UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Departamento de Clínica Médica – Centro de Ciências das Imagens e Física Médica

ANDRÉA FARIAS DE MELO LEITE

Contribuição da técnica quantitativa de difusão por
ressonância magnética na avaliação dos tumores
adrenocorticais em crianças e carcinomas
adrenocorticais em adultos

Ribeirão Preto

2016

ANDRÉA FARIAS DE MELO LEITE

Contribuição da técnica quantitativa de difusão por
ressonância magnética na avaliação dos tumores
adrenocorticais em crianças e carcinomas
adrenocorticais em adultos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Doutor em
Medicina

Área de concentração: Clínica Médica, Centro
de Ciências das Imagens e Física Médica

Orientador: **Prof. Dr. Jorge Elias Júnior**

Ribeirão Preto

2016

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

Melo-Leite, Andréa Farias.

Contribuição da técnica quantitativa de difusão por ressonância magnética na avaliação dos tumores adrenocorticais em crianças e carcinomas adrenocorticais em adultos / Andréa Farias de Melo Leite; orientador Jorge Elias Junior. – Ribeirão Preto, 2016.

145f. :il.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2016.

1. Imagem por ressonância magnética,
2. Imagem de difusão por ressonância magnética,
3. Glândulas suprarrenais, 4. Carcinoma adrenocortical,
5. Neoplasia adrenocortical.

MELO-LEITE, A. F.

Contribuição da técnica quantitativa de difusão por ressonância magnética na avaliação dos tumores adrenocorticais em crianças e carcinomas adrenocorticais em adultos.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Medicina, pelo departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências das Imagens e Física Médica.

Aprovado em ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Aos meus pais, Gláucio e Vera, em especial a minha amada mãe –
entusiasta contínua, com gratidão e amor – sempre me apresentou
ao caminho da honestidade, trabalho e persistência.

Ao meu Den, pelo apoio incondicional em todos
os momentos, principalmente os de incerteza.

AGRADECIMENTOS

A Deus, razão de tudo.

Aos meus pais e família pela compreensão dos muitos momentos abdicados - momentos estes que não mais voltarão.

Ao Den, pelo amor, carinho e paciência.

Ao meu querido orientador Prof. Dr. Jorge Elias Jr, pelo exemplo admirável, incontestável e constante de humildade, paciência, dedicação, profissionalismo e acima de tudo, ética – obrigada pela orientação e oportunidade de compartilhar dos seus conhecimentos. Pelas oportunidades de crescimento profissional, incentivo a novos desafios.

Ao Prof. Dr. Gyl Eanes Barros Silva, Docente do Departamento de Patologia e Medicina Legal da FMRP-USP, pela contribuição na avaliação histopatológica.

À minha querida amiga Sara Reis Teixeira e à Dra. Paula Condé Lamparelli Elias, pela ajuda, apoio e colaboração.

Aos arquivistas do Departamento de Patologia e Medicina Legal, pelo auxílio nas separações dos blocos e lâminas para a avaliação histopatológica – como é bom contar com pessoas dispostas a ajudar.

Aos colaboradores do CCIFM do HCFMRP e do LAPIR.

À secretária Luciana Patrício, sempre disposta a ajudar, com eficiência e acima de tudo, resolutividade.

Aos amigos, família e cunhados, de que muito deixei de participar.

Aos amigos de trabalho, pelas minhas ausências prontamente resolvidas.

Aos meus querido(a)s filhos (as) que ainda não os tenho: os aguardo com ternura e amor – obrigada pela paciência da espera.

*Na verdade só sabemos quão
pouco sabemos – com o saber
cresce a dúvida.*

Goethe, filósofo, 1826

RESUMO

Melo-Leite, A. F. **Contribuição da técnica quantitativa de difusão por ressonância magnética na avaliação dos tumores adrenocorticais em crianças e carcinomas adrenocorticais em adultos**. 2016. 145f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

Os tumores adrenocorticais (TAC) são lesões que se originam do córtex da glândula suprarrenal e ocorrem tanto em crianças quanto em adultos. Técnicas de imagem que forneçam informações quantitativas relativas à citoarquitetura desses tumores ainda não foram estabelecidas neste contexto. A difusão por ressonância magnética (DWI) é uma técnica que pode fornecer informações quantitativas dos tecidos através do valor do coeficiente aparente de difusão (ADC). O papel do ADC nas lesões tumorais adrenais tem sido estudado, porém sua relação com critérios histopatológicos e prognósticos ainda não foram descritos. O objetivo geral deste estudo é investigar a utilidade dos métodos de imagem realizando um paralelo na correlação clínica, histopatológica entre TAC em crianças e carcinoma adrenocortical (CAC) nos adultos. Os objetivos específicos são correlacionar os valores do ADC tumoral a escores histopatológicos, celularidade e Ki-67 tanto em crianças quanto em adultos, avaliando ainda a concordância entre-observadores nas medidas dos ADCs em pacientes e em controles. Este trabalho será baseado em três artigos, nos quais mostrarão a metodologia, resultados e discussões relativos à cada uma das etapas. O primeiro artigo, *“Neoplasias adrenocorticais em adultos e crianças: apresentações distintas. Revisão dos aspectos clínicos, patológicos e do diagnóstico por imagem”* trata-se de uma revisão da literatura e análise comparativa sobre as características clínicas, histopatológicas e por imagem dos TAC em crianças e adultos. O segundo artigo, *“Estudo dos parâmetros derivados do histograma do coeficiente aparente de difusão obtido pela técnica de difusão por RM na avaliação de prognóstico do carcinoma adrenocortical”*, estudou CAC em adultos e buscou associar o ADC com os critérios clínicos, histopatológicos, celularidade e o Ki-67. No terceiro artigo *“Tumores Adrenocorticais Pediátricos valores de ADC na diferenciação entre adenomas e carcinomas e sua relação com critérios histopatológicos”* foi realizado em crianças com TAC buscando uma tentativa de diferenciação pelo ADC entre tumores com comportamentos benignos e malignos seja clínica ou histopatologicamente. Os valores de ADCmínimo (ADCmín) e máximo nos adultos, demonstraram ser úteis para diferenciar controles de pacientes com CAC. O ADCmín nos pacientes adultos com CACs evidenciaram que podem ser utilizados para inferir celularidade tumoral. Este estudo ainda reafirmou em adultos com CAC, os valores do Ki-67 como marcador prognóstico e demonstrou uma boa relação da celularidade com o sistema de Weiss. Já nas crianças, houve correlação inversa de alguns dos valores do ADCs com o peso tumoral. Os valores de ADCs não demonstraram relação com a celularidade e com o comportamento clínico e histopatológico dos pacientes, reafirmando, portanto, a peculiaridade dos TAC pediátricos em relação à população adulta. Apesar de neste estudo, os valores de ADCs terem sido mais baixos nos TACs e em CACs que os valores na glândula saudável e de nos adultos ter havido correlação do ADCmín e a celularidade tumoral e em criança com o peso lesional, estas alterações não foram suficientes para prever objetivamente, critérios preditores de agressividade tumoral ou de prognóstico, podendo eventualmente no futuro, representar uma ferramenta para tal.

Palavra-chave: Imagem por ressonância magnética. Imagem de difusão por ressonância magnética. Glândulas suprarrenais. Carcinoma adrenocortical. Neoplasia adrenocortical.

ABSTRACT

Melo-Leite, A. F. **Contribution of quantitative technique in diffusion magnetic resonance imaging to the evaluation of adrenocortical tumors in children and adrenocortical carcinomas in adults.** 2016. 145p. Thesis (Doctorate) – Ribeirao Preto Medical School, University of Sao Paulo, Ribeirao Preto, 2016

Adrenocortical tumors (TAC) are lesions that originate from the cortex of the adrenal gland and occur in children and also in adults. Imaging techniques that provide quantitative information about the citoarchitecture of these tumors have not been established in this context yet. The diffusion magnetic resonance imaging (DWI) is a technique that can provide quantitative information of the tissues by the value of the apparent diffusion coefficient (ADC). The role of the ADC in adrenal tumors has been studied, however its relationship with histopathological prognostic criteria has not been described yet. The aim of this study is to investigate the usefulness of imaging methods performing a parallel in the clinical and histopathologic correlation of the TACs in children and adrenocortical carcinoma (CAC) in adults. The specific objectives are to correlate the values of tumor ADC histopathologic scores, cellularity and Ki-67 in children and also in adults, still evaluating the agreement between observers in the measurements of ADCs in patients and controls. This study will be based on three articles in which show the methodology, results and discussions relating to each of the steps. The first paper, *"Adrenocortical neoplasms in adults and children: different presentations. Review of clinical, pathological and diagnostic imaging"* is about a literature review and comparative analysis of the clinical, histopathological and imaging of CT in children and adults. The second article, *"Utility of the parameters derived from the histogram of the apparent diffusion coefficient obtained by MR diffusion technique in the assessment of adrenocortical carcinoma prognosis,"* studied CAC in adults and sought to link the ADC with the clinical, histopathological, cellularity and Ki-67 of these lesions. In the third paper *"Pediatric adrenocortical tumors: ADC values to differentiate between adenomas and carcinomas and its correlation with histopathological criteria"* was conducted in children with TAC seeking an attempt to differentiate between the ADC tumors with benign and malignant behavior either in clinical or histopathological prism. The ADC_{min} and max values in adults proven to be useful to differentiate patients from controls. The ADC min in adult patients with CACs showed that it could be used to infer tumor cellularity. This study also re-affirmed in adults with CAC, the values of Ki-67 as a prognostic marker and demonstrated a good relationship with Weiss score and cellularity. Also in children, there was a significant inverse correlation of some of the ADCs values with tumor weight. Some ADCs values showed no relationship to the cellularity and the clinical and histopathological behavior of patients, re-affirming therefore the peculiarity of pediatric TAC relation to the adult population. Despite this study, the ADCs values were lower in TACs and CACs than the values in healthy gland and also that in adults have been correlation the ADC_{min} and tumor cellularity and in children with weight, these changes were not enough to predict objectively, criteria predictive of tumor aggressiveness and prognosis possibly could in the future represent a tool for such

Keywords: Magnetic resonance imaging. Diffusion resonance magnetic imaging. Diffusion MRI. Adrenal glands. Adrenocortical carcinoma. Adrenal cortex neoplasms.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 Técnicas de imagem quantitativas na avaliação da glândula suprarrenal.....	13
2 OBJETIVO.....	19
3 MÉTODOS.....	20
4 ORGANIZAÇÃO DA TESE	21
5 NEOPLASIAS ADRENOCORTICAIS EM ADULTOS E CRIANÇAS: APRESENTAÇÕES DISTINTAS. REVISÃO DOS ASPECTOS CLÍNICOS, PATOLÓGICOS E DO DIAGNÓSTICO POR IMAGEM.....	22
5.1 Resumo	23
5.1.1 Abstract.....	24
5.2 Introdução.....	25
5.3 Achados clínicos, estadiamento e desfecho dos tumores adrenocorticais em adultos e crianças	25
5.4 Aspectos histopatológicos e do Ki-67	28
5.5 Patogênese molecular e associações dos TAC com Síndromes Genéticas.....	34
5.6 Achados de imagem dos tumores adrenocorticais em adultos e crianças	34
5.6.1 Estadiamento dos carcinomas de adrenal	41
5.6.2 Tomografia computadorizada (adultos).....	44
5.6.3 Ressonância magnética	49
5.6.4 Espectroscopia por RM	56
5.6.5 Tomografia de emissão de pósitrons (PET-CT)	56
5.7 Imagem dos tumores adrenocorticais em crianças	56
5.8 Conclusões.....	57
5.9 Referências	58
6 ESTUDO DOS PARÂMETROS DERIVADOS DO HISTOGRAMA DO COEFICIENTE APARENTE DE DIFUSÃO OBTIDO PELA TÉCNICA DE DIFUSÃO POR RM NA AVALIAÇÃO DE PROGNÓSTICO DO CARCINOMA ADRENOCORTICAL	69
6.1 Resumo	70
6.2 Introdução.....	72

6.3 Pacientes e Métodos	73
6.4 Resultados.....	81
6.5 Discussão	89
6.6 Referências	93

7 TUMORES ADRENOCORTICAIS PEDIÁTRICOS: VALORES DE ADC NA DIFERENCIAÇÃO ENTRE ADENOMAS E CARCINOMAS E SUA RELAÇÃO COM CRITÉRIOS HISTOPATOLÓGICOS.....98

7.1 Resumo	99
7.2 Introdução.....	101
7.3 Pacientes e Métodos	104
7.4 Resultados.....	113
7.5 Discussão	122
7.6 Referências	125

8 DISCUSSÃO GERAL131

9 CONCLUSÕES.....134

REFERÊNCIAS.....136

ANEXOS.....142

Anexo A – Documento de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa	142
Anexo B – Exemplo de e-mails trocados com o programador René em relação <i>Software</i> OsiriX 64 ® versão10.10.5.....	143
Anexo C – Anexo de publicação	145

1 INTRODUÇÃO

Os tumores de adrenal são lesões que podem se originar do córtex da glândula, da medula ou de outros órgãos extra-adrenais, como as metástases. Os tumores adrenocorticais (TACs) em sua maioria, são originados das células epiteliais corticais e podem ser benignos quando se tratam das hiperplasias nodulares e adenomas ou malignos, quando se tratam dos carcinomas. Ainda, as lesões situadas no córtex podem não se originar de suas células corticais como por exemplo as lesões não epiteliais como o mielolipoma, hemangioma, linfangioma, lipoma, leiomioma e o linfoma⁵⁴.

Os TACs podem ocorrer tanto em crianças quanto em adultos. Nos adultos - adenomas em sua grande maioria - são lesões muitas vezes incidentais encontradas com muita frequência em exames de rotina por imagem. Em pacientes de baixo risco sem doença maligna conhecida, uma lesão descoberta em exames de imagem de forma incidental é provavelmente benigna e pode ser caracterizada com alta acurácia em até 87% dos casos⁶⁰. Já os carcinomas adrenocorticais são raros tanto na faixa etária pediátrica quanto em adultos⁶².

A apresentação clínica dos tumores adrenocorticais varia a depender do tipo da lesão, se funcionante ou não funcionante, maligna ou benigna e depende também da faixa etária em que o paciente se encontra.

Em adultos, principalmente nos idosos, os tumores tendem a ser não funcionantes e mesmo em se tratando do carcinoma adrenocortical, não é infrequente que o paciente apresente apenas sintomas que sejam decorrentes estritamente da massa abdominal compressiva, como desconfortos abdominais, eventualmente causados por hemorragia intralesional ou efeitos de compressão de órgão adjacentes¹. Em lesões funcionantes na população adulta, a manifestação inicial se dá pelo excesso de esteroides, como as síndromes de Cushing, Conn ou excesso de andrógenos no sexo feminino.

Em crianças, a principal manifestação é consequente ao excesso de andrógenos, como síndrome virilizante com hipertrofia peniana, clitoriana, estrias na pele, acne, aumento dos pelos pubianos e também pelo excesso de cortisol - síndrome de Cushing ou mais frequentemente, os dois associados (distúrbio misto). Os exames laboratoriais que predizem as alterações virilizantes em criança são os andrógenos, incluindo sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA), Δ 5-androstenediol e Δ 4-androstenediona, que posteriormente se convertem a testosterona, 5 α -di-hidrotestosterona e ainda, alterações séricas da testosterona (17-hidroxi- progesterona e androstenediona) podem ser encontradas³⁶.

O tratamento das lesões funcionantes se baseia na parada da produção excessiva de hormônios pelo tumor, sendo obtida preferencialmente através de sua ressecção completa, sem a ruptura da capsula – portanto, o tratamento cirúrgico é a opção de escolha. Em crianças com carcinomas em estágio avançado, mesmo na vigência de metástase à apresentação inicial, recidiva ou trombo tumoral, a ressecção segue o mesmo princípio, uma vez que foi verificado um aumento da sobrevida em alguns desses pacientes ³⁵. Isto é, mesmo em estágios III ou IV, pode-se optar pela ressecção da lesão e assim, redução ou eliminação da produção hormonal do tumor, reduzindo seus efeitos funcionantes ³⁵. A possibilidade de se conhecer a citoarquitetura tumoral e grau de agressividade lesional antes mesmo de o paciente ter sido submetido à adrenalectomia, implicaria no seguimento e controle pós-cirúrgico mais intenso e ainda, talvez, na utilização de drogas adrenolíticas e radioterapia adjuvantes mesmo nos pacientes em estágio menores que possuísem maior grau lesional e características intrínsecas mais desdiferenciadas.

Muitos pacientes com carcinoma de adrenal têm se beneficiado com o tratamento quimioterápico com drogas adrenolíticas, podendo ser utilizadas em adjuvância, reduzindo a produção excessiva hormonal. O mitotano é a principal dessas drogas. Pode-se ainda, associar a combinação de cisplatina, doxorubicina e toposídeo ³⁵. Em pacientes com ressecção incompleta (R1) ou ressecção incerta, pode-se também utilizar a radioterapia associada ao mitotano para que se possa reduzir o risco de recorrência local ¹.

Os nódulos surgem no córtex da glândula suprarrenal e a depender do tamanho, eles podem se insinuar e rechaçar para a medula do órgão. Em adultos, os adenomas e carcinomas possuem várias diferenças entre si - sejam morfológicas, relacionada ao tamanho ou peso, sejam microestruturais, relacionadas à microscopia e componentes intracelulares. Entretanto em crianças, essa diferenciação é mais delicada com várias nuances e similaridades entre as duas lesões. Por isso, a literatura pediátrica opta por englobar os adenomas e carcinomas em uma única nomenclatura – tumores adrenocorticais. Os TACs em pediatria podem apresentar-se com comportamento clínico benigno ou maligno – mesmo que as características histopatológicas e morfológicas possam ser mais ou menos a favor do maligno ou benigno ⁷⁴.

Os métodos de imagem podem ser utilizados em várias situações clínicas relacionadas aos TAC como no diagnóstico, na avaliação pré-cirúrgica e também no seguimento desses pacientes ³. Além da possibilidade de avaliação dimensional das lesões, relações com órgãos adjacentes e estadiamento local, regional e avaliação de metástases ou linfonodos, os métodos de imagem hoje permitem a obtenção de outras variáveis quantitativas que poderiam vir a ter alguma utilidade na avaliação dos TAC. Sendo assim, esse trabalho tem como justificativa a

revisão da utilidade dos métodos de imagem já consolidados para avaliação dos TAC em crianças e adultos, assim como de novas técnicas quantitativas por RM nesse contexto.

1.1 Técnicas de imagem quantitativas na avaliação da glândula suprarrenal

Os métodos de imagem empregados para avaliação das lesões das glândulas suprarrenais são: tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), Tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) e a ultrassonografia (US), especialmente em crianças⁷². Em recém-nascidos e crianças menores, US é o método de escolha inicial ⁷² pois fornece imagens de alta resolução, além de ser um método de baixo custo, versátil e isento de radiação ionizante.

A US é um método inicial para detecção de lesão adrenal, restringindo-se à análise morfológica da lesão como: dimensões, contornos, presença ou ausência de necrose, calcificações, hemorragias, assim como relação com os órgãos adjacentes. Em crianças menores, esse método é mais sensível na detecção do que em adultos, já que a suprarrenal é um órgão retroperitoneal e depende do biótipo do paciente para sua adequada visualização. No entanto, não é possível através do US inferir se a lesão trata-se de um carcinoma, adenoma ou neuroblastoma, sendo os achados morfológicos descritos, inespecíficos ⁵¹. Em carcinomas de adrenal, a US pode demonstrar cicatriz central similar à hiperplasia nodular focal hepática, porém esse achado também pode ser encontrado em ganglioneuromas. Focos lineares ecogênicos no interior da lesão - que demonstraram ser fibrose em correlação com a peça cirúrgica e histopatologia – podem ser encontrados no US de um CAC ⁵¹. Entretanto, lesões menores podem ser homogêneas, circunscritas e bem definidas, com características similares a um adenoma ⁵¹.

A RM vem sendo cada vez mais utilizada para avaliação de lesões adrenais, inclusive em crianças. Na atualidade, os avanços das técnicas com maior resolução tecidual, assim como a obtenção de imagens que possam inferir características citoarquiteturais tem sido cada vez mais motivo de interesse. Apesar de maior o custo e menor disponibilidade, as vantagens da RM comparada à TC são principalmente a alta resolução de contraste tecidual e ausência de radiação ionizante ⁶. Ainda, sequências funcionais que fornecem informações relativas à caracterização tecidual e citoarquitetura, como difusão por ressonância magnética (DWI) ou espectroscopia de prótons (SPECTRO), podem ser realizadas no intuito de aumentar a acurácia diagnóstica, prever prognóstico de diversas doenças e avaliar possíveis respostas aos tratamentos medicamentosos.

Além das dimensões e morfologia da lesão, a densitometria por TC ou a medida da intensidade de sinal por RM, fornecem informações importantes para aumentar a especificidade no diagnóstico por imagem de lesões na glândula. Uma técnica quantitativa já bem estabelecida para avaliação de lesões na suprarrenal é a quantificação¹⁵ de gordura intracitoplasmática. O objetivo é aumentar a especificidade no diagnóstico de lesões benignas, como adenomas, e diferenciá-las corretamente de lesões malignas ou que mereçam intervenção¹⁵.

No método da TC sem a utilização do contraste endovenoso, características morfológicas compatíveis e densidade menor que 10 unidades Hounsfield (UH) em uma lesão de suprarrenal é praticamente diagnóstico de adenoma (sensibilidade de 89%, especificidade de 100% em adultos)². Porém, adenomas com baixo conteúdo de gordura intracelular ocorrem em cerca de 20 % de todos casos de adenomas e, portanto, não são caracterizados como tal com esta técnica^{7,60}. Por isso, pode-se utilizar a TC combinada com fases pós contraste incluindo fase tardia o que aumenta a especificidade deste método, calculando-se o percentual de clareamento, ou *washout*, absoluto (PWA) ou relativo (PWR). Calculando-se o percentual de clareamento a partir de fases tardias após 15 minutos da injeção venosa de contraste, encontrou-se sensibilidade de 88 a 96% e especificidade de 61 a 96% para o diagnóstico de adenomas *versus* lesões não adenomatosas²⁵. Entretanto, para diferenciar metástases hipervasculares de adenomas pobres em gordura, este cálculo pode não ser útil, pois até 95% destas metástases podem ser falsamente diagnosticadas como adenomas pobres em gordura⁸.

Na RM, o que se utiliza para análise também é a quantificação de gordura intracitoplasmática através do efeito de desvio químico obtido nas sequências gradiente-eco pesadas em T1 em-fase e fora-de-fase. O desvio químico é baseado na diferença da frequência de ressonância dos prótons em relação à gordura e à água, sendo que os prótons de gordura apresentam-se com frequência de precessão menor em relação à da água⁵. Este efeito pode levar ao cancelamento e redução de sinal dos mesmos em imagens adquiridas com a técnica gradiente-eco fora-de-fase, sendo possível caracterizar lesões com gordura intracitoplasmática como adenomas. O desvio químico pode ser quantificado tanto pela razão de sinal suprarrenal-baço (ASR)⁴² quanto pelo razão de sinal da glândula nas sequências em fase e fora-de-fase (SII), este último mais eficaz¹⁵. As razões SII e ASR são obtidas pelas equações 1 e 2¹⁵.

$$SII = \left[\frac{\text{Adrenal}_{SI} \text{ IP} - \text{Adrenal}_{SI} \text{ OP}}{\text{Adrenal}_{SI} \text{ IP}} \right] \times 100 \% \quad (1)$$

$$ASR = \left[\frac{\text{Adrenal}_{SI} \text{ OP} / \text{Baço}_{SI} \text{ OP}}{\text{Adrenal}_{SI} \text{ IP} / \text{Baço}_{SI} \text{ IP}} \right] - 1 \times 100 \% \quad (2)$$

em que Adrenal_{SI} é a intensidade de sinal da lesão adrenal, Baço_{SI} é a intensidade de sinal do baço, IP é imagem gradiente eco em fase e OP é imagem gradiente eco fora-de-fase.

Usando-se o ponto de corte de -25 para detecção de adenoma por ASR, a sensibilidade e especificidade são 100% e 78%, respectivamente ¹⁵. Uma razão SII maior que 16,5% apresenta 100% de acurácia para detecção de adenomas ¹⁵. Foi evidenciado, entretanto, que a avaliação qualitativa do desvio químico realizada por avaliadores experientes é semelhante à quantitativa, o que torna estas medidas especialmente úteis para avaliadores menos experientes e em treinamento.

Em relação ao uso de contraste paramagnético pela via endovenosa na RM, alguns estudos mostraram resultados contraditórios em relação à intensidade de sinal pré e pós-contraste e porcentagem de clareamento de lesões adrenais ^{19, 27}. Os adenomas apresentam leve reforço pelo meio de contraste e rápido clareamento comparado às lesões não adenomatosas (metástases e feocromocitomas) ²⁷ porém não foi encontrada diferença significativa entre o pico de reforço pós contraste dos adenomas comparado ao de lesões malignas ¹⁹.

A técnica de difusão (DWI) por RM está cada vez mais presente nos protocolos clínicos de rotina de RM do abdome. Ela fornece informações qualitativas e quantitativas no nível celular, baseada em difusão molecular das moléculas de água ²⁹. Informações quantitativas dadas pelas medidas do coeficiente aparente de difusão (ADC) derivado da DWI são reconhecidas como biomarcadores ^{44,48}, em alguns órgão intra-abdominais como a próstata ⁷¹ em potencial pra outros órgãos ^{22,33}, com significativa correlação com celularidade tecidual, tortuosidade do espaço extracelular e integridade das membranas celulares ^{39,45,57}. Na próstata, já se tem comprovado que a medida do histograma do ADC no percentil 10 de uma lesão, pode se correlacionar com a estratificação do Gleason ⁷⁰. Trabalhos com difusão em neoplasias de diferentes órgãos evidenciam correlação direta com a celularidade tumoral e prevê correlação com a citoarquitetura lesional e ainda, com marcadores imunoistoquímicos

relacionados ao prognóstico e referentes à replicação celular, como por exemplo o índice de Ki-67, importante biomarcador em muitas neoplasias²².

DWI tem sido estudada para avaliar lesões em órgãos abdominais, tanto focais como difusas^{23,24,32,34,61,65,67}, e para avaliar o aspecto habitual de diversos órgãos em indivíduos saudáveis^{34,46,67}. Na glândula suprarrenal, a DWI foi usada principalmente na tentativa de diferenciar lesões malignas de benignas^{55,59,68}. Em dois estudos, comparando-se diferentes tipos de lesões malignas de benignas, valores de ADC não foram suficientes para diferenciá-las, apesar de que em feocromocitomas os valores foram significativamente mais altos que em todas as outras lesões (ADC variando de 1,59 a 1,84 x 10⁻³ mm²/s), com exceção dos cistos^{9,16,37,69}.

Outros estudos, por outro lado, mostraram a importância da DWI e da medida do ADC como uma técnica quantitativa que pode auxiliar no diagnóstico de lesões adrenais. Sandrasegaran e colaboradores⁵⁹ mostraram que as medidas de ADC nas lesões benignas eram significativamente mais altas que as de lesões malignas. Usando-se um ponto de corte de 0,96 x 10⁻³ mm²/s para o diagnóstico de lesões benignas, a sensibilidade encontrada foi de 79,2% e especificidade 81%. Além disso, lesões malignas apresentaram valor de ADC < 1,0 x 10⁻³ mm²/s e as benignas > 1,5 x 10⁻³ mm²/s. Em um outro estudo que incluiu lesões com densidade maior que 10 UH na TC, ou seja, não características para adenoma por este método, o ponto de corte de 1,04 mostrou sensibilidade de 61,4% e especificidade de 85,7%⁵⁹. Ainda, o ADC mostrou-se útil para diferenciar adenomas de metástases e feocromocitomas benignos de malignos, com um valor de corte de 1,016 x 10⁻³ mm²/s (sensibilidade de 93,3% e especificidade de 77,8%)⁶³.

Um outro ponto a ser considerado é a métrica que deve ser utilizada para o cálculo quantitativo do ADC, assim como em que local exato realizar a mensuração (se em pontos focais ou em toda a lesão).

A utilização de histogramas para análise dos valores de ADC já têm sido amplamente utilizada na neuroradiologia^{11,50} e vem aumentando sua utilização na radiologia abdominal^{33,71}, em oposição à apenas métrica única como mediana ou média. Apesar de não haver unanimidade em todas as escolas sobre qual a melhor métrica do ADC derivada de múltiplos píxeis para estudo de grandes tumores, em 2008 o Instituto Nacional do Câncer (NCI)⁴⁴ abriu conferência para que pudesse votar em consenso sobre todos os parâmetros utilizados da difusão e sua utilização como biomarcador, sejam parâmetros técnicos de protocolo (como por exemplo quais valores de “b” utilizar e se utilizá-los de forma mono, bi ou multiexponencial), sejam parâmetros de mensuração (como e onde medir) e ainda,

relacionado à interpretação dos valores de ADC. A métrica única para mensuração da lesão, seja a média ou mediana, apesar de serem mais simples e por todos bastante utilizada, se restringe à mensuração de uma pequena quantidade do tumor e não demonstra com exatidão o que ocorre em todo o volume lesional, principalmente em grandes lesões que sejam acentuadamente heterogêneas⁴⁴. Nesse consenso de 2008, a recomendação para utilização do histograma - para estudo de toda a citoarquitetura lesional e para o entendimento do que se está acontecendo em termos morfológicos e celulares dentro do tumor - é clara, restringindo a utilização da métrica única, apenas e principalmente na avaliação do controle de resposta ao tratamento⁴⁴. Alguns estudos em neoplasia de próstata por exemplo, têm utilizado o ADC médio para correlacionar com Gleason^{41,49,70} enquanto outros, têm utilizado a mediana¹⁷ ou valores no percentil 10⁴⁹ ou no percentil 25. Estabelecer qual métrica é melhor em determinado tumor é importante, principalmente na tentativa de usá-la como biomarcador.

O sentido da utilização do histograma se baseia em detectar as medidas do ADC em cada píxel da imagem analisada e estudar de forma volumétrica cada lesão, em oposição à medida em única imagem, técnica mais frequentemente utilizada nos estudos prévios^{10,38,68}. Ademais, medidas de ADC em tumores que apresentam grande quantidade de tecido de órgão sadio entremeados a tecido neoplásico, tendem a apresentar maior valor de média do ADC,²⁸ assim, os valores do ADC nos percentis 10 e 25 podem representar melhor a agressividade do tumor e assim, teoricamente melhor fidedignidade como biomarcador²⁸. Apesar de a glândula suprarrenal não se encaixar nessa categoria onde haverá glândula saudável entremeadada ao tumor, principalmente devido à pequena dimensão adrenal e às grandes dimensões da neoplasia, o sentido da utilização do histograma nesta tese foi a possibilidade de estudar todas as características citoarquiteturais dos tumores adrenocorticais.

A espectroscopia de prótons por RM é uma técnica funcional de análise de metabólitos celulares que vem emergindo da pesquisa para o uso clínico⁴³. A espectroscopia consiste em um espectro de picos que representam as intensidades de sinal em função da frequência de precessão dos metabólitos, expressos na unidade partes por milhão (ppm). O número de metabólitos que pode ser medido depende dos parâmetros e do pulso das sequências, sempre levando-se em consideração o sinal do espectro e a relação sinal-ruído⁴³. Creatina é um metabólito padrão usado para avaliar o metabolismo energético celular, já a colina participa de vários componentes que formam a membrana celular. Na avaliação de lesões adrenais, a espectroscopia parece ser uma técnica promissora. A percentagem de lipídios é significativamente maior em adenomas e hiperplasia secundária a doença de Cushing comparado com carcinomas adrenocorticais^{30,31}. Em outro estudo, a razão colina-creatina foi

o melhor parâmetro para diferenciar lesões benignas de malignas, com ponto de corte de 1,20 (92% sensibilidade e 96% especificidade) comparando-se a outras como a razão colina-lipídio 0,38 (92% sensibilidade e 96% especificidade) e a razão lipídio-creatina 2,10 (45% sensibilidade e 100% especificidade) ¹². Um pico em 6,8 ppm pode representar a presença de produtos da catecolamina intralesional e parece ser específico para o diagnóstico de feocromocitoma ²¹.

PET-CT tem sido amplamente utilizado em pacientes oncológicos para pesquisa de metástase, sendo uma importante ferramenta para identificar metástases adrenais, principalmente as que apresentam dimensões maiores que 1,0 cm. Sua capacidade para caracterização de lesões adrenais tem sido descrita até mesmo de forma independente em relação aos achados da TC e RM. Essa técnica traduz informações sobre alterações bioquímicas no tecido, principalmente sobre o aumento da captação de análogos da glicose (como por exemplo o 18 - fluodesoxiglicose (FDG) em tecidos patológicos, em especial os neoplásicos comparando-se ao tecido adrenal saudável que apresenta captação relativamente menor⁴. Metanálise recente demonstrou alta acurácia do PET-CT em distinguir doença adrenal benigna da maligna, apresentando uma sensibilidade de 97% e especificidade de 91%⁴. A análise qualitativa (visual) no PET demonstrou maior sensibilidade e especificidade para caracterizar lesões malignas, sendo a análise quantitativa através de cálculos, menos útil para caracterização de lesões na glândula. Entretanto, lesões malignas metastáticas menores que 1,0 cm podem apresentar falso-negativo no estudo com PET, exigindo mais cautela no seu manejo ⁴.

Muitos dos estudos por imagem dos tumores adrenocorticais em adultos e crianças foram desenhados principalmente para demonstrar alterações morfológicas das lesões. Ao contrário da faixa etária pediátrica, em adultos existem vários trabalhos com técnicas quantitativas por TC e RM. Todos os estudos, entretanto, foram realizados com o intuito de diferenciar lesão maligna de benigna, e a maior parte deles não separou a população pediátrica da adulta, o que deve ser considerado não muito adequado, uma vez que há diferenças significativas em termos moleculares e histopatológicos. Quando considerado apenas e exclusivamente a população pediátrica, existe uma escassez de publicações em relação aos TAC, tanto em técnica densitométrica por TC, quanto em análise quantitativa por RM (seja desvio químico, DWI, espectroscopia) ¹³. Assim, até a confecção dessa tese, faltam estudos que investiguem a DWI como eventual biomarcador nos carcinomas adrenocorticais em adultos e em TAC em crianças. Esse fato pode estar relacionado à raridade dessas lesões, principalmente na faixa etária pediátrica.

2 OBJETIVO

O objetivo geral dessa tese foi investigar a utilidade da técnica de difusão através da análise quantitativa do mapa de ADC através da utilização de histograma na avaliação dos tumores adrenocorticais em crianças e carcinomas adrenocorticais em adultos.

Os objetivos específicos foram:

- rever os aspectos de imagem, clínicos e histopatológicos dos CAC em adultos e TAC crianças, com ênfase na diferença entre eles;
- estudar possíveis correlações dos valores derivados do histograma do ADC em CAC em adultos com marcadores prognósticos histopatológicos, celularidade e Ki-67;
- avaliar se o ADC em diferentes métricas obtidas pela construção do histograma, poderia auxiliar na distinção entre adenomas e carcinomas nos TAC em crianças, correlacionando-os com seguimento clínico, histopatológico, peso tumoral, celularidade e Ki-67.

3 MÉTODOS

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional, Processo HCRP 11643/2014 (Anexo A).

Para atingir o objetivo primário foi inicialmente realizada uma revisão da literatura sobre as características de imagem, clínicas e histopatológicas dos TAC em crianças e adultos. Em seguida foram definidos os parâmetros quantitativos por RM que seriam utilizados, assim como as características histopatológicas e clínicas. As medidas do ADC e a avaliação histopatológica, da celularidade e do Ki-67, foram realizadas paralelamente.

Cada uma das etapas resultou em um artigo reproduzido nesta tese, organizada como descrito no tópico seguinte. Todos os artigos foram submetidos para periódicos científicos.

4 ORGANIZAÇÃO DA TESE

Esta tese é resultado da compilação de três artigos.

O **tópico número cinco** desta tese contém o primeiro artigo “*Neoplasias adrenocorticais em adultos e crianças: apresentações distintas. Revisão dos aspectos clínicos, patológicos e do diagnóstico por imagem*”. Neste artigo foi realizada uma revisão da literatura sobre os principais aspectos clínicos, histopatológicos e de imagem dos TAC em adultos e crianças com ênfase nas diferenças dessa patologia nessas duas faixas etárias.

O estudo da DWI por RM em CAC adultos e sua correlação com as características histopatológicas foi obtido através do artigo “*Estudo dos parâmetros derivados do histograma do coeficiente aparente de difusão obtido pela técnica de difusão por RM na avaliação de prognóstico do carcinoma adrenocortical*” com o objetivo de estudar o ADC como um marcador prognóstico em CAC nos pacientes adultos e está apresentado no **tópico número seis**.

No **tópico número sete**, foi abordado o estudo do ADC em pacientes com TAC na faixa etária pediátrica e sua correlação com característica histopatológicas e clínicas, resultando no artigo “*Tumores adrenocorticais pediátricos: valores de ADC na diferenciação entre adenomas e carcinomas e sua relação com critérios histopatológicos*”.

Para que a tese não pareça fragmentada, tem-se uma discussão geral no **oitavo tópico** e a conclusão geral no **tópico nove**. Em relação às referências bibliográficas, elas estão alocadas após a conclusão geral e apesar de ter havido duplicação de algumas citações dos artigos, essa maneira organizacional facilita a localização das referências citadas ao longo do texto.

O formato de tese baseada em compilação de artigos está ganhando cada vez mais campo e está se tornando cada vez mais comum, não só na área da medicina, biologia como também na área da tecnologia, substituindo o formato original da monografia ⁶⁶. A tese baseada em artigos pode ser caracterizada em dois formatos, um deles com os artigos impressos no final do documento, exatamente a cópia impressa do artigo como anexos (modelo escandinavo) e o outro formato, onde os artigos são entremeados ao manuscrito (modelo sanduíche), sendo este ultimo o mais utilizado ao redor de todo o mundo ^{52,66}. A compreensão de uma maneira global da tese se dá após a contextualização dos artigos. Houve a opção de não transformar os artigos em capítulos e mantê-los na forma integral, uma vez que alguns deles já se encontram em diferentes estágios de submissão para revistas científicas. Cada artigo foi antecedido por um resumo para a adequada contextualização do mesmo. Os artigos foram inseridos nesta tese exatamente como submetidos às revistas, apenas adequando à formatação exigida da tese e à língua portuguesa.

5 NEOPLASIAS ADRENOCORTICAIS EM ADULTOS E CRIANÇAS: APRESENTAÇÕES DISTINTAS. REVISÃO DOS ASPECTOS CLÍNICOS, PATOLÓGICOS E DO DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

O artigo a seguir “*Neoplasias adrenocorticais em adultos e crianças: apresentações distintas. Revisão dos aspectos clínicos, patológicos e do diagnóstico por imagem*” trata-se de uma revisão de literatura sobre as características clínicas, histopatológicas e por imagem dos TAC na faixa etária pediátrica e em adultos, e principalmente analisar comparativamente as principais diferenças dessas neoplasias entre as duas faixas etárias. E por fim, esse artigo ainda revisou os principais e mais citados trabalhos sobre TAC em adultos demonstrando que a população pediátrica merece estudos separados dos adultos quando se trata de TAC, uma vez que há grandes diferenças moleculares, clínicas, histopatológicas e prognóstica entre eles.

Neoplasias adrenocorticais em adultos e crianças: apresentações distintas.

Revisão dos aspectos clínicos, patológicos e do diagnóstico por imagem

5.1 Resumo

Os tumores adrenocorticais apresentam várias diferenças considerando a faixa etária adulta e a pediátrica, sejam clínicas, histopatológicas, moleculares, prognósticas e também, nos aspectos de imagem. Os tumores adrenocorticais (TAC) são relativamente comuns em adultos, sendo que, principalmente os adenomas são frequentemente encontrados de maneira incidental em exames de imagem. Os tumores adrenocorticais são ainda mais raros em crianças, embora apresentem prevalência significativamente maior nas regiões Sul e Sudeste do Brasil. No âmbito clínico, os adultos com tumores adrenocorticais apresentam mais frequentemente síndromes relacionadas ao excesso de produção de glicocorticoides (síndrome de Cushing) ou mineralocorticoides (síndrome de Conn) ou ao excesso de andrógenos mais evidente no sexo feminino. Tumores subclínicos ou não-funcionantes são frequentemente diagnosticados tardiamente, quando já há sintomas compressivos da massa abdominal. Em crianças, a apresentação mais comum é a síndrome virilizante ou distúrbio misto com associação de virilização e hipercortisolismo. Os critérios histopatológicos de graduação e classificação dos TAC em lesões malignas ou benignas também são distintos para adultos e crianças. Em adultos, os critérios descritos são os de Hough, Weiss, Weiss modificado e Van Slooten. Esses escores não são válidos para crianças, existindo outros critérios, como o de Wienenke e cols. Em termos moleculares, há também diferença em relação às alterações genéticas encontradas nessas duas populações. A presente revisão discute detalhadamente os achados de imagem dos tumores adrenocorticais na tentativa de caracterizar as diferenças existentes entre TAC de adultos e de crianças, incluindo as várias técnicas de RM, TC e PET-CT e ainda apresenta uma revisão da literatura com um enfoque na faixa etária estudada dos artigos originais publicados nos últimos 10 anos sobre neoplasias corticais e métodos de imagem. Trabalhos publicados sobre os exames de imagem dos TAC em crianças são escassos. É importante salientar que a maioria das publicações relacionada à diferenciação entre tumores malignos e benignos está baseada quase que exclusivamente em estudos com adultos. Uma minoria de artigos, entretanto, estudou adultos e crianças juntos no mesmo contexto nosológico, o que pode não estar adequado.

Palavras-chave: Tumores adrenocorticais, glândula adrenal, córtex adrenal, Ressonância Magnética; Tomografia Computadorizada.

5.1.1 Abstract

Adrenocortical tumors have many differences concerning adult and pediatric age groups, whether clinical, histological, molecular, prognostic and also, imaging findings. In adults, adrenocortical adenomas are relatively common and often found incidentally in routine tests as opposed to rarer carcinomas. In children, adrenocortical tumors are yet more rare, although a much higher incidence is observed in Southeast of Brazil. In the clinical setting, adults present more often an excess corticosteroids' syndromes (such as Cushing and Conn) or excess androgens in women. Subclinical or non-functioning tumors have diagnosis often delayed and mainly due to abdominal mass compression symptoms. In children, the most common presentation is virilizing or mixed virilizing-hypercortisolism syndromes. Histopathological criteria to grade and classify adrenocortical tumors as malignant or benign lesions are also different between adults and children. In adults, described criteria are Hough, Weiss, modified-Weiss, and Van Slooten. In children, these scores are not valid and other ones have been proposed, as the Wienenke criteria. In biomolecular terms, there is a huge difference considering the genetic mutations found in these two populations. This review was conducted focusing on imaging findings of adrenocortical tumors in attempt to characterize adults and children differences, including various MR techniques, CT and PET-CT. Most published data related to differentiation of malignant from benign adrenocortical tumors is based almost exclusively in adults. A minority of series, however, have studied adults and children altogether as part of the same nosological context, which may be inappropriate. Imaging reported data on adrenocortical tumors in children is scarce.

Key words: Adrenocortical tumors, adrenal gland, Magnetic resonance imaging; Computed tomography; Diagnostic imaging.

5.2 Introdução

Tumores adrenocorticais (TAC) benignos são relativamente comuns em humanos²⁹. Em autópsias, a prevalência de adenomas chega a 7,3%, em contraposição aos carcinomas adrenocorticais (CAC) que são raros e correspondem a aproximadamente 0,7 a 2 casos/milhão/ano³⁴. A incidência dos TAC apresenta distribuição bimodal, sendo mais comuns nos primeiros 5 anos de vida e entre a 4ª e 5ª década. Na faixa etária pediátrica, os TACs são ainda mais raros que nos adultos e constituem aproximadamente 0,2% de todos os tumores malignos, variando de acordo com a região geográfica, notando-se uma incidência dez a quinze vezes mais alta no Sul e Sudeste do Brasil em associação com a mutação específica do gene *TP53*^{2,7,13}.

Os tumores adrenocorticais apresentam várias diferenças entre a faixa etária adulta e a pediátrica, sejam clínicas, histopatológicas ou moleculares. Em crianças, prefere-se o termo “TAC”, o qual engloba adenomas e carcinomas, pois muitos pacientes com tumores antes denominados “adenomas” de acordo com seu aspecto histológico, em seguimento clínico pós-operatório mais longo demonstraram ter comportamento mais agressivo, incluindo a ocorrência de metástase ou invasão venosa, caracterizando-os como carcinomas¹⁴⁸. No âmbito clínico, histopatológico, molecular e também, na avaliação por imagem, existem diferenças significativas de apresentação entre as duas populações.

Assim, essa revisão tem como objetivo identificar as principais diferenças clínicas e histopatológicas dos TAC em adultos e crianças e sua relação com os exames de avaliação por imagem realizada por tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (MR). Pretendemos demonstrar também que é necessário levar em consideração essas peculiaridades encontradas nessas duas faixas etárias distintas, indicando que os estudos por imagem considerem parâmetros nas lesões adrenais nas duas populações, de maneira independente, não alocando as duas populações em uma mesma amostra, como ocorre nos trabalhos publicados até o momento.

5.3 Achados clínicos, estadiamento e desfecho dos tumores adrenocorticais em adultos e crianças

Os TACs em crianças e adultos são bem diferentes entre si¹²⁸, a começar pela sua apresentação clínica inicial. Os adenomas adrenocorticais na população adulta são, na sua grande maioria, assintomáticos e descobertos de maneira incidental por meio dos métodos de imagem, principalmente devido à maior disponibilidade atual destes⁹¹. Em adultos,

particularmente nos idosos, os tumores são frequentemente não funcionantes (não há secreção hormonal pelo tumor), mesmo nos casos de carcinoma adrenocortical. Não é infrequente o paciente apresentar apenas sintomas decorrentes do efeito de massa, como desconforto abdominal, eventualmente causado por hemorragia intralesional ou efeitos compressivos sobre órgãos adjacentes². Achados sugestivos de malignidade, como síndrome consumptiva, perda de peso, inapetência e febre, estão presentes em uma minoria dos casos²⁸. Esse fato faz com que o estadiamento inicial dos tumores não-funcionantes em adultos esteja frequentemente em fase mais avançada comparativamente aos tumores de pacientes pediátricos⁷⁵. As lesões funcionantes na população adulta apresentam manifestação inicial relacionada ao excesso de glicocorticoide ou mineralocorticoide, como nas síndromes de Cushing e de Conn, bem como ao excesso de andrógenos, particularmente evidente no sexo feminino^{2,86}. Raramente ocorre hipoglicemia decorrente do carcinoma de adrenal⁵⁹.

Já em crianças, a principal manifestação é consequente do excesso de produção de andrógenos (Tabela 5.3) levando a um quadro de síndrome virilizante (hipertrofia peniana ou clitoriana, hipertrofia muscular, acne, aumento dos pelos pubianos ou pubarca precoce, irritabilidade e engrossamento da voz) e também pelo excesso de cortisol com ganho de peso e diminuição da velocidade de crescimento (Síndrome de Cushing). A associação dos dois quadros clínicos é o que ocorre quando existem os chamados tumores mistos. Os exames laboratoriais que confirmam o hiperandrogenismo e as alterações virilizantes em criança são, o sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA), $\Delta 4$ -androstenediona, e a testosterona. Elevações séricas moderadas da 17alfa-hidroxi progesterona também podem ser encontradas⁴.

Os critérios para o estadiamento dos tumores em crianças também diferem dos adultos e estão baseados em duas classificações, a de Sandrini (dentre outros, leva em consideração o peso tumoral) e a de Macfarlane modificada por Sullivan (considera o maior diâmetro tumoral)^{87,117}. (Tabela 5.1). Já para os tumores em adultos, em 2004 foi proposta pela *International Union Against Cancer* (UICC) uma classificação baseada nos critérios TNM. Em 2008 esta proposta foi revista pelo *European Network for the Study of Adrenal Tumors* (ENSAT), que sugeriu algumas modificações nesta classificação^{33,35}. Em um estudo com 416 pacientes, o ENSAT constatou que sua nova proposta de estadiamento foi capaz de prever com maior acurácia a sobrevida dos adultos com TAC, principalmente entre os estágios II e III, comparada ao TNM de 2004 da UICC. Em 2010, outro estudo com uma população de 573 pacientes, corroborou a superioridade do ENSAT em relação ao critérios TNM propostos pela UICC⁸² (Tabela 5.1). A classificação de Macfarlane modificada por Sullivan, também pode ser utilizada na população adulta⁸⁷.

Tabela 5.1 - Esquemas de estadiamento tumoral mais utilizados para tumores adrenocorticais em crianças e carcinoma adrenocortical em adultos

Estágio	Apenas Crianças	Adultos e Crianças	Apenas Adultos	
	Sandrini	Macfarlane modificado por Sullivan	TNM UICC/WHO 2004	ENSAT(2008)
I	Tumor completamente ressecado, volume < 200cm ³ , ausência de metástases e níveis hormonais normais após a cirurgia	Tumor restrito à suprarrenal e tamanho <5cm	T1, N0, M0	
II	Tumor residual microscópio, volume > 200cm ³ , ruptura capsular e disseminação do tumor durante a cirurgia e persistência dos níveis hormonais após a cirurgia.	Tumor restrito à suprarrenal e tamanho > 5cm	T2, N0, M0	
III	Massa residual ou tumor inoperável	Invasão Local	T1-T2, N1, M0	T3, N0, M0
IV	Metástases em outros sítio	Metástases em outros sítios	T1-T4, N0-N1, M1	T3-T4, N0-N1, M0
			T3, N1, M0	—
			T4, N0-N1, M0	—

ENSAT: Organização Europeia de Estudos dos tumores adrenais; UICC/WHO: Organização Internacional contra o câncer; WHO, Organização Mundial de Saúde; T1, tumor <5 cm; T2, tumor >5 cm; T3, tumor infiltrando tecidos vizinhos; T4, tumor invadindo órgãos adjacentes ou trombo para veia cava e veia renal; N0, nenhum linfonodo positivo; N1, linfonodo positivo; M0, nenhuma metástase à distância; M1, presença de metástases à distância.

O prognóstico de crianças com TAC é melhor do que em adultos com CAC, mesmo na vigência de critérios histopatológicos que inicialmente sugeriram agressividade como necrose ou invasão capsular^{75,148}. Foi demonstrado que os fatores de melhor prognóstico para as crianças com TAC são: idade menor que 4 anos, estágio I, peso e volume tumorais menores que 200g e 200cm³, respectivamente². Entretanto, ainda assim, em crianças, a gama de marcadores que conseguem predizer pior prognóstico, é muito limitada quando comparada com os marcadores já conhecidos na população adulta^{2,3,31,75,93}.

5.4 Aspectos histopatológicos e do Ki-67

Os critérios histopatológicos dos TAC em crianças também são distintos em relação à população adulta. Nos adultos, já existem critérios histopatológicos e marcadores imunohistoquímicos definidos, como o índice de proliferação celular Ki-67. Esse critérios são utilizados tanto em conjunto como isoladamente para indicar malignidade e benignidade, assim como preditores de prognóstico. Curiosamente em crianças, a presença de necrose tumoral, invasão capsular ou venosa não significa necessariamente tratar-se de um carcinoma, podendo alguns destes TACs ter uma evolução clínica favorável ¹⁴⁸.

Em adultos, os critérios descritos são os de Hough, Weiss, Van Slooten e Weiss modificado pro Aubert ^{5,18,57,144}. Os critérios de Hough não são mais utilizados atualmente. Weiss, em 1984, propôs critérios bem definidos e com conceitos claros (Tabela 5.2), baseados apenas em alterações histopatológicas (Figura 5.1) utilizando nove características com peso igual para composição da pontuação final ¹⁴⁴.

Inicialmente Weiss estabeleceu uma pontuação igual ou maior a 4 para diagnóstico de TAC maligno, entretanto posteriormente um de seus 42 pacientes estudados que apresentava pontuação igual a 3, apresentou recidiva, sendo então reduzido o valor para 3 ¹⁴⁵. Em 1985, Van Slooten apresentou um sistema baseado em sete critérios histopatológicos, apresentando pesos diferentes entre si. Os valores mais altos foram dados a alta atividade mitótica, assim como as alterações regressivas consideradas como necrose, hemorragia, fibrose e calcificações ¹³⁹ (Tabela 5.2). Em 2002, Aubert ⁵ relatou que apesar da reprodutibilidade e até simplicidade do sistema de Weiss, alguns dos critérios propostos por esse sistema poderiam ser subjetivos e delicados, até mesmo para um patologista experiente e considerou que o índice de Ki - 67 poderia acrescentar e auxiliar na tentativa de distinção entre tumores malignos e benignos. Aubert portanto, comparando 24 lesões malignas com 25 lesões benignas, propôs uma revisão do sistema de Weiss, simplificando-o e reduzindo-o a cinco critérios histopatológicos, dando um peso maior (2x) ao índice mitótico e à quantidade de células claras. Todos os carcinomas apresentaram Ki-67 LI > 3% (Tabelas 5.2).

Figura 5.1 – Sistema de Weiss. Lâminas coradas com Hematoxilina-Eosina dos pacientes com CAC em (a), demonstrando o *alto grau nuclear* com células gigantes, multinucleadas com cromatina densa, pleomorfismo acentuado, nucléolos evidentes. Em (b), evidenciando *mitose atípica* tripolar (seta) com algumas outras mitoses típicas agrupadas adjacentes. Em (c), agrupamento neoplásico *infiltrando a cápsula* (seta). Em (d), demonstração do aspecto das células claras, neste caso apresentando > 25 % do tumor, achado frequentemente encontrado em adenomas. *Arquitetura difusa e alto grau nuclear* (e) sem nenhum padrão organizacional. Em (f), *invasão sinusoidal*. Em (g), *invasão venosa*: êmbolos neoplásicos invadindo a parede vascular. Taxa de mitose maior que 5 por 50 campos, (em h), seta demonstrando mitose típica bipolar. Em (i), observa-se lesão com alta celularidade. Ainda na figura (i) observa-se alto valor de Ki-67, porém este critério não faz parte do sistema de Weiss.

Tabela 5.2 – Sistemas histopatológicos mais comumente utilizados para avaliação de tumores adrenocorticais em adultos e crianças.

		Sistemas (Critérios)	Pontos de Corte
Adultos	Hough	Critérios Histológicos: Padrão de crescimento difuso(0,92), Invasão Vascular(0,92), Necrose tumoral(0,69), Bandas Fibróticas(1,00), Invasão Capsular (0,37), Índice Mitótico >1 (no. de mitoses em 100 campos de grande aumento dividido por 10)(0,60), Pleomorfismo nuclear (moderado/acentuado)(0,9) Pleomorfismo Nuclear (moderado/acentuado)(0,39): Critérios Não histológicos: Tumor (>100 g)(0,60)Urinário 17-ketosteroids (>10 mg/g creatinina por 24 h)(0,30), Resposta ao ACTH (17-hydroxystero aumentado por 2-fold após 50µg ACTH, endovenoso)(0,42), Síndrome de Cushing com virilização, virilização isolada, ou sem sintomas clínicos (0,42), Perda de peso (> 4 kg nos últimos 3 meses)(2,0)	Índice: Média dos Escores A média do índice histológico para tumores maligno foi 2,91, grau intermediário 1,00, e tumores benignos 0,17
	Weiss	Alto grau nuclear, Mais de 5 mitoses por campo de 50 campos de grande aumento, figuras mitóticas atípicas, arquitetura difusa, necrose, invasão venosa, invasão sinusoidal, invasão capsular, células claras < 25 %	Índice: somatório de cada critério presente <3: benigno ≥ 3: maligno
	Weiss modificado (Aubert)	Mais de 5 mitoses por campo de 50 HPF (2), menos de 25 % de células claras no interior do tumor (2), mitoses anormais (1), Necrose (1), invasão capsular (1)	Índice: soma dos escores <3: benigno ≥3: maligno
	Van Slooten	Alterações regressivas (necrose, hemorragia, fibrose, ou calcificação) (5,7), perda da estrutura normal (1,6), Atipia nuclear (moderada/acentuada) (2,1), hiper cromasia nuclear (moderada/marcada)(2,6), nucléolos anormais(4,1), Atividade mitótica (>2 figuras de mitoses por 10 HPF) (9,0), Invasão capsular e/ou vascular (3,3)	Índice: soma dos escores <8: benigno >8: maligno
Crianças	Wieneke	Peso tumoral >400g, Tamanho tumoral >10,5cm, Extensão através dos tecidos periadrenais e órgãos adjacentes, Invasão de veia cava, Invasão venosa, Invasão Capsular, Presença de necrose tumoral em >15 mitoses per 20 HPF, Presença de figuras de mitoses atípicas	Índice: somatório de cada critério presente ≤ 2: benigno =3: indeterminado ≥ 4: prognóstico ruim

ACTH: Hormônio adrenocorticotrófico; HPF: Campo de grande aumento

Tabela 5.3 – Aspectos diferenciais entre tumores adrenocorticais em crianças e carcinoma adrenocortical em adultos [#]

	Adultos CAC	Crianças TAC
Idade ao diagnóstico	Pico 40-50 - estendendo pela sétima década	< 5 anos e > 10 anos
Prevalência	0,7- 2 casos/milhão/ano	0,2 casos/milhão/ano (Sudeste Brasil 3-4 x maior)
Prognóstico	Pior	Melhor
Estadiamento	ENSAT* e Mcfarlane modificado por Sullivan	Sandrini ou Mcfarlane modificado por Sullivan
Características Clínicas	Sintomas abdominais, hipertensão, Síndrome de Conn ou Cushing e raramente virilização em mulheres	Síndrome Virilizante, Síndrome de Cushing ou ambos associados
Crítérios Histopatológicos	Hough, Weiss, Weiss revisitado, Van Slooten	Nenhum dos critérios dos adultos, Wieneke tem sido aplicado em algumas instituições
Ki-67	Grande valor como marcador prognóstico	Não está bem estabelecido
Imagem		
CT pré-contraste (atenuação)	Bem estabelecido	Poucos estudos **
Clareamento (<i>Washout</i>)	Bem estabelecido	Poucos estudos **
PET-CT	Bem estabelecido	Poucos estudos **
RM (desvio químico)	Bem estabelecido	Poucos estudos **
RM (DWI)	Não está bem estabelecido	Poucos estudos **
RM (Espectroscopia)	Bem estabelecido	Poucos estudos **
Correlação com Síndromes Genéticas		
LF	Esporádico	> 50%
Endêmico(BR) TP53 R337H	< 20%	> 93%
Beckwith-Wiedemann	Incomum	sim
FAP	sim	Incomum
NEM - 1	sim	Incomum
Síndrome de Lynch	sim	Incomum
NF1	sim	Incomum

Adaptado e Modificado de Lalli e Figueiredo, 2015 ⁷⁵ * Organização Europeia de Estudo dos Tumores da adrenal

** A maioria dos estudos foi conduzida em adultos ; LF - Li Fraumenii; FAP : Polipose adenomatosa familiar; NEM - 1: Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1; NF1: Neurofibromatose tipo 1
BR: Brasil

Os critérios propostos por Weiss não são totalmente aplicáveis na população pediátrica e não apresentam boa acurácia na diferenciação entre adenomas e carcinomas^{28,114,119,128,148}. Por isso, em pediatria, a nomenclatura empregada é genérica, o termo tumor adrenocortical (TAC) é mais aplicado do que adenoma ou carcinoma adrenocortical. O termo carcinoma só é aplicável na vigência de recorrência tumoral ou metástase a distância. Por toda essa dificuldade histopatológica e também pela raridade desses tumores em crianças, alguns pesquisadores continuam a busca por um sistema de classificação histopatológico mais adequado. Em 1994, Bugg e cols.¹⁵ estudaram 54 crianças e propuseram uma análise histológica baseada em alguns dos critérios de Weiss (alto grau nuclear, necrose, taxa de mitose e mitoses atípicas). Esses pesquisadores demonstraram que essa classificação histológica modificada foi significativa para prever o desfecho para sobrevida livre de doença¹⁵. O peso tumoral, o tamanho e o volume tumoral em crianças também demonstraram utilidade para diferenciação entre maligno e benigno^{114,128}. Wienieke e cols.¹⁴⁸, através do estudo de 83 pacientes com tumores adrenocorticais sugeriram um critério que engloba características histopatológicas, assim como critérios morfológicos como peso, tamanho da lesão, invasão de órgãos adjacentes e invasão de veia cava (Tabela 5.2). Recentemente, os critérios de Wienieke e cols. foram revalidados por Charatterjee e cols.¹⁹, em um estudo com menor número de casos, demonstrando esse critério como reprodutível e de fácil aplicação na rotina clínica. No escore de Wienieke e cols. uma pontuação ≥ 4 prediz malignidade, enquanto que ≤ 2 infere benignidade e uma pontuação = 3, sugere potencial maligno incerto.

Quanto à aparência macroscópica dos tumores adrenocorticais em crianças, os adenomas costumam ser esféricos, bem encapsulados, variando desde de coloração amarelada à vermelho amarronzado, enquanto os carcinomas, são geralmente maiores que 100g (embora menores têm sido relatados), com trabeculações grosseiras, contornos multinodulares, áreas de hemorragia, necrose e coloração amarelo-amarronzada^{22,128}. (Figura 5.2).

Figura 5.2 – Macroscopia de TACs em adultos e crianças – Em (a), espécimen renal e lesão adrenal à direita em adulto de 36 anos. Asteriscos brancos demonstram o tumor heterogêneo, levemente amarelado na suprarenal. Asteriscos pretos demonstram o córtex renal rechaçado para baixo e nítidos planos de clivagem com o córtex renal. Histologia demonstrou CAC. Em (b), glândula suprarenal demonstrando nódulo amarelado, circunscrito e bem definido com pontuação, demonstrando ser um adenoma (Weiss = 1 e Van Slooten = 1.6) em paciente adulto 40 anos. Em (c), espécime amarronzada e acentuadamente heterogênea, entretanto demonstrou tratar-se de adenoma em criança de 2 anos. Em (d), RM na ponderação T2 coronal demonstrando volumosa lesão adrenal direita (homem, 63 anos), com sinal intermediário e invadindo a veia cava em sua porção intrahepática (setas brancas) e em (e) e (f), a correspondência cirúrgica e macroscópica do trombo tumoral (seta preta) do mesmo paciente de (d).

O Ki-67 é um marcador de proliferação celular e nos adultos tem um papel bem definido como marcador prognóstico. Pacientes com valores altos de Ki-67 apresentam pior prognóstico, sendo esse índice um bom preditor de recorrência ⁹³. Morimoto e cols. demonstraram que os pacientes com o índice Ki-67 > 7% apresentaram maior chance de recorrência tumoral. O próprio Aubert em 2002 também considerou o Ki-67 como biomarcador de pior prognóstico ⁵. Mais recentemente um estudo do ENSAT, com 319

pacientes adultos com carcinoma adrenocortical, apresentou forte evidência de que o índice Ki-67 é um potente preditor de recorrência tumoral. Ainda, foi sugerido um sistema de graduação para os CAC através do índice de Ki-67, considerando grau 1 quando Ki-67 menor que 10%, grau 2 quando Ki-67 de 10 a 19% e grau 3 quando Ki-67 maior ou igual a 20% ⁸.

Em crianças, a relação do Ki-67 com o prognóstico é incerta, sendo que alguns autores acreditam não ajudar na diferenciação entre maligno e benigno (Tabela 5.3), assim como no prognóstico tumoral ^{34,75}.

5.5 Patogênese molecular e associações dos TAC com Síndromes Genéticas

A patogênese molecular nos CAC em adultos e TACs em crianças está além da abordagem deste artigo e difere bastante entre si ^{76,78}. Existem alguns marcadores moleculares que podem ser utilizados como marcadores prognósticos em pacientes adultos. É interessante frisar, entretanto, que no Sudeste do Brasil existe uma mutação específica do gene *TP53* (p.R337H), que foi considerada endêmica, que ocorre em até 93% das crianças com TAC e em 20 a 30% dos adultos com CAC ^{4,25,54,142,147,149}.

Em relação às síndromes genéticas relacionadas com CAC em adultos e TAC em crianças também há uma diferença quanto à frequência de associação. A síndrome de Beckwith-Wiedeman (BWS) e a de Li Fraumeni (LFS) são mais frequentes na população pediátrica ^{54,132,142,146}. Já os CAC dos adultos podem ser encontrados com maior prevalência na síndrome de Lynch (LS), neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN 1), polipose adenomatosa familiar (PAF) e neurofibromatose tipo 1 (NF1) ^{40,75,132}. (Tabela 5.3).

5.6 Achados de imagem dos tumores adrenocorticais em adultos e crianças

Apesar das diferenças na apresentação clínica, estadiamento, histopatologia e dos marcadores biomoleculares dos tumores adrenocorticais em adultos e crianças, é possível que os achados de imagem possuam certa semelhança entre esses pacientes. Em função de sua frequência mais elevada, os tumores adrenocorticais da população adulta têm sido bastante estudados. Para esses, há critérios radiológicos bem definidos de diagnóstico através do coeficiente de atenuação na TC, bem como pela técnica de desvio-químico pela RM. Mais recentemente, técnicas avançadas em ressonância magnética como a utilização da imagem por

difusão (DWI) de moléculas de hidrogênio e a espectroscopia, também tem sido estudadas na população adulta na tentativa de distinção entre tumores malignos e benignos^{9,11,16,101}. O PET-CT também vem demonstrando ter um importante papel no estudo dos tumores adrenocorticais^{10,12,14}. Entretanto, uma análise detalhada dos artigos publicados nos últimos dez anos, especificamente aqueles que padronizam protocolos para TAC tanto em CT, RM quanto em PET, espectroscopia e DWI observa-se que a faixa etária estudada na maior parte desses estudos foi a faixa etária adulta. Alguns desses trabalhos incluíram uma parcela mínima de crianças e/ou adolescentes e realizaram a análise de maneira conjunta com os adultos.

Portanto, realizamos uma revisão da literatura dos artigos publicados nos últimos 10 anos sobre tumores adrenais e estudos sobre TAC para avaliar a população abordada, adultos ou crianças, método de imagem, e também os trabalhos de imagem que avaliaram única e exclusivamente a população pediátrica com TAC. Os principais trabalhos originais em adultos e crianças estão listados nas Tabelas 5.4 a 5.6 e Tabela 5.7, respectivamente. A busca foi realizada separadamente em relação aos métodos de imagem, por observador único (anônimo) e envolveu a base de dados PubMed, com filtro avançado por artigos na língua inglesa e apenas em humanos. Foram considerados, para o método de CT e RM, os últimos 10 anos, e para DWI, espectroscopia e PET-CT, todos da literatura - pelo fato de o número existente desses artigos ser menor comparando-se à TC e RM. Todos os artigos da busca foram baseados na revisão dos títulos e dos resumos, restando apenas aqueles artigos originais de interesse para tumores de adrenal. Segue fluxograma de síntese da busca metodológica (Figura 5.3).

** Para a busca "Adrenal Diffusion" mantivemos os estudos que não especificaram o intervalo de faixa populacional, devido à escassez de artigos encontrados.*

Figura 5.3 – Processo de busca e seleção de artigos.

Tabela 5.4 – Principais estudos publicados com lesão expansiva adrenal avaliados por TC

Autores	Ano	Faixa Etária (anos)	Idade Média (anos)	População Exclusivamente Adulta	Nº. de lesões	Método
Szolar et al ¹³⁰	2005	22-83	60	*	73	TC
Slattery et al ¹²⁴	2006	30-84	64	Sim	7	TC
Blake et al ¹⁰	2006	37-86	66	Sim	122	TC
Jhaveri et al ⁶⁶	2006	31-77	61	Sim	39	TC / RM
Hahn et al ⁴³	2006	40-86	64	Sim	47	TC
Remer et al ¹¹¹	2006	15-84	55	Sim	335	TC
Pinto et al ¹⁰⁸	2006	15-86	NS	Sim	82	TC
Park et al ¹⁰¹	2007	15-72	46	*	45	TC
Park et al ¹⁰⁰	2007	43-74	59	Sim	20	TC / PET-CT / RM
Jhaveri et al ⁶⁷	2007	37-78	NS	Sim	43	TC
Rescinito et al ¹¹²	2006	36-86	62	Sim	41	TC
Lisa et al ⁵⁶	2008	42-84	NS	Sim	132	TC
Yoh et al ¹⁵⁰	2008	25-84	60	Sim	78	TC
Song et al ¹²⁷	2008	19-100	64	Sim	1049	TC
Hennings et al ⁵²	2009	24-81	65	Sim	20	TC / PET-CT / RM
Ctvrtil et al ²⁴	2009	22-77	57	Sim	63	TC
Kamiyama et al ¹³³	2009	31-81	62	Sim	103	TC
Päivänsalo et al ⁹⁹	2010	02-83	58	*	86	TC
Halefoglul et al ^{45,46}	2010	30-79	58	Sim	113	TC/RM
Sangwaiya et al ²³	2010	27-88	63	Sim	323	TC
Foti et al ³⁸	2010	34-82	56	Sim	107	TC
Gupta et al ⁴²	2010	55-77	66	Sim	31	TC
Qin et al ¹¹⁰	2012	23-76	46	Sim	44	TC
Zhang et al ¹⁵²	2012	16-80	52	*	41	TC
Olsen et al ⁹⁸	2012	31-84	65	Sim	228	TC
Foti et al ³⁹	2012	32-88	58	Sim	104	TC
Kumagae et al ⁷³	2013	33-81	63	Sim	103	TC
Morgan et al ⁹²	2013	34-81	66	Sim	47	TC
Song et al ¹²⁶	2013	23-95	64	Sim	211	TC
Qin ⁸¹	2013	32-54	43	Sim	34	TC
Pennanen ¹⁰⁶	2013	18-83	57	Sim	79	TC
Patel et al ¹⁰⁴	2013	15-88	73	*	140	TC
Khan et al ⁶⁸	2014	07-74	49	*	28	TC
Mileto et al ⁸⁹	2015	43-85	65	Sim	47	TC
Sebro et al ¹²¹	2015	22-94	64	Sim	44	RM/TC
Park et al ¹⁰³	2015	28-69	48	Sim	43	TC

TC: Tomografia Computadorizada

* Esta população inclui adultos e também adolescentes, entretanto é predominantemente adulta (sem crianças).

Tabela 5.5 – Principais estudos publicados com lesão expansiva adrenal avaliados por PET-CT

Autores	Ano	Faixa Etária (anos)	Idade Média	População Exclusivamente Adulta	Nº. de Lesões	Método
Minn et al ⁹¹	2005	21-79	NS	Sim	21	PET-CT
		0.125-				
Metser et al ⁸⁸	2006	88	63.2	*	175	PET-CT
Blake et al ¹⁰	2006	37-86	66	Sim	41	PET-CT
Jana et al ⁶⁵	2006	49-88	68.5	Sim	74	PET-CT
Han et al ⁴⁹	2007	38-72	55	Sim	105	PET-CT
Caoili et al ¹⁷	2007	47-86	66	Sim	59	PET-CT
Sung et al ¹²⁹	2008	33-77	62	Sim	61	PET-CT
Okada et al ⁹⁷	2009	45-85	65	Sim	35	PET-CT
Boland et al ¹⁴	2009	24-88	60	Sim	139	PET-CT
						PET-CT /
Perri et al ¹⁰⁷	2011	38-84	68	Sim	117	TC
Watanabe et al ¹⁴³	2013	31-84	66.4	Sim	45	PET-CT
Evans et al ³⁰	2013	45-85	66	Sim	132	PET-CT
Kim et al ¹⁰²	2013	45-73	58	Sim	325	PET-CT
						PET-CT /
Takanami et al ¹³⁴	2014	34-74	53	Sim	162	TC
Park et al ¹²²	2014	39-81	63.2	Sim	68	PET-CT
Kunikowska et al ⁷⁴	2014	33-86	63.8	Sim	102	PET-CT
Takeuchi et al ¹³⁵	2014	03-77	48	*	106	PET-CT
Cistaro et al ²¹	2015	1.9-78	44.7	*	68	PET-CT

PET-CT: Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons ; RM: Ressonância Magnética

* Esta população inclui adultos e crianças, entretanto é predominantemente adulta.

Tabela 5.6 – Principais estudos publicados com lesão expansiva adrenal avaliados por RM, incluindo imagem de difusão por RM e espectroscopia

	Autores	Ano	Faixa etária (anos)	Idade Média	População Exclusivamente Adulta	Nº. de lesões	Método
RM	Savci et al ¹¹⁸	2006	38-83	61	Sim	42	RM
	Park et al ¹⁰¹	2007	30-76	53	Sim	43	TC,RM
	Park et al ¹⁰⁰	2007	47-74	59	Sim	20	TC,PET-CT
	Inan et al ⁶³	2008	<1-85	58	Sim	64	RM
	Halefoglu et al ⁴⁵	2009	22-75	57	Sim	109	TC, RM
	Nakamura et al ¹¹⁶	2012	12-85	63	**	91	RM
	Aksakal et al ¹	2013	23-76	44	Sim	132	RM
	Seo et al ¹²²	2014	NS	54	Sim	42	RM,TC
RM(DWI)	Helck et al ⁵¹	2014	25-85	70	Sim	57	RM
	Sebro et al ¹²¹	2015	22-94	64	Sim	44	RM,TC
	Kilickesmez et al ⁶⁹	2009	NS	48	NS	33	DWI
	Tsushima et al ¹³⁸	2009	34-86	61	Sim	46	DWI
	Wang et al ¹⁴¹	2009	NS	NS	NS	158	DWI
	Miller et al ⁹⁰	2010	NS	63	NS	160	DWI
	Sandrasegaran et al ⁶²	2011	30-78	61	Sim	49	DWI
	Yüksel Işık et al ⁶⁴	2012	18-80	59	**	33	DWI
	Jiqing Song et al ¹²⁵	2012	13-72	49	**	60	DWI
	Halefoglu et al ⁴⁷	2012	30-87	57	Sim	126	DWI
	Dong Y et al ¹³¹	2013	13-61	42	**	42	DWI
RM (Espect.)	Ciçekçi et al ²⁰	2014	7-72	46	**	79	DWI
	Hida Tomoyuki et al ⁵⁵	2014	23-84	45	Sim	45	DWI
	Leroy-Willig et al * ⁸⁰	1989	21-69	49	Sim	49	Espect.
	Faria JF et al * ³²	2007	NS	53	NS	60	Espect.
	Goldman et al * ⁴¹	2013	13-87	44	**	132	Espect.

* Estes autores apresentaram mais de um artigo em diferentes anos. Optou-se por colocar apenas um artigo na tabela para que se evitasse duplicidade de casos de um mesmo centro.

** População é predominantemente adulta, entretanto, inclui crianças e/ou adolescentes.

DWI: Difusão; Espect: Espectroscopia; RM: Ressonância Magnética; N: Número

Em se tratando da população pediátrica, como o foco era encontrar apenas os artigos que estudaram os tumores adrenocorticais e há uma escassez na literatura dos mesmos apenas na faixa etária pediátrica, a busca foi um pouco diferente. Utilizou-se todos os anos, com as seguintes buscas em separada, considerando o conteúdo do título e abstract “adrenocortical pediatric US”, “adrenocortical children US”, “adrenocortical children CT”, “adrenocortical pediatric CT”, “adrenocortical pediatric RM”, “adrenocortical children RM”. Restaram 07 artigos de interesse (Tabela 5.7).

Tabela 5.7 – Estudos publicados que avaliaram apenas a população pediátrica com TAC.

	Faixa etária	Média Idade (anos)	No lesões	CAC	AAC Met.	Bord.	Método	Características abordadas
Daneman (1983) ²⁶	2.5a-6.5a	3.3a	17	13	4	-	TC,US, RX	Achados Radiográficos, Invasão Vascular, características internas, tamanho.
Davies (1987) ²⁷	2a-4a	3a	3	1	1	1	TC, US	Tamanho, ecogenicidade, atenuação, margens, invasão vascular, cápsula, calcificações.
Prando (1990) ¹⁰⁹	5m-10a	4.5a	14	14	-	-	US	Tamanho, ecogenicidade, septos radiados, heterogeneidade dos ecos (hemorragia, necrose ou calcificação), descrito o aspecto de cicatriz estrelada.
Hanson (1996) ⁵⁰	6a-14.3a	8.92a	5	-	4	1	RM,TC, US	Tamanho, Sinal na RM, correlação com estruturas adjacentes, atenuação na CT
RibeiroJ(2000) ¹¹³	1a-17a	8.1a	10	10	-	-	TC,RM, US	Tamanho, margens, cápsula, necrose ou hemorragia, invasão venosa, calcificação, cicatriz estrelada.
Martinez - León(2011) ⁸³	27d-12a	4.9a	8	5	2	1	US,TC,R M	Apenas características morfológicas como tamanho, margens, características internas, invasão local e metástase linfonodal e invasão vascular.
Flynt(2015) ³⁷	2a-18a	11.4a	25	15	9	1	TC,RM	Dimensão máxima do tumor, volume, realce pós-contraste (homogêneo ou heterogêneo), características internas, atenuação média, clareamento (<i>washout</i>) e invasão venosa.

m: meses, a: anos, CAC: Carcinoma Adrenocortical, AAC: Adenoma Adrenocortical, US: Ultrassonografia

TC: Tomografia Computadorizada, MR : Ressonância Magnética ; RX: Raio-X; Met.: Metástase; Bord.: Boderline

Na análise de todas as faixas etárias dos pacientes avaliados nos estudos selecionados, foi observado que a maioria destes, avaliou predominantemente a população adulta. Considerando apenas o método de TC, 84% (38/45) dos artigos originais avaliaram apenas adultos e 16% (7/45), incluíram crianças e adolescentes na sua casuística. Já os trabalhos envolvendo a RM (incluindo as técnicas de DWI, espectroscopia), 63% (19/30) envolviam apenas adultos, 3% (2/30) crianças, 13% (4/30) adolescentes e adultos e ainda, 13% (4/30) desses não especificaram a faixa etária estudada (artigos de DWI e espectroscopia que não foram excluídos, pela escassez da literatura). Considerando apenas a técnica de DWI por RM, 80% (4/5) são exclusivamente de adultos, apenas um trabalho (20% - 1/5) envolvia crianças e adultos e nenhum deles envolvia só as crianças.

Os artigos originais publicados até o momento e que estudaram isoladamente os TACs na população pediátrica não sugerem critérios de imagem quantitativos para diferenciação dos tumores adrenocorticais malignos e benignos, ao contrário do que ocorre com os adultos. A maioria deles descreve apenas as características morfológicas encontradas nos TAC, como tamanho, peso e volume tumorais, margens da lesão, características internas (realce homogêneo/heterogêneo, calcificações, presença de gordura, hemorragia), assim como sua relação com órgãos e vasos adjacentes⁸³.

Diferentemente dos critérios de imagem já estudados e alguns definidos para diferenciar adenomas e não adenomas na população adulta baseados em aspectos da TC (coeficiente de atenuação da lesão), RM (desvio-químico, imagem por DWI e espectroscopia) e PET-CT, não está claro se esses critérios podem também ser utilizados em TACs em crianças.

5.6.1 Estadiamento dos carcinomas de adrenal

Os métodos de imagem são importantes não só na tentativa de diferenciar lesões adenomatosas de não adenomatosas, mas também no estadiamento da lesão maligna e ainda, no seguimento pós-operatório e controle pós-tratamento (Figura 5.4).

Figura 5.4 – Quadro de imagens demonstrando CAC em adultos nos estágio II, III e IV (linhas 1, 2 e 3, respectivamente) segundo a classificação de Macfarlane Modificado por Sullivan. Na linha 1 (a - d): Feminino, 58 anos em consulta devido à dor lombar. Em (a) sequência de RM pesada em T2, no plano coronal, evidencia lesão ovalada com sinal intermediário, localizada na loja adrenal direita (seta longa branca), mensurando > 5 cm (neste caso 12 cm), sendo uma lesão restrita à glândula, preenchendo critérios para estágio II. Em (b), Axial T1 pós-contraste, a mesma lesão impregnando heterogeneamente pelo contraste e a presença de fina cápsula associada (seta curta). Em (c) e (d), a mesma lesão demonstrando sinais de alto sinal à difusão (asterisco preto) e baixo sinal no mapa de ADC (asterisco branco), configurando restrição verdadeira por alta celularidade. Na linha 2 (e – h), tem-se um paciente estágio III: masculino, 34 anos, com dor lombar e HAS e em (e), sequência no plano coronal pesada em T2, demonstrando a lesão com sinal intermediário (seta branca) e um pequeno prolongamento para a veia cava (cabeça de seta). Em (f), axial T1 pós-contraste, a lesão também exibe realce heterogêneo, demonstrando fina capsula em sua periferia (setas curtas). Em (g, h), as sequências em DWI e o mapa de ADC, demonstrando que a lesão restringe verdadeiramente (asteriscos preto e branco). Na linha 3 (i – m), o estágio IV: masculino, 58 anos, dor lombar e oligúria. Em (i), há demonstração exuberante de um extenso trombo tumoral para a VCI. Em (j), as setas curtas exibem acentuada vascularização intralesional, com vasos de pequeno calibre dentro do tumor. Em (l), demonstra que tanto a lesão (asterisco preto) quanto o trombo (seta curta preta), restringem de maneira similar à difusão, corroborando no mapa de ADC (m) (asteriscos branco e preto, respectivamente). Em (n), plano axial na janela de pulmão de TC de tórax, demonstra metástase pulmonar (seta longa preta). Após ressecção, o tumor pesou 2.234 g.

A TC e a RM são essenciais para estadiar localmente ou à distância essas lesões. Enquanto a TC possui excelente resolução espacial, a RM possui altíssima resolução tecidual, esta última com a vantagem de ser um método isento de radiação ionizante. (Figura 5.5).

Figura 5.5 – Paciente masculino, 58 anos, com CAC à direita ressecado, demonstrando 02 anos após a ressecção, recidiva pulmonar em (a) TC do tórax com contraste na reformatação coronal, evidencia lesão heterogênea pulmonar à direita (asterisco branco). Ainda em (a), a transição tóraco-abdominal demonstra lesão peritoneal (seta preta) e lesão na glândula suprarrenal contralateral (asterisco preto). Em (b), TC do abdome superior com contraste – tem-se uma melhor percepção dos achados abdominais. Local de ressecção cirúrgica com clips cirúrgicos (círculo branco), a lesão peritoneal rechaçando a superfície do parênquima hepático (seta preta) e a lesão na suprarrenal contralateral (asterisco branco), também demonstrando fina cápsula (setas curtas), da mesma maneira que ocorreu na lesão primária.

A ultrassonografia é utilizada como método inicial e não possui adequada acurácia para estadiar a lesão, porém pode ajudar como método de acompanhamento¹¹³. (Figura 5.6).

Figura 5.6 – Masculino, estágio IV, mesmo paciente da figura 4 (linha 3 i – m). Em (a), plano axial de US, evidenciando volumosa lesão iso/hipoecogênica (círculo tracejado), rechaçando o parênquima hepático (asterisco branco). Em (b), imagem axial com Doppler colorido, demonstra a relação íntima da lesão (asterisco preto) com a VCI (seta curta preta) e próximo à aorta abdominal (seta longa preta). Em (c), demonstra que apesar de haver muito vaso e neoangiogênese (Figura 4 – j), o Doppler não necessariamente capta com clareza essa vascularização (asterisco preto).

5.6.2 Tomografia computadorizada (adultos)

Dimensões tumorais

Ainda em 1991, Lee e cols. já propunham valores de dimensões para diferenciar adenomas e não adenomas, sendo testado inicialmente um limite de 2,5 cm, alcançando sensibilidade de 84% e especificidade de 79%⁷⁷. Outros autores testaram tamanhos diferentes para diferenciar adenomas de não adenomas com variação na sensibilidade e especificidade, utilizando limites de 2,0 cm, 4,0 cm e 4,15 cm, com 20% e 100%, 92% e 70%, e 81% e 70%, respectivamente¹⁰¹.

Barnett e cols., estudaram amostra de 117 adultos e crianças (idade média 44 anos, variando entre 13 e 73 anos no momento do diagnóstico), com 38 carcinomas (média de dimensão de 9,2 cm), sendo que destes, cinco apresentaram tumores menores que 5,0 cm (13.2%)⁶. Das lesões benignas, 26% eram maiores que 5,0 cm, configurando ao critério de tamanho uma limitação considerável na diferenciação entre adenomas e carcinomas, conforme demonstrado na Figura 5.7.

Figura 5.7 – Em (a, b), criança de 05 meses de vida demonstrando TAC na TC sem (a) e com contraste (b), a presença de lesão heterogênea (asterisco preto) com focos de calcificações (seta preta em “a”) e após o uso do contraste iodado, a presença de fina capsula (setas brancas) e realce heterogêneo. Apesar de a lesão apresentar-se com 9,0 cm em seu maior eixo, o peso tumoral foi de 153 g, o que configura na classificação de Sandrini, estágio I (< 200g) e, na classificação de Macfarlane Modificada, estágio II. Esta criança não apresentou recidiva tumoral em 05 anos, configurando lesão de comportamento benigno, mesmo apesar de suas grandes dimensões. Em (c – e), imagens de RM do abdome em uma criança feminina, 14 meses de idade, com virilização e em (c), plano sagital na ponderação em T2 demonstra TAC, caracterizado por lesão lobulada e sinal intermediário na glândula suprarrenal direita (seta branca). Em (d), plano axial ponderado em T1, pós-contraste, evidencia lesão com reforço pelo contraste, levemente heterogêneo. Em (e), DWI, demonstrado restrição (asterisco preto). Esta lesão pesava 32 g, apresentava comportamento clínico benigno e histopatológico maligno, porém a paciente não apresentou recidiva ou metástase nos próximos 05 anos de seguimento, configurando, portanto, lesão benigna (adenoma adrenocortical) e estágio I de Sandrini e também de Macfarlane.

Coeficiente de atenuação pela TC sem administração EV de contraste

Os adenomas se apresentam com certa quantidade de gordura de localização intracelular como componente de sua estrutura histológica, localizada predominantemente no interior de células que são denominadas células claras (Figura 5.1d), caracterizando-se como adenomas ricos ou pobres em gordura e é através dessa característica, que a tomografia se mostra útil para diferenciar os adenomas dos não adenomas.

É através do coeficiente de atenuação na maior porção da lesão, utilizando-se uma região de interesse para obtenção da medida de densidade, que é mensurada a quantidade de gordura no interior da lesão (Figura 5.8a).

Figura 5.8 – Corte axial de TC sem contraste (a), demonstrando a mensuração do coeficiente de atenuação de uma lesão na suprarrenal esquerda. Em (b), RM com sequência pesada em T1 em fase demonstrando a mesma lesão em (a) (seta branca). Em (c), RM com sequência pesada em T1 fora-de-fase, com acentuada queda homogênea da intensidade de sinal da lesão, demonstrando grande quantidade de gordura intracelular (adenoma rico em gordura).

Vários autores estudaram um *cutoff* de valor densitométrico da lesão na TC sem contraste, encontrando diferentes sensibilidades e especificidades para separar os adenomas dos não adenomas. Dentre os valores estudados, o *cutoff* de 10 unidades Hounsfield (H.U.) na TC sem contraste, considerando lesões até 3.0 cm e homogêneas, demonstrou ser um bom valor de corte para separar adenomas de não adenomas, com sensibilidade de 89% e especificidade de 100%^{24,72,100,105}. Entretanto, tem sido descritos adenomas pobres em gordura que apresentam valor de coeficiente de atenuação maior que 10 H.U., podendo chegar a 35 H.U.¹⁰⁰. Por outro lado, é importante ressaltar, entretanto, que existem algumas metástases (ex. carcinoma hepatocelular, carcinomas renais tipo células claras) que podem

conter gordura intracelular simulando lesão adenomatosa, porém o contexto, avaliação dimensional temporal e de homogeneidade, são informações valiosas para complementar o raciocínio diagnóstico.

Em adultos, os CAC na TC sem contraste são geralmente lesões não homogêneas, bem definidas, apresentando fina capsula que será melhor individualizada nas fases pós-contraste (Figura 5.4b, f), empurrando estruturas adjacentes ³⁶. Lesões acima de 6 cm, costumam apresentar necrose, enquanto que lesões menores, podem ser homogêneas e não apresentar nenhuma dessas características necróticas ou de efeito de massa ³⁶. Raramente, o coeficiente de atenuação do CAC na fase sem contraste será menor que 10 H.U ¹¹.

Cerca de 30 % dos CAC apresentam calcificação intralesional, sejam elas grosseiras ou finas (Figura 5.7 a, Figura 5.11 a,b). Há relato de que elas se localizam mais frequentemente no centro ³⁶ entretanto, nos pacientes de nossa instituição, temos encontrado distribuição tanto central quanto periférica (dados não publicados). Já a prevalência de calcificações em adenomas é menor, sendo raramente descrita.

Realce pós-injeção de contraste endovenoso por TC

O curva de realce pós-contraste das lesões adrenais na TC dinâmica não permite por si só, porém pode ajudar, a diferenciação entre lesões benignas e malignas, apesar de haver certa sobreposição dos valores de coeficiente de atenuação obtidos ¹⁰⁵.

A fase venosa demonstra subjetivamente a heterogeneidade do realce dos carcinomas em relação aos adenomas, sendo essa característica também descrita na população pediátrica ^{22,37,83,96}. Ainda na fase venosa, a TC (assim como a RM), também demonstra a presença de extensão para a VCI, o que não é raro na apresentação inicial dos CAC (Figura 5.4 i, l; Figura 5.11 d, e; Figura 5.12 c), além de demonstrar os sítios de invasão à distância e locorregionais (Figura 5.4 i - n, Figura 5.5 e Figura 5.11). As lesões à distância ocorrem com mais frequência para fígado, pulmão e osso, nesta ordem de frequência ^{95,94}. (Figura 5.4n e Figura 5.12 a - b).

Recentemente vem sendo estudada a análise conjunta da combinação do desvio químico da RM com a análise qualitativa precoce pós-contraste pela TC da lesão adrenal, demonstrando uma boa acurácia na caracterização das lesões previamente ditas como indeterminadas e ainda, a sua distinção entre adenomas e não adenomas ¹¹⁵.

Wash out

Os carcinomas, assim como as metástases, por apresentarem acentuada neoangiogênese (Figura 5.4 j), tendem a reter o contraste por um tempo maior após a administração endovenosa do iodo, nas fases adquiridas mais tardiamente, ao contrário dos adenomas que costumam apresentar um *wash out* rápido pela pouca quantidade de vasos no seu interior. O tempo ideal para a verificação do *wash out* foi motivo de diversos estudos^{71,101,105,124,130}. O cálculo do *wash out* absoluto e relativo são dados pelas medidas dos coeficientes de atenuação nas fases sem contraste (SC), pós-contraste (PC) imediato e tardia (T) (10 ou 15 minutos), sendo que o *wash out* absoluto (WA) é obtido pela equação: $[(PC-T)/(PC-SC)] \times 100$, e o *wash out* relativo (WR) por: $[(PC-T)/(PC)] \times 100$, notando-se que para a obtenção do *wash out* relativo não há necessidade de aquisição da fase sem contraste. Os valores mais utilizados para caracterização de lesão adenomatosa são os valores obtidos na fase tardia com 10 min, onde os adenomas apresentam $WA > 52 \%$ e $WR > 37 \%$, e com 15 min, $WA > 40\%$ e $WR > 37 \%$ (sensibilidade de 88 – 100 %, especificidade de 96 – 100%)⁵³.

A maioria dos adenomas pobre em gordura é diagnosticada utilizando-se a característica de *wash out*. A RM, com a técnica de desvio-químico, pode auxiliar nessa diferenciação, em pacientes que apresentam valores densitométricos na fase sem contraste entre 10 H.U e 30 H.U⁴⁴.

Em crianças, o critério definitivo de malignidade é a presença de metástases. Por outro lado, em adultos, muitas das características de imagem podem sugerir carcinoma, como por exemplo margens irregulares, necrose intratumoral e realce heterogêneo. A invasão de estruturas adjacentes e invasão venosa são critérios preditores de malignidade nas duas faixas etárias⁵⁸. Em adultos, é frequente a identificação de lesões volumosas nos estudos de imagem dos CAC. As lesões são frequentemente hemorrágicas e necróticas^{36,94} e ainda podem conter gordura intracitoplasmática e focos de gordura madura, indicando a coexistência de tecido mielolipomatoso^{120,152}. Em relação à retenção do contraste, os carcinomas de adrenal apresentam $WA \leq 40 \%$ e $WR \leq 60 \%$. Já em crianças, mesmo tumores pequenos podem representar carcinomas.

5.6.3 Ressonância magnética

Desvio-químico (análises qualitativa e quantitativa)

Assim como para a densitometria na TC, a técnica de desvio-químico com as sequências pesadas em T1, em fase e fora-de-fase, permitem a distinção entre adenomas e não adenomas através de análise quantitativa por mensuração da fração de gordura intracelular. No entanto, a análise qualitativa permite na maioria dos casos, o diagnóstico dos adenomas ricos em gordura devido à acentuada perda homogênea da intensidade de sinal na sequência pesada em T1 fora-de-fase (Figura 5.8 b-c e Figura 5.10). A análise quantitativa da mensuração da gordura intracelular por esta técnica pode ser obtida pela equação: [intensidade de sinal (IS) em T1 em fase – IS em T1 fora-de-fase] / IS em T1 em fase. Uma fração de gordura maior que 16,5 % tem sensibilidade de 81 a 100% e especificidade de 94 a 100% para o diagnóstico de adenoma ¹²¹. Alguns autores propõe a utilização do índice espleno-adrenal, com resultados semelhantes, no entanto deve-se tomar cuidado nos casos de depósito de ferro esplênico ¹²¹.

Os CACs em adultos tendem a apresentar uma intensidade de sinal predominantemente intermediária em relação à intensidade de sinal do fígado ou do músculo paravertebral, porém em seu interior, eles apresentam áreas com intensidade de sinal alta em T1 e T2, configurando focos hemorrágicos e ainda, baixo sinal T1 e leve hipersinal T2, inferindo necrose ¹²⁰ (Figura 5.4e). Em crianças, como a sintomatologia é mais precoce comparada aos adultos, já nos estágios iniciais, os achados acima não estarão necessariamente presentes, uma vez que alguns dos TAC com comportamento clínico e histopatológico malignos e presença confirmada de metástases, podem se apresentar inteiramente homogêneos, pequenos, não apresentando hemorragias ou necrose ¹¹³.(Figura 5.9).

Figura 5.9 – Feminino, 06 anos, estadiamento pré-cirúrgico Sandrini I porém evoluiu com recidiva no leito cirúrgico. Em (a – f), imagens da lesão pré-cirúrgica. E em (g-i), a recidiva no leito. Em (a, b), sequência coronal e axial pesadas em T2, exibindo lesão ovalada e com sinal intermediário na suprarrenal esquerda (asteriscos pretos). Em (c), restrição à difusão na lesão (seta branca) e (d), realce pelo gadolínio (seta branca). Em (e, f), sequências axiais T1 em fase e fora de fase, demonstrando que não houve perda do sinal (setas brancas). Meses depois, a paciente retornou com lesão recidivante em (g – i), a qual apresenta intensidade de sinal e morfologia muito similares à lesão principal primária. A paciente foi re-estadiada para Sandrini IV.

Inal e cols., demonstraram que os CAC apresentaram, em sua maioria, realce heterogêneo pós-gadolínio⁶³ (Figura 5.11 e Figura 5.4 b, f). A presença de uma fina cápsula periférica que realça tanto na TC quanto na RM também foi descrita nos CAC, tanto em crianças¹¹³ (Figura 5.7 b), quanto em adultos⁶³ (Figura 5.4 b, f). Ainda, pode ocorrer a presença de cicatriz central de aspecto estrelado no interior de alguns CAC, principalmente os de maiores dimensões, relacionadas à necrose¹⁵².

Alguns CAC podem conter gordura intracelular (principalmente os funcionantes), o que pode representar na RM, queda da intensidade de sinal nas ponderações em T1 fora de fase. Como já é conhecido nos adenomas, essa perda se retrata nessas lesões benignas ricas

em gordura, de maneira uniforme e difusa, ao contrário dos CAC que a perda de sinal é menor que 30 % da lesão^{61,120}. (Figura 5.10).

Figura 5.10 – Paciente assintomático, apresentando nódulo adrenal à direita, como achado incidental. Em (a), plano axial na ponderação em T1, exibindo lesão adrenal direita, com realce heterogêneo pelo gadolínio e em (b, c), plano sagital exibindo queda difusa e homogênea da intensidade de sinal nas ponderações em T1 fora de fase (asterisco branco em “c”), configurando lesão rica em gordura intracitoplasmática, neste caso, um adenoma rico em gordura.

Figura 5.11 – Feminino, 18 meses, puberdade precoce e virilização. Estadiamento III de Macfarlane. Em (a – c), TC do abdome superior demonstrando TAC à direita. Em (a), TC pré-contraste, demonstra que a lesão (asterisco preto) contém calcificações na periferia (seta branca). Em (b), reformatação sagital pós-contraste, demonstrando realce heterogêneo da lesão (seta preta) e sua relação com órgãos adjacentes. Em (c), invasão da porção intrahepática da veia cava (seta preta). Em (d) imagens de RM pesadas em T2, demonstrando claramente que este mesmo tumor estende-se para o lúmen da cava (seta branca) e em (e), T1 pós-contraste, percebe-se reforço heterogêneo da lesão pelo contraste e ainda, realce do trombo.

Não só para estadiamento local, e apesar de não ser o objetivo principal, a RM do abdome pode eventualmente demonstrar uma lesão metastática no pulmão (Figura 5.12 a-c)

Figura 5.12 – Estágio IV Sandrini e Macfarlane Modificado por Sullivan. Masculino, 02 anos, virilização. Em (a), RM plano coronal em T2, evidenciando volumosa lesão heterogênea ocupando praticamente todo o hemi-abdome direito (asterisco preto). Há uma metástase pulmonar à direita (círculo branco tracejado). Em (b), sequência sagital T2, demonstrando as relações da lesão (seta preta) com o rim e o fígado e também a lesão pulmonar ipsilateral (tracejado). Em (c), demonstra o trombo estendendo-se para a veia cava em direção ao átrio ipsilateral (setas brancas).

Imagem de difusão por RM

Algumas técnicas avançadas de RM têm sido cada vez mais utilizadas. A imagem de RM por difusão é uma delas e é caracterizada por ser uma técnica não invasiva para quantificar a difusibilidade das moléculas de hidrogênio em tecidos, refletindo a histopatologia, com informações sobre a celularidade, integridade das membranas celulares, presença de necrose, entre outras^{123,151,153}. A medida quantitativa da difusão se dá pelo valor do coeficiente de difusão aparente (ADC). Muitos estudos com difusão (DWI) na avaliação de órgãos abdominais têm sido publicados, trazendo não só os valores absolutos do ADC em órgãos saudáveis ou patológicos, mas também objetivando testar o ADC como um biomarcador não invasivo, correlacionando-o com valores de índice de Ki-67 e de celularidade⁷⁰ bem como com critérios histopatológicos, como publicado recentemente comparando com a classificação de Gleason na próstata¹⁴⁰.

Teixeira e cols., 2016 (no prelo), verificaram recentemente a medida do ADC em glândulas adrenais em controles saudáveis [dividindo-os em pré (PrePub) e pós-púberes

(PosPb)] , assim como em pacientes com hiperplasia congênita da suprarrenal (CAH), com o objetivo de correlacionar esses valores com a função hormonal desta patologia¹³⁶, demonstrando que os valores de ADC (utilizando-se a o ADC médio) nos controles no PosPb foi maior em relação ao PrePub ($p = 0,003$). Esses mesmos autores, quando compararam as medidas do ADC aos grupos controles e em pacientes com CAH, não houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,9$). Alguns outros poucos artigos publicados objetivaram o estudo de valores de ADC nas lesões adrenais, em uma tentativa de determinar a diferença entre as lesões benignas e malignas.

Kilickesmez e cols.⁶⁹ verificaram diferença estatisticamente significante em lesões adenomatosas ($n = 11$) *versus* lesões não adenomatosas ($n = 16$) . No trabalho de Tsushima e cols.¹³⁸, os autores estudaram 43 lesões, sendo 11 adenomas funcionantes, 20 adenomas não funcionantes, 07 metástases e 05 feocromocitomas – nenhum carcinoma. Miller e cols.⁹⁰ estudaram 160 pacientes , sendo 118 adenomas, 09 mielolipomas, 09 cistos , 04 lesões com hemorragia, 01 angioliipoma, 11 metástases, 04 carcinomas, 03 feocromocitomas e 01 neuroblastoma. Ciçekçi e cols.²⁰ trabalharam com 54 lesões benignas e 19 malignas (das malignas, 13 metástases, 02 neuroblastomas e apenas 02 carcinomas de adrenal), os valores do ADC em lesões adrenais benignas foram maiores comparando-se com lesões malignas, como metástases e carcinomas adrenocorticais, no entanto, apesar desta diferença, não houve substrato estatisticamente significativo entre esses valores. Sandrasegaran e cols.⁶², estudaram 48 lesões, sendo 36 benignas e 12 malignas (apenas um carcinoma de adrenal), e notaram que naquelas lesões que eram indeterminadas nas sequências de desvio químico pela RM, o valor do ADC apresentou uma tendência em diferenciar benigno e maligno, sendo lesões com ADC menores que $1,0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ consideradas malignas e acima de $1,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, benignas. Uma grande variedade de limitações foram encontradas em relação a esses estudos citados, sendo uma das principais delas, a quantidade de lesões malignas, principalmente de carcinoma de adrenal. Tomoyuki e cols. compararam alguns tumores adrenais com comprovação histológica, concluindo não haver diferença estatisticamente significativa entre as lesões malignas e benignas⁶⁰.

Na maioria desses trabalhos, a avaliação foi realizada quase que exclusivamente na população adulta ou com pequeno número de crianças, sem separação da população pediátrica em relação à adulta ou dos valores de ADC por faixa etária pediátrica. Ainda, o número de casos de carcinoma de adrenal foi muito pequeno – Ciçekçi e cols. (02 casos), Tsushima cols. (nenhum caso), Sandrasegaran e cols. (01 caso); Tomoyuki e cols. (02 casos), Miller e cols. (04 casos)^{20,60,62,90,137}. (Tabela 5.5-5.7). Já na nossa casuística foram estudados 09 CAC em adultos e 10 TAC em crianças, sendo esta a maior quantidade de tumores adrenocorticais

estudada com a técnica de difusão vista na literatura até este momento^{84,85}. Outra diferença fundamental e de importância em relação aos trabalhos realizados na nossa instituição, foi o fato de ter utilizado os valores dos parâmetros derivados do histograma de todo o tumor, em oposição à métrica única estudada nos trabalhos dos autores citados acima^{20,60,62,90,137}, no quais apenas uma pequena porção da lesão era englobada, sendo que a depender do local de escolha do ROI pode ocorrer o problema de representatividade da amostra para caracterização da citoarquitetura e microestrutura do tumor.

Assim, nesse trabalho foram estudados os valores de ADC dos CAC da população adulta⁸⁴ separadamente dos TAC da população pediátrica⁸⁵, comparando-os entre si e também com controles saudáveis pareados por sexo e idade, demonstrando que em adultos com carcinoma, houve diferença significativa em relação aos controles nos valores dos percentis mínimo e máximo ($P < 0,01$) do ADC em adultos. Entretanto, esse achado não foi encontrado nas crianças com TAC (Figura 5.13) em relação aos controles.

Figura 5.13 – Box e whisker plot dos percentis mínimo (a,c) e máximo (b,d) dos valores de ADC de TAC em crianças e CAC em adultos, comparando-os com os mesmos percentis nos controles saudáveis. Há diferença significativa em adultos ($p < 0,05$), mas não em crianças. Número de CAC em adultos = 9 e de TAC em crianças = 10.

Ainda em relação aos valores de ADCs dos TAC comparando adultos (incluindo adenomas e carcinomas) e crianças, verificou-se que a mensuração dos ADCs e seus percentis dos TAC em adultos diferiram significativamente dos das crianças nos percentis ADC min, máximo ADC percentil 5 e Percentil 10 (Figura 5.14). Nesse estudo ainda foi observada diferença significativa dos valores de ADC nas crianças e nos adultos com TAC (incluindo adenomas e carcinomas)^{84,85}.

Figura 5.14 – Box e whisker plot comparando os valores de ADC mínimo (a), máximo (b), 5º percentil de ADC (c) e 10º percentil ADC (d) de TAC em crianças e em adultos (adenomas e carcinomas), comparando-os com os mesmos percentis nos controles saudáveis. Houve diferença significativa ($p < 0.05$). Número de TAC em adultos = 12 (9 CAC e 03 ACA) e de TAC em crianças = 10.

Os resultados encontrados mostram que as crianças com TAC por serem muito diferentes clínica e histopatologicamente dos adultos, merecem de fato, estudos de imagem em separado da população adulta, principalmente no âmbito das técnicas de imagem quantitativa por RM^{84,85}.

5.6.4 Espectroscopia por RM

Desde 1987 Leroy-Willing e cols.⁷⁹ já pesquisaram a utilização da espectroscopia na tentativa de diferenciar adenomas de não adenomas. Mais recentemente em 2007 e 2014^{32,41} essa técnica vem ganhando consistência, principalmente para diferenciação entre adenomas/feocromocitomas dos carcinomas/metástases, utilizando a relação colina/creatina maior ou igual a 1,2, com sensibilidade de 100% e especificidade de 98,2%, bem como a relação lactato/creatina menor ou igual a - 7,449, com sensibilidade de 90,9% e especificidade de 77,8%. Da mesma maneira que nos demais métodos de imagem discutidos previamente, esses estudos com espectroscopia não consideraram separadamente adultos e crianças (Tabela 5.6).

5.6.5 Tomografia de emissão de pósitrons (PET-CT)

O PET-CT demonstrou apresentar um importante papel nas lesões adrenais, tanto em análise qualitativa como quantitativa¹² (sendo a qualitativa – visual – com melhor combinação de sensibilidade e especificidade em relação à análise quantitativa). Recentemente Boland e cols., apresentaram meta-análise concluindo haver alta sensibilidade e especificidade na diferenciação entre lesões benignas e malignas, inclusive alegando não haver necessidade de imagens adicionais subsequentes com outros métodos de imagem¹². Entretanto, sabe-se que o PET-CT tem um custo alto, e não está disponível pelo sistemas públicos de saúde com facilidade. Ainda, a grande maioria dos trabalhos incluídos por Boland nessa meta-análise, foi em população adulta e em alguns deles, crianças e adultos estudados em conjunto (Tabela 5.5).

5.7 Imagem dos tumores adrenocorticais em crianças

Devido à raridade dos TACs na população pediátrica, existem poucos estudos dedicados à análise dos aspectos de imagem dos tumores adrenocorticais isoladamente na população pediátrica, seja para diferenciação entre adenomas e carcinomas, seja para listar as principais características de imagem desses tumores. O que se tem descrito são aspectos inerentes à morfologia tumoral como dimensões, margens, heterogeneidade/homogeneidade, presença de componentes como calcificação, necrose e hemorragia, assim como sua relação com os órgãos adjacentes^{22,113}.

Recentemente em um estudo com 24 TAC, incluindo apenas crianças e adolescentes (até 18 anos), foi verificado que os CAC costumam apresentar dimensões maiores que os adenomas e ainda maior heterogeneidade de realce intralesional, com possibilidade de calcificação intratumoral. A invasão venosa também foi um achado presente em alguns dos CAC estudados^{37,83}. Entretanto, houve superposição dos achados em alguns dos casos³⁷, corroborando a dificuldade em distinguir adenomas de carcinomas na ausência de metástases ou invasão vascular. Os TACs também foram caracterizados ecograficamente^{48,109} demonstrando isoecogenicidade ao córtex renal e ainda a presença de cápsula. (Tabela 5.7).

Mais investigações e análises precisam ser realizadas com as diferentes técnicas de imagem na população exclusivamente pediátrica para melhorar a acurácia diagnóstica na diferenciação entre adenomas e carcinomas nesta população, antes do surgimento de metástases ou invasão vascular.

5.8 Conclusões

A apresentação dos TACs em adultos e crianças são bastante distintas nos aspectos clínico, histopatológico, genético e imaginológico. Os TACs em adultos possuem critérios mais bem estabelecidos e definidos na imagem e histopatologia, enquanto os TACs em crianças necessitam de mais estudos que consolidem as evidências obtidas até o momento e expandam o conhecimento sobre os diversos aspectos desses tumores, sendo conduzido, de preferência, em separado da população adulta.

Como demonstrado através da revisão da literatura sobre as faixas etárias dos principais artigos publicados sobre o tema, o conhecimento acumulado para os critérios propostos em lesões adrenais foram estabelecidos e baseados em estudos originais que englobam quase que exclusivamente pacientes na faixa etária adulta. Duas lacunas literárias foram detectadas através dessa revisão. A primeira delas é que apesar de haver grande quantidade de publicações na faixa etária adulta sobre o CAC e seus aspectos de imagem, há uma escassez no que se refere à correlação de técnicas multiparamétricas, principalmente relacionadas ao estudo da imagem por difusão em ressonância magnética, sendo este um campo que merece ser mais explorado. A segunda, a maior e talvez a mais importante das lacunas, é o fato de haver uma necessidade na literatura de trabalhos que abordem os aspectos de imagem dos tumores adrenocorticais exclusivamente na faixa etária pediátrica. Assim, estudos exclusivamente com TAC em crianças e ainda envolvendo as técnicas quantitativas por imagem, sejam TC, PET-CT e principalmente difusão por RM tanto em pediatria quando

em CAC adultos, são necessários para melhor caracterizar estes tumores, com possibilidade de produzir impacto no processo decisório quanto ao tratamento e, principalmente, no seguimento desses casos.

5.9 Referências

- 1 AKSAKAL, N. et al. Nonfunctional adrenal lesions without loss of signal intensity on RM: whose problem is it? The patient's? The surgeon's? **International journal of surgery (London, England)**, v. 11, n. 2, p. 169–72, 2013.
- 2 ALLOLIO, B.; FASSNACHT, M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. **Journal of Clinical Endocrinology Metabolism**, v. 91, n. 6, p. 2027–2037, jun. 2006.
- 3 ALMEIDA, M. Q.; LATRONICO, A. C. **The molecular pathogenesis of childhood adrenocortical tumors**Hormone and Metabolic Research. **Anais**.2007.
- 4 ANTONINI, S. R. R. et al. [Childhood adrenocortical tumors: from a clinical to a molecular approach]. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 55, p. 599–606, 2011.
- 5 AUBERT, S. et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. **The American journal of surgical pathology**, v. 26, p. 1612–1619, 2002.
- 6 BARNETT, C. C. et al. Limitations of size as a criterion in the evaluation of adrenal tumors. **Surgery**, v. 128, n. 6, p. 973–982;discussion 982–983, 2000.
- 7 BERLAND, L. L. et al. **Managing incidental findings on abdominal CT: White paper of the ACR incidental findings committee**Journal of the American College of Radiology, 2010.
- 8 BEUSCHLEIN, F. et al. Major Prognostic Role of Ki67 in Localized Adrenocortical Carcinoma After Complete Resection. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 3, p. 841–849, 2015.
- 9 BILBEY, J. H. et al. MR imaging of adrenal masses: Value of chemical-shift imaging for distinguishing adenomas from other tumors. **American Journal of Roentgenology**, v. 164, n. 3, p. 637–644, 1995.
- 10 BLAKE, M. A et al. Adrenal lesions: characterization with fused PET/CT image in patients with proved or suspected malignancy--initial experience. **Radiology**, v. 238, n. 3, p. 970–977, 2006.
- 11 BOLAND, G. L. et al. C haracterization of Ad renal M asses Using Unenhanced CT : AnAnalysisof the CT Literature. n. July, p. 201–204, 1998.

- 12 BOLAND, G. W. et al. Characterization of Adrenal Masses by Using FDG PET : A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Performance 1 Purpose : Methods : Results : Conclusion : **Radiology**, v. 259, n. 1, p. 117–126, 2011.
- 13 BOLAND, G. W. L. et al. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: An analysis of the CT literature. **American Journal of Roentgenology**, v. 171, n. 1, p. 201–204, 1998.
- 14 BOLAND, G. W. L. et al. PET/CT for the characterization of adrenal masses in patients with cancer: Qualitative versus quantitative CACuracy in 150 consecutive patients. **American Journal of Roentgenology**, v. 192, n. 4, p. 956–962, 2009.
- 15 BUGG, M. F. et al. Correlation of pathologic features with clinical outcome in pediatric adrenocortical neoplasia. A study of a Brazilian population. Brazilian Group for Treatment of Childhood Adrenocortical Tumors. **American journal of clinical pathology**, v. 101, n. 5, p. 625–629, 1994.
- 16 CAOILI, E. M. et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. **Radiology**, v. 222, n. 3, p. 629–633, 2002.
- 17 CAOILI, E. M. et al. Differentiating Adrenal Adenomas From Nonadenomas Using 18F-FDG PET/CT. Quantitative and Qualitative Evaluation. **Academic Radiology**, v. 14, n. 4, p. 468–475, 2007.
- 18 C VAN SLOOTEN et al. Characteristics of Benign ad Malignant Adrenocortical Tumors. **Câncer**. p. 766–773, 1985r.
- 19 CHATTERJEE, G. et al. Usefulness of Wienenke criteria in assessing morphologic characteristics of adrenocortical tumors in children. In: **Pediatric Surgery International**. [s.l.] Springer Berlin Heidelberg, 2015s. v. 31p. 563–571.
- 20 CIÇEKÇİ, M. et al. The role of apparent diffusion coefficient values in differentiation between adrenal masses. **Clinical imaging**, v. 38, n. 2, p. 148–53, 2013.
- 21 CISTARO, A. et al. in primary adrenal gland malignancies -. n. June, p. 97–102, 2015.
- 22 CORRELATION, R. From the Archives of the AFIP LEARNING Adrenocortical Neoplasms in Children : p. 989–1008, 1999.
- 23 CT, M. et al. n Incidental Adrenal Lesions : CACuracy of Characterization with Contrast-enhanced Washout. **Genitourinary Imaging**, v. 256, n. 2, p. 504–510, 2010.
- 24 ČTVRTLÍK, F. et al. Differential diagnosis of incidentally detected adrenal masses revealed on routine abdominal CT. **European Journal of Radiology**, v. 69, n. 2, p. 243–252, 2009.
- 25 CUSTÓDIO, G. et al. Molecular epidemiology of adrenocortical tumors in southern Brazil. **Molecular and Cellular Endocrinology**, 2012.

- 26 DANEMAN, A.; CHAN, H. S. L.; MARTIN, J. Adrenal carcinoma and adenoma in children: A review of 17 patients. **Pediatric Radiology**, 1983.
- 27 DAVIES. Adrenocortical neoplasm in children..Ultrasound appearance. **J. Ultrasound Medicine**. v.6 , p.325-328, 1987.
- 28 DICHTCHEKENIAN, V. et al. Adrenocortical carcinoma: prognostic indices based on clinical and immunohistochemical markers. **Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM**, v. 18, n. 4, p. 347–353, 2005ab.
- 29 ELIAS JR, J. ; M. V. F. Lesões Adrenais Corticais não adenomas. CBR,. v. 1 edição
- 30 EVANS, P. D. et al. FDG-PET/CT Characterization of Adrenal Nodules. **Academic Radiology**, v. 20, n. 8, p. 923–929 .
- 31 FARIA, A. M.; ALMEIDA, M. Q. Differences in the molecular mechanisms of adrenocortical tumorigenesis between children and adults. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 351, n. 1, p. 52–7, 31 mar. 2012.
- 32 FARIA, J. F. et al. Adrenal masses: characterization with in vivo proton MR spectroscopy-initial experience. **Radiology**. 2007;245:788–97. with in vivo proton MR spectrosc. **Radiology**, v. 245, p. 788–797, 2007.
- 33 FASSNACHT, M. et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. **Cancer**, v. 115, n. 2, p. 243–50, 15 jan. 2009.
- 34 FASSNACHT, M. et al. Adrenocortical carcinoma: a clinician’s update. **Nature reviews. Endocrinology**, v. 7, n. 6, p. 323–335, 2011.
- 35 FASSNACHT, M.; WITTEKIND, C.; ALLOLIO, B. [Current TNM classification systems for adrenocortical carcinoma]. **Der Pathologe**, v. 31, n. 5, p. 374–8, set. 2010.
- 36 FISHMAN, E. K. et al. Primary adrenocortical carcinoma: CT evaluation with clinical correlation. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 148, n. 3, p. 531–535, 1987.
- 37 FLYNT, K. A et al. Pediatric adrenocortical neoplasms: can imaging reliably discriminate adenomas from carcinomas? **Pediatric radiology**, v. 45, n. 8, p. 1160–8, jul. 2015.
- 38 FOTI, G. et al. Evaluation of relative wash-in ratio of adrenal lesions at early biphasic CT. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 194, n. 6, p. 1484–91, 2010.
- 39 FOTI, G. et al. Incidental adrenal lesions: CACuracy of quadriphasic contrast enhanced computed tomography in distinguishing adenomas from nonadenomas. **European journal of radiology**, v. 81, n. 8, p. 1742–50, 2012.
- 40 GAUJOUX, S. et al. Inactivation of the APC gene is constant in adrenocortical tumors from patients with familial adenomatous polyposis but not frequent in sporadic adrenocortical cancers. **Clinical Cancer Research**, v. 16, p. 5133–5141, 2010.

- 41 GOLDMAN, S. M.; SZEJNFELD, J.; FARIA, J. F. Application of a protocol for magnetic resonance spectroscopy of adrenal glands : an experiment with over 100 cases *. **Radiology**, v. 47, n. 6, p. 333–341, 2014.
- 42 GUPTA, R. T. et al. Dual-energy CT for characterization of adrenal nodules: Initial experience. **American Journal of Roentgenology**, v. 194, n. 6, p. 1479–1483, 2010.
- 43 HAHN, P. F.; BLAKE, M. A.; BOLAND, G. W. L. Adrenal lesions: Attenuation measurement differences between CT scanners. **Radiology**, v. 240, n. 2, p. 458–463, 2006.
- 44 HAIDER, M. A et al. Chemical shift MR imaging of hyperattenuating (>10 HU) adrenal masses: does it still have a role? **Radiology**, v. 231, n. 3, p. 711–716, 2004.
- 45 HALEFOGLU, A. M. et al. Comparison of Computed Tomography Histogram Analysis and Chemical-Shift Magnetic Resonance Imaging for Adrenal Mass Characterization. **Acta Radiologica**, v. 50, n. 9, p. 1071–1079, 2009.
- 46 HALEFOGLU, A. M. et al. Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT histogram analysis method: A prospective study. **European Journal of Radiology**, v. 73, n. 3, p. 643–651, 2010.
- 47 HALEFOGLU, A. M. et al. A prospective study on the utility of diffusion-weighted and quantitative chemical-shift magnetic resonance imaging in the distinction of adrenal adenomas and metastases. **Journal of computer assisted tomography**, v. 36, n. 4, p. 367–74, 2012.
- 48 HAMPER, U. M. et al. Primary adrenocortical carcinoma: sonographic evaluation with clinical and pathologic correlation in 26 patients. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 148, n. 5, p. 915–919, 1987.
- 49 HAN, S.-J. et al. Analysis of adrenal masses by 18F-FDG positron emission tomography scanning. **International journal of clinical practice**, v. 61, n. 5, p. 802–809, 2007.
- 50 HANSON, J. A. et al. Magnetic resonance imaging of adrenocortical adenomas in childhood: Correlation with computed tomography and ultrasound. **Pediatric Radiology**, v. 26, n. 11, p. 794–799, 1996.
- 51 HELCK, A. et al. Can single-phase dual-energy CT reliably identify adrenal adenomas? **European Radiology**, v. 24, n. 7, p. 1636–1642, 2014.
- 52 HENNINGS, J. et al. Computed tomography, magnetic resonance imaging and 11C-metomidate positron emission tomography for evaluation of adrenal incidentalomas. **European journal of radiology**, v. 69, n. 2, p. 314–323, 2009.
- 53 HERR, K.; MUGLIA, V. F.; WESTPHALEN, A. C. Imaginologia das lesões das glândulas adrenais *. v. 47, n. 4, p. 228–239, 2014.
- 54 HERRMANN, L. J. M. et al. TP53 germline mutations in adult patients with adrenocortical carcinoma. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 97, n. 3, 2012.

- 55 HIDA, T. et al. Apparent Diffusion Coefficient Characteristics of Various Adrenal Tumors. **Magnetic Resonance in Medical Sciences**, v. 13, n. 3, p. 183–189, 2014.
- 56 HO, L. M. et al. Lipid-poor adenomas on unenhanced CT: does histogram analysis increase sensitivity compared with a mean attenuation threshold? **AJR. American journal of roentgenology**, v. 191, n. 1, p. 234–8, 2008.
- 57 HOUGH, A. J. et al. Prognostic factors in adrenal cortical tumors. A mathematical analysis of clinical and morphologic data. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 72, p. 390–399, 1979.
- 58 HUSSAIN, S.; BELLDEGRUN, A.; SELTZER, S. E. Differentiation of malignant from benign adrenal masses: Predictive indices on computed tomography **American Journal of Roentgenology**, 1985.
- 59 HYODO, T. et al. Adrenocortical Carcinoma and Hypoglycemia: Evidence for Production of Nonsuppressible Insulin-Like Activity by the Tumor. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 44, n. 6, p. 1175–1184, 1977.
- 60 IDA, T. H. et al. Apparent Diffusion Coefficient Characteristics of Various Adrenal Tumors. **Magnetic Resonance in Medical Sciences**, 2014.
- 61 ILIAS, I. et al. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. **Endocrine-related cancer**, v. 14, n. 3, p. 587–99, 2007.
- 62 I. SANDRASEGARAN, K. Characterization of Adrenal Masses With Diffusion-Weighted Imaging. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 197, n.1 p. 132–138, jul. 2011.
- 63 INAN, N. et al. Dynamic contrast enhanced RM in the differential diagnosis of adrenal adenomas and malignant adrenal masses. **European journal of radiology**, v. 65, n. 1, p. 154–62, 2008.
- 64 IŞIK, Y. et al. Diffusion tensor imaging in the differentiation of adrenal adenomas and metastases. **Diagnostic and Interventional Radiology**, v. 18, p. 189–194, 2012.
- 65 JANA, S. et al. FDG-PET and CT Characterization of adrenal lesions in cancer patients. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging** v. 33, n. 1, 2006.
- 66 JHAVERI, K. S. et al. Comparison of CT histogram analysis and chemical shift RM in the characterization of indeterminate adrenal nodules. **AJR Am J Roentgenol**, v. 187, n. 5, p. 1303–1308, 2006.
- 67 JHAVERI, K. S.; LAD, S. V; HAIDER, M. A. Computed tomographic histogram analysis in the diagnosis of lipid-poor adenomas: Comparison to adrenal washout computed tomography. **Journal of computer assisted tomography**, v. 31, n. 4, p. 513–518, 2007.
- 68 KHAN, M. et al. CT imaging characteristics of oncocytic adrenal neoplasms (OANs): Comparison with adrenocortical carcinomas. **Abdominal Imaging**, v. 39, n. 1, p. 86–91, 2014.

- 69 KILICKESMEZ, O. et al. Diffusion-weighted imaging of the renal and adrenal lesions. **Journal of computer assisted tomography**, v. 33, n. 6, p. 828–33, 2009.
- 70 KOBAYASHI, S. et al. Apparent diffusion coefficient value reflects invasive and proliferative potential of bladder cancer. **Journal of magnetic resonance imaging : JRM**, v. 39, n. 1, p. 172–8, jan. 2014.
- 71 KOROBKIN; FRANCIS, I. R.; QUINT, E. CT Time-Attenuation Curves of Adrenal Nonadenomas. n. March, p. 747–752, 1998.
- 72 KOROBKIN, M. et al. Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT attenuation values. **American Journal of Roentgenology**, v. 166, n. 3, p. 531–536, 1996.
- 73 KUMAGAE, Y. et al. Distinguishing adrenal adenomas from non-adenomas on dynamic enhanced CT: a comparison of 5 and 10 min delays after intravenous contrast medium injection. **Clinical Radiology**, v. 68, n. 7, p. 696–703, 2013.
- 74 KUNIKOWSKA, J. et al. What parameters from F-18-FDG PET/CT are useful in evaluation of adrenal lesions? **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 41, p. 2273–2280, 2014.
- 75 LALLI, E.; FIGUEIREDO, B. C. Pediatric Adrenocortical Tumors: What They Can Tell Us on Adrenal Development and Comparison with Adult Adrenal Tumors. **Frontiers in Endocrinology**, v. 6, n. February, p. 1–9, 2015.
- 76 LEAL, L. F. et al. Wnt/beta-catenin pathway deregulation in childhood adrenocortical tumors. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 96, p. 3106–14, 2011.
- 77 LEE, M. J. et al. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis. **Radiology**, v. 179, p. 415–418, 1991.
- 78 LEITE, F. A. Low Expression of HLA-DRA, HLA-DPA1, and HLA-DPB1 is Associated With Poor Prognosis in Pediatric Adrenocortical Tumors (ACT). **Journal of Clinical Oncology**, v. 14, n. 5, p. 1526–1531, 1996.
- 79 LEROY-WILLIG, A. et al. In vitro adrenal cortex lesions characterization by NMR spectroscopy. **Magnetic resonance imaging**, v. 5, p. 339–344, 1987.
- 80 LEROY-WILLIG, A. et al. In vivo MR spectroscopic imaging of the adrenal glands: Distinction between adenomas and carcinomas larger than 15 mm based on lipid content. **American Journal of Roentgenology**, v. 153, n. 4, p. 771–773, 1989.
- 81 LI, G. et al. The effect of age on apparent diffusion coefficient values in normal spleen: a preliminary study. **Clinical radiology**, v. 69, n. 4, p. e165–7, abr. 2014.
- 82 LUGHEZZANI, G. et al. The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the international union against cancer-staging system: A North American validation. **European Journal of Cancer**, v. 46, n. 4, p. 713–719, 2010.

- 83 MARTÍNEZ LEÓN, M. I. et al. [Adrenocortical tumors in children: imaging adenomas and carcinomas]. **Radiología**, v. 54, p. 342–9, 2011.
- 84 MELO-LEITE, A. F et al. (revisão). Utilidade dos parâmetros derivados do histograma do coeficiente aparente de difusão obtido pela técnica de difusão por RM na avaliação de prognóstico do carcinoma adrenocortical
- 85 MELO-LEITE, A. F et al. (revisão). Tumores adrenocorticais pediátricos: Valores de ADC na diferenciação entre adenomas e carcinomas e sua relação Com critérios histopatológicos
- 86 MENDONCA, B. B. et al. CLINICAL , HORMONAL AND PATHOLOGICAL FINDINGS IN A COMPARATIVE STUDY OF ADRENOCORTICAL NEOPLASMS IN CHILDHOOD AND ADULTHOOD. v. 154, n. December 1995, p. 2004–2009, 2009.
- 87 M. SULLIVAN , BOILEAU M. et al Adrenal cortical carcinoma. **J Urol**. 120:660–5, 1978
- 88 METSER, U. et al. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses. **Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine**, v. 47, n. 1, p. 32–37, 2006.
- 89 MILETO, A. et al. Dual-energy multidetector CT for the characterization of incidental adrenal nodules: diagnostic performance of contrast-enhanced material density analysis. **Radiology**, v. 274, n. 2, p. 445–54, 2015.
- 90 MILLER, F. H. et al. Utility of diffusion-weighted RM in characterization of adrenal lesions. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 194, n. 2, p. W179–85, fev. 2010.
- 91 MINN, H. Imaging of Adrenal Incidentalomas with PET. v. 45, n. 6, p. 972–979, 2004.
- 92 MORGAN, D. E. et al. Differentiation of High Lipid Content From Low Lipid Content Adrenal Lesions Using Single-Source Rapid Kilovolt (Peak)-Switching Dual-Energy Multidetector CT. **Journal of computer assisted tomography**, v. 37, n. 6, p. 937–43, 2013.
- 93 MORIMOTO, R. et al. Immunohistochemistry of a proliferation marker Ki67/MIB1 in adrenocortical carcinomas: Ki67/MIB1 labeling index is a predictor for recurrence of adrenocortical carcinomas. **Endocrine journal**, v. 55, n. 1, p. 49–55, mar. 2008.
- 95 NG, L.; LIBERTINO, J. M. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. **J Urol**, v. 169, n. 1, p. 5–11, jan. 2003.
- 96 NOGUEIRA, T. M. et al. Radiographic Characteristics of Adrenal Masses Preceding the Diagnosis of Adrenocortical Cancer. **Hormones and Cancer**, v. 6, n. 4, p. 176–181, 2015.
- 97 OKADA, M. et al. Adrenal masses: the value of additional fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) in differentiating between benign and malignant lesions. **Annals of nuclear medicine**, v. 23, n. 4, p. 349–54, 2009.
- 98 OLSEN, H. et al. Subclinical hypercortisolism and CT appearance in adrenal incidentalomas: a multicenter study from Southern Sweden. **Endocrine**, v. 42, n. 1, p. 164–173, 2012.

- 99 PÄIVÄNSALO, M. et al. Computed tomography in primary and secondary adrenal tumours. **Acta radiologica**, v. 29, n. 5, p. 519–522, 2010.
- 100 PARK, B. K. et al. Comparison of delayed enhanced CT and 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses in oncology patients. **Journal of computer assisted tomography**, v. 31, n. 4, p. 550–556, 2007.
- 101 PARK, B. K.; KIM, C. K.; KIM, B. Comparison of Delayed Enhanced CT and Chemical Shift MR for Evaluating Adrenal Masses 1 Purpose : Methods : Results : Conclusion : v. 243, n. 3, 2007.
- 102 PARK, H. J. et al. Differentiating hepatic abscess from malignant mimickers: value of diffusion-weighted imaging with an emphasis on the periphery of the lesion. **Journal of magnetic resonance imaging : JRM**, v. 38, n. 6, p. 1333–41, dez. 2013.
- 103 PARK, S. Y. et al. CT sensitivities for large (≥ 3 cm) adrenal adenoma and cortical carcinoma. **Abdominal imaging**, v. 40, n. 2, p. 310–7, 2015.
- 104 PATEL, J. et al. Can established CT attenuation and washout criteria for adrenal adenoma CACurately exclude pheochromocytoma? **American Journal of Roentgenology**, v. 201, n. 1, p. 122–127, 2013.
- 105 PEÑA, C. S. et al. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. **Radiology**, v. 217, n. 3, p. 798–802, 2000.
- 106 PENNANEN, M. et al. Adrenocortical tumours: high CT attenuation value correlates with eosinophilia but does not discriminate lipid-poor adenomas from malignancy. **Journal of clinical pathology**, v. 66, n. 12, p. 1076–1080, 2013.
- 107 PERRI, M. et al. Adrenal masses in patients with cancer: PET/CT characterization with combined CT histogram and standardized uptake value PET analysis. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 197, n. 1, p. 209–16, 2011.
- 108 PINTO, A. et al. Role of multidetector row computed tomography in the assessment of adrenal gland injuries. **European Journal of Radiology**, v. 59, n. 3, p. 355–358, 2006.
- 109 PRANDO, A. et al. Sonographic findings of adrenal cortical carcinomas in children. **Pediatric Radiology**, v. 20, n. 3, p. 163–165, 1990.
- 110 QIN, H. Y. et al. Application of CT perfusion imaging to the histological differentiation of adrenal gland tumors. **European Journal of Radiology**, v. 81, n. 3, p. 502–507, 2012.
- 111 REMER, E. M. et al. CT Histogram Analysis in. n. July, p. 191–196, 2006.
- 112 RESCINITO, G. et al. Characterization of adrenal adenomas and metastases: correlation between unenhanced computed tomography and chemical shift magnetic resonance imaging. **Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)**, v. 47, n. 1, p. 71–6, 2006.
- 113 RIBEIRO, J.; RIBEIRO, R. C.; FLETCHER, B. D. Imaging findings in pediatric adrenocortical carcinoma. **Pediatric radiology**, v. 30, p. 45–51, 2000.

- 114 RIBEIRO, R. C. et al. Adrenocortical carcinoma in children: a study of 40 cases. **J Clin Oncol**, v. 8, p. 67–74, 1990.
- 115 RODACKI, K. et al. Combined chemical shift imaging with early dynamic serial gadolinium-enhanced RM in the characterization of adrenal lesions. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 203, n. 1, p. 99–106, 2014.
- 116 S., N. et al. Characterization of adrenal lesions using chemical shift RM: Comparison between 1.5 tesla and two echo time pair selection at 3.0 tesla RM. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 35, n. 1, p. 95–102, 2012.
- 117 SANDRINI, R.; RIBEIRO, R. C.; DELACERDA, L. Childhood adrenocortical tumors. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 82, n. 7, p. 2027–31, jul. 1997.
- 118 SAVCI, G. et al. Value of chemical shift subtraction RM in characterization of adrenal masses. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 186, p. 130–135, 2006.
- 119 SBRAGIA, L. et al. Adrenocortical tumors in Brazilian children: immunohistochemical markers and prognostic factors. **Archives of pathology & laboratory medicine**, v. 129, n. 9, p. 1127–31, 2005.
- 120 SCHLUND, J. F. et al. Adrenocortical carcinoma: MR imaging appearance with current techniques. **Journal of magnetic resonance imaging : JRM**, v. 5, n. 2, p. 171–174, 1995.
- 121 SEBRO, R. et al. Low yield of chemical shift RM for characterization of adrenal lesions with high attenuation density on unenhanced CT. **Abdominal Imaging**, v. 40, n. 2, p. 318–326, 2014.
- 122 SEO, J. M. et al. Characterization of lipid-poor adrenal adenoma: Chemical-shift RM and washout CT. **American Journal of Roentgenology**, v. 202, n. 5, p. 1043–1050, 2014.
- 123 SHINYA, S. et al. The usefulness of diffusion-weighted imaging (DWI) for the detection of gastric cancer. **Hepato-Gastroenterology**, v. 54, p. 1378–1381, 2007.
- 124 SLATTERY, J. M. A et al. Adrenocortical carcinoma: Contrast washout characteristics on CT. **American Journal of Roentgenology**, v. 187, n. 1, p. 197, 2006.
- 125 SONG, J. et al. Utility of chemical shift and diffusion-weighted imaging in characterization of hyperattenuating adrenal lesions at 3.0T. **European Journal of Radiology**, v. 81, n. 9, p. 2137–2143, 2012.
- 126 SONG, J. H. et al. Morphologic features of 211 adrenal masses at initial contrast-enhanced CT: can we differentiate benign from malignant lesions using imaging features alone? **AJR. American journal of roentgenology**, v. 201, n. 6, p. 1248–1253, 2013.
- 127 SONG, J. H.; CHAUDHRY, F. S.; MAYO-SMITH, W. W. The incidental adrenal mass on CT: Prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. **American Journal of Roentgenology**, v. 190, n. 5, p. 1163–1168, 2008.

- 128 STUDIES, O. S. T. Comparison of Adrenal Cortical Tumors in Children and Adults. v. 14, p. 2235–2237, 1986.
- 129 SUNG, Y. M. et al. 18F-FDG PET versus 18F-FDG PET/CT for Adrenal Gland Lesion Characterization: a Comparison of Diagnostic Efficacy in Lung Cancer Patients. **Korean Journal of Radiology**, v. 9, n. 1, p. 19–28, 2008.
- 130 SZOLAR, D. H. et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT **Radiology** . v234, p. 479–485, 2005.
- 131 T, DONG, Y.; LIU, Q. Differentiation of Malignant From Benign Pheochromocytomas With Diffusion-Weighted and Dynamic-contrast enhanced Magnetic Resonance at 3.0T. **J. Comput. Assist. Tomogr.** v. 36, n. 4, p. 361–366, 2012.
- 132 TOBIAS, E. Association of adrenocortical carcinoma with familial cancer susceptibility syndromes Molecular and Cellular Endocrinology, **Mol Cell Endocrinol.** 31; 351(1): 66–70. 2012.
- 133 T. KAMIYAMA. et al. Combined use of diagnostic parameters of unenhanced and short 5-minute dynamic enhanced CT protocol. **Radiology**, v. 250, n. 2, p. 474–481, 2009.
- 134 TAKANAMI, K. et al. Characterization of lipid-rich adrenal tumors by FDG PET/CT: Are they hormone-secreting or not? **Annals of nuclear medicine**, v. 28, n. 2, p. 145–53, 2014.
- 135 TAKEUCHI, S. et al. Impact of 18F-FDG PET/CT on the management of adrenocortical carcinoma: analysis of 106 patients. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 41, p. 2066–2073, 2014.
- 136 TEIXEIRA, S.R et al. Apparent diffusion coefficient (ADC) of the normal adrenal glands. **Radiologia Brasileira**, n. 2016 - *no prelo*.
- 137 TSUSHIMA, Y.; ISHIZAKA, H.; MATSUMOTO, M. Adrenal masses: differentiation with chemical shift, fast low-angle shot MR imaging. **Radiology**, v. 186, p. 705–709, 1993.
- 138 TSUSHIMA, Y.; TAKAHASHI-TAKETOMI, A.; ENDO, K. Diagnostic utility of diffusion-weighted MR imaging and apparent diffusion coefficient value for the diagnosis of adrenal tumors. **Journal of magnetic resonance imaging : JRM**, v. 29, n. 1, p. 112–117, 2009.
- 139 VAN SLOOTEN, H. et al. **Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors.** **Cancer**, 1985.
- 140 VARGAS, H. A. Prostate Cancer Aggressiveness : Assessment with Whole-Lesion Histogram Analysis of the Apparent. v. 271, n. 1, p. 143–152, 2014.
- 141 WANG, Y. et al. Diffusion-Weighted Mr Imaging (Dwi) in Adrenal Lesions: Clinical Applications. **Proceedings 17th Scientific Meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine**, v. Honolulu, n. 6, p. 4116, 2009.

- 142 WASSERMAN, J. D.; ZAMBETTI, G. P.; MALKIN, D. Towards an understanding of the role of p53 in adrenocortical carcinogenesis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **Mol Cell Endocrinol.** 31;351. 2012.
- 143 WATANABE, H. et al. Adrenal-to-liver SUV ratio is the best parameter for differentiation of adrenal metastases from adenomas using 18F-FDG PET/CT. **Annals of Nuclear Medicine**, v. 27, n. 7, p. 648–653, 2013.
- 144 WEISS, L. M. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. **The American journal of surgical pathology**, v. 8, p. 163–169, 1984.
- 145 WEISS, L. M.; MEDEIROS, L. J.; VICKERY JR., A. L. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. **Am J Surg Pathol**, v. 13, p. 202–206, 1989.
- 146 WEKSBERG, R. et al. Beckwith-Wiedemann syndrome demonstrates a role for epigenetic control of normal development. **Human molecular genetics**, v. 12 Spec No, n. 1, p. R61–R68, 2003.
- 147 WEST, A. N. et al. Gene expression profiling of childhood adrenocortical tumors. **Cancer Research**, v. 67, n. 2, p. 600–608, 2007.
- 148 WIENEKE, J. A.; THOMPSON, L. D. R.; HEFFESS, C. S. Adrenal Cortical Neoplasms in the Pediatric Population. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 27, n. 7, p. 867–881, jul. 2003.
- 149 WILKIN, F. et al. Pediatric adrenocortical tumors: molecular events leading to insulin-like growth factor II gene overexpression. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.45, p.2048-2056, 2000.
- 150 YOH, T. et al. Quantitative evaluation of norcholesterol scintigraphy, CT attenuation value, and chemical-shift MR imaging for characterizing adrenal adenomas. **Annals of nuclear medicine**, v. 22, n. 6, p. 513–9, 2008.
- 151 YOSHIDA, S. et al. Initial experience of functional imaging of upper urinary tract neoplasm by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. **International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association**, v. 15, p. 140–143, 2008.
- 152 ZHANG. CT features and quantification of the characteristics of adrenocortical carcinomas on unenhanced and contrastenhanced studies. v. 18, n. 9, p. 1199–1216, 2012.
- 153 ZHANG, J. et al. Diffusion-weighted imaging of prostate cancer on 3T MR: Relationship between apparent diffusion coefficient values and Ki-67 expression. **Academic radiology**, v. 20, n. 12, p. 1535–41, dez. 2013.

6 ESTUDO DOS PARÂMETROS DERIVADOS DO HISTOGRAMA DO COEFICIENTE APARENTE DE DIFUSÃO OBTIDO PELA TÉCNICA DE DIFUSÃO POR RM NA AVALIAÇÃO DE PROGNÓSTICO DO CARCINOMA ADRENOCORTICAL

No artigo “*Estudo dos parâmetros derivados do histograma do coeficiente aparente de difusão obtido pela técnica de difusão por RM na avaliação de prognóstico do carcinoma adrenocortical*”, estudou carcinomas adrenocorticais em adultos e buscou associar os valores do ADC em percentis derivados de histograma com os critérios clínicos, histopatológicos, celularidade e o Ki-67 em busca de um biomarcador não invasivo para predizer prognóstico e até mesmo, o grau de agressividade tumoral. Existe uma escassez na literatura de trabalhos que estudem a difusão nos carcinomas de adrenais. O que se tem relatado é a tentativa de diferenciar adenomas e carcinomas, entretanto, até a realização do presente artigo, estudos que tem por objetivo correlacionar a difusão com os aspectos histopatológicos, clínicos, Ki-67 e celularidade não foram descritos.

Estudo dos parâmetros derivados do histograma do coeficiente aparente de difusão obtido pela técnica de difusão por RM na avaliação de prognóstico do carcinoma adrenocortical

6.1 Resumo

Elucidar a possibilidade da utilização do valor do coeficiente aparente de difusão (ADC) como um biomarcador do carcinoma adrenocortical em pacientes adultos, sendo investigada a associação com o escore de Weiss, o índice de Ki-67, bem como com a celularidade tumoral e juntamente com fatores prognósticos. **Materiais e Métodos:** O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local, sendo também dispensada a apresentação do termo de Consentimento Livre e esclarecido. Entre junho 2010 e Abril de 2015, 23 pacientes com suspeita de carcinoma adrenocortical (CAC) foram operados e foram incluídos nesse estudo, apenas os pacientes maiores que 18 anos, que possuíam avaliação pré-operatória com exame de ressonância magnética (RM) com imagens ponderadas em difusão (DWI) e ainda que apresentaram confirmação histopatológica de carcinoma adrenocortical, totalizado 09 adultos. A DWI foi adquirida em um aparelho de 1,5T utilizando-se valores de b de 0, 20, 500 e 1000 mm^2/s . Os valores de ADC foram comparados aos valores de glândulas suprarrenais de adultos saudáveis, que realizaram exames de RM com o mesmo protocolo, no período entre novembro de 2012 e dezembro de 2013, totalizando 12 adultos (09 mulheres, 03 homens). Dos nove pacientes com CAC (05 homens, 04 mulheres, 22-79 anos de idade), quatro (44,4%) foram classificados como estágio IV, considerando a classificação TNM, dois (22,2%) como estágio III e dois (22,2%) como estágio II. Nenhum paciente encontrava-se no estágio I. Não houve modificação do estágio TNM quando utilizado o método de classificação de Macfarlane modificado por Sullivan. Três pacientes foram a óbito (depois de 52,7 meses e 0,9 meses do diagnóstico e o terceiro foi dado o diagnóstico na necropsia) sendo um desses com recidiva prévia – 2,3 meses após o diagnóstico); outros dois pacientes apresentaram recidiva tumoral, sem óbito (6,0 meses e 15,9 meses após o diagnóstico). Os parâmetros quantitativos (ADC) por RM também foram obtidos das imagens das glândulas adrenais dos pacientes controles e foram considerados todos os valores de ADC (percentis 5, 10, 25, 75, 90 e 95), assim como valores de ADC mínimo, máximo, médio e mediana de cada píxel da imagem. Os valores de ADC, obtidos através de ROIs/VOIs (regiões/volumes de interesse) englobando todas as imagens do mapa, resultaram em histogramas para análise e correlação com escores histopatológicos como os critérios de Weiss (mitoses atípicas, índice mitótico,

atipia nuclear, invasão sinusoidal, invasão capsular, venosa, porcentagem de células claras, necrose e arquitetura difusa), o critério de Weiss modificado, e o critério imunohistoquímico preditor de prognóstico Ki-67. Os testes de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, o coeficiente de correlação de Spearman, assim como o coeficiente de correlação intraclasse (ICC) para concordância interobservador foram aplicados quando apropriados. Houve uma alta concordância inter-observador em relação às medidas de ADC nos pacientes, com ICC de 0,93 a 0,99 e um intervalo de confiança de 95% assim como nas medidas dos controles com ICC de 0,87 a 0,94 e um intervalo de confiança de 95%. Observou-se diferença estatisticamente significativa entre ADC_{mín} e ADC_{máx} em paciente e em controles ($P < 0,01$). Os valores de ADCs dos pacientes no ADC_{mínimo}, demonstraram que podem ser utilizados para inferir celularidade tumoral nos CAC. Este estudo ainda reafirmou os valores do Ki-67 como marcador prognóstico nos adultos com CAC e demonstrou uma boa relação deste índice com a celularidade e com o escore de Weiss. Apesar de esse estudo não ter demonstrado associação dos valores de ADC com o peso, Ki-67 e critérios histopatológicos de Weiss, esse fato pode ser imputado ao pequeno número de pacientes. Novos estudos portanto, com maior número de pacientes são necessários para avaliar o potencial do ADC como biomarcador não invasivo nos CAC dos adultos.

Palavra-chave: Glândula adrenal; Carcinoma Adrenocortical; Ki-67; Imagem de difusão por ressonância magnética.

6.2 Introdução

Os carcinomas adrenocorticais (CAC) são relativamente raros e correspondem a aproximadamente 0,02% de todos os cânceres notificados ao redor do mundo ¹. A incidência dos CAC apresenta distribuição bimodal, sendo mais comuns nos primeiros 5 anos de vida e entre as 4^a e 5^a décadas ²².

O diagnóstico histopatológico do carcinoma de adrenal pode basear-se nos critérios de Weiss, Hough e Van Slotten, sendo o escore de Weiss o mais amplamente utilizado ^{2,21}. No entanto, um grande número de marcadores moleculares e histopatológicos vêm sendo estudados na tentativa de correlacioná-los ao prognóstico e à taxa de recorrência ^{1,2,13,21,26,38,53}. O Ki-67 é uma proteína nuclear presente em quase todas as fases da proliferação celular (G1, S, G2 e mitose) ⁴⁰, utilizado como marcador histopatológico e também prognóstico em vários tumores ^{5,40} e já foi descrito como sendo útil na diferenciação entre CAC e adenomas adrenais ³⁸.

Dentre as técnicas quantitativas multiparamétricas não-invasivas para a avaliação de neoplasias, destacam-se as técnicas de imagem por ressonância magnética (RM), em especial a imagem pesada em difusão (*diffusion-weighted MR imaging*; DWI). Com essa técnica é possível quantificar a difusibilidade das moléculas de água nos tecidos através do coeficiente aparente de difusão (ADC), cuja informação está baseada na celularidade e na presença de membrana celular intacta, que se correlacionam com alterações histopatológicas ^{41,58,59}, sendo descrita como potencial biomarcador ^{29,31}.

Recentemente, diferentes estudos vem avaliando a medida do ADC na diferenciação de lesões benignas e malignas em diversas neoplasias abdominais e encefálicas assim como na classificação dos diferentes graus histológicos tumorais na tentativa de estabelecer o prognóstico nessas lesões ^{4,6,18,28,52}. Na suprarrenal entretanto, apesar de a medida do ADC já ter sido estudada recentemente para diferenciação entre lesões adrenais malignas de benignas ⁴² para diferenciação entre adenoma x metástases ou adenomas x feocromocitomas e adenomas x carcinomas ^{7,14,15,17,35,47,54}, não encontramos estudos direcionados para a avaliação do ADC como biomarcador tumoral nos casos de CAC, isto é, sua correlação com marcadores prognósticos (como Ki-67), com critérios histopatológicos e ainda com a celularidade ainda não foram estudadas.

A grande importância de se conhecer a citoarquitetura e grau de agressividade tumoral através das técnicas quantitativas de difusão por RM, diz respeito ao reconhecimento da necessidade de seguimento e controle pós-cirúrgico mais intenso do

paciente, antes mesmo de ser submetido à adrenalectomia, com impacto na possibilidade de utilização de drogas adrenolíticas e radioterapia adjuvante mesmo nos pacientes em estágios menores, mas que apresentassem maior grau lesional e características intrínsecas mais desdiferenciadas, isto é maior a probabilidade de ocorrência de recidiva no futuro.

O objetivo desse estudo retrospectivo foi, portanto, estudar as medidas do ADC derivadas dos parâmetros de histograma com técnica de difusão por RM, como biomarcadores tumorais nos casos de CAC em adultos, e sua correlação com o escore de Weiss, a celularidade e com o índice Ki-67, além de outros fatores prognósticos clínico-patológicos, para tentar conhecer o comportamento lesional nesses pacientes e correlacioná-los com agressividade tumoral para que no futuro possa interferir positivamente na condução e ainda na terapêutica pré-cirúrgica e adjuvante dessas neoplasias.

6.3 Pacientes e Métodos

Amostra populacional

O desenho desse estudo foi caracterizado por ser um estudo retrospectivo, analítico e observacional, este aprovado no Comitê de Ética institucional. O termo de consentimento livre e esclarecido foi dispensado.

Foi realizado levantamento nos bancos de dados de arquivo digital (hospitalar e radiológico) da instituição no período de junho de 2010 a abril de 2015 onde foram encontrados 23 casos de pacientes com CAC. Foram incluídos nesse estudo, apenas os pacientes maiores que 18 anos, que possuíam avaliação pré-operatória com exame de ressonância magnética (RM) e imagens ponderadas em difusão (DWI) e confirmação histopatológica de CAC, totalizando 09 pacientes.

Todos os 09 pacientes incluídos eram adultos, com idade entre 22 e 79 anos (5 mulheres, 4 homens; idade média de 46,3 anos +/- 14,65 anos) tendo sido submetidos à ressecção cirúrgica da lesão adrenal. Os achados clínicos iniciais foram: dor em flanco em 03 pacientes (33,3%), virilização associada à síndrome de Cushing (tumor misto) em 02 pacientes (22,2%) hipertensão arterial (HAS) em 02 pacientes (22,2%) e síndrome de Cushing em um paciente (11,1%). Um dos pacientes (11,1%) era assintomático, com achado incidental em exame de imagem. Em 04 pacientes o tumor estava localizado na glândula suprarrenal direita e em 05, à esquerda. Segundo os critérios de

Macfarlane/Sullivan, quatro dos nove (44,4%) pacientes encontravam-se no estágio IV, dois dos nove (22,2%) no estágio III e dois pacientes (22,2%) no estágio II, ao diagnóstico. Nenhum paciente encontrava-se no estágio I. Em relação à classificação TNM de 2008 proposta pelo ENSAT ^{9,10} (European Network for the Study of Adrenal Tumors Classification 2008), não houve modificação do estágio em relação à classificação proposta por Macfarlane modificado por Sullivan, mais frequentemente utilizada. O tempo médio de sobrevida livre de doença foi de 18,82 meses (+/- 10,6) e sobrevida total foi 22,7 meses (+/- 20,0). Um paciente teve seu diagnóstico baseado na necropsia. Três pacientes morreram (Estágio IV e depois de 52,7 meses e 0,9 meses do diagnóstico e o terceiro foi dado o diagnóstico na necropsia), desses três, um deles apresentou recidiva - 2,3 meses após o diagnóstico; outros dois pacientes tiveram recidiva porém ainda continuaram vivos (Estágio II e estágio IV - 6,0 meses e 15,9 meses após o diagnóstico, respectivamente), sendo os sítios de recidiva a suprarrenal contralateral, fígado, pulmão e peritônio. Seis dos nove realizaram tratamento pós-operatório quimioterápico adjuvante com mitotano (Tabela 6.1).

Grupo de comparação

O grupo de comparação foi formado a partir de levantamento dos indivíduos submetidos ao exame de RM do abdome, por diferentes indicações, com sequência de difusão no período entre Novembro de 2012 a Dezembro de 2013 (n = 1351), sendo selecionados 63 pacientes que apresentaram exame de RM de abdômen normal. Após a análise dos dados clínico-laboratoriais desses 63 casos, 17 casos foram excluídos devido alterações hormonais, 12 devido à história prévia de neoplasia, 5 devido à suspeita de doença de depósito, 7 devido à índice de massa corpórea acima do normal e 10 devido à idade menor que 18 anos, totalizando 12 controles (9 mulheres, 3 homens, idade média = 46,5 anos, variando entre 21 a 72 anos).

Imagem por ressonância magnética

A RM foi realizada em um aparelho de 1,5 T (Achieva, © Koninklijke Philips NV, Eindhoven, Holanda) com dezesseis canais e bobina de torso. Os exames foram realizados conforme protocolo pré-estabelecido da rotina clínica.

A sequência ponderada em difusão foi realizada com técnica de saturação de gordura, antes da administração endovenosa do contraste intravenoso, com parâmetros descritos na tabela 6.2. Toda a sequência consistiu de 20-25 cortes, com um tempo de aquisição de 3 minutos e 15 segundos, em média. Mapas de ADC foram gerados automaticamente pelo sistema em modelo multiexponencial. Os valores de ADC calculados foram expressos em milímetros quadrados por segundo ($\times 10^{-6} \text{ mm}^2 / \text{s}$).

Tabela 6.2 – Parâmetros utilizados nas sequências em DWI dos pacientes e controles

Parâmetros de Difusão (DWI)	
Valores de b (mm^2/s)	0, 20, 500, 1000
TR (ms)	5128
TE (ms)	73
Fator de imagem paralela	69
Largura da banda	10355/21
Espessura de corte (mm)	5
Espessamento (mm)	0 a 1
Tamanho da matriz (mm^2)	172x133
Campo de visão (mm^2)	345x321
Número de excitações adquiridas	2
Número de cortes	20 a 25
Tempo de aquisição total (min)	3,25

Min.:minuto; mm: milímetros.

Tabela 6.1 – Características Clínicas e epidemiológicas dos pacientes com CAC do estudo

Caso	Sexo	Idade* (anos)	Tumor Primário		Estadio TNM		Local de Recorrência	Tempo de Desfecho	Mitotano 67	Ki- Celularidade Weiss Modificado	E. Weiss					
			Peso (g)	Lateralidade	T	N						M				
1	M	42,4	455	E	2	0	0	II	Fígado, osso.	52,07	Vivo	+	10	1971	6	6
2	M	22,8	547	E	3	0	0	II	N/A	24,17	Vivo	+	5	1596	6	5
3	H	34,8	558	D	3	0	0	III	N/A	16,20	Vivo	+	4	2560	5	4
4	M	55,5	1476	E	3	0	1	IV	N/A	0,93	Óbito	-	40	2359	7	6
5	H	55,9	2234	D	4	0	0	IV	Contralateral Adrenal, Pulmão.	26,97	Óbito	+	50	2442	8	6
6	M	58,5	227	D	2	0	0	II	N/A	28,57	Vivo	+	25	1878	5	5
7	M	34,3	236	D	2	0	0	II	N/A	2,97	Vivo	-	12	1631	5	5
8	H	48,2	1674	E	4	2	1	IV	Fígado, Pulmão.	52,73	Vivo	+	30	3327	8	6
9	H	69,8	**	L	4	x	x	IV	**	0,27	Óbito	**	60	3489	9	7

* Idade ao diagnóstico

** Informações não disponíveis

(H)homem, (M)mulher, (D)Direita, (E)Esquerda, (N/A) não se aplica, (+) com, (-) sem

E. = Escore

Análise das imagens

As imagens de todos os paciente e controles foram analisadas retrospectivamente de forma independente e cega, por dois radiologistas, um com 7 anos e outro com 5 anos de experiência (anônimo e anônimo, respectivamente) em imagiologia abdominal.

As mensurações dos valores de ADC foram realizadas pixel-a-pixel, com segmentação semiautomática do tumor (para pacientes) e da glândula suprarrenal saudável para os controles. Como as formas dos tumores, bem como das glândulas suprarrenais são irregulares, foram estabelecidos pontos de corte de valores de píxeis para excluir o valor do pixel de transição com a gordura adjacente ao tumor/órgão, a partir da região/volume de interesse (ROI/VOI). Esses pontos de corte foram determinados através da obtenção dos dois valores limites de píxeis no interior da lesão (o mais alto e o mais baixo) e posteriormente, realizado a média. Píxeis/vóxeis com valores abaixo deste ponto de corte na borda da lesão foram considerados parte do tumor ou da suprarrenal saudável.

Depois da segmentação dos tumores e das glândulas adrenais, os valores dos ROIs/VOIs de ADC do tumor e das glândulas adrenais foram calculados automaticamente para cada pixel e assim, realizada a construção de um histograma com os percentis de ADC 5, 10, 25, 75, 90 e 95 além dos ADCs médio, mínimo, máximo e mediano de cada pixel da imagem (Figura 6.1 e Figura 6.2). As mensurações de ADC foram obtidas no software de visualização OsiriX, versão 64 10.10.5.

Para se familiarizar com o *software*, os dois radiologistas aplicaram a metodologia em 10 glândulas adrenais antes de iniciar o estudo. Estes dados não foram incluídos nas análises. Cada radiologista mediu as glândulas suprarrenais uma única vez. As medidas duraram cerca de 5 minutos por caso. O tempo de segmentação dos tumores foi um pouco maior, em torno de 07 min por paciente.

O cálculo do volume lesional para comparação com os demais critérios histopatológicos e com os parâmetros derivados do histograma do ADC, foi realizado utilizando-se a medida do volume da elipse, isto é, foram multiplicadas entre si as maiores mensurações da lesão (longitudinal x ântero-posterior x transversal) medidas nas imagens pesadas em T2 e T1 pós-contraste e multiplicadas pela constante elíptica 0,52.

Figura 6.1 – Exemplo de como foram segmentadas as glândulas suprarrenais em controles saudáveis. Em (a), início da segmentação da suprarrenal esquerda, caracterizada por pontos vermelhos representados pelos ROIs/VOIs e em (b) e (c), a segmentação foi se completando gradativamente.

Figura 6.2 – Exemplo da forma de como foram obtidos os valores de ADC do tumor no mapa da difusão. Em (a), imagens na ponderação em T2, plano axial, demonstra um CAC na glândula suprarrenal esquerda. Em (b), plano axial DWI, $b = 1000 \text{ mm}^2/\text{s}$ demonstra sinais de restrição à difusão com áreas não uniformes de baixos (seta longa) e altos (seta curta) valores de ADC. Mapa de ADC (c), exibindo baixo sinal nas áreas de restrição à difusão (seta longa) e alto sinal ao ADC nas áreas sem restrição (seta curta). Em (d), a segmentação no mapa de ADC (pintado vermelho no interior da lesão) – mesmo paciente de (c). Asterisco (*) evidencia metástase hepática, em um paciente estágio IV (paciente número 8). Em (e) demonstra outro paciente com CAC à direita, mapa de ADC e valores de ADC configurando histograma. Em (f), paciente número "4", todos os ROIs/VOIs (Regiões / volume de interesse) segmentados.

Análise histopatológica e imunohistoquímica

A análise histopatológica das nove lesões foi realizada por uropatologista experiente (anônimo), utilizando-se o microscópio Zeiss, programa AxioVision, equipado com câmera digital anexada a um dispositivo de contraste para células coradas. Foram avaliadas a celularidade, o índice Ki-67 e todas as características do Escore de Weiss⁵⁶ e Weiss modificado^{21,56,3}.

Para a avaliação da celularidade do tumor foi realizada uma análise primeiramente qualitativa dos núcleos de células em uma magnificação de campo de 10 de grande aumento onde foram determinadas as áreas dos espécimes histológicos e posteriormente coradas com hematoxilina-eosina, onde não houvessem fenômenos regressivo-degenerativos. A análise foi realizada pelo mesmo uropatologista (G.B.S) e a contagem das células foi posteriormente realizada de maneira manual em dez campos diferentes (Figura 6.3).

Figura 6.3 – Células coradas com hematoxilina-eosina e com o antígeno para contagem do Ki-67 em campo de grande aumento (x 63). Exemplo de como foram realizadas as medidas de celularidade. Em (a), paciente número 7, um CAC de baixa celularidade e em (b) paciente número 9, uma lesão de alta celularidade e alto valor de Ki – 67. A marcação representada pelo “x” em cor vermelha, representa a contagem semiautomática das células nos dois pacientes.

Foram adquiridos valores de celularidade e realizado o somatório em dez campos de grande aumento (x 63), dos locais mais celulares e menos necróticos de cada tumor, obtendo-se uma média de 2361,4 células (SD 685,1), sendo os valores mínimo de 1596 e máximo de 3489 células.

O índice de Ki-67 foi avaliado em amostras obtidas após a adrenalectomia ou adrenalectomia combinado com nefrectomia nestes 9 pacientes, seguindo preparo do material como descrito por Kobaiashi e cols¹⁸.

Análise estatística

Para a avaliação da concordância interobservador para os tumores da adrenal e medições da glândula suprarrenal normal nos controles, calculou-se o coeficiente de correlação intraclassa (ICC) ⁵⁵.

Para comparar as variáveis de interesse que possuíam 2 grupos independentes, em relação às medidas de ADC e Ki-67, foi utilizado teste de Mann-Whitney assim como também foi utilizado para comparar os grupos controle e paciente. O teste de Kruskal-Wallis foi realizado para comparar as variáveis de interesse que possuíam 3 ou mais grupos independentes (Ki-67 x Escore de Weiss x valores de ADCs nos diferentes percentis, assim como o Escore de Weiss e a celularidade). Utilizamos o coeficiente de correlação de Spearman (ρ - ρ ho) para avaliar duas ou mais variáveis quantitativas.

O nível de significância adotado foi de 5%. A análise estatística foi realizada com o software SAS 9,2 atualizado.

6.4 Resultados

Concordância interobservador

A concordância interobservador para medições de percentis ADC dos pacientes foi excelente com valores de ICC = 0,93 - 0,99, e um intervalo de confiança de 95%. O mesmo ocorreu para o grupo controle, com ICC = 0,87 a 0,94, com IC 95% (Tabela 6.3).

Tabela 6.3 – Concordância interobservador sobre as medias dos valores de ADCs nos controles e pacientes

Coeficiente de Correlação Intraclassa - Pacientes										
	Média	Mediana	ADCmin	ADCmax	ADC5	ADC10	ADC25	ADC75	ADC90	ADC95
ICC*	0,992	0,993	0,985	0,969	0,92	0,933	0,987	0,994	0,996	0,996

Coeficiente de Correlação Intraclassa - Controles										
	Média	Mediana	ADCmin	ADCmax	ADC5	ADC10	ADC25	ADC75	ADC90	ADC95
ICC*	0,949	0,936	0,875	0,891	0,935	0,936	0,939	0,946	0,948	0,985

* Coeficiente de Correlação Intraclassa, 95% intervalo de confiança; ADC: coeficiente aparente de difusão;

Percentis dos ADCs (pacientes e controles)

Os valores de ADCs dos tumores e nas suprarrenais dos controles estão apresentados nas Tabelas 6.4 e 6.5. Houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes e controles no ADC máximo ($2600 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, $\pm 543 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ para os carcinomas e $1638 \text{ mm}^2/\text{s} \times 10^{-6}$, $\pm 289 \text{ mm}^2/\text{s} \times 10^{-6}$ $p < 0,01$ para os controles) e ADC mínimo ($25 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, $\pm 91,45 \text{ mm}^2/\text{s}$ para os carcinomas e $528 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, $\pm 272,58 \text{ mm}^2/\text{s}$ $p < 0,01$ para os controles, com um IC de 95% (Figura 6.4). Nos demais percentis, não foram encontradas diferenças significantes (Tabela 6.4).

Figura 6.4 – *Box-e-whisker plot* das mensurações dos ADCs no percentil mínimo(a) e máximo (b) nos tumores dos pacientes adultos comparando com os mesmos percentis dos controles saudáveis. Boxes representam o intervalo interquartil. *Whiskers* representam a gama de todos os valores. A linha horizontal dentro da caixa é o valor mediano. As medições foram significativamente diferentes ($p < 0,01$ para ambas as situações).

Tabela 6.4 – Médias dos ADCs e seus percentis nos pacientes *versus* controles

ADC ($\times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$)					
	Pacientes		Controle		<i>p</i>
	Mediana	IQ	Mediana	IQ	
ADCmín	25	91	528	272	$< 0,01$
ADC 5	704	114	754	199	0,2
ADC 10	784	123	816	201	0,2
ADC 25	902	148	929	211	0,28
ADC Médio	1071	232	1080	201	0,89
ADC Mediana	1017	195	1066	205	0,48
ADC 75	1182	299	1213	205	0,89
ADC 90	1440	435	1340	216	0,67
ADC 95	1673	494	1437	227	0,39
ADC Máx	2600	543	1638	289	$< 0,01$

ADC: Coeficiente Aparente de Difusão

IQ: intervalo interquartil

Não houve correlação significativa dos valores dos ADCs em seus percentis em relação ao estadiamento, por TNM ou por Macfarlane modificado por Sullivan, tão pouco em relação as outras características como volume tumoral, porém foi observado uma tendência, isto é, quanto maiores os valores de ADC nos percentil 90 e médio, maiores o volume dos tumores ($\rho = 0,62$ $p = 0,08$) (Figura 6.5).

Tabela 6.5 – Valores dos ADCs nos pacientes e controles em seus diferentes percentis

		ADC (mm ² /s x 10 ⁻⁶ mm ² /s)									
Grupo		Média	Mediana	Min	Max	Pctl5	Pctl10	Pctl25	Pctl75	Pctl90	Pctl95
CAC	1	779	775	25	1939	539	592	678	867	977	1046
	2	1433	1264	121	3397	920	978	1089	1663	2220	2489
	3	1205	1180	4	2589	704	814	983	1414	1639	1778
	4	850	812	35	2223	586	627	702	959	1130	1251
	5	1072	1010	112	3058	729	784	882	1182	1440	1673
	6	817	789	276	2600	601	640	709	884	1011	1129
	7	1058	1017	7	2564	762	812	902	1161	1355	1519
	8	1348	1246	1	3661	753	847	1013	1605	2036	2286
	9	1171	1131	7	2767	696	767	917	1392	1634	1778
Cont.	1 D	997	994,5	424	1734	666,5	763	846,5	1092	1214,5	1534
	1 E	878	884	351	1559	558	633	734	1006	1107	1194
	2 D	992	1002,5	573	1316	713	808	858	1119	1196	1227
	2 E	1391	1373	743	2170	986	1124	1236	1542	1723	1836
	3 D	1196	1195	476	1612	820	872	1114	1308	1455	1545
	3 E	1848	1853,5	1137	2466	1462	1550	1707,5	1991,5	2131	2228
	4 D	1162	1133,5	892	1582	929	972	1068	1276	1374	1448
	4 E	1082	1033	751	1486	858	894	942	1216	1393	1427
	5 D	905	891,5	290	1561	564	628	755,5	1054	1197	1274
	5 E	1172	1163,5	735	1711	902	954	1066	1267	1408	1523
	6 D	1128	1098	972	1347	972	980	994	1248	1314	1347
	6 E	1032	1077	545	1335	686	810	916	1161	1218	1256
	7 D	1270	1254	318	2043	883	968	1089	1437	1640	1695
	7 E	1357	1390	1041	1792	1064	1088	1207	1507	1582	1693
	8 D	1031	1041	325	1508	696	793	915	1147	1274	1390
	8 E	1159	1175,5	447	1610	778	858	1014	1327	1448	1502
	9 D	1156	1143	457	1889	731	817	980	1343	1486	1578
	9 E	993	944	703	1494	711	735	771	1172	1335	1424
	10 D	1079	1041	106	2205	704	774	879	1211	1460	1651
	10 E	1038	1056	234	1767	630	703	896	1190	1345	1412
	11 D	1009	967	518	1711	714	729	813	1161	1316	1501
	11 E	1136	1150	792	1381	864	904	1027	1251	1327	1341
	12 D	922	927,5	249	1705	512	559	693,5	1112,5	1295,5	1389
	12 E	1003	996	538	1665	782	815	890	1104,5	1202	1243

CAC: Carcinoma Adrenocortical; Cont.: Controles; ADC: Coeficiente aparente de difusão;

D: Direita; E : Esquerda.

Figura 6.5 – Pontos de dispersão evidenciando Coeficiente de Correlação de Spearman entre ADC médio (a) e volume tumoral e ADC no percentil 90 (b) e volume da lesão, evidenciando que não houve correlação ($\rho = 0,62$; $p = 0,08$) em ambos os gráficos.

Imunohistoquímica e histopatologia

Celularidade e índice Ki-67

Houve correlação estatisticamente significativa e inversamente proporcional entre celularidade e os valores de ADC_{min} ($\rho = -0,63$, $p < 0,01$) (Figura 6.6). Nos demais valores de ADC, não foram observadas significância estatística.

O índice de Ki-67 apresentou uma média de 26% (SD 20,6), com valor mínimo de 4% e máximo de 60%, observando-se maiores valores de Ki-67 nos estágios mais avançados ($p < 0,05$). A celularidade foi alta nos pacientes que apresentaram recidiva tumoral ou óbitos (Tabela 6.6), bem como os valores do índice de Ki-67 nesses pacientes. Não houve correlação entre os valores de Ki-67 e os valores de ADC.

Figura 6.6 – Pontos de dispersão evidenciando Coeficiente de Correlação de Spearman entre ADC min x celularidade (a) $\rho = -0,62$, $p < 0,05$; Escore de Weiss x celularidade (b), $\rho = 0,64$, $p < 0,05$; Escore de Weiss x Ki-67 (c), $\rho = 0,78$, $p < 0,01$; Escore de Weiss revisitado x Ki-67 (d), demonstrando forte associação ($\rho = 0,82$; $p < 0,01$).

Escore de Weiss

Todos os pacientes apresentaram pontuação de Weiss maior que 3. A média da pontuação do Escore de Weiss foi de 6, com valor mínimo de 5 e máximo de 9. Dos cinco pacientes que apresentaram recidiva tumoral e/ou óbito os valores da pontuação do escore de Weiss foram altos e mais elevados que os demais pacientes (Tabela 6.6).

Tabela 6.6 – Pacientes separados em grupo: os que apresentaram recidiva/óbito e demais pacientes e seus valores de ADCs, Ki-67, Celularidade e Escore de Weiss

	Pac.	ADC ($\times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$)						Ki-67	E. Weiss	Cel.	TNM
		Min.	Max.	Médio	P.75	P.90	P.95				
Pacientes com recidiva/óbito	1	25	1939	779	867	977	1046	10	6	1971	II
	4	35	2223	850	959	1130	1251	40	7	2359	IV
	5	112	3058	1072	1182	1140	1673	50	8	2442	IV
	8	1	3661	1348	1605	2036	2286	30	8	3327	IV
	9	7	2767	1171	1392	1636	1778	60	9	2489	IV
Demais pacientes	2	121	3397	1433	1663	2220	2489	5	6	1596	III
	3	4	2589	1205	1414	1636	1778	4	5	2560	III
	6	276	2600	817	885	1011	1129	25	5	1878	II
	7	7	2564	1058	1161	1355	1519	12	5	1631	II

Pac.: Paciente; Mín.: Mínimo; Máx.: Máximo; P.: Percentil; E. Escore; Cel.: Celularidade; ADC: Coeficiente aparente de difusão.

Todos os pacientes apresentaram atipia nuclear (100%), oito dos nove pacientes apresentaram taxa mitótica maior que 5 por 50 campos de maior aumento (88,8 %), dois (22,2%) demonstraram mitoses atípicas, oito (88,8%) apresentaram conteúdo de células claras <25% no tumor, nove lesões (100%) apresentaram arquitetura difusa, oito apresentaram (88,8%) necrose tumoral, cinco (55,5%) invasão venosa, três (33,3%) invasão sinusoidal e sete apresentavam invasão capsular (77,7%).

Houve correlação forte e significativa entre a pontuação de Weiss e o índice de Ki-67 ($\rho = 0,78, p = 0,01$), assim como uma associação moderada entre a pontuação de Weiss e a celularidade ($\rho = 0,64, p = 0,05$). Adicionalmente, também houve diferença estatisticamente significativa dos pacientes no estadiamento TNM com os valores de Ki-67 (Tabela 6.7).

Quanto comparando-se os resultados do ADC e suas métricas com o estadiamento tumoral TNM e MacFarlane modificado por Sullivan, não houve diferença estatisticamente

significativa (Tabela 6.9). Porém, foi observado que nos valores de ADC médio, ADC no percentil 75 e ADC nos percentis 90 e 95, observou-se que quanto menores os valores do ADC, mais alto a graduação do estadiamento tumoral encontrado (Tabela 6.9).

Tabela 6.7 – Correlação dos valores de Ki-67 com o estágio TNM e Macfarlane modificado por Sullivan

Estágio	n	Ki- 67					p
		Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	
II	3	15,67	8,14	10	12	25	0,03
III	2	3,5	2,12	2	3,5	5	
IV	4	45	12,91	30	45	60	

n.: número de pacientes;

Não houve correlação entre as medidas de ADCs nos diferentes percentis com a pontuação do Escore de Weiss (Tabela 6.8).

Ainda, considerando cada critério da pontuação de Weiss em separado (mitoses atípicas, invasões vascular, sinusoidal, venosa, presença de necrose, porcentagem de células claras) e correlacionando-os com os valores dos percentis de ADC, observou-se que os valores foram semelhantes entre as medidas dos ADCs nos pacientes que apresentavam e nos pacientes que não apresentavam estes diferentes critérios.

Em relação às dimensões e peso tumoral, sete lesões (77,8%) apresentaram peso tumoral maior que 400g, oito lesões (88,8%) apresentaram tamanho maior que 10 cm. O peso tumoral apresentou uma forte relação com o escore de Weiss ($\rho = 0,84$, $p < 0,01$).

Escore de Weiss modificado

O escore de Weiss modificado por Aubert, apresentou uma média de 5, com valor mínimo de 6 e máximo de 7. Observou-se correlação diretamente proporcional significativa entre o escore de Weiss modificado e o índice Ki-67 ($\rho = 0,82$, $p < 0,01$). Não houve relação desse sistema com os valores de ADCs nos diferentes percentis (Tabela 6.8).

Tabela 6.8 – Correlação entre variáveis

Coeficiente de Correlação de Spearman (ρ)							
		Ki – 67	Celularidade	Peso Tumoral(g)	Volume Tumoral (cm ³)	Escore de Weiss	E. Weiss Modificado
ADC Médio	ρ	-0,13	0,23	0,48	0,62	0,27	-0,15
	p	0,73	0,55	0,23	0,08	0,49	0,7
ADC Mediano	ρ	-0,2	0,17	0,33	0,65	0,17	-0,21
	p	0,61	0,67	0,42	0,06	0,66	0,58
ADC Min	ρ	0,04	-0,63	-0,31	-0,48	-0,17	-0,12
	p	0,91	<0,01	0,46	0,19	0,66	0,77
ADC Máx	ρ	0,22	0,23	0,38	0,33	0,44	0,08
	p	0,58	0,55	0,35	0,38	0,24	0,84
ADC 5	ρ	-0,2	-0,23	0,1	0,28	-0,04	-0,35
	p	0,61	0,55	0,82	0,46	0,91	0,35
ADC 10	ρ	-0,33	-0,03	0,21	0,5	-0,04	-0,43
	p	0,38	0,93	0,61	0,17	0,91	0,25
ADC 25	ρ	-0,23	0,13	0,21	0,57	0,1	-0,27
	p	0,55	0,73	0,61	0,11	0,79	0,47
ADC 75	ρ	-0,13	0,23	0,48	0,62	0,27	-0,15
	p	0,73	0,55	0,23	0,08	0,49	0,7
ADC 90	ρ	-0,13	0,23	0,48	0,62	0,27	-0,15
	p	0,73	0,55	0,23	0,08	0,49	0,7
ADC 95	ρ	-0,07	0,25	0,48	0,6	0,33	-0,08
	p	0,86	0,51	0,23	0,09	0,39	0,84
Ki – 67	ρ	1	0,52	0,5	-0,02	0,78	0,82
	p		0,15	0,21	0,97	< 0,01	<0,01
Celula.	ρ	0,52	1	0,71	0,33	0,64	0,54
	p	0,15		< 0,01	0,38	< 0,05	0,13
Peso Tumoral (g)	ρ	0,5	0,71	1	0,38	0,84	0,52
	p	0,21	0,05		0,35	<0,01	0,18
Volume Tumoral (cm ³)	ρ	-0,02	0,33	0,38	1	0,17	-0,07
	p	0,97	0,38	0,35		0,66	0,86
Escore de Weiss	ρ	0,78	0,64	0,84	0,17	1	0,9
	p	0,01	0,05	<0,01	0,66		<0,01
Escore de Weiss Modificado	ρ	0,82	0,54	0,52	-0,07	0,9	1
	p	<0,01	0,13	0,18	0,86	<0,01	

ADC: Coeficiente aparente de difusão; Mín.: Mínimo; Máx.: Máximo; Celula.: Celularidade; E. Escore.

Tabela 6.9 – Correlação dos valores de ADC com o estágio TNM e Macfarlane modificado por Sullivan

ADC Médio (x 10 ⁻⁶ mm ² /s)							
Estágio	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	<i>p</i>
II	3	884,81	151,05	779,31	817,28	1057,84	0,07
III	2	1318,83	161,53	1204,61	1318,83	1433,05	
IV	4	1110,36	207,97	849,79	1121,63	1348,41	
ADC Pctl 75 (x 10 ⁻⁶ mm ² /s)							
Estágio	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	<i>p</i>
II	3	970,67	165,05	867	884	1161	0,07
III	2	1538,5	176,07	1414	1538,5	1663	
IV	4	1284,5	277,33	959	1287	1605	
ADC Pctl 90 (x 10 ⁻⁶ mm ² /s)							
Estágio	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	<i>p</i>
II	3	1114,33	209,12	977	1011	1355	0,07
III	2	1929,5	410,83	1639	1929,5	2220	
IV	4	1560	379,19	1130	1537	2036	
ADC Pctl 95 (x 10 ⁻⁶ mm ² /s)							
Estágio	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	<i>p</i>
II	3	1231,33	252,56	1046	1129	1519	0,08
III	2	2133,5	502,75	1778	2133,5	2489	
IV	4	1747	425,43	1251	1725,5	2286	

n.: número de pacientes; ADC: Coeficiente aparente de difusão; Pctl: percentil

6.5 Discussão

A tomografia computadorizada (TC) e a RM constituem importantes ferramentas para estadiar e caracterizar os tumores adrenocorticais em qualquer faixa etária, sejam eles benignos ou malignos^{23,24,26,28}. Técnicas avançadas de RM, como imagens de difusão, imagens volumétricas e espectroscopia *in vivo*, tornaram-se disponíveis nos equipamentos de rotina clínica permitindo a obtenção de múltiplos parâmetros de avaliação de lesões adrenais^{20,32,35,37}. A técnica de imagem de difusão por RM tem sido proposta para análise de tumores

de modo geral, no entanto, apresenta ampla variação na aquisição e na análise de parâmetros derivados^{16,19,30, 11,12,13,14,37,38}.

No presente estudo, foi obtida uma concordância interobservador excelente, com intervalo de confiança de 95% na análise de múltiplos parâmetros derivados da DWI de CACs. Dos trabalhos publicados com DWI na avaliação de tumores adrenais,^{7,14,15,17,35,47,54} no entanto, em todos eles foram considerados somente os valores médios de ADC, sendo considerada a região de interesse apenas a região mais sólida do tumor. Adicionalmente, nenhum desses artigos compararam as medidas de ADC em carcinomas adrenais com a de adrenais de controles, ou consideraram a utilização de parâmetros derivados do histograma no carcinoma de adrenal. A concordância interobservador foi relatada em apenas um artigo³⁵ a medida do ADC médio, com um coeficiente de moderada correlação ($ICC = 0,47$), um pouco menor em relação ao presente trabalho e portanto, reforçando que a técnica é reproduzível e confiável.

Cabe salientar que o presente trabalho apresenta maior número de casos de CAC estudados pela técnica de difusão até o momento^{18,20,35,38,39}. Estudos prévios de tumores de adrenal com análise de DWI apresentam uma casuística baixa para CAC e referem-se a um número máximo de 4 pacientes com CAC^{35,36,7,14}.

A utilização de histogramas para análise dos valores de ADC têm sido amplamente utilizada na neuroradiologia^{26,45} e vem aumentando sua utilização na radiologia abdominal^{46,48} em oposição à métrica única como mediana ou média. O Instituto Nacional do Câncer (NCI) sugere em conferência de consenso que seja utilizado o histograma quando se tratar de tumores grandes - para estudo de toda a citoarquitetura lesional e para o entendimento do que acontece em termos morfológicos e celulares dentro do tumor, restringindo a utilização da métrica única, apenas e principalmente no controle de resposta ao tratamento²⁹. Alguns estudos em neoplasia de próstata têm utilizado o ADC médio para correlacionar com Gleason^{49,50} enquanto outros, têm utilizado a mediana⁴⁹ ou valores no percentil 10 ou no percentil 25. A utilização do histograma, ao detectar as medidas do ADC em cada píxel da imagem analisada, permite o estudo volumétrico da lesão, em oposição à métrica única utilizada nos estudos prévios^{18,20,50}, permitindo uma caracterização mais detalhada quando comparado ao ADC médio.

A diferença encontrada entre valores de ADCs mínimo e máximo de pacientes e controles sugere que o ADC mínimo nos tumores apresenta valores mais baixos que os controles pelas características intrínsecas de alta celularidade da lesão e outros achados da citoarquitetura tumoral em relação ao órgão saudável. Já os altos valores de ADC máximo

encontrados nos pacientes justificam-se provavelmente pelo fato de haver muitas áreas com necrose/liquefação nos tumores, o que aumenta significativamente o valor do ADC. Estudo do mesmo grupo avaliou o ADC de glândula suprarrenal saudável em crianças e em adultos⁴⁴. Os estudos até então publicados utilizaram o ADC na comparação entre lesões adenomatosas e não adenomatosas, buscando definir pontos de corte para nódulos benignos e malignos^{8,14,25,54}. Assim, foram propostos pontos de corte para o ADC, sendo valores menores que $1,0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ sugestivos de lesões malignas e acima de $1,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ sugestivos de lesões benignas ($p = 0,02$)⁴². Entretanto outros trabalhos não conseguiram reproduzir ou definir pontos de corte para lesões malignas ou benignas (Tsushima et al⁴⁶, Miller et al²⁴ e M.çiçekçi et al⁷). A grande limitação desses estudos citados, foi o escasso numero de lesões malignas, sendo a maioria delas metástases e raros casos de carcinoma de adrenal^{18,20,35,38,39}. Nenhum dos estudos acima correlacionou o ADC com o estadiamento tumoral ou com alterações histopatológicas das lesões, assim como Ki-67 ou celularidade.

Os resultados do presente estudo mostraram tendências de correlação do estadiamento tumoral TNM e Macfarlane com os valores de ADC médio, ADC no percentil 75 e ADC nos percentis 90 e 95. Nestes percentis, observou-se que quanto menores os valores do ADC, mais alto a graduação do estadiamento tumoral encontrado (Tabela 6.9). A não significância estatística pode ser imputada ao pequeno número de casos, quando categorizados em cada subdivisão dos estágios: estágio II (03 pacientes), estágio III (02 pacientes), estágio IV (04 pacientes). Não existem até o momento, trabalhos publicados que demonstrem a correlação dos valores de ADC com o estadiamento tumoral nos CACs, seja pelo método TNM, seja pelo ENSAT ou critérios de Macfarlane modificado por Sullivan.

Os resultados obtidos na correlação dos parâmetros derivados do ADC com os critérios histopatológicos demonstraram alguns pontos interessantes. Em relação à celularidade tumoral, houve correlação inversa entre o ADC mínimo e a celularidade ($\rho = -0,62, p < 0,05$) sugerindo que quanto menores os valores de ADC mínimo no CAC, maior a celularidade da lesão, fato que corrobora o princípio básico de difusão, amplamente conhecido na literatura^{27,28} isto é, lesões que exibem alta celularidade apresentam alta restrição e assim, menores valores de ADC. Não existem trabalhos publicados que tenham pesquisado essa correlação da celularidade dos CAC e os valores derivados de ADC, sendo apenas estudado em outros tumores do corpo^{28,29,31}. Adicionalmente, não houve correlação estatística, porém uma tendência à correlação dos valores de ADC médio e ADC com o volume tumoral (Figura 6.6), isto é, quanto maior o volume tumoral, maiores serão os valores de ADC do percentil 90 e médio, provavelmente relacionado à grande quantidade de necrose intralesional.

A análise dos parâmetros derivados do ADC e a correlação com cada critério proposto por Weiss e Weiss modificado não apresentaram diferença estatisticamente significativa, não havendo portanto, correlação desses critérios em isolado com os valores de ADC.

Os resultados obtidos demonstraram, como esperado que, nos pacientes com estágios mais avançados encontravam-se os maiores valores de Ki-67 ($p < 0,05$). Entretanto, não houve correlação dos parâmetros derivados do ADC com o Ki-67, provavelmente pela pequena quantidade de pacientes em cada estágio. Esta correlação ADC *versus* Ki-67 já foi descrita em outros tumores, como a neoplasia de bexiga, mama^{18,28}, porém em CAC, essa correlação ainda não havia sido estudada. A celularidade alta dos pacientes que apresentaram recidiva tumoral/óbito (Tabela 6.6), bem como os valores do índice de Ki-67 é bem explicada pelo alto *turn over* dessas lesões, inferindo maior atividade mitótica e portanto maior contagem de células nesses pacientes. Da mesma forma, os pacientes que tiveram recidiva lesional ou morreram apresentaram altos valores de escore de Weiss (três deles no estágio IV e outro no estágio II). Um dos pacientes que apresentou recidiva tumoral foi o que apresentou maior valor de ADC máximo, entretanto não houve significância estatística com os valores de ADC e o fato de ter havido óbito ou recidiva desses pacientes, sendo imputada ao fato, provavelmente, de haver pouca quantidade de paciente na amostra.

O resultado dos critérios propostos por Weiss e Weiss modificado no nosso estudo, foram concordantes com a literatura isto é, a relação diretamente proporcional entre o escore de Weiss, o escore de Weiss modificado e o índice Ki-67 ($\rho = 0,82$, $p < 0,01$) seguiram os dados da literatura descritos por Morimoto et al²⁶, subsidiando o fato de que pacientes com altos valores de Ki-67 nos CACs apresentam chances de alta pontuação no escore de Weiss e Weiss modificado. Apesar de alguns autores não aceitarem valores de *cutoff* para o Ki-67 na diferenciação entre maligno e benigno devido a eventual superposição, é unânime a informação que pacientes com CAC apresentam altos índices quando comparados aos adenomas adrenocorticais^{3,4351}. No nosso estudo, os dados da correlação entre celularidade e critérios de Weiss também são concordantes com o da literatura^{3,21,33,57}, inferindo que tumores mais celulares apresentam maior pontuação no escore e portanto, são mais agressivos. Os escores de Weiss e Weiss modificado também apresentaram correlação com o peso tumoral, concordando com estudos previamente publicados^{3,26,57}.

Já os valores de ADCs obtidos neste estudo, não demonstraram associação com a pontuação do sistema de Weiss e Weiss modificado, seja considerando a pontuação total, quanto considerando a correlação de cada critério em isolado, inferindo que o ADC não parece ser bom preditor para os escores histopatológicos de Weiss e Weiss modificado.

Até o momento, o presente estudo é o que apresenta a maior casuística de pacientes com CAC em difusão e o único que avalia dos parâmetros do histograma do ADC e critérios histopatológicos, assim como é o primeiro que avalia a concordância entre observadores do histograma do ADC nas lesões, com uma excelente reprodutibilidade. Entretanto e devido à raridade deste tumor, o número de pacientes no estudo ainda é pequeno, sendo este fato imputado à não significância estatística encontrada na maioria das variáveis. Outra limitação do estudo, foi seu desenho retrospectivo, porém justificável pela raridade da patologia.

Em conclusão, os resultados deste estudo demonstraram excelente reprodutibilidade na mensuração do ADC e seus percentis derivados do histograma e evidenciou que o ADC no percentil mínimo se correlaciona inversamente com a celularidade da lesão, fato que é um conhecimento novo e de importância clínica, já que a celularidade representa indiretamente o *turn over* tumoral e assim, maior agressividade nas neoplasias. Apesar de os outros valores de ADC não terem apresentado associação com os critérios histopatológicos, novos estudos com maior número de pacientes são necessários para confirmar o potencial do ADC como biomarcador não invasivo nos CAC dos adultos.

6.6 Referências

- 1 ALLOLIO, B. et al. Management of adrenocortical carcinoma. **Clinical Endocrinology**, v.7, p.273-287, 2004.
- 2 ALLOLIO, B.; FASSNACHT, M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 91, p. 2027–2037, 2006.
- 3 AUBERT, S. et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. **The American journal of surgical pathology**, v. 26, p. 1612–1619, 2002.
- 4 BITTENCOURT, L. K. et al. Prostate RM : diffusion-weighted imaging at 1 . 5T correlates better with prostatectomy Gleason grades than TRUS-guided biopsies in peripheral zone tumours. **Eur Radiol.** p. 468–475, 2012.
- 5 BROWN, D. C.; GATTER, K. C. Ki67 protein: The immaculate deception. **Histopathology**. v.40, p. 2-11, 2002.
- 6 CATALANO, O. A et al. Differentiation of malignant thrombus from bland thrombus of the portal vein in patients with hepatocellular carcinoma: application of diffusion-weighted MR imaging. **Radiology**, v. 254, n. 1, p. 154–62, jan. 2010.
- 7 CIÇEKÇİ, M. et al. The role of apparent diffusion coefficient values in differentiation between adrenal masses. **Clinical imaging**, v. 38, n. 2, p. 148–53, 2013.

- 9 FASSNACHT, M. et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. **Cancer**, v. 115, n. 2, p. 243–50, 15 jan. 2009.
- 10 FASSNACHT, M.; WITTEKIND, C.; ALLOLIO, B. [Current TNM classification systems for adrenocortical carcinoma]. **Der Pathologe**, v. 31, p. 374–378, 2010.
- 11 FROEHLICH, J. M. Diffusion-weighted MR Imaging of Upper Abdominal Organs : Field Strength and Intervendor Variability of Apparent Difiusion Coefitients. **Radiology** v. 270, n. 2, 2014.
- 12 HEINZ-PEER, G. et al. Characterization of adrenal masses using MR imaging with histopathologic correlation. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 173, p. 15–22, 1999l.
- 13 HERRERA, M. F. et al. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. **Surgery**, v. 110, p. 1014–1021, 1991.
- 14 IDA, T. H. et al. Apparent Diffusion Coefficient Characteristics of Various Adrenal Tumors. **Magn Reson Med Sci**, 2014.
- 15 IŞIK, Y. et al. Diffusion tensor imaging in the differentiation of adrenal adenomas and metastases. **Diagnostic and Interventional Radiology**, v. 18, p. 189–194, 2012.
- 16 KADY, R. M. EL; CHOUDHARY, A. K.; TAPPOUNI, R. CACuracy of Apparent Diffusion Coefficient Value Measurement on PACS Workstation: A Comparative Analysis. n. March, p. 280–284, 2011.
- 17 KILICKESMEZ, O. et al. Diffusion-weighted imaging of the renal and adrenal lesions. **Journal of computer assisted tomography**, v. 33, n. 6, p. 828–33, 2009.
- 18 KOBAYASHI, S. et al. Apparent diffusion coefficient value reflects invasive and proliferative potential of bladder cancer. **Journal of magnetic resonance imaging : JRM**, v. 39, n. 1, p. 172–8, jan. 2014.
- 19 KYRIAZI, S. et al. Diffusion-weighted imaging of peritoneal disease for noninvasive staging of advanced ovarian cancer. **Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc**, v. 30, n. 5, p. 1269–85, set. 2010.
- 20 LAMBREGTS, D. M. J. et al. Tumour ADC measurements in rectal cancer: effect of ROI methods on ADC values and interobserver variability. **European radiology**, v. 21, n. 12, p. 2567–74, dez. 2011.
- 21 LAU, S. K.; WEISS, L. M. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. **Human Pathology**, v. 40, p. 757–768, 2009.
- 22 LEAL, L. F. et al. Wnt/beta-catenin pathway deregulation in childhood adrenocortical tumors. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 96, p. 3106–14, 2011.
- 23 MARQUES-PEREIRA, R. et al. Childhood adrenocortical tumours: a review. **Hereditary cancer in clinical practice**, v. 4, n. 2, p. 81–9, jan. 2006.

- 24 MILLER, F. H. et al. Utility of diffusion-weighted RM in characterization of adrenal lesions. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 194, n. 2, p. W179–85, fev. 2010.
- 26 MORIMOTO, R. et al. Immunohistochemistry of a proliferation marker Ki67/MIB1 in adrenocortical carcinomas: Ki67/MIB1 labeling index is a predictor for recurrence of adrenocortical carcinomas. **Endocrine journal**, v. 55, n. 1, p. 49–55, mar. 2008z.
- 27 NEIL, J. J. Measurement of water motion (apparent diffusion) in biological systems. **Concepts in Magnetic Resonance**, v. 9, p. 385–401, 1997.
- 28 ONISHI, N. et al. Apparent diffusion coefficient as a potential surrogate marker for Ki-67 index in mucinous breast carcinoma. **Journal of magnetic resonance imaging : JRM**, v. 00, p. 1–6, 4 mar. 2014.
- 29 PADHANI, A. R. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. **Neoplasia**, v. 11, p. 102–125, 2009.
- 30 PAPANIKOLAOU, N. et al. Comparison between two-point and four-point methods for quantification of apparent diffusion coefficient of normal liver parenchyma and focal lesions. Value of normalization with spleen. **European Journal of Radiology**, v. 73, p. 305–309, 2010.
- 31 PATTERSON, D. M.; PADHANI, A. R.; COLLINS, D. J. Technology insight: water diffusion RM--a potential new biomarker of response to cancer therapy. **Nature clinical practice. Oncology**, v. 5, p. 220–233, 2008.
- 32 POPE, W. B. et al. Apparent diffusion coefficient histogram analysis stratifies progression-free survival in newly diagnosed bevacizumab-treated glioblastoma. **AJNR. American journal of neuroradiology**, v. 32, n. 5, p. 882–9, maio 2011.
- 33 REN, R. et al. Fine-needle aspiration of adrenal cortical carcinoma: cytologic spectrum and diagnostic challenges. **Am J Clin Pathol**, v. 126, n. 3, p. 389–398, 2006.
- 34 RIBEIRO, R. C. et al. Adrenocortical tumors in children. **Brazilian journal of medical and biological research** . v. 33, p. 1225–34, 2000.
- 35 SANDRASEGARAN, K. et al. Characterization of adrenal masses with diffusion-weighted imaging. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 197, n. 1, p. 132–8, jul. 2011.
- 37 SANDRINI, R.; RIBEIRO, R. C.; DELACERDA, L. Childhood adrenocortical tumors. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 82, n. 7, p. 2027–31, jul. 1997.
- 38 SASANO, H.; SUZUKI, T.; MORIYA, T. Discerning malignancy in resected adrenocortical neoplasms. **Endocrine pathology**, v. 12, p. 397–406, 2001.
- 39 SAVCI, G. et al. Value of chemical shift subtraction RM in characterization of adrenal masses. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 186, p. 130–135, 2006.
- 40 SCHOLZEN, T.; GERDES, J. The Ki-67 protein: From the known and the unknown. **Journal of Cellular Physiology**. v 182, p. 311-322, 2000.

- 41 SHINYA, S. et al. The usefulness of diffusion-weighted imaging (DWI) for the detection of gastric cancer. **Hepato-Gastroenterology**, v. 54, p. 1378–1381, 2007.
- 42 SONG, J. et al. Utility of chemical shift and diffusion-weighted imaging in characterization of hyperattenuating adrenal lesions at 3.0T. **European Journal of Radiology**, v. 81, n. 9, p. 2137–2143, 2012.
- 43 STOJADINOVIC, B. A. et al. Adrenocortical Carcinoma: Clinical, Morphologic, and Molecular Characterization. *Journal of Clinical Oncology*, v.20, n.4, p. 941-950, 2015.
- 44 TEIXEIRA, S. et al. Apparent diffusion coefficient (ADC) of the normal adrenal glands. **Radiologia Brasileira**, n. 2016. *No prelo*.
- 45 TONG, T. et al. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in rectal cancer: Associating with prognostic factors and ADC value. **Journal of magnetic resonance imaging : JRM**, v. 40, n. 3, p. 738–44, set. 2014.
- 46 TSUSHIMA, Y.; ISHIZAKA, H.; MATSUMOTO, M. Adrenal masses: differentiation with chemical shift, fast low-angle shot MR imaging. **Radiology**, v. 186, p. 705–709, 1993.
- 47 TSUSHIMA, Y.; TAKAHASHI-TAKETOMI, A.; ENDO, K. Diagnostic utility of diffusion-weighted MR imaging and apparent diffusion coefficient value for the diagnosis of adrenal tumors. **Journal of magnetic resonance imaging : JRM**, v. 29, n. 1, p. 112–117, 2009.
- 48 VAN'T SANT, H. P. et al. The prognostic value of two different histopathological scoring systems for adrenocortical carcinomas. **Histopathology**, v. 51, n. 2, p. 239–45, ago. 2007.
- 49 VARGAS, H. A. et al. Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness. **Radiology**, v. 259, p. 775–784, 2011.
- 50 VARGAS, H. A. Prostate Cancer Aggressiveness : Assessment with Whole-Lesion Histogram Analysis of the Apparent. v. 271, n. 1, p. 143–152, 2014.
- 51 VARGAS, M. P. et al. Adrenocortical neoplasms: role of prognostic markers MIB-1, P53, and RB. **Am J Surg Pathol**, v. 21, n. 5, p. 556–562, 1997.
- 52 VERMOOLEN, M. A.; KWEE, T. C.; NIEVELSTEIN, R. A. J. Apparent diffusion coefficient measurements in the differentiation between benign and malignant lesions : a systematic review. p. 395–409, 2012.
- 53 WAJCHENBERG, B. L. et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. **Cancer**, v. 88, p. 711–736, 2000.
- 54 WANG, Y. et al. Diffusion-Weighted Mr Imaging (Dwi) in Adrenal Lesions: Clinical Applications. **Proceedings 17th Scientific Meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine**, v. Honolulu, n. 6, p. 4116, 2009.
- 55 WEIR, J. P. J. Quantifying test-retest reliability using the intraclass correlation coefficient and the SEM. **Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association**, v. 19, p. 231–40, 2005.

56 WEISS, L. M. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. **The American journal of surgical pathology**, v. 8, p. 163–169, 1984bd.

57 WEISS, L. M.; MEDEIROS, L. J.; VICKERY JR., A. L. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. **Am J Surg Pathol**, v. 13, p. 202–206, 1989.

58 YOSHIDA, S. et al. Initial experience of functional imaging of upper urinary tract neoplasm by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. **International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association**, v. 15, p. 140–143, 2008.

59 ZHANG, J. et al. Diffusion-weighted imaging of prostate cancer on 3T MR: Relationship between apparent diffusion coefficient values and Ki-67 expression. **Academic radiology**, v. 20, n. 12, p. 1535–41, dez. 2013.

7 TUMORES ADRENOCORTICAIS PEDIÁTRICOS: VALORES DE ADC NA DIFERENCIAÇÃO ENTRE ADENOMAS E CARCINOMAS E SUA RELAÇÃO COM CRITÉRIOS HISTOPATOLÓGICOS

No artigo “*Tumores adrenocorticais pediátricos: valores de ADC na diferenciação entre adenomas e carcinomas e sua relação com critérios histopatológicos*” foi realizada avaliação exclusiva de crianças com TAC buscando a diferenciação - através dos percentis de ADC derivados do histograma - entre tumores com comportamentos maligno e benigno, tanto clínica como histopatologicamente. Ainda, esse artigo busca correlacionar o ADC com critérios histopatológicos, celularidade e Ki-67. Os TAC em crianças apresentam características peculiares no que diz respeito a sua classificação em adenomas e carcinomas, uma vez que os fatores definitivos para essa diferenciação são a presença de metástases e (ou) de recidiva, mesmo na ausência de critérios histopatológicos malignos ou vice-versa. Estudos com difusão em TAC exclusivamente na população pediátrica, até o momento de finalização dessa tese, não foram publicados na literatura científica.

Tumores adrenocorticais pediátricos: valores de ADC na diferenciação entre adenomas e carcinomas e sua relação com critérios histopatológicos

7.1 Resumo

Objetivo: Avaliar valores de coeficiente aparente de difusão (ADC) em diferentes percentis em crianças com tumores adrenocorticais (ACT), para diferenciação entre adenomas e carcinomas adrenocorticais e sua correlação com os critérios histopatológicos propostos por Wienieke, Weiss, índice Ki-67 e celularidade. **Material e métodos:** O estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional. O termo de consentimento livre e esclarecido foi dispensado. Entre junho de 2010 e abril de 2015, foram operados 23 pacientes que apresentavam tumores adrenocorticais (TAC), sendo incluídos no estudo, 10 crianças (09 meninas e 01 menino, idade entre 14 – 156 meses, média de 50,4 meses) que realizaram ressonância magnética (RM) com as sequências de difusão (DWI). A DWI foi em aparelho de 1.5 T, utilizando valores de b de 0 - 1000 mm²/s. Os controles, foram selecionados entre novembro 2012 a dezembro de 2013, totalizando 10 controles. Dos pacientes, em 4 a lesão era à direita, 5 à esquerda, e um com tumor bilateral sincrônico. Os pacientes foram subdivididos em grupos: Grupo A - 5 pacientes (clínica e histopatologicamente benigno), Grupo B - 4 pacientes (clínicamente benigno e histopatologicamente incerto ou maligno) e Grupo C com 01 paciente (clínico e histopatologicamente maligno). No momento do diagnóstico, 9 pacientes (90%) estavam no estágio I e um com tumor bilateral sincrônico, entretanto sem outras lesões à distância. Nenhum paciente foi a óbito e 1 (10%) apresentou recidiva tumoral. Foram avaliados os valores de ADC nos percentis 5 a 95 além do ADC médio e mínimo de cada píxel da imagem e sua correlação com escores histopatológicos como os critérios de Wienieke, de Weiss e da análise imunohistoquímica com o índice de Ki-67 e a celularidade tumoral. Os critérios clínicoepidemiológicos dos pacientes com TAC também foram avaliados. Para análise interobservador, dois radiologistas mediram os valores de ADC em pacientes e em controles. Para análise estatística, foram utilizados o teste de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, o coeficiente de correlação de Spearman, assim como o ICC para concordância interobservador. **Resultados:** Não houve diferença estatisticamente significativa entre a correlação dos ADCs entre controles e pacientes. Os valores de ADCs médio e mediano, ADCs 25, 90 e 95 apresentaram uma correlação inversa ($\rho = -0,6$; $p = 0,01 - 0,04$) com o peso tumoral (variou de 6g a 537g, média de 92g). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores de ADCs dos diferentes percentis nos grupos A,

B e C ou correlação com os critérios de Wienenke e Weiss. O Ki-67 apresentou correlação com os critérios de Wienenke ($\rho = 0,75$; $p < 0,01$) e de Weiss ($\rho = 0,6$; $p < 0,05$). Este estudo reafirmou, portanto, o desafio diagnóstico envolvendo os TAC pediátricos e identificou valores de ADC associado ao peso tumoral - este considerado como critério prognóstico por alguns autores. Os valores de ADC não foram capazes de diferenciar adenomas de carcinomas, reforçando sua diferença em relação aos TAC em adultos, particularmente em relação à imagem e marcadores histopatológicos, persistindo o desafio na diferenciação do comportamento dos TAC em crianças.

Palavras-chave: neoplasia adrenocortical; tumor adrenocortical pediátrico; critérios de Wienenke; Escore de Weiss; Ki-67; imagem de difusão por ressonância magnética.

7.2 Introdução

Os tumores adrenocorticais (TAC) em crianças continuam representando um grande desafio, em especial para os patologistas, radiologistas, oncologistas e endocrinologistas, uma vez que, em contraposição ao que ocorre em adultos^{1,21,33,67}, a população pediátrica não apresenta critérios histopatológicos claros e definidos que possam sugerir a distinção exata entre adenomas (AAC) e carcinomas adrenocorticais (CAC)^{12,73}. Existem poucos artigos publicados na literatura sobre a distinção entre AAC e CAC em crianças, principalmente estudos dedicados à avaliação por imagem e histopatologia^{15,36,49,73}. Isso se deve, em parte, pela raridade dos TAC, que correspondem a cerca de 5,0 a 6,0 % de todos os tumores da suprarrenal, com uma incidência de 0,2 a 0,3 novos casos em um milhão de criança por ano, com exceção no Sudeste do Brasil, onde a incidência é de 3,4 por milhão^{51,52,56}. Essa diferenciação entre CAC e AAC é importante não só para definição da abordagem cirúrgica, quanto da necessidade de terapêutica adjuvante pós-operatória. Um pior prognóstico dos carcinomas em relação aos adenomas é esperado, mesmo após sua ressecção cirúrgica completa^{1,6}. A caracterização de um TAC em criança como maligno ocorre somente com a presença de recorrência tumoral ou metástases à distância, independentemente da presença de características histopatológicas como necrose tumoral, mitoses atípicas, invasão capsular e venosa, assim como peso e tamanho tumoral. Em crianças não é incomum que TACs que apresentam essas características tenham um comportamento clínico benigno, compatível com AAC⁷³. Usa-se em crianças, o estadiamento dos TACs baseados nos critérios de Sandrini⁵⁶ e Macfarlane Modificado por Sullivan⁵⁹, conforme detalha a tabela 7.1.

Diferentemente dos adultos, onde o diagnóstico histopatológico do CAC baseia-se nos critérios de Weiss, Hough e Van Sllotten, esses critérios não são aplicados em crianças^{21,33,67,731}. Wieneke e cols.⁷³, em um estudo com 83 TAC em crianças, propuseram uma classificação, incluindo critérios morfológicos e histopatológicos das lesões como peso tumoral, tamanho, invasão de veia cava, invasões venosa e capsular, necrose tumoral e mitoses, na qual os autores descrevem um bom resultado em relação à distinção entre adenomas e carcinomas. Segundo o escore de Wieneke uma pontuação ≥ 4 prediz malignidade, enquanto que ≤ 2 infere benignidade e uma pontuação = 3 sugere potencial maligno incerto ou intermediário. Recentemente, os critérios de Wieneke foram validados em um novo estudo na população pediátrica com 13 TAC⁸.

Tabela 7.1 – Estadiamento Sandrini e Macfarlane modificado por Sullivan

Estágio Tumoral	Macfarlane Modificado por Sullivan	Sandrini
I	Tumor restrito à suprarrenal e menor que 5cm	Tumor totalmente ressecável cirurgicamente, <200cm ³ , ausência de metástase e concentrações hormonais normais após a cirurgia
II	Tumor restrito à suprarrenal e maior que 5cm	Tumor residual microscópico, >200cm ³ , rompimento da cápsula e disseminação do tumor durante a cirurgia ou persistência de concentrações hormonais elevadas após a cirurgia.
III	Invasão local	Massa residual ou tumor inoperável
IV	Metástases à distância	Metástases à distância

Em adultos, os critérios de imagem para diferenciação entre adenomas e carcinomas já estão relativamente bem estabelecidos e muito bem explorados ^{7,34,35,58}, tanto em relação ao tamanho⁶⁰, à identificação de gordura intracelular, quanto em relação ao seu comportamento após a injeção de contraste endovenoso ¹³. Tanto a tomografia computadorizada (TC) quanto a ressonância magnética (RM) são capazes de diagnosticar a maioria dos adenomas, considerando que apresentam gordura intracelular, são homogêneos e tem acentuado realce com rápido clareamento do meio de contraste ^{7,58,74,3,13,58}. Também, o PET-CT é útil na caracterização das lesões adrenais que ocorrem na população adulta ^{3,4,5}. Entretanto, o conhecimento acumulado baseado em evidências na grande maioria dos estudos com TC, RM e PET-CT são de indivíduos com idade maior que 18 anos. Em crianças, há poucas descrições na literatura tanto dos AAC quanto dos CAC e todas elas são baseadas em critérios morfológicos como tamanho, volume tumoral, presença de calcificações, cicatriz central, cápsula, assim com invasão dos órgãos adjacentes ^{16,37,44,50,72}. Sabe-se que lesões volumosas e com calcificações não são necessariamente malignas e que lesões redondas e bem definidas, não são necessariamente adenomas. Quando a lesão é diagnosticada nos estágios iniciais, a distinção entre adenomas e carcinomas é difícil, uma vez que ainda não há marcador histopatológico ou clínico confiável para prever recorrência do tumor ou disseminação na faixa etária pediátrica ⁷³.

O tratamento cirúrgico é a opção de escolha em todos os pacientes, principalmente os que apresentam lesões funcionantes, determinando redução ou eliminação da produção

excessiva de hormônios pelo tumor, sendo obtida preferencialmente através de sua ressecção completa^{56,57}.

A possibilidade de se conhecer a citoarquitetura tumoral através de técnicas quantitativas por imagem, e assim, determinar o grau de agressividade lesional antes mesmo de o paciente ter sido submetido à adrenalectomia, implicaria no seguimento e controle pós-cirúrgico mais intenso e ainda, talvez, na utilização de drogas adrenolíticas e radioterapia adjuvante mesmo nos pacientes em estágio menores que possuísem maior grau lesional e características intrínsecas mais desdiferenciadas. Isto é, ao detectar técnicas quantitativas por imagem que possam prever a agressividade lesional e ainda o comportamento intrínseco histopatológico do tumor, ajudaria nos manuseio e seguimento clínico pós-cirúrgico do paciente e também em eventual tratamento adjuvante mesmo nos estágios mais iniciais que possuísem características intrínsecas mais agressivas.

As técnicas quantitativas de imagem, como a RM com sequências de difusão (DWI), foram introduzidas não só para o diagnóstico e primeiro estadiamento, como também para avaliar resposta ao tratamento oncológico. A DWI é uma modalidade de imagem não invasiva que quantifica a difusão passiva de moléculas de água nos tecidos, sem a utilização de agentes de contraste oral ou venoso e sem a utilização de nenhuma exposição à radiação ionizante. O valor da difusão é medido quantitativamente pelo valor do coeficiente aparente de difusão (ADC) e é capaz de fornecer informações qualitativas e quantitativas em níveis celulares, baseada na celularidade e na presença de membranas celulares intactas, refletindo as alterações histopatológicas nos diferentes tecidos^{59,75,76}.

Os valores de ADC podem prover informações e características adicionais na caracterização das lesões abdominais, sendo considerados potenciais biomarcadores tumorais^{45,48}, apresentando correlação com a celularidade tecidual, a tortuosidade dos espaços extracelular e também com a integridade das membranas^{43,46,62}, podendo determinar agressividade tumoral e até possibilidade de recorrência lesional.

Apesar de a DWI ter sido amplamente utilizada no estudo dos tumores abdominais^{29,54,70}, bem como para diferenciação entre lesões malignas e benignas adrenais^{25,40,65}, até o momento, não existem estudos publicados que tenham sido direcionados exclusivamente para avaliação dos TACs em crianças, assim como, não foram identificadas publicações que demonstrassem através do aspecto de imagem por difusão em RM, o comportamento citoarquitetural e intrínseco de todo o volume de tumoral e ainda com a construção do histograma nos TAC exclusivamente na população pediátrica.

O objetivo deste estudo é avaliar o papel dos parâmetros do ADC e seus percentis derivados do histograma, na diferenciação entre AACs e CACs em crianças, correlacionando-os com os critérios histopatológicos propostos por Wieneke, Weiss, o índice de Ki-67 e a celularidade tumoral, para avaliar a possibilidade de prever o comportamento desses tumores e correlacioná-los com critérios prognósticos macroscópicos e histopatológicos.

7.3 Pacientes e Métodos

Amostra populacional

O desenho desse estudo foi caracterizado por sendo um estudo retrospectivo, analítico e observacional, sendo previamente aprovado pelo comitê de ética institucional e o termo de consentimento foi devidamente dispensado. Inicialmente, através de prontuário digital da instituição, foram levantados retrospectivamente os pacientes com TACs confirmados por estudo histopatológico no período de junho de 2010 a abril de 2015, totalizando 23 pacientes. Foram incluídos nesse estudo, apenas os pacientes menores que 18 anos, que possuíam avaliação pré-operatória com exame de ressonância magnética (RM) e imagens ponderadas em difusão (DWI) e confirmação histopatológica de TAC, totalizando 10 pacientes, 04 com lesão adrenal direita, 05 na suprarrenal esquerda, e uma com tumor bilateral sincrônico.

Os pacientes foram subdivididos em 3 grupos de acordo com comportamento clínico e histopatológico: **Grupo A** (clínica e histopatologicamente benignos), **Grupo B** (clínicamente benignos e histopatologicamente malignos ou incertos) e **Grupo C** (clínica e histopatologicamente malignos). Cinco pacientes (50%) foram alocados no grupo A, quatro (40%) no grupo B, incluindo o tumor bilateral sincrônico e um paciente (10%) no grupo C (Tabela 7.2).

Tabela 7.2 – Divisão dos pacientes em Grupos: Grupos A, B e C

Grupo A	Grupo B	Grupo C
(Clínicamente Benigno e Histopatologicamente Benigno)	(Clínicamente Benigno e Histopatologicamente Maligno ou Indeterminado)	(Clínicamente Maligno e Histopatologicamente Maligno)
05 (50%)	04 (40%)*	01 (10%)

*Tumor bilateral sincrônico

Na época do diagnóstico, todos os pacientes eram crianças com idade entre 14 e 156 meses, (9 meninas, 1 menino, idade média de 50,4 meses). Apenas 01 paciente dos 10, apresentou recorrência tumoral e nenhum deles faleceu no tempo estudado. O tempo médio de sobrevida livre de doença foi de 28,5 meses e de sobrevida global foi de 31 meses. O tempo de acompanhamento dos pacientes variou entre 1 – 51,3 meses (média de 30,9 meses). Apenas um dos 10 pacientes apresentou metástase à distância no período do estudo, com a recidiva após 6 meses do diagnóstico.

No momento do diagnóstico, 09 (90%) pacientes estavam no estágio I e um apresentava um tumor bilateral sincrônico, entretanto, sem lesões à distância, segundo os critérios de Sandrini. Já pela classificação de Macfarlane modificada por Sullivan, 05 pacientes foram classificados como estágio I (50 %), 04 pacientes no estágio II (40%) e um tumor sincrônico bilateral. Quanto à lateralidade, 04 lesões (40%) estavam à direita, 05 à esquerda (50%) e 01 lesão era bilateral sincrônica (10%).

Na apresentação clínica, 07 pacientes apresentaram sintomas de distúrbio misto (virilização associada a Cushing), um desses pacientes apresentava síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS), e 03 pacientes apresentaram síndrome virilizante (Tabela 7.3).

Grupo de comparação

O grupo de comparação foi formado a partir de levantamento dos indivíduos submetidos ao exame de RM de abdômen, por diferentes indicações, com sequência ponderada em difusão no período entre Novembro de 2012 a Dezembro de 2013 (n = 1351), sendo selecionados 63 pacientes que apresentaram exame de RM de abdômen normal. Após a análise dos dados clínico-laboratoriais desses 63 casos, 17 casos foram excluídos devido alterações hormonais, 12 devido à história prévia de neoplasia, 5 devido à suspeita de doença de depósito, 7 devido à índice de massa corpórea acima do normal e 12 devido à idade maior que 18 anos, totalizando 10 controles (7 do sexo feminino, 3 do sexo masculino, idade média = 9,6 anos, variando entre 9 meses a 12 anos).

Imagem por ressonância magnética

A RM foi realizada em um aparelho de 1,5 T (Achieva, © Koninklijke Philips NV, Eindhoven, Holanda) com dezesseis canais e bobina de torso. Os exames foram realizados conforme o protocolo pré-estabelecido para rotina clínica. A sequência ponderada em difusão

foi realizada com técnica de saturação de gordura, antes da administração endovenosa do contraste intravenoso com os seguintes parâmetros: valores de coeficiente de difusão (b): 0, 20, 500 e 1000 mm²/s, aplicados em três direções ortogonais (x, y e z) , conforme demonstrado na tabela 4. Mapas de ADC foram gerados automaticamente pelo sistema, utilizando modelo multiexponencial. Os valores de ADC calculados foram expressos em milímetros quadrados por segundo ($\times 10^{-6}$ mm² / s) (Tabela 7.4).

O cálculo do volume lesional para comparação com os demais critérios histopatológicos e com os parâmetros derivados do histograma do ADC, foi realizado utilizando-se a medida do volume da elipse, isto é , foram multiplicadas entre si as maiores mensurações da lesão (longitudinal x ântero-posterior e transversal) medidas nas imagens pesadas em T2 e T1 pós-contraste e multiplicadas pela constante elíptica 0,52.

Tabela 7.3 – Características Clínicas, Epidemiológicas e Histopatológicas dos pacientes com ACT

Caso	Sexo	Idade ¹ (meses)	Tumor Primário		Lado	Sandrini	MacFarlane modificado por Sullivan	Local de recorrência	Grupo	Caract. Clínicas	Ki-67 (%)	Celularidade (unidade)	Critério Wieneke	Escore de Weiss
			Peso (g)	Tamanho (cm ²)										
1	F	56.97	14	5.3	L	I	II	N/A	B	M	40	1031	4	4
2	F	14.8	32	3.7	R	I	I	N/A	B	M	57	2224	4	8
3	F	18.17	85	6.5	R	I	II	N/A	A	V	30	879	2	5
4	F	23.6	57	6	R	I ³	II ³	N/A	A	M	15	820	3	5
					(B)									
5	F	23.6	6	1.8	L (B)	I ³	I ³	N/A	B	M	20	869	3	6
					L									
5	F	78.47	537	4.6	L	I	I	Baço, Peritôneo e Diafragma	C	M	85	2703	8	9
6	F	20.93	41	5.6	R	I	II	N/A	B	M	35	1398	5	9
7	F	10.5	15	3.5	L	I	I	N/A	A	V	30	1271	1	2
8	M	15.77	50	5.3	R	I	II	N/A	B	M	20	432	4	7
9	F	156.8	154		4 L	I	I	N/A	A	M	3	2134	1	3
10	F	109.77	21	3.5	L	I	I	N/A	A	V	3	1708	0	2

1 Idade no diagnóstico; 2 Eixo máximo da lesão; 3 Bilateral; (M)masculino; (F) feminino; (R) direita; (L) esquerda; (B)lateral; (N/A)não se aplica;
M = Misto; V = Virilizante

Tabela 7.4 – Parâmetros utilizados nas sequências em DWI dos pacientes e controles

Parâmetros de Difusão (DWI)	
Valores de b (mm^2/s)	0, 20, 500, 1000
TR (ms)	5128
TE (ms)	73
Fator de imagem paralela	69
Largura da banda	10355/21
Espessura de corte (mm)	5
Espessamento (mm)	0 a 1
Tamanho da matriz (mm^2)	172x133
Campo de visão (mm^2)	345x321
Número de excitações adquiridas	2
Número de cortes	20 a 25
Tempo de aquisição total (min)	3,25

Min: minuto; mm: milímetros.

Análise das imagens

As imagens de todos os paciente e controles foram analisadas de forma independente, e de maneira retrospectiva e cega, por dois radiologistas, um com 7 e o outro com 5 anos de experiência (anônimo e anônimo, respectivamente) em imagiologia abdominal.

As mensurações dos valores de ADC foram realizadas pixel-a-pixel, com segmentação semiautomática do tumor (para pacientes) e da glândula suprarrenal saudável para os controles. Como as formas dos tumores, bem como das glândulas suprarrenais são muitas vezes irregulares, foram estabelecidos pontos de corte de valores de píxeis para excluir o valor do pixel de transição com a gordura adjacente ao tumor/órgão, a partir da região/volume de interesse (ROI/VOI). Esses pontos de corte foram determinados através da obtenção dos dois valores limites de píxeis no interior da lesão (o mais alto e o mais baixo) e posteriormente, realizado a média. Píxeis com valores abaixo deste ponto de corte na borda da lesão foram considerados parte do tumor ou da suprarrenal saudável. Depois da segmentação dos tumores e das glândulas suprarrenais, os valores dos ROI/VOIs de ADC do tumor e das glândulas suprarrenais foram calculados automaticamente por cada pixel e assim, realizada a construção de um histograma com cada percentil ADC 5, 10, 25, 75, 90 e 95, além do ADC médio, ADCs mínimo, máximo ($\text{ADC}_{\text{mín}}$, $\text{ADC}_{\text{máx}}$) e ADC mediano de cada pixel da imagem (Figura 7.1 e Figura 7.2). As medidas do ADC foram obtidas no software de visualização OsiriX, versão 64 10.10.5.

Para se familiarizar com o *software*, os dois radiologistas aplicaram a metodologia em 10 glândulas suprarrenais antes de iniciar este estudo e estes dados não foram incluídos nas análises. Cada radiologista mediu as glândulas suprarrenais uma vez. As medidas duraram cerca de 5 minutos por caso. Considerando-se os tumores, o tempo da segmentação foi um pouco maior, em torno de 07 minutos por lesão.

Figura 7.1 – Feminino, 18,1 meses, Grupo B (Clinicamente Benigno e histopatologicamente maligno): Exemplo como foi segmentado o tumor através do mapa de coeficiente aparente de difusão (ADC). Imagem no plano coronal pesadas em T2 (a) demonstra um ACC (*) na glândula suprarrenal direita. Imagem no plano axial e pesadas em T2 demonstra uma lesão com alto sinal e circunscrita (b). Plano axial e sequência em DWI, $b = 1000 \text{ mm}^2/\text{s}$ (c) demonstra sinais de restrição à difusão, de maneira uniforme (*) Mapa de ADC (d), demonstrando em vermelho como foi realizada a segmentação das lesões.

Figura 7.2 – Exemplo de como foram segmentadas as glândulas suprarrenais nos controles saudáveis. Plano axial e sequência em DWI, $b = 1000 \text{ mm}^2/\text{s}$ (a) demonstra a glândula suprarrenal com discreta restrição habitual (seta branca). Mapa de ADC (b) demonstra em vermelho como foi realizada a segmentação da glândula em controle saudável (b). Seta preta em (b) evidenciando a tela da interface da segmentação do programa Osirix 64 versão 10.10.5

Análise histopatológica

A análise histopatológica das onze lesões (dez pacientes) foi realizada por uropatologista experiente (anônimo), utilizando-se o microscópio Zeiss, programa AxioVision, equipado com câmera digital anexada a um dispositivo de contraste para células coradas. Foram preparadas lâminas coradas com hematoxilina-eosina de todos os pacientes, sendo utilizados os critérios de Wiencek e também o de Weiss. Também foram analisadas a celularidade e o índice Ki-67 em todos os TACs.

Critérios de Wiencek e Escore de Weiss

Todos os casos foram cuidadosamente avaliados de acordo com os critérios propostos por Wiencek et al.⁷³, sendo que os critérios de Weiss também foram avaliados. Os tumores foram classificados como histopatologicamente benignos ou malignos de acordo com o sistema de pontuação de Wiencek e do escore de Weiss (Tabela 7.5).

Tabela 7.5 – Critérios de Wieneke e Escore de Weiss

Critério	Características	Índice / Pontuação
Weiss	Alto Grau Nuclear	Somatório de cada critério
	> 5 mitoses/50 HPF	
	Mitoses anormais	
	< 25% Células Claras	
	> 33% arquitetura difusa	
	Necrose Tumoral	
	Invasão Venosa	
	Invasão Sinusoidal	
	Invasão Vascular	<3: benigno ≥3: maligno
Wieneke	Peso Tumoral < 400g	Somatório de cada critério
	Tamanho < 10.5 cm	
	Extensão através de tecidos periadrenais ou órgãos adjacentes	
	Invasão da Veia cava	
	Invasão Venosa	
	Invasão Capsular	
	Presença de Necrose tumoral	
	>15 mitoses por campo 20 HPF	
	Presença de mitoses atípicas	≤ 2: benigno = 3: indeterminado ≥ 4 prognóstico ruim

HPF : campo de grande aumento

Análise imunohistoquímica (Índice Ki-67 e celularidade)

O índice de Ki-67 foi avaliado em amostras obtidas após a adrenalectomia ou adrenalectomia combinado com nefrectomia nestes 10 pacientes, seguindo preparo do material como descrito por Kobaiashi e cols.²⁸.

A celularidade do tumor foi obtida em microscópio óptico (Zeiss, AxioVision) através de análise primeiramente qualitativa do núcleos de células em uma magnificação de campo de 10 de grande aumento onde foram determinadas as áreas dos espécimes histológicos e posteriormente coradas com hematoxilina-eosina, onde não houvessem fenômenos regressivos-degenerativos. A análise foi realizada pelo mesmo uropatologista (anônimo) e a contagem das células foi posteriormente realizada de maneira semiautomática em dez campos diferentes (Figura 7.3). Foram adquiridos valores de celularidade e realizado o somatório em dez campos de grande aumento (x 63), dos locais mais celulares e menos necróticos de cada tumor.

Figura 7.3 – Células coradas com o antígeno para contagem do Ki-67 em campo de grande aumento (x 63). Exemplo como foram realizadas as medidas de celularidade. Em (a), paciente com TAC de baixa celularidade (paciente n. 8), e em (b) uma lesão de alta celularidade (paciente n. 5). A marcação representada por “x” em cor vermelha demonstra a contagem semiautomática das células nos dois pacientes.

Análise estatística

Para a avaliação da concordância interobservador calculou-se o coeficiente de correlação intraclassa (ICC)¹¹, seguindo a classificação de concordância como baixa ($< 0,4$), moderada ($0,4 - 0,75$) ou excelente ($> 0,75$).

Para comparar as variáveis de interesse, que possuíam 2 grupos independentes, em relação às medidas de ADC e Ki-67, foi utilizado teste de Mann-Whitney assim como também foi utilizado para comparar os grupos controle e paciente. O teste de Kruskal-Wallis foi realizado para comparar as variáveis de interesse, que possuíam 3 ou mais grupos independentes (Ki-67 x Escore de Weiss x valores de ADCs nos diferentes percentis, assim como o Escore de Weiss e a celularidade). Utilizamos o coeficiente de correlação de Spearman (ρ) para avaliar duas ou mais variáveis quantitativas.

O nível de significância adotado foi de 5%. A análise estatística foi realizada com o software SAS 9.2 atualizado.

7.4 Resultados

Concordância interobservador

A concordância interobservador para medidas de percentis dos ADCs dos pacientes e controles foi moderada, com ICC variando de 0,49 a 0,62, com um intervalo de confiança de 95%. Esse fato pode ser justificado pelo fato de que nos controles saudáveis, as crianças apresentavam escassez de tecido adiposo visceral, o que pode ter possibilitando a contaminação dos píxeis de órgãos adjacentes. (Tabela 7.6 e Figura 7.4).

Table 7.6 – Concordância interobservador das mensurações realizadas dos ADCs nos controles e pacientes (ICC)

	ADCs									
	Mean	Min	P5	P10	P25	Median	P75	P90	P95	Max
ICC *	0.57	0.53	0.59	0.57	0.62	0.54	0.50	0.49	0.49	0.58
IC 95% ICC	0.28;0.76	0.23;0.74	0.34;0.77	0.30;0.76	0.34;0.79	0.24;0.74	0.20;0.71	0.18;0.71	0.17;0.71	0.046;0.64

*Coeficiente de Correlação intraclasse, 95%; ADC: Coeficiente aparente de difusão

Percentis dos ADCs (pacientes e controles)

As medidas dos parâmetros de ADC nos pacientes com TAC não apresentaram diferença estatisticamente significativa comparadas às medidas do controles (Tabela 7.7).

Tabela 7.7 – Valores de ADCs da análise entre as medidas dos ADCs em pacientes com TAC x Controles saudáveis

ADC (mm ² /s x10 ⁻⁶)					
	Pacientes		Controles		<i>p</i>
	Mediana	IQ	Mediana	IQ	
ADCmín	646	129	843	251	0,1
ADC 5	897	137	930	153	0,4
ADC 10	957	141	1002	151	0,3
ADC 25	1049	158	1150	167	0,2
ADC Médio	1154	209	1229	158	0,3
ADC Mediana	1161	190	1227	172	0,2
ADC 75	1275	244	1669	169	0,2
ADC 90	1388	330	1525	184	0,2
ADC 95	1447	387	1586	222	0,4
ADC Máx	1752	512	1749	268	0,3

ADC: Coeficiente Aparente de Difusão;

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores dos percentis dos ADCs nos pacientes quando separados em grupos e comparados entre si - **Grupo A** (cl clinicamente benigno e histopatologicamente benigno), **Grupo B** (cl clinicamente benigno e histopatologicamente maligno ou incerto) e **Grupo C** (cl clinicamente maligno e histopatologicamente maligno), como demonstrado na tabela 7.8. Ainda, sobre o estadiamento Macfarlane modificado por Sullivan e Sandrini, também não houve diferença estatisticamente significativa nos valores de ADC em relação aos grupos A, B e C.

Tabela 7.8 – Valores dos ADCs ($\times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) nos Grupos A, B, C e nos grupos de Wieneke

	Grupo A (n=5)		Grupo B (n=5)		Grupo C (n=1)		P	Wieneke $\leq$ 2 (n=4)		Wieneke = 3 (n=2)		Wieneke $\geq$ 4 (n=5)		P
	Média	SD	Média	SD	Média	SD		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
ADCmin	696	89	742	147	505	-	0.29	703	102	778	157	665	151	0.40
ADC 5	922	118	910	121	630	-	0.28	942	126	903	84	843	167	0.60
ADC 10	974	129	964	116	678	-	0.29	998	136	940	89	899	168	0.64
ADC 25	1067	175	1060	124	791	-	0.28	1100	184	992	179	1009	173	0.50
ADC Médio	1202	240	1203	177	905	-	0.29	1249	249	1074	86	1157	223	0.59
ADC 50	1180	232	1175	149	910	-	0.90	1223	244	1063	76	1134	184	0.59
ADC 75	1318	302	1314	197	1023	-	0.44	1376	315	1140	76	1280	235	0.58
ADC 90	1457	364	1487	328	1102	-	0.40	1531	374	1222	87	1451	364	0.62
ADC 95	1553	414	1599	403	1155	-	0.42	1641	421	1289	124	1555	444	0.62
ADC max	1961	594	1996	504	1524	-	0.60	2073	621	1607	133	1961	536	0.35

ADC: Coeficiente aparente de difusão; SD: Desvio Padrão; n: Número de pacientes em cada grupo;

O peso tumoral variou de 6 a 537 g (média de 92g) e apresentou correlação inversamente significativa com o ADC no percentis: 25, 90 e 95, bem como com o ADC médio (Figura 7.5). Já os demais valores de ADCs não apresentaram correlação com o peso tumoral (Tabela 7.9).

O tamanho das lesões em seu maiores eixos variou de 1,8 a 6,5 cm (média de 3,9 cm) e não apresentou correlação com as medidas de ADC em seus diferentes percentis.

Figura 7.4 – Concordância interobservador. Coeficiente de correlação intraclassa (ICC) para os valores de ADC – ADC no percentil 5, ADC no percentil 10, ADC percentil 25, 75, ADC 90, ADC 95, ADC mín., ADC máximo, ADC médio e ADC mediano – medidos em ambos os grupos. Eixo X, mensurações realizadas por um radiologista e eixo Y pelo segundo radiologista.

Tabela 7.9 – Coeficiente de correlação de Spearman entre os valores de ADCs $\times$ Ki-67 $\times$ Celularidade $\times$ peso tumoral, volume e dimensão das lesões

Correlação de Spearman (ρ), N = 11								
		Ki-67	Celularidade	Peso Tumoral(g)	Volume tumoral (cm ³)	Tamanho Tumoral (cm)	Crítérios de Wieneke	Escore de Weiss
ADC Médio	ρ	0,1	-0,05	-0,63	-0,1	-0,11	-0,28	-0,36
	Valor p	0,77	0,89	0,04	0,78	0,76	0,41	0,28
ADC Mediana	ρ	0,1	-0,05	-0,63	-0,1	-0,11	-0,28	-0,36
	Valor p	0,77	0,89	0,04	0,78	0,76	0,41	0,28
ADC Mínimo	ρ	-	-0,52	-0,36	0,3	0,09	-0,23	-0,05
	Valor p	0,41	0,1	0,27	0,38	0,79	0,5	0,88
ADC Máximo	ρ	0,3	-0,03	-0,35	0,21	0,15	-0,03	-0,04
	Valor p	0,37	0,94	0,28	0,54	0,66	0,94	0,9
ADC Pctl. 5	ρ	-	-0,18	-0,55	0,08	-0,05	-0,33	-0,28
	Valor p	0,12	0,59	0,08	0,82	0,89	0,33	0,4
ADC Pctl. 10	ρ	-	-0,11	-0,57	0,04	-0,1	-0,3	-0,25
	Valor p	0,05	0,75	0,07	0,9	0,77	0,36	0,46
ADC Pctl. 25	ρ	0,02	-0,12	-0,6	-0,05	-0,1	-0,34	-0,36
	Valor p	0,95	0,73	0,04	0,89	0,77	0,31	0,27
ADC Pctl. 75	ρ	0,2	-0,04	-0,63	-0,1	-0,12	-0,18	-0,27
	Valor p	0,56	0,92	0,04	0,76	0,73	0,61	0,43
ADC Pctl. 90	ρ	0,21	-0,03	-0,6	-0,04	-0,06	-0,11	-0,18
	Valor p	0,53	0,94	0,01	0,92	0,86	0,76	0,59
ADC Pctl. 95	ρ	0,21	-0,03	-0,6	-0,04	-0,06	-0,11	-0,18
	Valor p	0,53	0,94	0,03	0,92	0,86	0,76	0,59
Ki-67	ρ	1	0,37	-0,03	-0,21	0,15	0,75	0,6
	Valor p	0	0,27	0,94	0,54	0,67	<0,01	<0,05
Celularidade	ρ	0,37	1	0,26	-0,19	-0,32	0,11	0,12
	Valor p	0,27	0	0,43	0,58	0,34	0,75	0,73
Peso Tumoral (g)	ρ	-	0,26	1	0,66	0,54	0,18	0,3
	Valor p	0,03	0,43	0	0,03	0,09	0,61	0,37
Volume Tumoral (cm ³)	ρ	-	-0,19	0,66	1	0,77	0,06	0,23
	Valor p	0,21	0,58	0,03	0	<0,01	0,87	0,5

ρ : Coeficiente de correlação de Spearmann

Pctl. : percentil

Figura 7.5. – Pontos de dispersão evidenciando Coeficiente de Correlação de Spearman entre ADC no percentil 25 x peso (a), ADCs médio (b) x peso tumoral, ADC Mediano x peso (c), ADCs no percentil 75, ADC percentil 90 e ADC 95 x peso (d-f), evidenciando relação inversa nesses gráficos $p < 0,05$.

Análise histopatológica e Imunohistoquímica

Crítérios de Wienieke e Escore de Weiss

Utilizando os critérios de Wienieke, quatro lesões (36,3%) apresentaram pontuação ≤ 2 , duas lesões (18,1 %) obtiveram pontuação igual a 3 e cinco tumores com o somatório ≥ 4 (45,4%). A mediana e a média da pontuação do sistema de Wienieke foi de 3, com o valor mínimo de 0 e máximo de 8. Isolando-se cada critério da pontuação estabelecida por Wienieke, dez dos onze tumores apresentaram atipia nuclear (90,9%), cinco dos onze (45,4%) apresentaram taxa mitótica maior que 15 por 20 campos de grande aumento, cinco (45,4%) demonstraram mitoses atípicas em suas lâminas, apenas uma lesão das onze (9%) apresentou o peso tumoral $> 400g$ e dimensão tumoral $> 10,5$ cm e nenhuma lesão apresentou extensão aos tecidos adjacentes à veia cava inferior. Seis tumores (54,5%) apresentaram necrose tumoral, quatro (36,3%) invasão venosa e seis lesões (54,5%) invasão capsular (Tabela 7.10).

Não houve correlação dos percentis de ADC nos TACs com os critérios de Wienieke e, considerando cada critério de pontuação separadamente, também não foram encontradas diferenças nos valores de ADC entre pacientes com ou sem determinado critério.

Em relação ao sistema de Weiss, três lesões (27,2%) apresentaram pontuação ≤ 3 e oito lesões (72,7%) pontuação > 3 . A mediana e a média da pontuação do sistema de Weiss foi de 5, com o valor máximo de 9 e mínimo de 2. Dos critérios da pontuação do sistema de Weiss, dez lesões das onze apresentaram atipia nuclear (90,9%), cinco dos onze pacientes apresentaram taxa mitótica maior que 15 por 20 HPF (45,4 %), cinco (45,4%) demonstraram mitoses atípicas em suas lâminas, todas as 11 lesões (100%) apresentaram conteúdo de células claras < 25 % no tumor, nove lesões (81,8%) apresentaram padrão arquitetural difuso, seis tumores (54,5%) com necrose tumoral, quatro (36,3%) invasão venosa, quatro (36,3%) com invasão sinusoidal e seis lesões (54,5%) apresentaram invasão capsular (Tabela 7.11).

Não houve correlação entre as medidas de ADC nos diferentes percentis e a pontuação do sistema de Weiss, mesmo considerando cada critério em separado.

Tabela 7.10– Características dos tumores nos pacientes com ACT considerando os critérios de Wieneke

Caso	Peso Tumoral >400g	Medida >10.5 cm	Extensão Tecidos Vizinhos	Inv. Veia Cava	Invasão Venosa	Invasão Capsular	Necrose	> 15 mitoses / 20 HPF	Mitoses Atípicas	Crítério de Wieneke / categoria	Seguimento
1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	4/maligno	CR
2	0	0	0	0	0	1	1	1	1	4/maligno	CR
3	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2/benigno	CR
4R	0	0	0	0	1	1	1	0	0	3/indeterminado	CR
4L	0	0	0	0	0	1	0	1	1	3/indeterminado	CR
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	8/maligno	AWD
6	0	0	0	0	1	1	1	1	1	5/maligno	CR
7	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1/benigno	CR
8	0	0	0	0	0	1	1	1	1	4/maligno	CR
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1/benigno	CR
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/benigno	CR

(CR) Remissão completa, (AWD) vivo com doença, (0) ausente, (1) presente; R: Direita; L : Esquerda; HPF: Campo de grande aumento.

Tabela 7.11– Características dos tumores nos pacientes com ACT considerando os critérios de Weiss

Caso	Alto grau nuclear	Taxa mitótica > 5 por 50 HPF	Mitoses atípicas	Células claras <25%	Arquitet. Difusa	Necrose	Invas. Venosa	Invas. Sinusoidal	Invas. Capsular	Escore de Weiss	Seguimento
1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	4/maligno	CR
2	1	1	1	1	1	1	0	1	1	8/maligno	CR
3	1	1	0	1	1	1	0	0	0	5/maligno	CR
4R	1	0	0	1	1	1	1	0	0	5/maligno	CR
4L	1	1	1	1	1	0	0	0	1	6/maligno	CR
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9/maligno	AWD
6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9/maligno	CR
7	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2/benigno	CR
8	1	0	1	1	1	1	0	1	1	7/maligno	CR
9	1	0	0	1	1	0	0	0	0	3/maligno	CR
10	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2/benigno	CR

(CR) Remissão completa, (AWD) vivo com doença, (0) ausente, (1) presente; R: Direita; L: Esquerda; HPF: Campo de grande aumento.

Imunohistoquímica (Índice Ki-67 e celularidade)

Em relação à celularidade, foi obtida uma média de 1406,2 células (SD 706,3), com mínimo de 432 e máximo de 2703 células. A lesão que apresentou maior celularidade foi a do paciente que apresentou recidiva tumoral (Grupo C) (Tabela 7.12).

Tabela 7.12 – Grupos A, B e C x Celularidade e Ki-67

Grupos	n	Celularidade			Índice Ki- 67			
		Média (SD)	Mín.	Máx.	Média (SD)	Min	Max	p
A	5	1362,4 (559,25)	820	2134	16,2 (13,52)	3	30	0,08
B	5	1190,8 (673,67)	432	2224	40 (26,69)	20	85	
C	1	2703	2703	2703	85	85	85	

Min.: Mínimo; Max.: Máximo; SD: Desvio Padrão;

O índice de Ki-67 apresentou uma média de 33,2% (SD 28,1), um valor mínimo de 3% e máximo de 85%, porém não foi observada correlação com os grupos A, B e C, (Tabela 7.12). Não houve correlação significativa entre os valores de Ki-67 e os valores de ADC (Tabela 7.9).

Em relação ao Ki-67, as lesões que apresentaram pontuação de Wienieke ≥ 4 , apresentaram um valor maior do índice [média de 54 (SD 30,1; 20-85)]. Adicionalmente, os critérios de Wienieke, assim com os de Weiss apresentaram correlação com o Ki-67 ($\rho = 0,75$ e $p < 0,01$; e $\rho = 0,60$ e $p < 0,05$; respectivamente) (Figura 6a e 6b). Por outro lado, não houve correlação entre os critérios de Wienieke ou de Weiss com a celularidade, como mostra a Tabela 7.9, mesmo agrupando os pacientes em categorias, isto é, com o somatório ≤ 2 , igual a 3 ou ≥ 4 .

Figure 7.6 – Pontos de dispersão evidenciando correlação entre o índice Ki-67 dos pacientes com TAC em relação ao escore de Wienieke (a) ($\rho = 0,75$, $p < 0,01$) e em relação ao escore de Weiss (b) ($\rho = 0,6$, $p < 0,05$)

7.5 Discussão

Os tumores adrenocorticais em crianças apresentam diferenças em relação aos TAC em adultos quando se considera suas características histopatológicas, apresentação clínica e estudos biomoleculares, sugerindo a possibilidade de que sua apresentação nos exames de imagem também seja distinta. Nos trabalhos voltados à população pediátrica, o termo carcinoma adrenocortical e adenoma adrenocortical geralmente são avaliados e conduzidos em conjunto, denominados tumores adrenocorticais (TAC), já que a diferenciação entre benignidade e malignidade está baseada na presença ou ausência de metástases ou recidiva após seguimento^{42,53}.

Na avaliação por imagem dos TACs, os aspectos morfológicos (homogeneidade/heterogeneidade lesional, volume e tamanho tumorais), o estadiamento local, a pesquisa de metástases e a invasão de órgãos adjacentes, são bem avaliados tanto pela TC quanto pela RM^{38,44,50}. No entanto, a diferenciação entre TACs benignos e malignos continua sendo um desafio, principalmente nos tumores pediátricos.

A técnica de imagem de difusão por RM tem sido proposta para análise de tumores de modo geral, no entanto, apresenta ampla variação na aquisição e na análise de parâmetros derivados^{26,30,47,18,19,20,23,56,57}. Até o momento porém, não existem trabalhos publicados que tenham estudado os parâmetros de difusão em TACs exclusivamente na população pediátrica. Em adultos, o valor de ADC já vêm sendo abordado, principalmente na tentativa de se diferenciar lesões benignas e malignas^{10,23,25,27,55,66,71}.

No presente trabalho, a análise de múltiplos parâmetros derivados da DWI na avaliação de TACs em pacientes e da suprarrenal saudável nos controles, demonstrou uma concordância interobservador moderada, provavelmente, secundária a escassez de gordura intra-abdominal em crianças, dificultando a precisa delimitação dos píxeis de periferia, principalmente nas glândulas suprarrenais normais, mesmo estabelecidos valores prévios para o píxel de transição. Trabalhos prévios que realizaram a técnica de DWI na avaliação de tumores adrenais^{9,24,40,64}, consideraram, em sua maioria, somente os valores médios de ADC, não sendo considerados os valores dos píxeis/vóxeis de toda a lesão, sendo o nosso trabalho o único da literatura que estuda os TACs exclusivamente na faixa etária pediátria e que apresenta também a utilização do histograma do ADC de toda a lesão.

No presente estudo, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os valores derivados do histograma do ADC entre os TACs e as glândulas suprarrenais

dos controles. Esse achado difere do que foi encontrado em adultos com tumores adrenocorticais – abordado em outro estudo dos mesmos autores³⁹ – em que o ADC mínimo e o ADC máximo apresentaram uma diferença significativa entre controles e pacientes ($p < 0,01$). Esse fato é interessante, uma vez que demonstra a peculiaridade das lesões pediátricas tanto em relação à sua estrutura histopatológica, quanto às suas características por imagem. Essa informação pode ser decorrente do fato de os TAC em crianças conterem uma grande quantidade de células claras (mais de 25% dos tumores pediátricos estudados) que apresentam alto valor lipídico no seu interior e citoplasma abundante, resultando na expansão do citoplasma celular e redução do espaço intercelular, com consequente diminuição da difusão passiva das moléculas de hidrogênio nesse espaço e assim, menores valores de ADC. Assim, não houve diferença entre as medidas de ADC das lesões comparadas às medidas das glândulas suprarrenais dos controles.

O pequeno número de pacientes em cada um dos grupos classificados como **Grupo A** (cl clinicamente benigno e histopatologicamente benigno), **Grupo B** (cl clinicamente benigno e histopatologicamente maligno ou incerto) e **Grupo C** (cl clinicamente maligno e histopatologicamente maligno), pode ser responsável pela ausência de diferença estatisticamente significativa entre os respectivos ADCs.

A utilização de histogramas para análise dos valores de ADC têm sido amplamente utilizada em neurorradiologia^{41,63} e vem aumentando sua utilização na radiologia abdominal^{65,68} em oposição à métrica única como mediana ou média. O sentido da utilização do histograma se baseia em detectar as medidas do ADC em cada píxel da imagem analisada e estudar de forma volumétrica cada lesão, em oposição à métrica única utilizada nos estudos prévios^{28,32,69}. A mensuração do ADC da glândula suprarrenal normal, em adultos e crianças, utilizando essa técnica foi descrita e publicada recentemente por Teixeira e cols. – *no prelo*)⁶¹. Entretanto, não houve diferença significativa de ADC nos diferentes percentis entre os diferentes grupos de pacientes com TAC. Assim, aparentemente os TACs pediátricos diferem dos adultos, não só quanto as características clínicas e histopatológicas, mas também na difusão por RM.

Em crianças, ao contrário do que ocorre em adultos, os critérios histopatológicos de Weiss não são adequados para a análise microscópica dos tumores, uma vez que os adenomas podem apresentar características como necrose, invasão capsular, invasão venosa, mitoses atípicas e alto índice mitótico também podem estar presentes⁷³. Os critérios histopatológicos em crianças avaliados por Wieneke e cols. e revalidados por Chartejee e cols.^{8,73}, demonstraram ser mais apropriado que o sistema de Weiss para essa diferenciação, uma vez

que ele leva em consideração também o peso e o tamanho das lesões, isto é, avaliam características macroscópicas e não apenas microscópicas.

Neste presente estudo, o peso tumoral curiosamente, apresentou uma correlação inversa com os valores de ADC médio, ADC mediano e percentis 25, 90 e 95. Esse achado é interessante, considerando que, em crianças, o peso tumoral representa uma importante característica para diferenciação entre CAC e AAC, notadamente quando o tumor é $> 400\text{g}$. Na nossa amostra, um paciente apresentou peso tumoral $> 400\text{g}$, e foi exatamente este o paciente que apresentou recidiva tumoral, de acordo com a literatura que descreve maior risco de malignidade quanto maior for o peso ²².

No presente artigo, o peso tumoral não apresentou relação com os critérios de Winieke quando avaliados cada critério em separado, ao contrário do observado com os critérios de Weiss em TAC de adultos, em trabalho dos mesmos autores ³⁹ em que houve forte associação dos critérios histopatológicos do escore de Weiss e o peso tumoral ($\rho 0,82$; $p < 0,01$), mais uma vez reforçando a diferença de comportamento entre os TACs nas crianças e nos adultos.

Adicionalmente, também não houve correlação estatisticamente significativa entre celularidade e os valores de ADC nos vários percentis, diferentemente do que foi observado em adultos ³⁹. Uma hipótese para explicar esse fato, seria a possibilidade de que na nossa amostra, o estadiamento inicial da maioria dos tumores foi baixo, determinando provavelmente a não significância estatística e a não correlação do ADC com a celularidade tumoral. O estudo da correlação entre a celularidade e os valores de ADC nos TACs ainda não haviam sido descritos na literatura. Os trabalhos que avaliaram estes parâmetros o fizeram em outros tumores, como relatado por Patterson e cols. ⁴⁸ e Schnapauff e cols. ⁷⁵. Este último estudou sarcoma de partes moles demonstrando correlação inversamente proporcional entre ADC e celularidade. A ausência desta correlação no presente estudo corrobora novamente a peculiaridade dos tumores pediátricos, tanto nos exames de imagem como na avaliação histopatológica.

Foi encontrada correlação significativa entre o índice de Ki-67 e a pontuação de Wienieke e Weiss. Morimoto e cols. e Beuschlein e cols. ^{2,41} estudaram adultos com CAC e demonstraram que o índice Ki-67 tem papel bem definido como marcador de prognóstico, entretanto, em crianças e segundo Farial e cols., essa relação ainda é incerta ¹⁴. No presente trabalho o índice do Ki-67 parece ser um preditor de prognóstico na população pediátrica, assim como descrito nos adultos. Por outro lado, não observamos correlação entre os valores de ADC e o índice Ki-67, assim como não houve correlação com a pontuação histopatológica de Wienieke e do escore de Weiss.

Como limitação, o desenho retrospectivo do estudo e o pequeno número de pacientes com TAC, podem ter contribuído para que não houvesse dados com maior significância estatística no estudo em relação aos valores derivados de ADC.

Conclui-se que os valores de ADC nos diferentes percentis, não permitiram a diferenciação entre os CAC e os AAC na população pediátrica, embora tenha sido obtida correlação inversamente significativa entre os valores de ADC e o peso tumoral, o qual pode ser considerado marcador prognóstico antes da adrenalectomia. Ainda, esse trabalho mostrou não haver associação dos parâmetros derivados da difusão com os critérios histopatológicos estabelecidos por Wienenke, Weiss, Ki-67 e a celularidade. O índice de Ki-67 seguiu a pontuação de Wienenke com uma forte correlação, indicando que provavelmente este índice pode ser utilizado como marcador prognóstico, como ocorre nos adultos. A técnica de difusão por RM enfrenta dificuldades semelhantes às aquelas apresentadas pelos critérios de macroscopia, histopatologia e marcadores bioquímicos na diferenciação dos TACs em crianças, mostrando que o diagnóstico diferencial entre CAC e AAC permanece um desafio na oncologia pediátrica.

7.6 Referências

- 1 AUBERT, S. et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. **The American journal of surgical pathology**, v. 26, p. 1612–1619, 2002.
- 2 BEUSCHLEIN, F. et al. Major Prognostic Role of Ki67 in Localized Adrenocortical Carcinoma After Complete Resection. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 3, p. 841–849, 2015.
- 3 BLAKE, M. A; CRONIN, C. G.; BOLAND, G. W. Adrenal imaging. **AJR American journal of roentgenology**, v. 194, n. 6, p. 1450–60, jun. 2010.
- 4 BOLAND, G. W. et al. Characterization of Adrenal Masses by Using FDG PET: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Performance 1 Purpose : Methods : Results : Conclusion : **Radiology**, v. 259, n. 1, p. 117–126, 2011.
- 5 BOLAND, G. W. L. et al. PET/CT for the characterization of adrenal masses in patients with cancer: Qualitative versus quantitative accuracy in 150 consecutive patients. **American Journal of Roentgenology**, v. 192, n. 4, p. 956–962, 2009.
- 6 BUGG, M. F. et al. Correlation of pathologic features with clinical outcome in pediatric adrenocortical neoplasia. A study of a Brazilian population. Brazilian Group for Treatment of Childhood Adrenocortical Tumors. **American journal of clinical pathology**, v. 101, n. 5, p. 625–629, 1994.

- 7 CAOILI, E. M. et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. **Radiology**, v. 222, p. 629–633, 2002.
- 8 CHATTERJEE, G. et al. Usefulness of Wieneke criteria in assessing morphologic characteristics of adrenocortical tumors in children. In: **Pediatric Surgery International**. [s.l.] Springer Berlin Heidelberg, 2015h. v. 31p. 563–571.
- 9 CIÇEKÇI, M. et al. The role of apparent diffusion coefficient values in differentiation between adrenal masses. **Clinical imaging**, v. 38, n. 2, p. 148–53, 2013.
- 10 CIÇEKÇI, M. et al. The role of apparent diffusion coefficient values in differentiation between adrenal masses. **Clinical imaging**, v. 38, n. 2, p. 148–53, 2014.
- 11 COCHRAN, W. C. Snedecor G W & Cochran W G. Statistical methods applied to experiments in agriculture and biology. 5th ed. Ames, Iowa: Iowa State University Press, 1956. **Citation Classics**, v. 19, p. 1, 1977.
- 12 C. AGRONS.G et al, . From the Archives of the AFIP Adrenocortical Neoplasms in Children : Radiologic-Pathologic Correlation. **Radiographics**. p. 989–1008, 1999.
- 13 JOHNSON, P.T, et al, Adrenal Mass Imaging with Multidetector CT : Pathologic Conditions, Pearls and Pitfalls. **Radiographics**. p. 1319–1331, 2009.
- 14 FARIA, A. M.; ALMEIDA, M. Q. Differences in the molecular mechanisms of adrenocortical tumorigenesis between children and adults. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 351, n. 1, p. 52–7, 31 mar. 2012.
- 15 FLYNT, K. A et al. Pediatric adrenocortical neoplasms: can imaging reliably discriminate adenomas from carcinomas? **Pediatric radiology**, v. 45, n. 8, p. 1160–8, jul. 2015.
- 16 FLYNT, K. A et al. Pediatric adrenocortical neoplasms: can imaging reliably discriminate adenomas from carcinomas? **Pediatric radiology**, v. 45, n. 8, p. 1160–8, jul. 2015.
- 18 FROELICH, J. M. Diffusion-weighted MR Imaging of Upper Abdominal Organs : Field Strength and Intervendor Variability of. v. 270, n. 2, 2014.
- 19 HEINZ-PEER, G. et al. Characterization of adrenal masses using MR imaging with histopathologic correlation. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 173, p. 15–22, 1999.
- 20 HERRERA, M. F. et al. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. **Surgery**, v. 110, p. 1014–1021, 1991.
- 21 HOUGH, A. J. et al. Prognostic factors in adrenal cortical tumors. A mathematical analysis of clinical and morphologic data. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 72, p. 390–399, 1979.
- 22 HUMPHREY, G. B. et al. Overview on the Management of Adrenocortical Carcinoma (ACC). In: HUMPHREY, G. B. et al. (Eds.). . **Adrenal and Endocrine Tumors in Children SE - 22**. Cancer Treatment and Research. [s.l.] Springer US, 1983v. v. 17p. 349–358.

- 23 IDA, T. H. et al. Apparent Diffusion Coefficient Characteristics of Various Adrenal Tumors. **Magn Reson Med Sci**, 2014.
- 25 IŞIK, Y. et al. Diffusion tensor imaging in the differentiation of adrenal adenomas and metastases. **Diagnostic and Interventional Radiology**, v. 18, p. 189–194, 2012.
- 26 KADY, R. M. EL; CHOUDHARY, A. K.; TAPPOUNI, R. Accuracy of Apparent Diffusion Coefficient Value Measurement on PACS Workstation: A Comparative Analysis. n. March, p. 280–284, 2011.
- 27 KILICKESMEZ, O. et al. Diffusion-weighted imaging of the renal and adrenal lesions. **Journal of computer assisted tomography**, v. 33, n. 6, p. 828–33, 2009.
- 28 KOBAYASHI, S. et al. Apparent diffusion coefficient value reflects invasive and proliferative potential of bladder cancer. **Journal of magnetic resonance imaging : JMRI**, v. 39, n. 1, p. 172–8, jan. 2014.
- 29 KOC, Z.; ERBAY, G. Optimal b Value in Diffusion-Weighted Imaging for Differentiation of Abdominal Lesions. v. 00, 2013.
- 30 KYRIAZI, S. et al. Diffusion-weighted imaging of peritoneal disease for noninvasive staging of advanced ovarian cancer. **Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc**, v. 30, n. 5, p. 1269–85, set. 2010.
- 31 LALLI, E.; FIGUEIREDO, B. C. Pediatric Adrenocortical Tumors: What They Can Tell Us on Adrenal Development and Comparison with Adult Adrenal Tumors. **Frontiers in Endocrinology**, v. 6, n. February, p. 1–9, 2015.
- 32 LAMBREGTS, D. M. J. et al. Tumour ADC measurements in rectal cancer: effect of ROI methods on ADC values and interobserver variability. **European radiology**, v. 21, n. 12, p. 2567–74, dez. 2011.
- 33 LAU, S. K.; WEISS, L. M. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. **Human Pathology**, v. 40, p. 757–768, 2009.
- 34 LEE, M. J. et al. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis. **Radiology**, v. 179, p. 415–418, 1991.
- 35 LOCKHART, M. E.; SMITH, J. K.; KENNEY, P. J. Imaging of adrenal masses. **European Journal of Radiology**, v. 41, p. 95–112, 2002.
- 37 MARTÍNEZ LEÓN, M. I. et al. [Adrenocortical tumors in children: imaging adenomas and carcinomas]. **Radiología**, v. 54, p. 342–9, 2011.
- 38 MARTÍNEZ LEÓN, M. I. et al. Adrenocortical tumors in children: Imaging adenomas and carcinomas. **Radiología (English Edition)**, v. 54, n. 4, p. 342–349, jul. 2012.
- 39 MELO-LEITE, A. F et al. (revisão). Estudo dos parâmetros derivados do histograma do coeficiente aparente de difusão obtido pela técnica de difusão por RM na avaliação de prognóstico do carcinoma adrenocortical.

- 40 MILLER, F. H. et al. Utility of diffusion-weighted MRI in characterization of adrenal lesions. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 194, n. 2, p. W179–85, fev. 2010.
- 41 MORIMOTO, R. et al. Immunohistochemistry of a proliferation marker Ki67/MIB1 in adrenocortical carcinomas: Ki67/MIB1 labeling index is a predictor for recurrence of adrenocortical carcinomas. **Endocrine journal**, v. 55, n. 1, p. 49–55, mar. 2008.
- 42 NEBLETT, W. W.; FREXES-STEED, M.; SCOT, H. W. Experience with adrenocortical neoplasms in childhood. **American Surgeon**, v. 53, n. 3, p. 117–125, 1987.
- 43 NEIL, J. J. Measurement of water motion (apparent diffusion) in biological systems. **Concepts in Magnetic Resonance**, v. 9, p. 385–401, 1997.
- 44 NOGUEIRA, T. M. et al. Radiographic Characteristics of Adrenal Masses Preceding the Diagnosis of Adrenocortical Cancer. **Hormones and Cancer**, v. 6, n. 4, p. 176–181, 2015.
- 45 PADHANI, A. R. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. **Neoplasia**, v. 11, p. 102–125, 2009.
- 46 PAGANI, E. et al. Basic concepts of advanced MRI techniques. **Neurological Sciences**, v. 19, p. 290–295, 2008.
- 47 PAPANIKOLAOU, N. et al. Comparison between two-point and four-point methods for quantification of apparent diffusion coefficient of normal liver parenchyma and focal lesions. Value of normalization with spleen. **European Journal of Radiology**, v. 73, p. 305–309, 2010.
- 48 PATTERSON, D. M.; PADHANI, A. R.; COLLINS, D. J. Technology insight: water diffusion MRI--a potential new biomarker of response to cancer therapy. **Nature clinical practice. Oncology**, v. 5, p. 220–233, 2008.
- 49 RIBEIRO, J.; RIBEIRO, R. C.; FLETCHER, B. D. Imaging findings in pediatric adrenocortical carcinoma. **Pediatric radiology**, v. 30, p. 45–51, 2000.
- 51 RIBEIRO, R. C. et al. Adrenocortical tumors in children. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 33, p. 1225–34, 2000.
- 52 RIBEIRO, R. C. et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 98, p. 9330–9335, 2001.
- 53 SABBAGA, C. C. et al. **Adrenocortical carcinoma in children: Clinical aspects and prognosis. Journal of Pediatric Surgery**, 1993.
- 54 ŞAHİN, C.; ARIBAL, E. The role of apparent diffusion coefficient values in the differential diagnosis of breast lesions in diffusion-weighted MRI. **Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)**, v. 19, n. 6, p. 457–62, 2013.
- 55 SANDRASEGARAN, K. et al. Characterization of adrenal masses with diffusion-weighted imaging. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 197, n. 1, p. 132–8, jul. 2011.

- 56 SANDRINI, R.; RIBEIRO, R. C.; DELACERDA, L. Childhood adrenocortical tumors. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 82, n. 7, p. 2027–31, jul. 1997.
- 57 SASANO, H.; SUZUKI, T.; MORIYA, T. Discerning malignancy in resected adrenocortical neoplasms. **Endocrine pathology**, v. 12, p. 397–406, 2001.
- 58 SAVCI, G. et al. Value of chemical shift subtraction MRI in characterization of adrenal masses. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 186, p. 130–135, 2006.
- 59 SULLIVAN M, BOILEAU M. et al Adrenal cortical carcinoma. **J Urol**. 120:660–5, 1978
- 59 SHINYA, S. et al. The usefulness of diffusion-weighted imaging (DWI) for the detection of gastric cancer. **Hepato-Gastroenterology**, v. 54, p. 1378–1381, 2007.
- 60 SUNG, H. P. et al. Differentiation of adrenal adenoma and nonadenoma in unenhanced CT: New optimal threshold value and the usefulness of size criteria for differentiation. **Korean Journal of Radiology**, v. 8, n. 4, p. 328–335, 2007.
- 61 TEIXEIRA, S. et al. Apparent diffusion coefficient (ADC) of the normal adrenal glands. **Radiologia Brasileira**, n. 2016 - no prelo.
- 62 THOMAS, D. L. et al. The measurement of diffusion and perfusion in biological systems using magnetic resonance imaging. **Physics in medicine and biology**, v. 45, p. R97–R138, 2000.
- 63 TONG, T. et al. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in rectal cancer: Associating with prognostic factors and ADC value. **Journal of magnetic resonance imaging : JMRI**, v. 40, n. 3, p. 738–44, set. 2014.
- 64 TSUSHIMA, Y. Adrenal Masses : Differentiation with chemical shift, Fast Low-Angle shot MR Imaging. **Radiology**, p. 705–709, 1993.
- 65 TSUSHIMA, Y.; ISHIZAKA, H.; MATSUMOTO, M. Adrenal masses: differentiation with chemical shift, fast low-angle shot MR imaging. **Radiology**, v. 186, p. 705–709, 1993.
- 66 TSUSHIMA, Y.; TAKAHASHI-TAKETOMI, A.; ENDO, K. Diagnostic utility of diffusion-weighted MR imaging and apparent diffusion coefficient value for the diagnosis of adrenal tumors. **Journal of magnetic resonance imaging : JMRI**, v. 29, n. 1, p. 112–117, 2009.
- 67 VAN SLOOTEN, H. et al. **Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors.** **Cancer**, 1985.
- 68 VAN’T SANT, H. P. et al. The prognostic value of two different histopathological scoring systems for adrenocortical carcinomas. **Histopathology**, v. 51, n. 2, p. 239–45, ago. 2007.
- 69 VARGAS, H. A. Prostate Cancer Aggressiveness : Assessment with Whole-Lesion Histogram Analysis of the Apparent. v. 271, n. 1, p. 143–152, 2014.

- 70 VERMOOLEN, M. A.; KWEE, T. C.; NIEVELSTEIN, R. A. J. Apparent diffusion coefficient measurements in the differentiation between benign and malignant lesions: a systematic review. **Insights into imaging**. v.3 . p. 395–409, August, 2012.
- 71 WANG, Y. et al. Diffusion-Weighted Mr Imaging (Dwi) in Adrenal Lesions: Clinical Applications. **Proceedings 17th Scientific Meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine**, v. Honolulu, n. 6, p. 4116, 2009.
- 72 WESTRA, S. J. et al. Imaging of the adrenal gland in children. **Radiographics a review publication of the Radiological Society of North America Inc**, v. 14, n. 6, p. 1323–1340, 1994.
- 73 WIENEKE, J. A.; THOMPSON, L. D. R.; HEFFESS, C. S. Adrenal Cortical Neoplasms in the Pediatric Population. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 27, n. 7, p. 867–881, jul. 2003.
- 74 YAMADA, T. et al. Adrenal adenomas: Relationship between histologic lipid-rich cells and CT attenuation number. **European Journal of Radiology**, v. 48, n. 2, p. 198–202, 2003.
- 75 YOSHIDA, S. et al. Initial experience of functional imaging of upper urinary tract neoplasm by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. **International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association**, v. 15, p. 140–143, 2008.
- 76 ZHANG, J. et al. Diffusion-weighted imaging of prostate cancer on 3T MR: Relationship between apparent diffusion coefficient values and Ki-67 expression. **Academic radiology**, v. 20, n. 12, p. 1535–41, dez. 2013.

8 DISCUSSÃO GERAL

Os métodos de imagem são fundamentais para o diagnóstico e o estadiamento dos TAC tanto em adultos quanto em crianças. As avaliações clínica e laboratorial, incluindo-se as dosagens hormonais, são fundamentais para o diagnóstico e caracterização de TACs funcionantes, enquanto as técnicas de imagem, US, CT, RM e PET-CT, são importantes ferramentas auxiliares no manejo desses pacientes, como nos casos de tumores não funcionantes ^{4,14,18,40,47,56,72,75}.

A US é um exame de inicial e tem como função a detecção da lesão adrenal, sendo essencial principalmente em crianças menores. Já em adultos e em crianças maiores, a depender do índice de massa corpórea do paciente e do tamanho da lesão, essa técnica tem redução de sua acurácia.

A TC e principalmente a RM são os exames de escolha para caracterização e estadiamento de nódulos adrenais ^{18,26,47,58,64} assim como o PET-CT (para lesões maiores que 1,0 cm) ⁴. Além disso, considerando a relação com órgãos adjacentes, a RM possui maior resolução tecidual que permite uma maior diferenciação da lesão com impacto no estadiamento locorregional e também, à distância, sendo um método de imagem muito menos operador dependente. A TC apresenta a desvantagem de utilizar radiação ionizante.

A imagem por difusão é uma técnica não invasiva por RM que já é bastante utilizada e difundida em neurorradiologia e também na radiologia abdominal, não só apresentando uma excelente técnica para detecção de pequenas lesões ²³, mas também como uma técnica que já permite um estudo da citoarquitetura tumoral diferenciando as lesões malignas das benignas em alguns órgãos e mais recentemente, utilizada de maneira quantitativa para inferior agressividade lesional e comportamento biomolecular do tumor ^{22,39,44,48,71}.

Em relação à técnica de DWI utilizada neste estudo, utilizou-se uma técnica habitualmente empregada nos exames de protocolos de rotina clínica. Optou-se por assim o fazer para facilitar a reprodução das sequências e medidas na prática clínica diária. Apesar de aumentar o tempo da sequência de DWI, para o cálculo do mapa de ADC, múltiplos valores de b e valores altos ²³ entre 500 e 1000 mm²/s são recomendados por serem mais precisos e reduzir a contaminação da perfusão ^{24,65}.

Lesões pequenas, principalmente menores que 1,0 cm, podem ser difíceis de serem detectadas nos mapas de ADC ⁶⁷ porém utiliza-se para análise da difusão, sempre uma sequência que exibe maior resolução tecidual que no nosso caso, foi a sequência ponderada

em T2. A medida do ADC nas glândulas suprarrenais saudáveis já foi avaliada em outros trabalhos ⁷³, demonstrando ser técnica factível e reprodutível. No nosso estudo, utilizamos controles saudáveis para avaliação e comparação do ADC, demonstrando uma concordância interobservador quase perfeita em adultos (ICC = 0,87 a 0,94, 95% de IC) e moderada em crianças (ICC = 0,49 a 0,62, 95% de IC).

Já foi demonstrado que as medidas de ADC ⁵⁹ nas lesões benignas da suprarrenal foram significativamente mais altas que as de lesões malignas. Usando-se um ponto de corte de $0,96 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para o diagnóstico de lesões benignas, a sensibilidade era de 79,2% e especificidade 81%. Além disso, lesões malignas apresentaram valor de ADC $< 1,0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ e as benignas $> 1,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. O ADC mostrou-se útil também para diferenciar adenomas de metástases e feocromocitomas benignos de malignos, com um valor de corte de $1,016 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (sensibilidade de 93,3% e especificidade de 77,8%) ⁶³. Os TAC exibem uma grande diferença de apresentação clínica, laboratorial e biomolecular entre crianças e adultos e é com essa justificativa que estudamos em separado os adultos e as crianças com a técnica de difusão. No nosso estudo com as CAC em adultos, essa comparação foi realizada sendo comparado principalmente o valor do ADC em controles saudáveis e pacientes com lesão, demonstrando uma significativa diferença nos percentis ADC mínimo e máximo entre ambos ($p < 0,01$), quando se considerou apenas os adultos com CAC.

Em neoplasia de próstata, tem-se obtida uma correlação da utilização da difusão com a agressividade tumoral, demonstrando que o ADC na métrica do percentil 10 apresentou correlação com o escore de Gleason, sugerindo que o percentil 10 pode ser utilizado para diferenciar lesões de baixo grau, grau intermediário e alto grau ⁷¹. Em neoplasia de bexiga, a difusão demonstrou ser um método preditor de grau de agressividade tumoral, demonstrando uma correlação inversa com o índice de Ki-67 e relação direta com a celularidade tumoral, apresentando-se como excelente biomarcador não invasivo de proliferação e agressividade tumoral, portanto com potencial na avaliação prognóstica ²².

Na nossa casuística, considerando os pacientes adultos, a associação do ADC com os critérios propostos por Weiss não apresentou correlação, mesmo considerando a pontuação global ou ainda, considerando cada critério em separado ($p > 0,05$) e também não houve associação com os valores de ADC nos diferentes percentis e o índice de Ki-67. Entretanto, nos carcinomas de adrenal em adultos, encontramos correlação do ADC 90, ADC min e ADC médio com a celularidade tumoral, fatores que indiretamente podem ser considerados

preditores de agressividade lesional ($p < 0,01$). Em paralelo, o estudo ainda reafirmou os valores de Ki-67 e sua correlação com os critérios de Weiss e Weiss modificado ($p < 0,05$).

Já nos TAC das crianças, com toda sua peculiaridade e diferenças biomoleculares e clínicas quando comparado com a população adulta, foi observado que não houve diferença entre os valores de ADCs dos diferentes percentis nos grupos A, B e C e sua correlação com os critérios de Wienneke, Weiss ($p > 0,05$). O índice de Ki-67 apresentou forte correlação com os critérios de Wienneke ($\rho = 0,75$ e $p < 0,01$). Ainda, observamos que houve uma correlação inversa dos valores de ADC nos percentis de ADC médio, ADC mediano, ADC 90 e ADC 95 com o peso tumoral ($p < 0,05$), fato que é importante para a população pediátrica, já que o peso tumoral é fator prognóstico nessa população com TAC^{53,74}.

Este estudo demonstrou experiência inicial com um número de pacientes com TAC que parece ser pequeno, mas considerando a raridade da patologia e a utilização recente dessa técnica de difusão, o número de tumores foi considerável quando se verifica os artigos publicados na literatura sobre a patologia e a técnica de difusão. Apesar de ocorrerem modificações lesionais nos diferentes estágios dos CAC e nos TAC em crianças, nesse estudo não houve demonstração do ADC com a relação dos critérios de Weiss em adultos e os de Wienneke em crianças, assim como com o Ki-67. Entretanto, algumas métricas do ADC dos tumores adrenocorticais se correlacionaram com a celularidade tumoral e o peso, achado que pode ser aprofundado em novos estudos na busca de ferramenta de biomarcação tumoral nos casos de TAC em crianças e CAC em adultos.

9 CONCLUSÕES

Os métodos de imagem são importantes ferramentas para o diagnóstico, manejo e seguimento dos pacientes com TAC, sejam pediátricos, sejam na faixa etária adulta. Demonstrou-se através da revisão e detalhamento das faixas etárias dos principais trabalhos originais publicados sobre o tema, que o conhecimento acumulado relacionado aos aspectos e critérios de imagem são direcionados apenas para a faixa etária adulta, concluindo que sua utilização em tumores adrenais em crianças é realizada de maneira extrapolada e não é adequadamente utilizado, uma vez que entre essas duas populações, existem diferenças significativas nos âmbitos clínico, histopatológico e molecular. Existem poucos trabalhos publicados na literatura direcionados exclusivamente para avaliação de TACs em crianças e até a publicação desta tese, não há artigos relacionados ao estudo da difusão em tumores adrenocorticais exclusivamente em crianças, assim como nos CAC em adultos - principalmente relacionando-os com critérios histopatológicos, prognósticos e clínicos. Este trabalho estudou a difusão de a maior quantidade de CACs já descritos na literatura, mesmo considerando a pequena quantidade de pacientes na amostra.

A concordância interobservador para a medida de ADC e de seus parâmetros derivados foi alta para avaliação de controles adultos e para CACs em adultos, e moderada para controles pediátricos e TACs em crianças. O estudo do histograma do ADC em tumores adrenocorticais é inédito neste trabalho e a sua excelente reprodutibilidade interobservador infere que a técnica é factível e reprodutível, podendo ser utilizada em estudos futuros com outros tumores.

O ADC_{mínimo} foi capaz de inferir celularidade tumoral nos CACs em adultos, inferindo que essa métrica de imagem possa talvez ser utilizada e representar no futuro, algum papel para avaliação e manejo dos pacientes com tumores adrenocorticais. Em contrapartida, o ADC e seus parâmetros derivados, não apresentaram correlação com o peso tumoral, com o Ki-67 ou com os critérios histopatológicos de Weiss nos CACs em adultos, provavelmente imputado ao fato de haver pequena quantidade de paciente na amostra.

Os valores de ADC não foram capazes de diferenciar adenomas de carcinomas em crianças, no entanto, houve correlação inversa entre os valores de ADCs médio e mediano, ADCs 25, 90 e 95 com o peso tumoral, fato que é importante, já que o peso tumoral é essencial para o estadiamento e preditor de prognóstico nesses pacientes pediátricos.

Os resultados obtidos permitem concluir que o ADC e seus parâmetros derivados, isoladamente, não contribuem para avaliação prognóstica dos CACs em adultos e dos TACs em crianças. Entretanto, esse deve ser considerado um piloto inicial que pode ajudar no planejamento de novos estudos que possam aprofundar sobre a utilização do ADC e seus parâmetros derivados na possível interferência no manejo e condução dos pacientes com TACs.

REFERÊNCIAS

- 1 ALLOLIO, B.; FASSNACHT, M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 91, p. 2027–2037, 2006.
- 2 BERLAND, L. L. et al. Managing incidental findings on abdominal CT: White paper of the ACR incidental findings committee. **Journal of the American College of Radiology**, v.7, p. 754-773, Oct. 2010.
- 3 BHARWANI, N. et al. Adrenocortical carcinoma: the range of appearances on CT and RM. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 196, n. 6, p. 706–14, jun. 2011.
- 4 BOLAND, G. W. et al. Characterization of Adrenal Masses by Using FDG PET: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Performance 1 Purpose : Methods : Results : Conclusion : **Radiology**, v. 259, n. 1, p. 117–126, 2011.
- 5 BOLAND, G. W. L. et al. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. **Radiology**, v. 249, n. 3, p. 756–775, 2008.
- 6 BRISSE, H. J. et al. Guidelines for Imaging and Staging of Neuroblastic Tumors: Consensus Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. **Radiology**, v. 261, n. 1, p. 243–257, 2011.
- 7 CAOILI, E. M. et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. **Radiology**, v. 222, n. 3, p. 629–633, 2002.
- 8 CHOI, Y. A. et al. Re: Evaluation of adrenal metastases from renal cell carcinoma and hepatocellular carcinoma: Use of delayed contrast-enhanced ct. **Journal of Urology**, v. 190, n. 6, p. 2018–2019, 2013.
- 9 CIÇEKÇİ, M. et al. The role of apparent diffusion coefficient values in differentiation between adrenal masses. **Clinical imaging**, v. 38, n. 2, p. 148–53, 2013.
- 11 ELLINGSON, B. M. et al. Pretreatment ADC Histogram Analysis Is a Predictive Imaging Biomarker for Bevacizumab Treatment but Not Chemotherapy in Recurrent Glioblastoma. **AJNR. American journal of neuroradiology**, v. 35, n. 4, p. 673–9, abr. 2014.
- 12 FARIA, J. F. et al. Adrenal masses: characterization with in vivo proton MR spectroscopy-initial experience. **Radiology**, v. 245, p. 788–797, 2007.
- 13 FLYNT, K. A et al. Pediatric adrenocortical neoplasms: can imaging reliably discriminate adenomas from carcinomas? **Pediatric radiology**, v. 45, n. 8, p. 1160–8, jul. 2015.

- 14 FLYNT, K. A et al. Pediatric adrenocortical neoplasms: can imaging reliably discriminate adenomas from carcinomas? **Pediatric radiology**, v. 45, n. 8, p. 1160–8, jul. 2015.
- 15 FUJIYOSHI, F. et al. Characterization of adrenal tumors by chemical shift fast low-angle shot MR imaging: comparison of four methods of quantitative evaluation. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 180, p. 1649–1657, 2003.
- 16 HALEFOGLU, A. M. et al. Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT histogram analysis method: A prospective study. **European Journal of Radiology**, v. 73, n. 3, p. 643–651, 2010.
- 17 HAMBROCK, T. et al. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. **Radiology**, v. 259, p. 453–461, 2011.
- 18 HERR, K. et al. Imaging of the adrenal gland lesions. **Radiologia Brasileira**, v. 47, p. 228–239, 2014.
- 19 INAN, N. et al. Dynamic contrast enhanced RM in the differential diagnosis of adrenal adenomas and malignant adrenal masses. **European journal of radiology**, v. 65, n. 1, p. 154–62, 2008.
- 20 KILICKESMEZ, O. et al. Diffusion-weighted imaging of the renal and adrenal lesions. **Journal of computer assisted tomography**, v. 33, n. 6, p. 828–33, 2009.
- 21 KIM, S. et al. Characterization of adrenal pheochromocytoma using respiratory-triggered proton MR spectroscopy: Initial experience. **American Journal of Roentgenology**, v. 192, n. 2, p. 450–454, 2009.
- 22 KOBAYASHI, S. et al. Apparent diffusion coefficient value reflects invasive and proliferative potential of bladder cancer. **Journal of magnetic resonance imaging : JRM**, v. 39, n. 1, p. 172–8, jan. 2014.
- 23 KOH, D.-M. et al. Practical aspects of assessing tumors using clinical diffusion-weighted imaging in the body. **Magnetic resonance in medical sciences : MRMS : an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine**, v. 6, n. 4, p. 211–224, 2007.
- 24 KOINUMA, M. et al. Apparent diffusion coefficient measurements with diffusion-weighted magnetic resonance imaging for evaluation of hepatic fibrosis. **Journal of magnetic resonance imaging : JRM**, v. 22, n. 1, p. 80–5, 2005.
- 25 KOROBKIN; FRANCIS, I. R.; QUINT, E. CT Time-Attenuation Curves of Adrenal Nonadenomas. n. March, p. 747–752, 1998.

- 26 KOROBIKIN, M. et al. Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT attenuation values. **American Journal of Roentgenology**, v. 166, n. 3, p. 531–536, 1996.
- 27 KRESTIN, G. P.; STEINBRICH, W.; FRIEDMANN, G. Adrenal masses: evaluation with fast gradient-echo MR imaging and Gd-DTPA-enhanced dynamic studies. **Radiology**, v. 171, p. 675–689, jun, 1989.
- 28 LANGER, D. L. et al. Intermixed normal tissue within prostate cancer: effect on MR imaging measurements of apparent diffusion coefficient and T2--sparse versus dense cancers. **Radiology**, v. 249, p. 900–908, 2008.
- 29 LE BIHAN, D. et al. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. **Radiology**, v. 168, n. 2, p. 497–505, 1988.
- 30 LEROY-WILLIG, A. et al. In vitro adrenal cortex lesions characterization by NMR spectroscopy. **Magnetic resonance imaging**, v. 5, p. 339–344, 1987.
- 31 LEROY-WILLIG, A. et al. In vivo MR spectroscopic imaging of the adrenal glands: Distinction between adenomas and carcinomas larger than 15 mm based on lipid content. **American Journal of Roentgenology**, v. 153, n. 4, p. 771–773, 1989.
- 32 LIN, G. et al. Myometrial invasion in endometrial cancer: diagnostic CACuracy of diffusion-weighted 3.0-T MR imaging--initial experience. **Radiology**, v. 250, n. 3, p. 784–792, 2009.
- 33 MA, X. et al. Quantified ADC histogram analysis: a new method for differentiating mass-forming focal pancreatitis from pancreatic cancer. **Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)**, v. 55, n. 7, p. 785–92, set. 2014.
- 34 MACARINI, L. et al. Diffusion-weighted RM with parallel imaging technique: Apparent diffusion coefficient determination in normal kidneys and in nonmalignant renal diseases. **Clinical Imaging**, v. 34, p. 432–440, 2010.
- 35 MARQUES-PEREIRA, R. et al. Childhood adrenocortical tumours: a review. **Hereditary cancer in clinical practice**, v. 4, n. 2, p. 81–9, jan. 2006.
- 36 MERMEJO, L.; CASTRO, M. DE. Tumores adrenocorticais na criança: da abordagem clínica à avaliação molecular. 2011.
- 37 MILLER, F. H. et al. Utility of diffusion-weighted RM in characterization of adrenal lesions. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 194, n. 2, p. W179–85, fev. 2010.

- 38 MILLER, F. H. et al. Utility of diffusion-weighted RM in characterization of adrenal lesions. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 194, n. 2, p. W179–85, fev. 2010.
- 39 NEIL, J. J. Measurement of water motion (apparent diffusion) in biological systems. **Concepts in Magnetic Resonance**, v. 9, p. 385–401, 1997.
- 40 NOGUEIRA, T. M. et al. Radiographic Characteristics of Adrenal Masses Preceding the Diagnosis of Adrenocortical Cancer. **Hormones and Cancer**, v. 6, n. 4, p. 176–181, 2015.
- 41 OTO, A. et al. Diffusion-weighted MR imaging of abdominopelvic abscesses. p. 515–524, 2011.
- 42 OUTWATER, E. K. et al. Distinction between benign and malignant adrenal masses: value of T1-weighted chemical-shift MR imaging. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 165, n. 3, p. 579–583, 1995.
- 43 OZ, G. et al. Clinical proton MR spectroscopy in central nervous system disorders. **Radiology**, v. 270, n. 3, p. 658–679, 2014.
- 44 PADHANI, A. R. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. **Neoplasia**, v. 11, p. 102–125, 2009.
- 45 PAGANI, E. et al. Basic concepts of advanced MRI techniques. **Neurological Sciences**.v.19, p. 290-295, 2008.
- 46 PAPANIKOLAOU, N. et al. Comparison between two-point and four-point methods for quantification of apparent diffusion coefficient of normal liver parenchyma and focal lesions. Value of normalization with spleen. **European Journal of Radiology**, v. 73, p. 305–309, 2010.
- 47 PARK, S. Y. et al. CT sensitivity for adrenal adenoma CACording to lesion size. **Abdominal Imaging**, 2015.
- 48 PATTERSON, D. M.; PADHANI, A. R.; COLLINS, D. J. Technology insight: water diffusion RM--a potential new biomarker of response to cancer therapy. **Nature clinical practice. Oncology**, v. 5, p. 220–233, 2008.
- 49 PENG, Y. et al. Quantitative analysis of multiparametric prostate MR images: differentiation between prostate cancer and normal tissue and correlation with Gleason score--a computer-aided diagnosis development study. **Radiology**, v. 267, p. 787–796, 2013.

- 50 POPE, W. B. et al. Apparent diffusion coefficient histogram analysis stratifies progression-free survival in newly diagnosed bevacizumab-treated glioblastoma. **AJNR. American journal of neuroradiology**, v. 32, n. 5, p. 882–9, maio 2011.
- 51 PRANDO, A. et al. Sonographic findings of adrenal cortical carcinomas in children. **Pediatric Radiology**, v. 20, n. 3, p. 163–165, 1990.
- 52 P. LUNDAHL, L. et al. On the choice of thesis format and on writing the " kappa " of a thesis of publications I. Choosing format of the PhD thesis. **Work in Progress**. n. November, p. 1–8, 2010.
- 53 RIBEIRO, R. C. et al. Adrenocortical carcinoma in children: a study of 40 cases. **J Clin Oncol**, v. 8, p. 67–74, 1990..
- 54 SAEGER, W. Histopathological classification of adrenal tumours. **European journal of clinical investigation**, v. 30 Suppl 3, p. 58–62, 2000.
- 55 SANDRINI, R.; RIBEIRO, R. C.; DELACERDA, L. Childhood adrenocortical tumors. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 82, n. 7, p. 2027–31, jul. 1997.
- 56 SANDRASEGARAN, K. et al. Characterization of adrenal masses with diffusion-weighted imaging. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 197, n. 1, p. 132–8, jul. 2011.
- 57 SEHY, J. V et al. Importance of intracellular water apparent diffusion to the measurement of membrane permeability. **Biophysical journal**, v. 83, n. 5, p. 2856–2863, 2002.
- 58 SLATTERY, J. M. A et al. Adrenocortical carcinoma: Contrast washout characteristics on CT. **American Journal of Roentgenology**, v. 187, n. 1, p. 197, 2006.
- 59 SONG, J. et al. Utility of chemical shift and diffusion-weighted imaging in characterization of hyperattenuating adrenal lesions at 3.0T. **European Journal of Radiology**, v. 81, n. 9, p. 2137–2143, 2012.
- 60 SONG, J. H. et al. The incidental adrenal mass on CT: Prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. **American Journal of Roentgenology**, v. 190, n. 5, p. 1163–1168, 2008.
- 61 SQUILLACI, E. et al. Diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of renal tumours. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR**, v. 23, n. 1, p. 39–45, 2004.
- 62 S. HOUGH, A.J et al. Comparison of Adrenal Cortical Tumors in Children and Adults. **Cancer**.v. 14, p. 2235–2237, 1986.

- 63 T, DONG, Y.; LIU, Q. Differentiation of Malignant From Benign Pheochromocytomas With Diffusion-Weighted and Dynamic-contrast enhanced Magnetic Resonance at 3.0T. **J. Comput. Assist. Tomogr.** v. 36, n. 4, p. 361–366, 2012.
- 64 TAFFEL, M. et al. Adrenal imaging: a comprehensive review. **Radiologic clinics of North America**, v. 50, n. 2, p. 219–43, v, mar. 2012.
- 65 TAOULI, B. et al. Diffusion-weighted RM for quantification of liver fibrosis: Preliminary experience. **American Journal of Roentgenology**, v. 189, n. 4, p. 799–806, 2007.
- 66 TAYLOR-ROBINSON, A. How to prepare a scientific doctoral dissertation based on research articles. **Journal of Biological Education**, 2014.
- 67 THOMAS, S. et al. Diffusion RM of acute pancreatitis and comparison with normal individuals using ADC values. **Emergency Radiology**, v. 19, p. 5–9, 2012.
- 68 TSUSHIMA, Y.; ISHIZAKA, H.; MATSUMOTO, M. Adrenal masses: differentiation with chemical shift, fast low-angle shot MR imaging. **Radiology**, v. 186, p. 705–709, 1993.
- 69 TSUSHIMA, Y.; TAKAHASHI-TAKETOMI, A.; ENDO, K. Diagnostic utility of diffusion-weighted MR imaging and apparent diffusion coefficient value for the diagnosis of adrenal tumors. **Journal of magnetic resonance imaging : JRM**, v. 29, n. 1, p. 112–117, 2009.
- 70 VARGAS, H. A. et al. Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness. **Radiology**, v. 259, p. 775–784, 2011.
- 71 VARGAS, H. A. Prostate Cancer Aggressiveness : Assessment with Whole-Lesion Histogram Analysis of the Apparent. v. 271, n. 1, p. 143–152, 2014.
- 72 WESTRA, S. J. et al. Imaging of the adrenal gland in children. **RadioGraphics**, v. 14, n. 6, p. 1323–1340, 1994.
- 73 TEIXEIRA, S. et al. Apparent diffusion coefficient (ADC) of the normal adrenal glands. **Radiologia Brasileira**, n. 2016 - no prelo.
- 74 WIENEKE, J. A.; THOMPSON, L. D. R.; HEFFESS, C. S. Adrenal Cortical Neoplasms in the Pediatric Population. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 27, n. 7, p. 867–881, jul. 2003.
- 75 YOUNG, W. F. Conventional imaging in adrenocortical carcinoma: update and perspectives. **Hormones & cancer**, v. 2, n. 6, p. 341–7, dez. 2011.

ANEXOS

Anexo A – Documento de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ribeirão Preto, 17 de setembro de 2014

Ofício nº 3429/2014
CEP/FC

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **"CARCINOMA ADRENOCORTICAL: CONTRIBUIÇÃO DOS MÉTODOS DE IMAGEM COM ÊNFASE EM TÉCNICAS QUANTITATIVAS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E CORRELAÇÃO COM SCORES HISTOPATOLÓGICOS E MARCADORES GENÉTICOS"** – Versão 2, de **18/08/2014**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 394ª Reunião Ordinária realizada em 15/09/2014 e enquadrado na categoria: APROVADO, bem como a solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com o Processo HCRP nº 11643/2014.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 466/12 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

PROF.DR. FÁBIO CARMONA
Vice-Coordenador do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
ANDRÉA FARIAS DE MELO
PROF.DR. JORGE ELIAS JÚNIOR(Orientador)
Depto. de Clínica Médica

Campus Universitário – Monte Alegre
14045-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733, IRB-00002186 e Registro PB/CONEP n 5440
(16) 3602-7228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br

Anexo B – Exemplo de e-mails trocados com o programador René em relação *Software OsiriX 64* ® versão 10.10.5.

Email:

andreafariasdemelo@hotmail.com

Comment: Dear René,

I am working on a research project in which I must export all ROIs of a series in order to correlate this information with other infos of a group of patients.

I have seen how you have helped other researchers and I was wondering if you could help me too.

This is what I have been doing:

- 1) I "draw" the ROI using the brush tool
- 2) I go to ROI, Select All ROIs
- 3) I go to ROI info
- 4) I click Export to XML (That's when I get this message: Exporting this kind of ROI to XML will only export the contour line).

After I export, I have used excel to filter only the tagged info, and I exclude the summaries. But the problem is, I'm interested in all ROIs within the area marked, and not just the contour line.

Can you help me? Have you got a solution to export all ROIs within the area marked?

Thanks a lot for your attention.

Date: Tue, 5 May 2015 12:29:46 +0200
 Subject: Re: [Osirix Plugin Basics] Contact
 From: hello.to.rene@googlemail.com
 To: andreafariasdemelo@hotmail.com

Dear Andrea,

the problem you are trying to solve can be done easily with a plugin. First let me see if I understood you correctly. It sounds to me like you are doing some segmentations with the brush tool. I guess the multiple ROIs of anatomical structures have different names.

With an OsiriX plugin you can find out which ROIs are selected and export them. Alternatively you can export the ROIs by filtering for a specific name. What kind of data of the ROI are you planning to export? Area, Min/Mean/Max or all the voxels of a ROI?

Best regards,

René

Anexo B – Exemplo de e-mails trocados com o programador René em relação ao *Software OsiriX 64* ® versão 10.10.5.

Hi Andrea,

I will need at least until tomorrow. I will create a plugin that does exactly what you need but it will be more general. It will save a CSV file for each ROI in the opened 2D viewer. An output folder can be selected. The output file will just contain the signal intensity but not the location inside the ROI.

Have a nice day!

René

2015-05-05 16:07 GMT+02:00 Andréa Farias <andreafariasdemelo@hotmail.com>:

Hi René,

I've seen the link you recommended, but unfortunately I'm not used to software development.

I'm using SPSS for statistic analysis and I can import data using a CSV file.

What I need to carry on with my work is to export the values of each pixel inside the region. For example, if I have a sequence of 10 images with ROIs, what I need is to export every pixel data value in every ROI of the sequence.

I'm interested in the plugin! Can you develop it?

Just for curiosity, from your writing it seems that what I'm calling pixel should be called voxel. Is that so? Could you please explain to me the term and why it's more suitable?

Thanks!

From: hello.to.rene@googlemail.com

To: andreafariasdemelo@hotmail.com

Hi Andrea,

I changed the plugin accordingly. All rois inside the viewer will be exported into one csv-file. Each roi gets a new row inside the file.

Have fun!

René

2015-05-06 4:00 GMT+02:00 Andréa Farias <andreafariasdemelo@hotmail.com>:

Hi René,

I have just had access to your e-mail and tested the Plugin. It worked just fine!!! Very good indeed!

Since the exams have many images, I'd just like to verify if you could export everything into a single CSV instead of one for each region. Is that possible?

If I may, I'd suggest to have each region in one line of the CSV file. That makes the importation procedure a lot easier and saves a lot of time.

Thank you again!

Anexo C – Anexo de publicação

02/03/2016

ScholarOne Manuscripts

Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism

Submission Confirmation

Thank you for your submission

Submitted to Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism

Manuscript ID JPEM.2016.0080

Title Adrenocortical neoplasms in adulthood and childhood: distinct presentation. Review of the clinical, pathological, and imaging characteristics.

Authors Melo-Leite, Andrea
Elias, Paula
Teixeira, Sara
Jr, Silvio
Silva, Gyl Eanes
Antonini, Sonir
Muglia, Valdair
Jr, Jorge

Date Submitted 02-Mar-2016