical shift magnetic resonance imaging. *Acta Radiol*. 2006 Feb;47(1):71-6.
25. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev*. 2004 Apr;25(2):309-40.
26. Medeiros LJ, Weiss LM. New developments in the pathologic diagnosis of adrenal cortical neoplasms. A review. *Am J Clin Pathol*. 1992 Jan;97(1):73-83.
27. Porcaro AB, Novella G, Ficarra V, Cavalleri S, Antonioli SZ, Curti P. Incidentally discovered adrenal myelolipoma. Report on 3 operated patients and update of the literature. *Arch Ital Urol Androl*. 2002 Sep;74(3):146-51.
28. Sundaram S, Kuruvilla S, Varghese RG, Gopalan TR. Adrenocortical oncocytoma--a case report. *Indian J Pathol Microbiol*. 2004 Jul;47(3):387-9.
29. Van Dyck P, Op de Beeck B, Parizel PM. Helical CT and dynamic Mr features of an adrenal ganglioneuroma. *Jbr-Btr*. 2006 Mar-Apr;89(2):77-9.
30. Ichikawa T, Ohtomo K, Araki T, Fujimoto H, Nemoto K, Nanbu A et al. Ganglioneuroma: computed tomography and magnetic resonance features. *Br J Radiol*. 1996 Feb;69(818):114-21.
31. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med*. 2003 Mar 4;138(5):424-9.
32. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, Di Martino M, Battista C, Del Viscovo L et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Apr;85(4):1440-8.
33. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Boscaro M. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol*. 2002 Jan;146(1):61-6.
34. Terzolo M, Osella G, Ali A, Borretta G, Cesario F, Paccotti P et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 Jan;48(1):89-97.
35. Mattox JH, Phelan S. The evaluation of adult females with testosterone producing neoplasms of the adrenal cortex. *Surg Gynecol Obstet*. 1987 Feb;164(2):98-101.
36. Blumenfeld JD, Sealey JE, Schlüssel Y, Vaughan ED, Jr., Sos TA, Atlas SA et al. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med*. 1994 Dec 1;121(11):877-85.
37. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C et al. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens*. 2003 Nov;21(11):2149-57.
38. Bernini G, Moretti A, Argenio G, Salvetti A. Primary aldosteronism in normokalemic patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2002 Apr;146(4):523-9.
39. Young WF, Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000 Mar;29(1):159-85, x.
40. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *Jama*. 2002 Mar 20;287(11):1427-34.
41. Kievit J, Haak HR. Diagnosis and treatment of adrenal incidentaloma. A cost-effectiveness analysis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000 Mar;29(1):69-90, viii-ix.
42. Van Der Horst-Schrivers AN, Jager PL, Boezen HM, Schouten JP, Kema IP, Links TP. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy in localising phaeochromocytomas--experience and meta-analysis. *Anticancer Res*. 2006 Mar-Apr;26(2B):1599-604.
43. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007 Feb;3(2):92-102.
44. Lin DD, Loughlin KR. Diagnosis and management of surgical adrenal diseases. *Urology*. 2005 Sep;66(3):476-83.
45. Gaboardi F, Carbone M, Bozzola A, Galli L. Adrenal incidentalomas: what is the role of fine needle biopsy? *Int Urol Nephrol*. 1991;23(3):197-207.
46. Walz MK, Peitgen K, Diesing D, Petersenn S, Janssen OE, Philipp T et al. Partial versus total adrenalectomy by the posterior retroperitoneoscopic approach: early and long-term results of 325 consecutive procedures in primary adrenal neoplasias. *World J Surg*. 2004 Dec;28(12):1323-9.
47. Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF, Steinberg AP, Ng C, Meraney AM et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol*. 2005 Jan;173(1):38-41.

48. Prager G, Heinz-Peer G, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Applicability of laparoscopic adrenalectomy in a prospective study in 150 consecutive patients. *Arch Surg.* 2004 Jan;139(1):46-9.
49. Lifante JC, Cenedese A, Fernandez Vila JM, Peix JL. [Impact of laparoscopy on the management of adrenal diseases. A retrospective study of 220 patients]. *Ann Chir.* 2005 Oct;130(9):547-52.
50. Ishidoya S, Ito A, Sakai K, Satoh M, Chiba Y, Sato F et al. Laparoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma. *J Urol.* 2005 Jul;174(1):40-3.
51. Ramacciato G, Paolo M, Pietromaria A, Paolo B, Francesco D, Sergio P et al. Ten years of laparoscopic adrenalectomy: lesson learned from 104 procedures. *Am Surg.* 2005 Apr;71(4):321-5.
52. Zeh HJ, 3rd, Udelsman R. One hundred laparoscopic adrenalectomies: a single surgeon's experience. *Ann Surg Oncol.* 2003 Nov;10(9):1012-7.
53. Meria P, Kempf BF, Hermieu JF, Plouin PF, Duclos JM. Laparoscopic management of primary hyperaldosteronism: clinical experience with 212 cases. *J Urol.* 2003 Jan;169(1):32-5.
54. Henry JF, Sebag F, Iacobone M, Hubbard J, Maweja S. [Lessons learned from 274 laparoscopic adrenalectomies]. *Ann Chir.* 2002 Sep;127(7):512-9.
55. Del Pizzo JJ, Shichman SJ, Sosa RE. Laparoscopic adrenalectomy: the New York-Presbyterian Hospital experience. *J Endourol.* 2002 Oct;16(8):591-7.
56. Tan YH, Yip SK, Chee C, Cheng CW. Comparison of laparoscopic and open adrenalectomy--a Singapore experience. *Asian J Surg.* 2002 Oct;25(4):330-4; discussion 5-6.
57. Jacobsen NE, Campbell JB, Hobart MG. Laparoscopic versus open adrenalectomy for surgical adrenal disease. *Can J Urol.* 2003 Oct;10(5):1995-9.
58. Kim HH, Kim GH, Sung GT. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: comparison with conventional open adrenalectomy. *J Endourol.* 2004 Apr;18(3):251-5.
59. Rubinstein M, Gill IS, Aron M, Kilciler M, Meraney AM, Finelli A et al. Prospective, randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy. *J Urol.* 2005 Aug;174(2):442-5; discussion 5.
60. Yagisawa T, Ito F, Ishikawa N, Matsuda K, Onitsuka S, Goya N et al. Retroperitoneoscopic adrenalectomy: lateral versus posterior approach. *J Endourol.* 2004 Sep;18(7):661-4.
61. Naya Y, Suzuki H, Komiya A, Nagata M, Tobe T, Ueda T et al. Laparoscopic adrenalectomy in patients with large adrenal tumors. *Int J Urol.* 2005 Feb;12(2):134-9.
62. Moinzadeh A, Gill IS. Laparoscopic radical adrenalectomy for malignancy in 31 patients. *J Urol.* 2005 Feb;173(2):519-25.
63. Ramachandran MS, Reid JA, Dolan SJ, Farling PA, Russell CF. Laparoscopic adrenalectomy versus open adrenalectomy: results from a retrospective comparative study. *Ulster Med J.* 2006 May;75(2):126-8.
64. Hallfeldt KK, Mussack T, Trupka A, Hohenbleicher F, Schmidbauer S. Laparoscopic lateral adrenalectomy versus open posterior adrenalectomy for the treatment of benign adrenal tumors. *Surg Endosc.* 2003 Feb;17(2):264-7.
65. Toniato A, Bernante P, Rosse GP, Piotta A, Pelizzo MR. Laparoscopic versus open adrenalectomy: outcome in 35 consecutive patients. *Int J Surg Investig.* 2000;1(6):503-7.
66. Sprung J, O'Hara JF, Jr., Gill IS, Abdelmalak B, Sarnaik A, Bravo EL. Anesthetic aspects of laparoscopic and open adrenalectomy for pheochromocytoma. *Urology.* 2000 Mar;55(3):339-43.
67. Liao CH, Chueh SC, Lai MK, Hsiao PJ, Chen J. Laparoscopic adrenalectomy for potentially malignant adrenal tumors greater than 5 centimeters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Aug;91(8):3080-3.
68. Hara I, Kawabata G, Hara S, Yamada Y, Tanaka K, Fujisawa M. Clinical outcomes of laparoscopic adrenalectomy according to tumor size. *Int J Urol.* 2005 Dec;12(12):1022-7.
69. Gill IS. The case for laparoscopic adrenalectomy. *J Urol.* 2001 Aug;166(2):429-36.
70. Kendrick ML, Lloyd R, Erickson L, Farley DR, Grant CS, Thompson GB et al. Adrenocortical carcinoma: surgical progress or status quo? *Arch Surg.* 2001 May;136(5):543-9.
71. Schulick RD, Brennan MF. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 1999 Dec;6(8):719-26.
72. Suzuki H. Laparoscopic adrenalectomy for adrenal carcinoma and metastases. *Curr Opin Urol.* 2006 Mar;16(2):47-53.
73. Tsuru N, Ushiyama T, Suzuki K. Laparoscopic adrenalectomy for primary and secondary malignant adrenal tumors. *J Endourol.* 2005 Jul-Aug;19(6):702-8; discussion 8-9.
74. Hobart MG, Gill IS, Schweizer D, Sung GT, Bravo EL. Laparoscopic adrenalectomy for large-volume (> or = 5 cm) adrenal masses. *J Endourol.* 2000 Mar;14(2):149-54.

75. Porpiglia F, Fiori C, Tarabuzzi R, Giraudo G, Garrone C, Morino M et al. Is laparoscopic adrenalectomy feasible for adrenocortical carcinoma or metastasis? *BJU Int.* 2004 Nov;94(7):1026-9.
76. Wilhelm SM, Prinz RA, Barbu AM, Onders RP, Solorzano CC. Analysis of large versus small pheochromocytomas: operative approaches and patient outcomes. *Surgery.* 2006 Oct;140(4):553-9; discussion 9-60.
77. Tanaka M, Tokuda N, Koga H, Kimoto Y, Naito S. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: comparison with open adrenalectomy and comparison of laparoscopic surgery for pheochromocytoma versus other adrenal tumors. *J Endourol.* 2000 Jun;14(5):427-31.
78. Weismann D, Fassnacht M, Weinberger F, Hamelmann W, Diehl S, Lorenz K et al. Intraoperative haemodynamic stability in patients with pheochromocytoma--minimally invasive vs conventional open surgery. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006 Sep;65(3):352-8.
79. Wang DS, Winfield HN. Open and laparoscopic surgery of adrenal tumors. In: Richie JP, D'Amico AV, editors. *Urologic Oncology.* Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2005. p. 153-67.
80. Vaughan ED, Jr. Surgical options for open adrenalectomy. *World J Urol.* 1999 Feb;17(1):40-7.
81. Walther MM, Keiser HR, Choyke PL, Rayford W, Lyne JC, Linehan WM. Management of hereditary pheochromocytoma in von Hippel-Lindau kindreds with partial adrenalectomy. *J Urol.* 1999 Feb;161(2):395-8.
82. Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, Lombardi CP, Crucitti P, Crucitti F et al. Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma. *Surgery.* 1997 Dec;122(6):1212-8.
83. Leboulleux S, Dromain C, Bonniaud G, Auperin A, Caillou B, Lumbroso J et al. Diagnostic and prognostic value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in adrenocortical carcinoma: a prospective comparison with computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar;91(3):920-5.
84. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Daniele O, Boscaro M. Adrenocortical carcinoma: experience in 45 patients. *Oncology.* 1997 Nov-Dec;54(6):490-6.
85. Icard P, Goudet P, Charpenay C, Andreassian B, Carnaille B, Chapuis Y et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg.* 2001 Jul;25(7):891-7.
86. Ferreira U, Nardi Pedro R, Matheus WE, Prudente A, Mendonca Borges G, Rodrigues Netto N, Jr. Open surgical treatment of right-sided adrenal carcinomas >15 cm. *Urol Int.* 2007;78(1):46-9.
87. McDonnell C, Zacharin M. Adrenal cortical tumours: 25 years' experience at the Royal Children's Hospital, Melbourne. *J Paediatr Child Health.* 2003 Dec;39(9):682-5.
88. Chong S, Lee KS, Kim HY, Kim YK, Kim BT, Chung MJ et al. Integrated PET-CT for the characterization of adrenal gland lesions in cancer patients: diagnostic efficacy and interpretation pitfalls. *Radiographics.* 2006 Nov-Dec;26(6):1811-24; discussion 24-6.
89. Mackie GC, Shulkin BL, Ribeiro RC, Worden FP, Gauger PG, Mody RJ et al. Use of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating locally recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jul;91(7):2665-71.
90. Khorram-Manesh A, Ahlman H, Nilsson O, Friberg P, Oden A, Stenstrom G et al. Long-term outcome of a large series of patients surgically treated for pheochromocytoma. *J Intern Med.* 2005 Jul;258(1):55-66.
91. Brouwers FM, Elkahloun AG, Munson PJ, Eisenhofer G, Barb J, Linehan WM et al. Gene expression profiling of benign and malignant pheochromocytoma. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Aug;1073:541-56.
92. van Heerden JA, Roland CF, Carney JA, Sheps SG, Grant CS. Long-term evaluation following resection of apparently benign pheochromocytoma(s)/paraganglioma(s). *World J Surg.* 1990 May-Jun;14(3):325-9.
93. Balazovjeh I, Davidova H, Breza J. Retrospective analysis of patients clinical manifestations before and after pheochromocytoma surgery. *Bratisl Lek Listy.* 2004;105(2):72-7.
94. Plouin PF, Chatellier G, Fofol I, Corvol P. Tumor recurrence and hypertension persistence after successful pheochromocytoma operation. *Hypertension.* 1997 May;29(5):1133-9.
95. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, Zinzindohoue F, Chatellier G, Plouin PF. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Apr;90(4):2110-6.

96. Jaroszewski DE, Tessier DJ, Schlinkert RT, Grant CS, Thompson GB, van Heerden JA et al. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Mayo Clin Proc.* 2003 Dec;78(12):1501-4.
97. Yip L, Lee JE, Shapiro SE, Waguespack SG, Sherman SI, Hoff AO et al. Surgical management of hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg.* 2004 Apr;198(4):525-34; discussion 34-5.
98. Werbel SS, Ober KP. Pheochromocytoma. Update on diagnosis, localization, and management. *Med Clin North Am.* 1995 Jan;79(1):131-53.
99. Plouin PF, Gimenez-Roqueplo AP. Pheochromocytomas and secreting paragangliomas. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1(1):49.
100. Plouin PF, Gimenez-Roqueplo AP. Initial work-up and long-term follow-up in patients with pheochromocytomas and paragangliomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006 Sep;20(3):421-34.
101. Mannelli M. Management and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Aug;1073:405-16.
102. Amar L, Peyrard S, Rossignol P, Zinzindohoue F, Gimenez-Roqueplo AP, Plouin PF. Changes in urinary total metanephrine excretion in recurrent and malignant pheochromocytomas and secreting paragangliomas. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Aug;1073:383-91.
103. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med.* 2001 Feb 20;134(4):315-29.
104. Pacak K, Ilias I, Adams KT, Eisenhofer G. Biochemical diagnosis, localization and management of pheochromocytoma: focus on multiple endocrine neoplasia type 2 in relation to other hereditary syndromes and sporadic forms of the tumour. *J Intern Med.* 2005 Jan;257(1):60-8.
105. Menzel C, Graichen S, Berner U, Risse JH, Diehl M, Dobert N et al. Monitoring the efficacy of iodine-131-MIBG therapy using fluorine-18-FDG-PET. *Acta Med Austriaca.* 2003;30(2):37-40.
106. Rufini V, Calcagni ML, Baum RP. Imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med.* 2006 Jul;36(3):228-47.
107. Monsieurs M, Brans B, Bacher K, Dierckx R, Thierens H. Patient dosimetry for 131I-MIBG therapy for neuroendocrine tumours based on 123I-MIBG scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002 Dec;29(12):1581-7.
108. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):479-91.
109. Maurea S, Cuocolo A, Reynolds JC, Neumann RD, Salvatore M. Diagnostic imaging in patients with paragangliomas. Computed tomography, magnetic resonance and MIBG scintigraphy comparison. *Q J Nucl Med.* 1996 Dec;40(4):365-71.
110. van der Harst E, de Herder WW, Bruining HA, Bonjer HJ, de Krijger RR, Lamberts SW et al. [(123I)]metaiodobenzylguanidine and [(111)In]octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Feb;86(2):685-93.
111. Bombardieri E, Seregni E, Villano C, Chiti A, Bajetta E. Position of nuclear medicine techniques in the diagnostic work-up of neuroendocrine tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2004 Jun;48(2):150-63.
112. Musholt TJ, Musholt PB, Dehdashti F, Moley JF. Evaluation of fluorodeoxyglucose-positron emission tomographic scanning and its association with glucose transporter expression in medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma: a clinical and molecular study. *Surgery.* 1997 Dec;122(6):1049-60; discussion 60-1.
113. Shulkin BL, Thompson NW, Shapiro B, Francis IR, Sisson JC. Pheochromocytomas: imaging with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose PET. *Radiology.* 1999 Jul;212(1):35-41.
114. Hoegerle S, Nitzsche E, Althoefer C, Ghanem N, Manz T, Brink I et al. Pheochromocytomas: detection with 18F DOPA whole body PET-initial results. *Radiology.* 2002 Feb;222(2):507-12.
115. Ilias I, Yu J, Carrasquillo JA, Chen CC, Eisenhofer G, Whatley M et al. Superiority of 6-[18F]-fluorodopamine positron emission tomography versus [131I]-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in the localization of metastatic pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Sep;88(9):4083-7.
116. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guillaume B, Bertagna X et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med.* 1990 Apr 26;322(17):1195-201.
117. Vassilopoulou-Sellin R, Guinee VF, Klein MJ, Taylor SH, Hess KR, Schultz PN et al. Impact of adjuvant mitotane on the clinical course of patients with adrenocortical cancer. *Cancer.* 1993 May 15;71(10):3119-23.

-
118. Lubitz JA, Freeman L, Okun R. Mitotane use in inoperable adrenal cortical carcinoma. *Jama*. 1973 Mar 5;223(10):1109-12.
119. Pommier RF, Brennan MF. An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. *Surgery*. 1992 Dec;112(6):963-70; discussion 70-1.
120. Bukowski RM, Wolfe M, Levine HS, Crawford DE, Stephens RL, Gaynor E et al. Phase II trial of mitotane and cisplatin in patients with adrenal carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1993 Jan;11(1):161-5.
121. Hesketh PJ, McCaffrey RP, Finkel HE, Larmon SS, Griffing GT, Melby JC. Cisplatin-based treatment of adrenocortical carcinoma. *Cancer Treat Rep*. 1987 Feb;71(2):222-4.
122. Tattersall MH, Lander H, Bain B, Stocks AE, Woods RL, Fox RM et al. Cis-platinum treatment of metastatic adrenal carcinoma. *Med J Aust*. 1980 May 3;1(9):419-21.
123. Decker RA, Elson P, Hogan TF, Citrin DL, Westring DW, Banerjee TK et al. Eastern Cooperative Oncology Group study 1879: mitotane and adriamycin in patients with advanced adrenocortical carcinoma. *Surgery*. 1991 Dec;110(6):1006-13.
124. Berruti A, Terzolo M, Sperone P, Pia A, Casa SD, Gross DJ et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer*. 2005 Sep;12(3):657-66.

Otávio Clark, Oncologista Clínico, PhD

Oncologista, PhD. Especialista em Medicina Baseada em Evidências. Diretor do Núcleo Brasileiro de Oncologia Baseada em Evidências.

Antônio Carlos Lima Pompeo, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Livre-Docente da Clínica Urológica do HC/FMUSP. Responsável pelo Setor de Oncologia da Clínica Urológica. Diretor do Departamento de Uro-Oncologia da SBU, biênio de 2004/2005.

Francisco Flávio Horta Bretas, Urologista [TiSBU]

Coordenador do Departamento de Urologia do Hospital Mater Dei - Belo Horizonte/ MG. Presidente da SBU - Seção MG, biênio de 2002/2003.

Marcus Sadi, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular de Urologia da Unisa/SP. Professor Adjunto e Livre-Docente de Urologia da Unifesp. Responsável pelo Departamento de Oncologia da SBU, biênio de 2002/2003.

Walter José Koff, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular da Disciplina de Urologia da UFRGS. Presidente da SBU, biênio de 2004/2005.

Nelson Rodrigues Netto Jr, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular e Chefe da Disciplina de Urologia da Unicamp. Presidente da SBU, biênio de 1992/1993.

Ubirajara Ferreira, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular da Disciplina de Urologia da Unicamp. Responsável pelo Setor de Uro-Oncologia do HC/Unicamp. Responsável pelo Departamento de Oncologia da SBU, biênio 2000/2001.

ZOMETA

ácido zoledrônico

USO ADULTO. Forma farmacêutica e apresentações: Solução concentrada para infusão acondicionada em frasco-ampola de plástico incolor. Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 5 ml. Indicações: · Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto (fraturas patológicas, compressão espinhal, radioterapia/cirurgia nos ossos ou hipercalemia induzida por tumor) em pacientes com tumor maligno avançado com comprometimento ósseo. · Tratamento da hipercalemia induzida por tumor. Posologia: Para tratamento de metástases ósseas e de lesões osteolíticas em associação com terapêutica antineoplásica padrão, a dose recomendada é 4 mg administrada por infusão intravenosa durante 15 minutos, cada 3 ou 4 semanas. Para o tratamento da HIT – Hipercalemia induzida por tumor, a dose recomendada é de 4 mg administrada em infusão intravenosa única, durante 15 minutos. Pacientes que mostrarem resposta completa e recaída ou que são re-tratáveis ao tratamento inicial, devem ser re-tratados com Zometa 8 mg administrado em infusão intravenosa única, durante 15 minutos. No entanto, deve haver espera de pelo menos uma semana antes do re-tratamento de forma a permitir uma resposta completa da dose inicial. Não deve haver ajuste de dose em pacientes com problemas renais leves a moderados. Contra-indicações: pacientes grávidas, lactantes, pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa ao ácido zoledrônico ou, outros bisfosfonatos ou a qualquer um dos componentes da formulação. Precauções e advertências: Monitorar os parâmetros metabólicos padrões relacionados com a hipercalemia como, níveis séricos de cálcio, fosfato e magnésio, assim como de creatinina sérica. Em vista do impacto potencial dos bisfosfonatos na função renal, e a falta de amplos dados de segurança clínica em pacientes com insuficiência renal grave com Zometa; o seu uso nesta população não é recomendado. Em pacientes que necessitem de repetidas doses de Zometa, a creatinina sérica deve ser determinada antes da administração de cada dose. Se a função renal estiver deteriorada, o tratamento deve ser interrompido. Em função dos dados clínicos limitados para pacientes com insuficiência hepática severa, não há recomendações específicas para esta população de pacientes. Em pacientes com risco de insuficiência cardíaca, deve ser evitada a hidratação excessiva. Não há experiência em crianças. Interações medicamentosas: O ácido zoledrônico não apresenta ligação importante às proteínas plasmáticas e às enzimas do P450 humano, in vitro, mas não foram realizados estudos formais de interação clínica. Recomenda-se precaução quando os bisfosfonatos são administrados com aminoglicosídeos, uma vez que estes agentes podem ter um efeito aditivo, resultando num nível sérico de cálcio mais baixo durante períodos mais prolongados do que o requerido. Deve-se ter cautela quando usado com outras drogas potencialmente nefrotóxicas. Também deve-se ter atenção à possibilidade de desenvolvimento de hipomagnesemia durante o tratamento. Em pacientes com mieloma múltiplo, o risco de disfunção renal pode ser aumentado quando bisfosfonatos intravenosos são utilizados em combinação com talidomida. Reações adversas: As reações adversas ao ZOMETA são geralmente leves e transitórias, e semelhantes às relatadas para outros bisfosfonatos. Aumento da temperatura corporal; comumente, síndrome tipo gripe consistindo de febre, fadiga, arrepios, e dores nos ossos, juntas e/ou músculos; anemia, dor de cabeça; freqüentemente, a redução da excreção de cálcio renal é acompanhada pela queda dos níveis séricos de fosfato; o cálcio sérico deve cair à níveis assintomáticos de hipocalcemia; ocasionalmente: reações gastrointestinais como, náuseas e vômitos; perda de apetite; reações no local da infusão como, vermelhidão ou inchaço; elevação da creatinina sérica, alguns casos de rash (erupção) e prurido; casos isolados de conjuntivite; alguns relatos de comprometimento da função renal, mas sem o estabelecimento da relação causal. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO RESTRITO À HOSPITAIS.** Reg. MS nº 1.0068.0154 Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação.



Editora Planmark Ltda.

Av. Miruna, 601 - Moema - São Paulo - SP - CEP: 04084-002

Tel.: (11) 5543-0040 - Email: atendimento@editoraplanmark.com.br

© 2007 Editora Planmark Ltda. Todos os direitos reservados.

Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida ou transmitida, sejam quais forem os meios empregados, sem a autorização prévia por escrito da Editora Planmark Ltda. O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es) e não reflete, necessariamente a posição da Novartis.

www.editoraplanmark.com.br

ZOMETA[®]
ácido zoledrônico



NOVARTIS
ONCOLOGIA

SIC
SERVIÇO DE INFORMAÇÕES
AO CLIENTE
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

6201940 ZA SEP TUMORES ADRENAL 5. 0707BR