DANIEL SOARES FREIRE

**Escore clínico-patológico para prever o risco de metástases e
recorrência local em pacientes com carcinoma cortical adrenal e
papel do algoritmo da reticulina na distinção entre
adenomas e carcinomas corticais adrenais**

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

Programa de Endocrinologia

Orientadora: Dra. Maria Adelaide Albergaria
Pereira

**São Paulo
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Freire, Daniel Soares

Escore clínico-patológico para prever o risco de metástases e recorrência local em pacientes com carcinoma cortical adrenal e papel do algoritmo da reticulina na distinção entre adenomas e carcinomas corticais adrenais / Daniel Soares Freire. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Endocrinologia.

Orientadora: Maria Adelaide Albergaria Pereira.

Descritores: 1.Carcinoma adrenocortical/patologia 2.Nomogramas 3.Prognóstico 4.Neoplasias do córtex suprarrenal/diagnóstico 5. Neoplasias do córtex suprarrenal/patologia 6.Carcinoma adrenocortical/diagnóstico 7.Adenoma adrenocortical/patologia 8.Adenoma adrenocortical/diagnóstico 9.Reticulina 10.Algoritmos 11.Índice mitótico 12.Software

USP/FM/DBD-26/14

DEDICATÓRIA

À minha filha Clarice.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e irmãos, pelo incondicional apoio e pela certeza de sempre poder contar com eles.

À minha orientadora e eterna amiga, Dra. Maria Adelaide Albergaria Pereira, pela inestimável contribuição à minha formação e pelo privilégio do convívio diário.

À minha amiga, Prof. Dra. Maria Lúcia Corrêa-Giannella, pelas valiosas sugestões que muito contribuíram para este trabalho.

Ao meu amigo, Prof. Dr. Daniel Giannella Neto, que me ensinou, dentre outras coisas, que estatística é assunto para médicos.

Aos amigos Thiago Vieira de Melo e Paulo Roberto Pereira da Silva, pelo desenvolvimento do aplicativo ACCPS – *Adrenal Cortical Carcinoma Prognostic Score*.

À Dra. Sheila Aparecida Coelho Siqueira, pelas revisões histopatológicas e imuno-histoquímicas realizadas neste trabalho.

Ao Prof. Dr. Antonio Marmo Lucon, pela contribuição ao presente trabalho e à minha formação.

Ao estatístico Frederico Moreira, pelo excelente trabalho desenvolvido na análise de sobrevida, regressão logística e validação interna do nomograma.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Símbolos

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Lista de Equações

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Diagnóstico histológico dos tumores corticais adrenais (TCAs)	2
1.2. Marcadores prognósticos dos carcinomas adrenais	7
1.2.1. Histologia e imuno-histoquímica	7
1.2.2. Idade	9
1.2.3. Tamanho tumoral e extensão do tumor primário	11
1.2.4. Secreção hormonal tumoral	11
1.3. Nomogramas para predição de risco	12
2. OBJETIVOS	14
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	16
3.1. Banco de dados	16
3.1.1. Características da população	18
3.1.2. Características do tumor	18
3.1.2.1. Padrão de secreção hormonal	18
3.1.2.2. Dados anatômicos	21
3.1.2.3. Dados histológicos	22
3.1.2.4. Dados imuno-histoquímicos	23
3.1.3. Informações sobre o tratamento	24
3.2. Análise estatística	24

3.2.1. Comparações entre os grupos	24
3.2.2. Análise de sobrevida	25
3.2.3. Avaliação do desempenho diagnóstico do algoritmo da reticulina e do sistema de Weiss.....	26
3.2.4. Construção do nomograma de predição de risco	29
3.2.4.1. Escolha do desfecho primário	29
3.2.4.2. Seleção da população de estudo	29
3.2.4.3. Seleção de covariáveis potenciais.....	30
3.2.4.4. Construção do nomograma	31
3.2.4.5. Validação interna.....	33
3.2.4.1. Teste do modelo em uma população independente.....	35
3.3. Desenvolvimento do aplicativo para iOS7	35
4. RESULTADOS	36
4.1. Distinção entre adenomas e carcinomas.....	38
4.1.1. Características demográficas	38
4.1.2. Características do tumor	41
4.1.2.1. Padrão de secreção hormonal.....	41
4.1.2.2. Lado e tamanho tumoral.....	43
4.1.2.3. Índice de Ki-67.....	45
4.1.2.4. Dados histológicos e histoquímicos.....	46
4.1.2.4.1. Desempenho dos critérios de Weiss para o diagnóstico de carcinoma cortical adrenal	47
4.1.2.4.2. Avaliação do desempenho do algoritmo da reticulina	48
4.2. Carcinomas sem metástases vs. com metástases.....	56
4.2.1. Características demográficas	58
4.2.2. Padrão de secreção hormonal.....	65
4.2.3. Tamanho tumoral	69
4.2.4. Extensão local do tumor primário	72
4.2.5. Estadiamento.....	75

4.2.6. Desempenho dos critérios de Weiss para a predição do risco de metástases.....	79
4.2.6.1. Avaliação de cada critério de Weiss isoladamente.....	79
4.2.6.1.1. Grau nuclear III/IV de Fürhman	79
4.2.6.1.2. Índice mitótico.....	80
4.2.6.1.3. Mitoses atípicas.....	82
4.2.6.1.4. Células claras $\leq 25\%$ do tumor.....	84
4.2.6.1.5. Arquitetura difusa $>33\%$ do tumor	85
4.2.6.1.6. Necrose	86
4.2.6.1.7. Invasão capsular	89
4.2.6.1.8. Invasão sinusoidal	91
4.2.6.1.9. Invasão venosa	91
4.2.6.2. Avaliação da associação dos critérios de Weiss	94
4.2.7. Desempenho do índice Ki-67 para a predição do risco de metástases	98
4.3. Informações sobre o tratamento.....	100
4.3.1. Via operatória	100
4.3.2. Mitotano adjuvante	103
4.4. Nomograma de risco	106
4.4.1. Escolha das covariáveis	106
4.4.2. Análise univariada	111
4.4.3. Análise multivariada	114
4.4.3.1. Avaliação do desempenho, calibração e da habilidade discriminatória do modelo	116
4.4.4. Validação interna.....	120
4.4.5. Desenvolvimento do aplicativo ACCPS – <i>Adrenocortical Carcinoma Prognostic Score</i> para iOS7.....	121
5. DISCUSSÃO	124
5.1. Distinção entre adenomas e carcinomas.....	124
5.1.1. Avaliação do sistema de Weiss.....	124

5.1.1. Avaliação índice de Ki-67	126
5.1.2. Avaliação do algoritmo da reticulina	127
5.2. Proposição e validação interna de um escore prognóstico clínico-patológico para o carcinoma cortical adrenal.....	131
5.3. Covariáveis presentes na regressão logística multivariada.....	132
5.3.1. Padrão funcional.....	132
5.3.2. Tamanho tumoral	134
5.3.3. Avaliação da extensão local do tumor primário	137
5.3.4. Critérios histológicos: invasão venosa e índice mitótico >5/50 campos de grande aumento	139
5.3.5. Interferentes externos: via operatória e mitotano adjuvante	142
5.3.5.1. Laparoscopia <i>versus</i> cirurgia aberta.....	142
5.3.5.2. Mitotano adjuvante	144
5.3.6. Aplicação do nomograma.....	148
6. CONCLUSÕES	150
7. ANEXOS	152
7.1. ANEXO A – Pacientes do grupo A	152
7.2. ANEXO B – Pacientes do grupo B	165
7.3. ANEXO C – Pacientes do grupo C	173
7.4. ANEXO D – Nomograma de risco	182
8. REFERÊNCIAS	183

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	hormônio adrenocorticotrófico
A _{ROC}	área sob a curva ROC
ASE	<i>asymptotic standard error</i>
CA	carcinoma
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CGA	campos de grande aumento
DF	<i>degrees of freedom</i>
DHEA	dehidroepiandrosterona
DHEAS	dehidroepiandrosterona sulfato
E	especificidade
EB	escore de Brier
e cols.	e colaboradores
F	feminino
FIV	fator de inflação de variância
G ₀	fase de repouso no ciclo celular
GLUT1	transportador de glicose tipo 1
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
HR	<i>hazard ratio</i>
IC95%	intervalo de confiança 95%
Ki-67	marcador de proliferação Ki-67
M	masculino
Md	mediana
MIB-1	anticorpo contra o antígeno Ki-67
mdm2	<i>mouse double minute 2 homolog</i>
Mets	metástases
mmp2	metaloproteinase de matriz tipo 2
<i>n</i>	número

N/A	não se aplica
N/D	não determinado
N/O	não operou
O _e	desfecho real do evento
OR	<i>odds ratio</i>
OOC	óbito por outra causa
OPD	óbito pela doença
p21	inibidor da cinase dependente de ciclina 1A
p27	inibidor da cinase dependente de ciclina 1B
p53	proteína supressora de tumor p53
P _e	probabilidade calculada do evento
r	coeficiente de correlação
Rec	recorrência local
ROC	<i>receiver operating characteristic</i>
RV	razão de verossimilhança
RV-	razão de verossimilhança para resultado negativo
RV+	razão de verossimilhança para resultado positivo
S	sensibilidade
SDE	sobrevida doença-específica
SF-1	fator esteroideogênico 1
SLD	sobrevida livre de doença
TCA	tumor cortical adrenal
TNM	<i>tumor, node, metastasis</i>
vs.	versus
VCD	vivo com doença
VSD	vivo sem doença

LISTA DE SÍMBOLOS

$=$	igual a
$>$	maior que
$<$	menor que
$\geq$	maior ou igual a
$\leq$	menor ou igual a
$\times$	vezes
$\pm$	mais ou menos
$+$	presente
$-$	ausente
cm	centímetro
dL	decilitro
e	número de Euler
L	litro
μg	micrograma
mg	miligrama
mL	mililitro
π	número pi
pg	picograma
s	desvio-padrão
$\bar{x}$	média aritmética

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critérios de Weiss.....	4
Tabela 2 – Estadiamento do carcinoma cortical adrenal segundo o ENS@T	21
Tabela 3 – Possibilidade de resultados para a avaliação do desempenho do algoritmo da reticulina em comparação com o sistema de Weiss.	28
Tabela 4 – Distribuição dos pacientes e dos tumores segundo diagnóstico histológico e desfecho clínico	37
Tabela 5 – Sexo dos pacientes portadores de tumores corticais adrenais.	39
Tabela 6 – Distribuição dos pacientes com adenomas e carcinomas em relação ao índice de Ki-67	45
Tabela 7 – Características diagnósticas de dois pontos de corte do índice Ki-67 (1% e 5%) para o diagnóstico diferencial entre adenomas e carcinomas adrenais.....	46
Tabela 8 – Distribuição absoluta e percentual de cada critério de Weiss...	47
Tabela 9 – Desempenho de cada critério de Weiss para o diagnóstico histológico de carcinoma adrenal (Weiss ≥ 3).....	48
Tabela 10 –Desempenho do algoritmo da reticulina para o diagnóstico histológico de carcinoma adrenal (Weiss ≥ 3).....	51
Tabela 11 – Resultados falso-positivos pelo algoritmo da reticulina	52
Tabela 12 – Resultados falso-negativos pelo algoritmo da reticulina	53
Tabela 13 – Teste de McNemar e coeficiente κ para toda a população estudada	54

Tabela 14 – Teste de McNemar e coeficiente κ no subgrupo com idade ≤ 15 anos	55
Tabela 15 – Teste de McNemar e coeficiente κ no subgrupo com idade > 15 anos	55
Tabela 16 – Locais de acometimento metastático ao diagnóstico.....	57
Tabela 17 – Locais de acometimento metastático durante o acompanhamento	58
Tabela 18 – Sexo dos pacientes portadores de carcinomas adrenais	58
Tabela 19 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo com o sexo dos pacientes	59
Tabela 20 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo com a faixa etária	64
Tabela 21 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo com o padrão de secreção hormonal pelo tumor.....	67
Tabela 22 – Extensão do tumor primário nos pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma adrenal.....	73
Tabela 23 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo com a extensão do tumor primário	74
Tabela 24 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo com o estadiamento pelo ENS@T.....	77
Tabela 25 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo com a presença do critério de Weiss grau nuclear III/IV de Fürhman	80
Tabela 26 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo com o índice mitótico..	81
Tabela 27 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo a presença de mitoses atípicas	83
Tabela 28 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo a presença do critério de Weiss “células claras $\leq 25\%$ do tumor”	85

Tabela 29 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo a presença do critério de Weiss “arquitetura difusa >33% do tumor”	86
Tabela 30 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo a presença de necrose confluyente	87
Tabela 31 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo a presença de invasão capsular	89
Tabela 32 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo a presença de invasão sinusoidal	91
Tabela 33 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo a presença de invasão venosa	92
Tabela 34 – Pacientes que apresentaram metástases de acordo com o escore de Weiss e com a faixa etária	94
Tabela 35 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo com o escore de Weiss	97
Tabela 36 – Distribuição dos pacientes dos grupos B e C em relação ao índice Ki-67	99
Tabela 37 – Características diagnósticas de três pontos de corte do índice Ki-67 (1%, 5% e 10%) para a previsão da ocorrência de metástases em pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma adrenal	100
Tabela 38 – Pacientes que se apresentaram com doença disseminada e não foram submetidos a cirurgia.....	101
Tabela 39 – Via cirúrgica utilizada no tratamento dos TCAs	102
Tabela 40 – Tamanho dos TCAs tratados através de laparoscopia ou cirurgia aberta	102
Tabela 41 – Características dos pacientes que usaram e que não usaram mitotano adjuvante.....	104

Tabela 42 – Características dos pacientes que usaram mitotano adjuvante, divididos em dois grupos de acordo com o desfecho clínico (ocorrência ou não de metástase no acompanhamento).....	105
Tabela 43 – Características dos pacientes com carcinomas corticais adrenais	108
Tabela 44 – Resultados da regressão logística binária univariada.....	112
Tabela 45 – Coeficientes de Spearman e FIV para análise de multicolinearidade de todas as covariáveis com significância estatística $P > 0,20$ na análise univariada.....	113
Tabela 46 – Coeficientes de Spearman e FIV para análise de multicolinearidade após exclusão das covariáveis “Weiss >6” e “mitoses atípicas”	114
Tabela 47 – Resultados da regressão logística binária multivariada.....	115
Tabela 48 – Coeficientes de Spearman e FIV para análise de multicolinearidade entre as cinco covariáveis remanescentes no modelo múltiplo.....	116
Tabela 49 – Avaliação da habilidade discriminatória do modelo	117
Tabela 50 – Características diagnósticas do escore para predição de risco de metástase ou recorrência tumoral.....	118
Tabela 51 – Resultados do escore de Brier e A_{ROC} obtidos para as amostras de derivação e validação	121
Tabela 52 – Escore prognóstico dos pacientes que receberam e que não receberam mitotano adjuvante.....	147
Tabela 53 – Características clinico-patológicas, escore prognóstico e desfecho clínico de oito pacientes não incluídos na casuística principal	149

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Algoritmo da reticulina para a classificação dos tumores corticais adrenais	6
Figura 2 – Arcabouço de reticulina	23
Figura 3 – Distribuição dos pacientes da casuística de acordo com diagnóstico e desfecho clínico	36
Figura 4 – Tempo de acompanhamento dos pacientes com tumores corticais adrenais (TCAs).....	37
Figura 5 – Idade ao diagnóstico nos pacientes portadores de tumores corticais adrenais (TCAs).....	40
Figura 6 – Cor da pele dos pacientes portadores de tumores corticais adrenais (TCAs).....	41
Figura 7 – Padrão funcional dos tumores corticais adrenais (TCAs)	42
Figura 8 – Lado da lesão	43
Figura 9 – Tamanho tumoral dos tumores corticais adrenais	44
Figura 10 – Arcabouço de reticulina.....	50
Figura 11 – Histograma de idade dos pacientes com diagnóstico de carcinoma adrenal	60
Figura 12 – Idade ao diagnóstico dos pacientes com carcinomas adrenais.	61
Figura 13 – Distribuição proporcional das faixas etárias (≤ 3 anos; 3-15 anos; >15 anos) nos grupos B (carcinomas sem metástases ou recorrência) e C (carcinomas com metástases ou recorrência).62	
Figura 14 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida doença-específica (SDE) de acordo com a faixa etária dos pacientes (≤ 3 anos; 3-15 anos; >15 anos).....	63

Figura 15 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença (SLD) de acordo com a faixa etária.....	64
Figura 16 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida doença-específica (SDE) de acordo com a faixa etária.....	65
Figura 17 – Distribuição proporcional do padrão funcional (padrão I; padrão II; padrão III; padrão IV) nos grupos B (carcinomas sem metástases ou recorrência) e C (carcinomas com metástases ou recorrência).....	66
Figura 18 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença (SLD) de acordo com o padrão de secreção hormonal (I, III ou IV; II)	68
Figura 19 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida doença-específica (SDE) de acordo com o padrão de secreção hormonal (I, III ou IV; II). 68	
Figura 20 – Distribuição do tamanho tumoral	69
Figura 21 – Curva ROC para o tamanho dos carcinomas adrenais.....	70
Figura 22 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida doença-específica (SDE) dos pacientes com doença localizada (estádios I e II) de acordo com o tamanho do tumor primário (≤ 5 cm; > 5 cm)	71
Figura 23 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida doença-específica (SDE) dos pacientes com doença localizada (estádios I e II) de acordo com o tamanho do tumor primário ($\leq 7,5$ cm; $> 7,5$ cm)	72
Figura 24 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença (SLD) de acordo com a extensão do tumor primário (T1+T2; T3+T4)	74
Figura 25 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida doença-específica (SDE) de acordo com a extensão do tumor primário (T1+T2; T3+T4). 75	
Figura 26 – Distribuição proporcional do estadiamento pelo ENS@T(I; II; III; IV) nos pacientes com carcinoma adrenal	76

Figura 27 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença (SLD) de acordo com o estadiamento pelo ENS@T (I+II; III+IV)	78
Figura 28 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida doença-específica (SDE) de acordo com o estadiamento pelo ENS@T (I+II; III+IV)	78
Figura 29 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença (SLD) de acordo com a presença do critério “Índice mitótico >5/50 CGA”	81
Figura 30 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida doença-específica (SDE) de acordo com a presença do critério “Índice mitótico >5/50 CGA”	82
Figura 31 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença (SLD) de acordo com a presença do critério “Mitoses atípicas”	83
Figura 32 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida doença-específica (SDE) de acordo com a presença do critério “Mitoses atípicas”	84
Figura 33 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença (SLD) de acordo com a presença de necrose confluyente	88
Figura 34 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida doença-específica (SDE) de acordo com a presença de necrose confluyente	88
Figura 35 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença (SLD) de acordo com a presença de invasão capsular	90
Figura 36 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida doença-específica (SDE) de acordo com a presença de invasão capsular	90
Figura 37 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença (SLD) de acordo com a presença de invasão venosa	93
Figura 38 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida doença-específica (SDE) de acordo com a presença de invasão venosa	93

Figura 39 – Distribuição proporcional dos critérios de Weiss entre pacientes com idade ≤ 15 anos e idade > 15 anos	96
Figura 40 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença (SLD) de acordo com o escore de Weiss (≤ 6 ; > 6)	97
Figura 41 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida doença-específica (SDE) de acordo com o escore de Weiss (≤ 6 ; > 6)	98
Figura 42 – <i>Smoothed scatter Plot</i> da covariável contínua “tamanho tumoral”	107
Figura 43 – Curva ROC para o escore prognóstico clínico-patológico do carcinoma cortical adrenal	119
Figura 44 – Probabilidade estimada de desfecho de acordo com o escore prognóstico e os desfechos reais.....	120
Figura 45 – Logotipo do aplicativo ACCPS – <i>Adrenal Cortical Carcinoma Prognostic Score</i> (A) e QR code para acesso direto à App Store (B)	121
Figura 46 – Tela inicial (A) e texto completo do termo de responsabilidade (B)	122
Figura 47 – Telas principal (A) e secundárias (B e C) para preenchimento pelo usuário das cinco covariáveis que fazem parte do modelo preditivo	123
Figura 48 – Tela final com o escore total e a probabilidade de evento (A), tela com as informações técnicas sobre o estudo no qual se baseou o modelo (B) e o resumo da publicação no PubMed (C)	123
Figura 49 – Distribuição do escore prognóstico de acordo com a idade. Cada círculo representa um paciente	142

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1 – Equação para cálculo da razão de verossimilhança para resultado positivo (RV+).....	27
Equação 2 – Equação para cálculo da razão de verossimilhança para resultado negativo (RV-).....	27
Equação 3 – Equação utilizada para cálculo da probabilidade de desfecho primário	31
Equação 4 –Fórmula para cálculo do escore de Brier (EB)	32

RESUMO

Freire DS. *Escore clínico-patológico para prever o risco de metástases e recorrência local em pacientes com carcinoma cortical adrenal e papel do algoritmo da reticulina na distinção entre adenomas e carcinomas corticais adrenais* [Tese] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

INTRODUÇÃO: o padrão-ouro para o diagnóstico histológico dos tumores corticais adrenais (TCAs) e sua diferenciação entre adenomas e carcinomas é o sistema de Weiss, cuja aplicação é limitada pela baixa reprodutibilidade de alguns dos critérios que o compõe. Recentemente foi proposto e validado um algoritmo diagnóstico para os TCAs baseado na integridade do arcabouço de reticulina e da membrana basal. Os carcinomas adrenais são tumores raros e apresentam prognóstico reservado, mesmo nos pacientes com doença aparentemente localizada. Além do estadiamento e da extensão da ressecção cirúrgica, outros dados foram reportados na literatura como tendo importância prognóstica, tais como idade ao diagnóstico, padrão funcional, tamanho tumoral, extensão local do tumor primário e alguns achados histológicos e imuno-histoquímicos, com destaque à taxa mitótica e ao índice de Ki-67. O sistema de Weiss, embora permita o diagnóstico diferencial entre adenomas e carcinomas, não foi testado completamente como uma ferramenta para distinguir os carcinomas com boa evolução clínica daqueles com desfecho desfavorável. **OBJETIVOS:** o presente estudo teve como objetivo primário construir um nomograma para estimar o risco de metástases e recorrência local em portadores de carcinoma adrenal, a partir de dados clínico-patológicos. O objetivo secundário foi avaliar o desempenho do algoritmo da reticulina no diagnóstico diferencial entre adenomas e carcinomas do córtex adrenal. **MÉTODOS:** para a construção do nomograma, foram analisados dados clínico-patológicos de 129 portadores de carcinomas adrenais atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre 1976 e 2010. A avaliação do desempenho do algoritmo da reticulina para o diagnóstico histológico dos TCAs foi feita a partir do exame de 89 lâminas (45 adenomas e 44 carcinomas adrenais), que foram classificadas de acordo com o sistema de Weiss e pelo algoritmo da reticulina, pelo mesmo patologista e de forma cega. **RESULTADOS:** utilizando a análise de regressão logística binária, foi proposto um escore prognóstico com cinco covariáveis: padrão funcional outro que não o hiperandrogenismo isolado, tamanho tumoral >7,5 cm, tumor primário classificado como T3 ou T4, presença de invasão venosa microscópica e índice mitótico >5/50 campos de grande aumento. O escore prognóstico estava calibrado de acordo com o teste de aderência de Hosmer-Lemeshow ($P=0,9329$) e apresentou excelente desempenho global (escore de Brier =0,0738). Finalmente, a capacidade discriminatória do modelo, determinada pela área sob a curva ROC (A_{ROC}), foi considerada

quase perfeita (A_{ROC} , 0,9611; IC95%, 0,92676-0,99552). O modelo preditivo foi validado internamente com 200 reamostragens por *bootstrap*. A partir destes resultados, desenvolvemos um aplicativo para iOS7 para estimar o risco de metástases e recorrência local em portadores de carcinomas adrenais (ACCPs – Adrenal Cortical Carcinoma Prognostic Score). O aplicativo está disponível para download gratuito na App Store. Em relação à avaliação do desempenho do algoritmo da reticulina, o mesmo apresentou sensibilidade =84,1% e especificidade =95,6% para o diagnóstico de carcinoma adrenal. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os diagnósticos obtidos pelo escore de Weiss e pelo algoritmo da reticulina ($P=0,1797$; Teste exato de McNemar). A concordância dos dois sistemas, avaliada pelo coeficiente κ , foi considerada substancial ($\kappa=0,7975$; IC95%, 0,6728-0,9221). CONCLUSÕES: propusemos e validamos internamente um escore prognóstico baseado em informações clínico-patológicas que estão facilmente disponíveis ao clínico. O modelo proposto está disponível para uso como um aplicativo gratuito para iOS7 e é capaz de estimar o risco de desfechos desfavoráveis nos pacientes com carcinoma cortical adrenal. O escore pode ter grande utilidade na determinação do tipo e frequência do acompanhamento clínico-radiológico e na decisão de um tratamento profilático, após a retirada cirúrgica completa do carcinoma adrenal. O algoritmo da reticulina teve desempenho equivalente ao sistema de Weiss para o diagnóstico histológico dos tumores corticais adrenais, mas oferece a vantagem de ter aplicação mais fácil.

Descritores: Carcinoma adrenocortical/patologia; Nomogramas; Prognóstico; Neoplasias do córtex suprarrenal/diagnóstico; Neoplasias do córtex suprarrenal/patologia; Carcinoma adrenocortical/diagnóstico; Adenoma adrenocortical/patologia; Adenoma adrenocortical/diagnóstico; Reticulina; Algoritmos; Índice mitótico; Software.

SUMMARY

Freire DS. *Clinicopathological score for predicting the risk of metastases and local recurrence in patients with adrenal cortical carcinoma and role of the reticulin algorithm in distinguishing between adrenal cortical adenomas and carcinomas* [Thesis] São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2014.

INTRODUCTION: The gold standard for the histological diagnosis of adrenal cortical tumors (ACTs) and for the differentiation between adenomas and carcinomas is the Weiss system, whose application is limited by poor reproducibility of some of its criteria. Recently, a diagnostic algorithm for ACT diagnosis based on the integrity of the reticulin network and the basal membrane has been proposed and validated. Adrenal carcinomas are rare tumors and have a poor prognosis, even in patients with apparently localized disease. Besides tumor staging and extent of surgical resection, other data have been reported in the literature as having prognostic importance, such as age at diagnosis, the functional pattern, tumor size, local extension of the primary tumor and some histological and immunohistochemical findings, such as the mitotic rate and the Ki-67 index. The Weiss system, while allowing the differential diagnosis between adrenal cortical adenomas and carcinomas, has not been fully tested as a tool for distinguishing carcinomas with favorable clinical outcome from those with unfavorable outcome.

OBJECTIVES: The primary objective of this study was to construct a nomogram for estimating the risk of metastasis and local recurrence in patients with adrenal cortical carcinoma, based on clinical and pathological data. The secondary objective was to evaluate the performance of the reticulin algorithm in the differential diagnosis between adenomas and carcinomas of the adrenal cortex.

METHODS: For the construction of the nomogram, clinical and pathological data from 129 patients with adrenal cortical carcinomas treated at the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo between 1976 and 2010 were analyzed. The evaluation of the performance of the reticulin algorithm for the histological diagnosis of ACTs was made from the examination of 89 slides (45 adenomas and 44 adrenal carcinomas), which were classified according to the Weiss system and the reticulin algorithm by the same pathologist in a blinded fashion.

RESULTS: Using binary logistic regression analysis, we proposed a prognostic score with five covariates: a functional pattern other than isolated hyperandrogenism, a tumor size >7.5 cm, a primary tumor classified as T3 or T4, the presence of microscopic venous invasion and a mitotic index >5/50 high-power fields. The prognostic score was calibrated according to the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test ($P = 0.9329$) and showed excellent overall performance (Brier score = 0.0738). Finally, the discriminatory ability of the model, as determined by the area under the ROC curve (A_{ROC}), was considered near-perfect (A_{ROC} , 0.9611; 95%CI, 0.92676 to

0.99552). The predictive model was internally validated with 200 bootstrap resamples. Based on these results, we develop an app for iOS7 for estimating the risk of metastasis and local recurrence in patients with adrenal carcinomas (ACCPs - Adrenal Cortical Carcinoma Prognostic Score). The app is available for free download on the App Store. Regarding the assessment of the performance of the reticulin algorithm, it had a sensitivity of 84.1% and specificity of 95.6% for the diagnosis of adrenal cortical carcinoma. No statistically significant difference between the diagnoses obtained by Weiss score and the reticulin algorithm was observed ($P=0.1797$, McNemar's exact test). The concordance between the two systems, assessed by the κ coefficient, was considered substantial ($\kappa=0.7975$; 95%CI, 0.6728 to 0.9221). **CONCLUSIONS:** we proposed and internally validated a prognostic score based on clinical and pathological information that are readily available to the attending physician. The proposed model is available as a free app for iOS7 and can estimate the risk of adverse outcomes in patients with adrenal cortical carcinoma. The score may be useful in determining the type and frequency of clinical and radiological evaluation and the decision of adjuvant treatment after complete surgical removal of the adrenal carcinoma. The reticulin algorithm was equivalent to the Weiss system for the histological diagnosis of adrenal cortical tumors, but offers the advantage of an easier application.

Descriptors: Adrenocortical carcinoma/pathology; Nomograms; Prognosis; Adrenal cortex neoplasms/diagnosis; Adrenal cortex neoplasms/pathology; Adrenocortical carcinoma/diagnosis; Adrenocortical adenoma/pathology; Adrenocortical adenoma/diagnosis; Reticulin; Algorithms; Mitotic index; Software.

1. INTRODUÇÃO

Os carcinomas adrenais são tumores raros e, na grande maioria dos casos, com prognóstico reservado; 22-85% dos pacientes têm metástases na ocasião do diagnóstico (1-5). Dos pacientes com doença inicialmente localizada, 48-66% desenvolvem metástases durante o acompanhamento, principalmente nos primeiros dois anos (3-6). Os principais determinantes já estabelecidos do prognóstico são estadiamento e extensão da resseção cirúrgica, a qual representa a única forma de tratamento potencialmente curativa para a doença (4, 7).

O diagnóstico histológico dos tumores corticais adrenais (TCAs) pode ser tarefa complexa, principalmente para o patologista não especialista em doença adrenal (8, 9), pois se baseia em sistemas multiparamétricos que demandam treinamento para a correta interpretação dos achados (10-15). O algoritmo da reticulina (16-18) representa uma alternativa mais objetiva para o diagnóstico dos TCAs, com excelente desempenho e aplicabilidade mais simples que os métodos tradicionais, incluindo o sistema de Weiss (10, 11). Esse algoritmo diagnóstico, entretanto, ainda não é empregado rotineiramente.

Dentre os portadores de carcinomas adrenais que se apresentam com doença aparentemente localizada, é interessante a identificação daqueles com maior risco de evolução desfavorável, uma vez que os mesmos podem se beneficiar de tratamentos adjuvantes como o mitotano (19-21) ou a

radioterapia do leito adrenal (22, 23). Apesar de alguns dados clínicos, histológicos e moleculares terem sido descritos como tendo importância prognóstica para o carcinoma adrenal, atualmente não existem ferramentas prognósticas para estimar o risco de desfechos desfavoráveis na doença.

Nas próximas seções serão discutidas, de forma pormenorizada, questões referentes ao diagnóstico histológico dos TCAs e à predição dos desfechos nos pacientes com carcinoma adrenal.

1.1. Diagnóstico histológico dos tumores corticais adrenais (TCAs)

Clinicamente, a única forma inequívoca de definir malignidade entre os TCAs é a presença de metástase, invasão de órgãos adjacentes ou recorrência local (7). Contudo, a descoberta cada vez mais frequente de nódulos adrenais em exames direcionados para a avaliação de outras doenças (os chamados incidentalomas adrenais), aumentou a prevalência de lesões restritas à glândula e, conseqüentemente, a necessidade do diagnóstico histológico preciso (24). Este deve permitir a distinção entre adenomas e carcinomas, reservando aos carcinomas um acompanhamento pós-operatório frequente e, em casos selecionados, emprego de tratamento adjuvante. Individualmente, nenhum dado histológico ou molecular é capaz de distinguir com precisão adenomas de carcinomas adrenais. Todavia,

sistemas multiparamétricos de variáveis histológicas e não-histológicas vêm sendo empregados no diagnóstico dos TCAs desde os anos 1970 (10-16).

O sistema de Weiss (10, 11), embora não tenha sido o primeiro a ser proposto, é o mais utilizado para definir malignidade em TCAs. Outros sistemas de classificação foram descritos, como o de Hough (12), van Slooten (13) e, mais recentemente, os sistema de Aubert (15) e o algoritmo da reticulina, proposto por Volante e cols. (16).

A partir da comparação de características morfológicas presentes em TCAs metastáticos e não-metastáticos, Weiss e cols. (10, 11) propuseram um sistema de pontuação baseado em nove critérios histológicos. Constataram que a presença de três ou mais critérios estava associada a um risco maior de comportamento biológico desfavorável. Os critérios do sistema de Weiss estão descritos na Tabela 1:

Tabela 1 – Critérios de Weiss

Critérios de Weiss para o diagnóstico histológico dos TCAs.
Grau nuclear III ou IV, de acordo com os critérios propostos por Fühman e cols. (25) para o carcinoma renal.
Número de mitoses superior a 5 em 50 CGA (400×).
Presença de mitoses atípicas, exibindo maior número de fusos mitóticos.
Presença de necrose tumoral confluyente.
Presença de células com citoplasma claro ou vacuolizado, lembrando as células da <i>zona fasciculata</i> normal, em área menor ou igual a 25% do tumor.
Presença de arquitetura difusa, definida pela distribuição das células em camadas sem um padrão identificável, em mais de 1/3 do tumor.
Presença de invasão venosa.
Presença de invasão sinusoidal.
Presença de invasão capsular, a qual só é definida quando ninhos ou cordões de células tumorais ultrapassam a cápsula e determinam reação estromal.
CGA, campos de grande aumento; TCAs, tumor corticais adrenais.

Apesar de ser amplamente utilizado e aceito, o sistema de Weiss apresenta limitações relacionadas à baixa reprodutibilidade de alguns dos critérios que o compõe. Aubert e cols. (15) examinaram a reprodutibilidade de cada um dos critérios quando avaliados por dois patologistas experientes pelo cálculo do coeficiente κ para variáveis binárias, e constataram que esta era muito alta ($\kappa \geq 0,8$) para índice mitótico e presença de necrose, alta ($0,6 \leq \kappa < 0,8$) para mitoses atípicas, porcentagem de células claras e invasão de cápsula, intermediária ($0,4 \leq \kappa < 0,6$) para grau nuclear e invasão venosa e baixa ($\kappa < 0,4$) para arquitetura difusa e invasão sinusoidal. Os cinco critérios

com maior reprodutibilidade foram avaliados por regressão logística, para a construção de um escore modificado ponderado pelo coeficiente de regressão arredondado para o número inteiro mais próximo: $2 \times$ taxa mitótica + $2 \times$ citoplasma + mitoses atípicas + necrose + invasão de cápsula. Este novo sistema teve uma excelente correlação com o escore de Weiss ($r = 0,98$) e, portanto, poderia ser utilizado em substituição ao mesmo.

As observações destes autores sobre as limitações do sistema de Weiss devem ter consequências ainda maiores na prática clínica real, onde o carcinoma cortical adrenal é uma doença rara e muitos patologistas não têm a experiência necessária para uma avaliação minuciosa. Considerando os tumores com um número intermediário de critérios de Weiss (entre 2 e 4), a informação fornecida pelo patologista não-especialista em doença adrenal pode ser insuficiente para garantir segurança ao clínico em sua decisão de manter o paciente sob vigilância clínica e propor terapia adjuvante ou mantê-lo sob acompanhamento menos intensivo.

Para facilitar o diagnóstico histológico dos TCAs, Volante e cols. (16) propuseram um algoritmo baseado na integridade do arcabouço de reticulina e da membrana basal e em três critérios histológicos: índice mitótico $>5/50$ campos de grande aumento (CGA), presença de necrose confluyente e presença de invasão venosa microscópica.

O arcabouço de reticulina foi avaliado por um método comercial baseado em impregnação pela prata. A ruptura do arcabouço de reticulina

foi definida quando se demonstrou o seu comprometimento em mais de 1/3 do CGA (400×). Foram estudados 92 carcinomas corticais e 47 adenomas, assim definidos de acordo com o sistema de Weiss. O seguinte algoritmo foi proposto e atingiu 100% de concordância com o sistema de Weiss:

Figura 1 – Algoritmo da reticulina para a classificação dos tumores corticais adrenais. CGA, campos de grande aumento. Adaptado da referência (16).

Observe-se que, dos três critérios histológicos utilizados, dois apresentaram elevado grau de concordância inter-observador segundo Aubert e cols. (15) (índice mitótico e necrose) e um apresentou concordância intermediária (invasão venosa). O algoritmo da reticulina foi posteriormente validado em duas séries independentes, uma com 201 pacientes (17) e outra com 245 pacientes (18), mas ainda não é utilizado rotineiramente.

Outra estratégia para distinguir adenomas de carcinomas adrenais partiu da análise de marcadores de proliferação por imuno-histoquímica. Dos marcadores testados, o anticorpo MIB-1 contra o antígeno Ki-67 é o mais

utilizado no diagnóstico diferencial dos TCAs (9). Este antígeno, expresso somente nas células que não se encontram em G₀, pode ser usado para distinguir adenomas de carcinomas adrenais. Expressão acima de 5% tem elevada especificidade para o diagnóstico de carcinoma. Por outro lado, há carcinomas com índice de Ki-67 baixo, paralelos àqueles observados nos adenomas adrenais (26-31).

1.2. Marcadores prognósticos dos carcinomas adrenais

Como foi mencionado anteriormente, os principais determinantes prognósticos do carcinoma adrenal são o estadiamento e a extensão da ressecção cirúrgica (7). Por outro lado, diversos outros fatores interferem no risco de recorrência local ou disseminação, e a identificação destes fatores é útil no seguimento de pacientes com tumores aparentemente localizados que tenham sido submetidos a ressecções completas. A seguir cada um destes fatores será brevemente abordado.

1.2.1. Histologia e imuno-histoquímica

Algumas características histológicas, tais como índice mitótico elevado, presença de mitoses atípicas, necrose e invasões capsular e venosa, apresentam associação com a sobrevida após a ressecção aparentemente curativa do carcinoma adrenal (5, 6, 11, 15, 32-36).

Nas séries publicadas, o índice mitótico foi a variável histológica mais fortemente associada com o desfecho clínico, observando-se correlação inversa do número de mitoses com a sobrevida específica (5, 6, 11, 15, 32-37). Outros dados histológicos também se mostraram associados negativamente com prognóstico, como necrose (5, 15, 32), presença de mitoses atípicas (5, 15, 32, 33, 37), invasão capsular (15, 32) e venosa (32). Em contrapartida, outros dados histológicos que compõem os critérios de Weiss, como escassez de células claras, arquitetura tumoral difusa e grau nuclear aparentemente não influenciam o prognóstico.

A imuno-histoquímica também foi estudada para identificar, dentre os carcinomas adrenais, aqueles com pior prognóstico. A alta expressão do antígeno Ki-67 se associou com pior prognóstico em algumas séries (26, 27, 35), mas não em todas (28, 38). Stojadinovic e cols. (31) não conseguiram demonstrar correlação entre a expressão isolada de marcadores como Ki-67, p21, p27 (os dois últimos pertencentes ao grupo dos inibidores das cinases dependentes de ciclina) e mdm2 (inibidor da atividade do gene p53), mas observaram que o prognóstico se tornava cada vez pior a medida em que o número de alterações aumentava (0% de metástases com nenhuma alteração; 13% com uma alteração; 38% com duas alterações, 48% com três alterações e 75% com quatro alterações). O ponto de corte do índice de marcação pelo Ki-67 (porcentagem de células com marcação nuclear nas áreas mais representativas) que melhor identificou os tumores com pior prognóstico variou de 7 a 10% (35, 39).

Outros marcadores moleculares foram reportados como tendo importância prognóstica, como o fator esteroideogênico 1 (SF-1) (40, 41), a β -catenina (42), a metaloproteinase de matriz tipo 2 (mmp-2) (43) e o transportador de glicose tipo 1 (GLUT1) (44). Todos estes marcadores são passíveis de identificação por meio da imuno-histoquímica, o que facilitaria seu emprego na prática clínica. Todavia, o único marcador imuno-histoquímico utilizado rotineiramente é o Ki-67.

1.2.2. Idade

Os carcinomas adrenais apresentam uma incidência bimodal, com um pico na primeira década de vida e outro entre a quarta e a sexta décadas de vida (45). Contudo, são tumores mais raros em crianças do que em adultos. A maior prevalência na faixa pediátrica de lesões caracterizadas pelos critérios de Weiss como carcinomas, associada a um comportamento biológico menos agressivo destes tumores, levou alguns autores a questionarem a aplicabilidade dos critérios de Weiss no diagnóstico de TCAs em crianças (46, 47). Por outro lado, o achado consistente de evolução clínica favorável em todos os tumores definidos histologicamente como adenomas, inclusive nos pacientes pediátricos, permite concluir que o sistema é útil também nesta população, uma vez que, assim como nos adultos, o achado de tumor com número de critérios ≤ 2 tem valor preditivo negativo de 100% para ocorrência de metástases (32, 48, 49).

Os dados do Registro Internacional dos Tumores Corticais Adrenais da Infância, publicados em 2004, mostram nítida relação entre a idade e a sobrevida livre de doença. Nesta casuística, composta por 254 pacientes acompanhados entre 1990 e 2001 nos Estados Unidos e no Brasil, a sobrevida livre de doença em cinco anos foi de 54,2%. No grupo de crianças com idade inferior a 3 anos, a sobrevida livre de doença em cinco anos foi superior a 70%, significativamente maior que no grupo entre 4-12 anos (35%) e 13-20 anos (20%). A agressividade dos tumores verificada nas crianças acima de 4 anos de idade neste estudo é similar ao que é observado na população adulta. Os autores concluíram que a idade inferior a 4 anos associou-se, de forma independente, com maior sobrevida livre de doença, assim como a secreção exclusiva de andrógenos pelo tumor e o tamanho da lesão (50).

O levantamento realizado por Pereira e cols. (51) obteve resultados semelhantes: 92,6% das crianças com menos de 4 anos apresentaram-se com doença localizada (66,7% no estágio I e 25,9% no estágio II), número que cai para 68,6% (17,2% no estágio I e 51,4% no estágio II) no grupo com entre 4 e 12 anos. Sandrini e cols. (48) observaram que a idade ao diagnóstico >3,5 anos foi um fator associado a menor sobrevida específica, achados semelhantes aos publicados por Klein e cols. (52).

1.2.3. Tamanho tumoral e extensão do tumor primário

O estadiamento tumoral para os carcinomas adrenais proposto por MacFarlane (53) e modificado por Sullivan (54), Lee (55) e pelo ENS@T (56), leva em conta apenas o tamanho tumoral para discriminar o estágio I do II. Carcinomas menores que 5 cm restritos à glândula adrenal são classificados como estágio I, e apresentam melhor prognóstico após o tratamento cirúrgico adequado do que os tumores no estágio II (maiores que 5 cm e confinados à adrenal) (57). A associação entre o tamanho do carcinoma adrenal e o risco de evolução desfavorável foi demonstrada em outros estudos (5, 6, 11, 14, 32, 36, 48, 58-61).

Além do tamanho tumoral, foi observada associação do grau de invasão local do tumor primário com o risco de disseminação e recorrência. Portadores de tumores invadindo a gordura periadrenal ou a veia cava inferior apresentaram comprometimento da sobrevida livre de doença e da sobrevida específica (5, 32, 56).

1.2.4. Secreção hormonal tumoral

Embora não haja concordância entre todos os autores, provavelmente por falta de standardização de critérios e testes empregados, alguns estudos mostraram nítida relação do padrão de funcionalidade tumoral com o prognóstico.

Após avaliação endócrina minuciosa, Mendonça e cols. (46) mostraram que tumores secretores exclusivamente de andrógenos tinham melhor prognóstico que os secretores de múltiplos esteroides. A associação do padrão funcional de hiperandrogenismo isolado com melhor prognóstico foi confirmada em outros estudos (1, 50, 51, 62). No Registro Internacional dos Tumores Corticais Adrenais da Infância, foi considerado um fator independente de prognóstico, juntamente com a idade e o estadiamento (50).

1.3. Nomogramas para predição de risco

Nomogramas são amplamente empregados em oncologia, devido a sua capacidade de reduzir modelos preditivos estatísticos complexos a estimativas numéricas simples da probabilidade de um evento como morte ou recorrência (63). As ferramentas disponíveis na internet, como aquelas publicadas pelo *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (64), ou disponibilizadas através de interfaces interativas como as dos *smartphones*, aumentaram ainda mais o uso dos nomogramas na prática clínica.

Há apenas um estudo que propôs um nomograma de predição de mortalidade específica para o carcinoma adrenal. Contudo, foram avaliadas variáveis fortemente associadas com risco de morte, tais como estadiamento (doença localizada vs. localmente avançada vs. disseminada) e o status cirúrgico (cirurgia vs. conduta expectante) (65). O presente estudo pretende

avaliar variáveis relacionadas ao tumor primário e ao paciente que não são tão obviamente associadas com o prognóstico, e terá como desfecho primário a ocorrência de metástase ou recorrência local.

2. OBJETIVOS

Considerando que:

- Os carcinomas adrenais são tumores raros, e que o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) tem mais de 40 anos de experiência no diagnóstico e tratamento dos pacientes portadores desta doença;
- Alguns critérios histológicos (necrose, invasão venosa, índice mitótico), clínicos (idade, padrão de secreção) e morfológicos (tamanho tumoral e extensão do tumor primário) se associam com risco de evolução clínica desfavorável dos carcinomas adrenais,

o **objetivo primário** desta investigação foi propor um nomograma prognóstico para os carcinomas adrenais baseado em dados clínicos, laboratoriais e anatomopatológicos, o qual permita identificar os pacientes com maior risco de evolução com metástases ou recorrência local, que poderiam se beneficiar de tratamento adjuvante.

Ainda considerando que:

- A baixa reprodutibilidade de alguns critérios do sistema de Weiss limita sua aplicabilidade rotineira, especialmente pelo patologista geral;

- Volante e cols. (16) propuseram e validaram um algoritmo para diagnóstico anatomopatológico dos TCAs de uso mais fácil que o sistema de Weiss, e com a mesma precisão diagnóstica, mas que ainda não é utilizado rotineiramente,

o **objetivo secundário** deste estudo é avaliar o desempenho do algoritmo da reticulina para o diagnóstico histológico dos TCAs, comparando-o com o sistema de Weiss.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo não controlado envolvendo pacientes portadores de TCAs (excetuando-se aqueles com aldosteronomas), atendidos no HCFMUSP, entre novembro de 1976 e dezembro de 2010. O estudo foi aprovado junto à Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP (Protocolo CAPPesq número 0326/04).

Os prontuários dos pacientes selecionados foram solicitados junto ao Serviço de Análise de Dados da Divisão de Arquivo Médico do HCFMUSP para coleta de informações clínicas, laboratoriais e sobre o tratamento e evolução. Lâminas e blocos de parafina referentes aos tumores dos pacientes foram resgatados no arquivo do Departamento de Patologia do HCFMUSP, para revisão do diagnóstico histológico empregando os critérios de Weiss e também para realização de histoquímica para reticulina.

3.1. Banco de dados

Os resultados da pesquisa dos prontuários e da avaliação anatomopatológica e imuno-histoquímica foram compilados numa planilha do Microsoft® Excel® 2011 para Mac (versão 14.3.9).

Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com o diagnóstico histológico e o desfecho clínico: grupo A (adenomas), grupo B (carcinomas sem metástases ou recorrência) e grupo C (carcinomas com metástases ou recorrência). Sempre que possível, a distinção histológica entre adenoma e carcinoma foi feita com base nos critérios de Weiss; os tumores com dois ou menos critérios foram classificados como adenomas, enquanto os tumores com três ou mais critérios foram classificados como carcinomas. Em algumas situações, o sistema de Weiss não foi utilizado, pois ainda não tinha sido descrito e o material não estava disponível para revisão de lâmina. Foram incluídos no grupo B apenas os pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma adrenal que tinham sido acompanhados por pelo menos 24 meses sem apresentar evidência de metástases ou recorrência local. Pacientes que se apresentavam com doença metastática e que não eram candidatos à cirurgia foram incluídos no grupo C a despeito da indisponibilidade do diagnóstico histológico, desde que o quadro clínico ou exames laboratoriais permitissem concluir tratar-se de um tumor cortical adrenal.

Abaixo estão descritas as informações que compuseram o banco de dados. Os Anexos A, B e C contêm todos os dados coletados nesta investigação.

3.1.1. Características da população

A partir das anotações dos prontuários médicos, foram levantadas informações sobre sexo dos pacientes, idade ao diagnóstico e cor da pele.

Os pacientes foram divididos em três grupos em relação à idade ao diagnóstico: ≤ 3 anos; 3-15 anos; >15 anos (incluindo os adultos). Posteriormente, como não se demonstrou diferença da sobrevida específica entre os grupos 3-15 anos e >15 anos, os pacientes foram reclassificados em dois grupos: ≤ 3 anos; >3 anos.

3.1.2. Características do tumor

3.1.2.1. Padrão de secreção hormonal

Informações sobre história clínica e exame físico, juntamente com resultados de exames hormonais, foram utilizadas para categorizar os pacientes em relação ao perfil de secreção hormonal. Os exames hormonais analisados foram: cortisol urinário de 24 horas, cortisol plasmático 8 horas após administração de dexametasona em doses de 1 ou 3 mg, cortisol plasmático à meia-noite, cortisol salivar à meia-noite, ACTH, DHEA, DHEAS, androstenediona, testosterona, estradiol. Nem todos pacientes realizaram todos os exames hormonais, mas só foram incluídos na análise final aqueles pacientes nos quais a avaliação disponível não deixou dúvidas sobre o padrão hormonal apresentado, como descrito abaixo:

- **Padrão I – tumores com secreção exclusiva de cortisol (síndrome de Cushing ACTH-independente):** evidência laboratorial de hipercortisolismo independente de ACTH. Hipercortisolismo foi definido pelos seguintes exames: cortisol urinário de 24 horas >300 µg/24 h; cortisol pós-dexametasona 1 mg >5 µg/dL (24, 66) ou cortisol pós-dexametasona 3 mg >3 µg/dL (67); cortisol plasmático da meia-noite ≥4 µg/dL (68); cortisol salivar da meia noite ≥0,13 µg/dL. Para a confirmação de hipercortisolismo subclínico, pelo menos dois testes alterados eram necessários. A independência ao ACTH foi definida pelas concentrações plasmáticas da corticotropina abaixo de 10 pg/mL (para método imunoquimioluminométrico) ou abaixo do limite de detecção do ensaio (para método imunorradiométrico ou radioimunoensaio). Nos pacientes sem estigmas de síndrome de Cushing, ou naqueles onde a avaliação laboratorial não foi realizada adequadamente, a ocorrência de insuficiência adrenal secundária após a adrenalectomia foi considerada como demonstrativo de hipercortisolismo subclínico independente de ACTH. Os pacientes incluídos neste grupo também apresentavam supressão das concentrações de DHEAS em relação aos valores de referência para sexo e idade. Pacientes cujos tumores determinavam secreção autônoma e subclínica de cortisol (também referido como Cushing subclínico) foram incluídos neste grupo.

- **Padrão II – tumores com secreção exclusiva de andrógenos (síndrome virilizante simples):** este padrão de secreção hormonal foi definido pela demonstração de concentrações elevadas para a faixa etária de DHEAS, androstenediona ou, também, testosterona, associada à ausência de hipercortisolismo laboratorial (definido anteriormente) e de evidência clínica ou laboratorial de insuficiência adrenal secundária após a adrenalectomia.
- **Padrão III – tumores com secreção de andrógenos e cortisol (síndrome mista):** definidos pela presença de hipercortisolismo independente de ACTH associado a valores elevados de DHEAS, androstenediona ou testosterona, conforme valores de referência para sexo e idade. A presença de concentrações plasmáticas de DHEAS inapropriadamente normais em paciente com hipercortisolismo ACTH-independente também classificou o padrão de secreção hormonal como III.
- **Padrão IV – tumores não-funcionantes:** ausência de hipercortisolismo e de hiperandrogenismo.

A determinação de 17β -estradiol foi feita quando o quadro clínico era sugestivo de tumores feminilizantes em homens. Esta avaliação teve resultado positivo em três casos, todos os quais com presença concomitante

de hipercortisolismo, caracterizando uma síndrome mista (cortisol + estradiol). Assim, estes pacientes foram agrupados no padrão III.

3.1.2.2. Dados anatômicos

Foram avaliados o lado da lesão e a presença de bilateralidade, o tamanho tumoral, a presença de invasão macroscópica das veias renal e cava inferior (e sua extensão), o estadiamento de acordo com o ENS@T (Tabela 2) e, quando presentes, os sítios de acometimento metastático. O tamanho tumoral utilizado preferencialmente foi aquele descrito no relatório anatomopatológico. Nos pacientes que não foram operados, ou quando a informação não era disponível, considerou-se o tamanho do tumor observado nos exames de imagem realizados (preferencialmente tomografia computadorizada ou ressonância magnética, seguida da ultrassonografia).

Tabela 2 – Estadiamento do carcinoma cortical adrenal segundo o ENS@T

Estádio I	T1, N0, M0
Estádio II	T2, N0, M0
Estádio III	T1-2, N1, M0 T3-4, N0-1, M0
Estádio IV	Qualquer T, qualquer N, M1

T1, tumor ≤5 cm, restrito à adrenal; T2, tumor >5 cm, restrito à adrenal; T3, tumor infiltrando gordura periadrenal; T4, tumor invadindo órgãos adjacentes ou presença de trombo neoplásico na veia renal ou veia cava inferior; N0, ausência de linfonodos acometidos; N1, presença de linfonodo(s) acometido(s); M0, ausência de metástases à distância; M1, presença de metástases à distância. Adaptado da referência (56).

3.1.2.3. Dados histológicos

A Dra. Sheila Aparecida Coelho Siqueira foi responsável pela revisão histológica de todo material disponível e também se encarregou da avaliação do arcabouço de reticulina. A Dra. Maria Cláudia Nogueira Zerbini participou da revisão das lâminas e determinação do escore de Weiss de pacientes atendidos entre 1976 e 2000.

Para detecção e análise das fibras de reticulina, cortes histológicos de 4 μm representativos da neoplasia foram corados pela técnica da prata amoniacal (69).

Definiu-se ruptura do arcabouço de reticulina como a perda da continuidade das fibras reticulares avaliada em um CGA (400 $\times$), estendendo-se por pelo menos um terço da área total. Como mostrado na Figura 2, a integridade do arcabouço de reticulina impede que uma linha imaginária seja traçada de uma extremidade à outra da lâmina (A), enquanto que o mesmo é possível quando a reticulina encontra-se rompida (B).

Figura 2 – Arcabouço de reticulina. (A) adenoma adrenal; (B) carcinoma adrenal

3.1.2.4. Dados imuno-histoquímicos

Para análise da expressão do antígeno Ki-67, cortes histológicos de 4 μm representativos da neoplasia foram submetidos à técnica de recuperação antigênica pelo calor. Foi utilizado o anticorpo MIB-1 (Dako North America Inc., Carpinteria, CA). A amplificação foi realizada por anticorpo secundário ligado a polímero e peroxidase. A detecção foi feita por substrato cromogênico (diaminobenzidina) e a contra-coloração pela hematoxilina de Harris.

O índice de Ki-67 foi calculado pela porcentagem de células com coloração positiva para o antígeno nas áreas mais representativas. Foram selecionadas as áreas com maior intensidade de coloração e evitadas aquelas com necrose intensa. Um mínimo de 500 células foi avaliado para a determinação do índice de Ki-67. O desempenho do índice de Ki-67 foi

avaliado na distinção entre adenomas e carcinomas e, no grupo dos carcinomas, entre aqueles que evoluíram sem metástases e com metástases.

3.1.3. Informações sobre o tratamento

Foram coletados dados sobre o tratamento cirúrgico dos pacientes, incluindo a data da cirurgia, a via operatória e a extensão da ressecção. Para aqueles com doença aparentemente localizada, foi pesquisado se foi feito o uso de mitotano adjuvante.

3.2. Análise estatística

3.2.1. Comparações entre os grupos

Para comparação entre duas amostras independentes ordinais, foi usado o teste de Mann-Whitney. Para comparações entre três ou mais amostras, foi usado o teste de Kruskal-Wallis. Para análise das proporções dos dados categóricos, foi usado o teste exato de Fisher (bilateral) ou o teste χ^2 . Para todos os testes, foram consideradas estatisticamente significantes as diferenças com valor de $P < 0,05$. O software SPSS 17.0 para Windows foi usado para as comparações entre os grupos.

3.2.2. Análise de sobrevida

A análise de sobrevida foi realizada nos pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma adrenal (grupos B e C), tendo como desfechos metástases à distância ou recorrência local e óbito por câncer. Foram feitas as seguintes análises:

- Sobrevida livre de doença (SLD): tempo entre a cirurgia e o diagnóstico de metástases à distância ou recorrência local (o que acontecesse antes), ou a última consulta para dados censurados. Pacientes que já se apresentaram com doença metastática irresssecável ao diagnóstico ou que não foram operados não foram incluídos nesta análise;
- Sobrevida doença-específica (SDE): tempo entre a cirurgia e o óbito por carcinoma adrenal, ou a última consulta para os dados censurados. Pacientes que não foram operados não foram incluídos nesta análise.

As curvas de sobrevivência (SLD e SDE) foram determinadas para os pacientes agrupados segundo as seguintes variáveis: sexo; faixa etária; padrão de secreção hormonal; classificação do tumor primário pelo TNM; estadiamento pelo ENS@T; escore de Weiss; cada um dos nove critérios de Weiss.

Para estimativas das curvas de sobrevivência foi utilizado o método produto-limite de Kaplan-Meier e comparação segundo teste Log-rank. As

probabilidades de sobrevivência foram apresentadas com intervalo de confiança 95% (IC95%) estimados com método transformação complementar log-log.

Todos os valores de P apresentados são do tipo bilateral e foram considerados estatisticamente significantes quando menores que 0,05. O software SAS 9.2 (*Statistical Analysis System*, Cary, NC) foi utilizado para a análise de sobrevida (70).

3.2.3. Avaliação do desempenho diagnóstico do algoritmo da reticulina e do sistema de Weiss

O desempenho diagnóstico do algoritmo da reticulina e do sistema de Weiss foi avaliado por meio do cálculo da sensibilidade (S), especificidade (E) e razões de verossimilhança (RVs). Estas últimas constituem excelentes ferramentas para medir e expressar a acurácia de testes diagnósticos. RVs maiores que 1 apontam para o diagnóstico de interesse, e quanto maior o seu valor, mais significativa é a forma com que o teste diagnóstico em questão sugere a presença da doença. Testes cujas RVs situam-se entre 0 e 1 falam contra o diagnóstico de interesse; quanto mais próximo de 0, menos provável é a doença. O achado de uma RV igual a 1 indica que o teste não tem capacidade diagnóstica.

A razão de verossimilhança para resultado positivo (RV+) é definida como o quociente entre a probabilidade de um teste ser positivo em uma

população doente e a probabilidade do teste ser positivo em uma população saudável, e pode ser calculada pela expressão:

$$RV+ = \frac{S}{(1 - E)}$$

Equação 1 – Equação para cálculo da razão de verossimilhança para resultado positivo (RV+). S, sensibilidade; E, especificidade

Resultados acima de 5 para a RV+ aumentam significativamente a probabilidade pré-teste.

A razão de verossimilhança para resultado negativo (RV-) é definida como o quociente entre a probabilidade de um teste ser negativo em uma população doente e a probabilidade de um teste ser negativo em uma população saudável, podendo ser calculada pela expressão:

$$RV- = \frac{(1 - S)}{E}$$

Equação 2 – Equação para cálculo da razão de verossimilhança para resultado negativo (RV-). S, sensibilidade; E, especificidade.

Resultados abaixo de 0,2 para a RV- reduzem significativamente a probabilidade pré-teste. A partir da probabilidade pré-teste de uma doença, do resultado do teste e da sua RV, é possível calcular a probabilidade pós-teste (71).

Para comparar os resultados obtidos nos sistemas de Weiss e no algoritmo da reticulina, os pacientes foram alocados em uma tabela de contingência com quatro possibilidades, conforme a Tabela 3:

Tabela 3 – Possibilidade de resultados para a avaliação do desempenho do algoritmo da reticulina em comparação com o sistema de Weiss

	Algoritmo da reticulina	
	Adenoma	Carcinoma
Weiss	Adenoma (Weiss ≤ 2)	B
	Carcinoma (Weiss ≥ 3)	D

A, diagnóstico de adenoma pelos dois sistemas; B, diagnóstico de adenoma pelo sistema de Weiss e de carcinoma pelo algoritmo da reticulina; C, diagnóstico de carcinoma pelo sistema de Weiss e de adenoma pelo algoritmo da reticulina; D, diagnóstico de carcinoma pelos dois sistemas.

Para comparar os resultados dos dois sistemas, empregou-se o teste exato de McNemar e cálculo do coeficiente κ com IC95% calculado segundo método *bootstrapping* com 1000 replicações. O coeficiente κ foi interpretado utilizando-se a classificação proposta por Landis e Koch (72): concordância quase perfeita ($0,80 < \kappa \leq 1,00$), substancial ($0,60 < \kappa \leq 0,80$), moderada ($0,40 < \kappa \leq 0,60$), razoável ($0,20 < \kappa \leq 0,40$), ruim ($\kappa \leq 0,20$). Os softwares SAS 9.3 (*Statistical Analysis System*, Cary, NC) e Stata 11 (Stata Corporation, College Station, TX) foram utilizados na análise estatística de dados, considerando-se discordância significativa o valor de $P < 0,05$.

A comparação entre os dois sistemas foi feita inicialmente para todos os pacientes e depois, separando em dois grupos de acordo com a idade (≤ 15 anos e > 15 anos).

3.2.4. Construção do nomograma de predição de risco

O nomograma foi construído com base nas recomendações publicadas por Iasonos e cols. (63).

3.2.4.1. Escolha do desfecho primário

O desfecho primário escolhido como variável independente no modelo estatístico foi ocorrência de metástases ou recorrência local em qualquer período do acompanhamento.

3.2.4.2. Seleção da população de estudo

Uma vez que o desfecho primário era ocorrência de metástase ou recorrência local, somente pacientes com risco deste desfecho foram incluídos para a construção do nomograma, ou seja, somente os pacientes com carcinoma adrenal definido histologicamente (escore de Weiss ≥ 3).

Foram excluídos os pacientes com informações incompletas ou que tinham acompanhamento igual ou menor de 24 meses sem evidências de metástases.

3.2.4.3. Seleção de covariáveis potenciais

As covariáveis ou variáveis dependentes foram escolhidas a partir da plausibilidade clínica. Inicialmente, análises univariadas de regressão logística binária foram conduzidas para testar a associação entre cada covariável e a variável resposta. Em seguida, covariáveis que apresentaram valores de $P < 0,20$ nas análises univariadas foram consideradas para a análise de regressão logística binária múltipla com eliminação retrógrada. Valor de $P < 0,05$ foi utilizado como critério de retenção de variáveis no modelo. Os intervalos de confiança 95% (IC95%) para as *odds ratios* (OR) são de Wald (73). A presença de multicolinearidade foi avaliada nas covariáveis que apresentaram valor de $P < 0,20$ nas análises de regressão univariada via estimação do fator de inflação de variância (FIV) e do coeficiente de correlação linear de Spearman. Valores superiores a 2,5 e 0,60, respectivamente, serviram como indicadores de considerável multicolinearidade. As covariáveis que apresentaram considerável multicolinearidade não foram incluídas na análise de regressão logística múltipla (74).

Foram estudadas individualmente as seguintes variáveis: sexo; cor da pele; idade; tamanho tumoral; classificação do tumor primário de acordo com o TNM; padrão funcional; escore de Weiss e cada um dos nove critérios de Weiss. Com o propósito de gerar um escore de risco simplificado e de fácil aplicabilidade na prática clínica, as variáveis quantitativas foram dicotomizadas a partir do ponto de corte que maximiza a soma de sensibilidade e especificidade, obtido pela análise da curva ROC (75), ou de ponto de corte de relevância na literatura, antes de serem utilizadas nas análises de regressão.

3.2.4.4. Construção do nomograma

Os coeficientes de regressão obtidos foram usados para o cálculo da probabilidade de desfecho utilizando-se a seguinte equação:

$$P = \frac{e^{(\beta_0 + \beta_1 + \beta_2 + \dots + \beta_n)}}{1 + e^{(\beta_0 + \beta_1 + \beta_2 + \dots + \beta_n)}}$$

Equação 3 – Equação utilizada para cálculo da probabilidade de desfecho primário. P , probabilidade de desfecho; e , número de Euler; β_0 , constante da equação de regressão; $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n$, coeficientes de regressão de cada uma das n covariáveis

O desempenho global, calibração e a habilidade discriminatória do modelo final de regressão logística múltipla foram avaliados pelo escore de Brier, teste de aderência de Hosmer-Lemeshow e pela área sob a curva ROC (A_{ROC}), respectivamente. O escore de Brier (EB), originalmente descrito

para avaliar a acurácia de previsões meteorológicas e, posteriormente, adotado também para modelos de predição de prognóstico, é o quadrado da diferença entre a probabilidade prevista e o evento observado em toda a amostra, calculado pela fórmula:

$$EB = \frac{1}{N} \sum_{e=1}^N (p_e - o_e)^2$$

Equação 4 – Fórmula para cálculo do escore de Brier (EB). N, tamanho da amostra; p_e , probabilidade calculada do evento; o_e , desfecho real do evento (0, ausência; 1, ocorrência)

Os resultados do escore de Brier podem variar de 0 (modelo perfeito) a 0,25 (modelo não-informativo). Quanto mais baixo o escore de Brier, melhor o desempenho do modelo (76).

O teste de aderência de Hosmer-Lemeshow é utilizado para avaliar a calibração do modelo. Valor de $P > 0,05$ para o teste de Hosmer-Lemeshow indica que modelo está calibrado, ou seja, que as probabilidades preditas pelo modelo refletem adequadamente a ocorrência do evento nos dados.

Finalmente, a habilidade do modelo em discriminar observações entre os níveis da variável resposta, portanto entre evento e não-evento, foi acessada pela A_{ROC} , que varia de 0,5 a 1,0. Como regra geral, considera-se a seguinte interpretação para a A_{ROC} : $A_{ROC} = 0,5$, discriminação ausente; $0,5 \leq A_{ROC} < 0,7$, discriminação de pequena relevância; $0,7 \leq A_{ROC} < 0,8$,

discriminação aceitável; $0,8 \leq A_{ROC} < 0,9$, discriminação excelente; $A_{ROC} \geq 0,9$, discriminação quase perfeita (73).

Posteriormente, um escore de risco ponderado foi construído utilizando-se os coeficientes do modelo de regressão logística múltipla. Esses coeficientes foram transformados em escores multiplicando-os por 10 e arredondando os valores para o número inteiro mais próximo, que foram sendo adicionados de modo a se obter um escore total agregado (77).

Após a determinação da pontuação de cada paciente, a curva ROC com IC95% (78) foi construída e as características diagnósticas do escore foram avaliadas com cálculos de sensibilidade, especificidade e razões de verossimilhança positiva e negativa, acompanhados dos respectivos IC95%. O ponto de corte do escore designado de ótimo foi definido como aquele que maximiza a soma de sensibilidade e especificidade.

3.2.4.5. Validação interna

Testar a precisão de um nomograma com o mesmo conjunto de pacientes usados para construí-lo resulta em um desempenho exageradamente otimista. Por outro lado, a divisão da amostra original em dois subgrupos (de modelagem e de validação) não é desejável quando o número de pacientes é limitado, como no caso de doenças raras. Para sobrepujar o problema, diversas metodologias de reamostragem foram descritas, como *jackknifing*, onde cada paciente é sistematicamente

removido do conjunto de dados e usado para testar um modelo que é construído com os demais pacientes, ou a validação cruzada de 10 partições, onde cada décimo do conjunto de dados é sistematicamente omitido desde a modelagem e usado como teste. Outros estudos com simulações mostraram que a técnica de *bootstrapping* é capaz de reduzir a variabilidade do erro e modificar a acurácia relatada de um modelo de predição através da remoção de seu otimismo, como se segue. Primeiro, um modelo é derivado e avaliado usando o todo o conjunto de dados, e a esta avaliação que está otimista e tendenciosa denomina-se taxa de erro aparente. Segundo, uma amostra do tamanho da original é retirada aleatoriamente, e um novo modelo é construído. Dada à natureza randômica do processo, alguns indivíduos estarão presentes mais de uma vez nesta segunda amostra, enquanto outros não estarão incluídos. O processo é então repetido por n vezes (no mínimo 60) para estimar o otimismo, que é uma função da diferença entre a taxa de erro aparente e o erro médio das observações a partir das n reamostragens (76, 79-81).

No presente estudo, a validação interna foi feita com a técnica de *bootstrapping*, baseada em 200 replicações.

Todas as probabilidades de significância (valores de P) apresentadas são do tipo bilateral e valores menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. O software R versão 2.13.2 foi utilizado em todas etapas da construção do nomograma, incluindo a validação interna via *bootstrapping* (82).

3.2.4.1. Teste do modelo em uma população independente

O escore prognóstico foi testado em um grupo de pacientes com doença inicialmente localizada que foram encaminhados ao serviço após o fechamento do banco de dados (dezembro de 2010), ou aqueles que nesta data tinham acompanhamento inferior a 24 meses sem evidência de metástases.

Este procedimento não pode ser considerado validação externa do modelo, uma vez que o tamanho mínimo da amostra para a validação externa de um modelo preditivo é de 100 eventos e 100 não-eventos (83). Por outro lado, o teste do modelo nesta população serviu para exemplificar o seu uso na prática clínica.

3.3. Desenvolvimento do aplicativo para iOS7

A fim de facilitar o uso da calculadora de risco de metástases e recorrência, foi desenvolvido um aplicativo para iOS7, que está disponibilizado para download gratuito a partir da App Store.

4. RESULTADOS

A casuística do presente estudo partiu de 235 pacientes portadores de 238 TCAs. Foram excluídos 10 pacientes portadores de 11 tumores com diagnóstico histológico de carcinoma adrenal que tinham acompanhamento inferior a 24 meses sem evidência de doença metastática, perfazendo um total de 225 pacientes e 227 tumores (Figura 3). Estes foram divididos em três grupos de acordo com o diagnóstico histológico e desfecho clínico, como mostra a Tabela 4 (Grupo A, adenomas; Grupo B, carcinomas sem metástases ou recorrência; Grupo C, carcinomas com metástase ou recorrência).

Figura 3 – Distribuição dos pacientes da casuística de acordo com diagnóstico e desfecho clínico. CAs, carcinomas; Mets., metástases; m, meses; n, número; Grupo A, adenomas; Grupo B, carcinomas sem metástases; Grupo C, carcinomas com metástase ou recorrência

Tabela 4 – Distribuição dos pacientes e dos tumores segundo diagnóstico histológico e desfecho clínico

	Pacientes (n)	Tumores (n)
Grupo A	96	96
Grupo B	63	63
Grupo C	66	68
Total	225	227

Grupo A, adenomas; Grupo B, carcinomas sem metástases; Grupo C, carcinomas com metástase ou recorrência.

A Figura 4 mostra o tempo de acompanhamento dos pacientes.

Figura 4 – Tempo de acompanhamento dos pacientes com tumores corticais adrenais (TCAs). Cada círculo representa 1 caso e as linhas horizontais representam as medianas de cada grupo. Grupo A (adenomas), $\bar{x} \pm s = 105,3 \pm 76,7$ meses; Md = 85,1 meses. Grupo B (carcinomas sem metástases), $\bar{x} \pm s = 131,7 \pm 89,7$ meses; Md = 117 meses. Grupo C (carcinomas com metástases ou recorrência), $\bar{x} \pm s = 31,7 \pm 49,1$ meses; Md = 17,8 meses. $\bar{x}$, média; s, desvio-padrão; Md, mediana. $P < 0,0001$

Dois pacientes do grupo C tiveram carcinomas adrenais bilaterais. Uma paciente já se apresentou com massas bilaterais ao diagnóstico, enquanto o outro apresentou tumores assíncronicos, com um intervalo de dois anos entre o aparecimento da primeira lesão na adrenal direita e o segundo tumor na adrenal esquerda. Uma paciente apresentou-se com carcinomas adrenais bilaterais, mas não foi incluída na análise, pois teve acompanhamento de apenas 12 meses sem evidência de metástases.

4.1. Distinção entre adenomas e carcinomas

Nesta seção, serão abordadas as características dos pacientes e dos tumores que poderiam permitir a distinção entre adenomas e carcinomas adrenais. Por fim, será discutido desempenho do algoritmo da reticulina no diagnóstico dos TCAs.

4.1.1. Características demográficas

Conforme descrito na Tabela 5, observou-se predomínio do sexo feminino em toda a casuística (80%). Entre os pacientes portadores de adenomas, a relação entre os gêneros feminino (F) e masculino (M) foi de 6,4:1,0. Entre os portadores de carcinomas, esta relação foi de 3,0:1,0. A diferença na distribuição entre o sexo dos pacientes portadores de

adenomas e carcinomas adrenais atingiu significância estatística ($P = 0,0433$).

Tabela 5 – Sexo dos pacientes portadores de tumores corticais adrenais

	Adenomas	Carcinomas	Total
F (%)	83 (86,4%)	97 (75,2%)	180 (80,0%)
M (%)	13 (13,6%)	32 (24,8%)	45 (20,0%)
F:M	6,4:1,0	3,0:1,0	4,0:1,0

F, sexo feminino; M, sexo masculino; F:M, razão entre número de pacientes do sexo feminino pelo número de pacientes do sexo masculino. $P = 0,0433$.

Como mostra a Figura 5, a mediana da idade dos portadores de adenomas foi maior que a dos portadores de carcinomas, o que atingiu significância estatística ($P < 0,0001$). Essa diferença decorreu do número maior de crianças com idade abaixo de 3 anos no grupo dos carcinomas.

Figura 5 – Idade ao diagnóstico nos pacientes portadores de tumores corticais adrenais (TCAs). Cada círculo representa 1 caso e as linhas horizontais representam as medianas de cada grupo. Adenomas, $\bar{x} \pm s = 39,4 \pm 17,3$ anos; Md = 38 anos; Carcinomas, $\bar{x} \pm s = 27,5 \pm 20,2$ anos; Md = 29 anos; $\bar{x}$, média; s, desvio-padrão; Md, mediana. $P < 0,0001$

No presente estudo, a ocorrência de tumores definidos histologicamente como adenomas adrenais em crianças com menos de 15 anos de idade foi incomum (5 casos), o que correspondeu a 11% dos tumores nesta faixa etária. Estes pacientes tiveram sobrevida livre de doença média de 16 anos (10 a 23 anos), confirmando a natureza benigna dos tumores.

Apesar das observações sobre a incapacidade da cor da pele identificar marcadores genéticos de ancestralidade (84), procedemos à

análise por julgar que seria suficiente para uma avaliação descritiva inicial. Como mostra a Figura 6, mais de 80% dos pacientes se classificaram sua cor da pele como branca (83,3% dos portadores de adenomas e 85,3% dos portadores de carcinomas), sem diferença entre os grupos ($P = 0,732$).

Figura 6 – Cor da pele dos pacientes portadores de tumores corticais adrenais (TCAs).
 $P=0,732$

4.1.2. Características do tumor

4.1.2.1. Padrão de secreção hormonal

Como descrito anteriormente, os pacientes foram divididos de acordo com o perfil de secreção hormonal em quatro padrões:

- **Padrão I:** hipercortisolismo isolado;
- **Padrão II:** hiperandrogenismo isolado;
- **Padrão III:** secreção hormonal mista;
- **Padrão IV:** não-funcionante.

A Figura 7 mostra a distribuição dos padrões funcionais entre os pacientes com adenomas e carcinomas adrenais. No primeiro grupo, o padrão funcional foi determinado laboratorialmente em 95 casos. Aproximadamente dois terços dos pacientes apresentavam o padrão I (61/95 casos, ou 64,2%), seguido pelos padrões IV (23/95, ou 24,2%) e II (9/95, ou 9,5%). Somente 2/95 pacientes com adenomas adrenais (2,1%) apresentavam secreção hormonal mista (padrão III). Dentre os pacientes com carcinomas adrenais, a avaliação funcional foi possível em 116 pacientes. Destes, pouco mais da metade (59/116 casos, ou 50,9%) apresentava o padrão III e 33/116 pacientes (28,4%) o padrão II. Em menor frequência, com 16/116 (13,8%) e 8/116 (6,9%) casos, respectivamente, ficaram os padrões IV e I.

Figura 7 – Padrão funcional dos tumores corticais adrenais (TCAs). Padrão I, hipercortisolismo isolado; padrão II, hiperandrogenismo isolado; padrão III, secreção mista; padrão IV, não-funcionante. $P < 0,001$

Estes achados sugerem o hipercortisolismo isolado foi um padrão funcional incomum em carcinomas adrenais. Em contrapartida, a secreção hormonal mista ocorreu excepcionalmente em tumores definidos histologicamente como adenomas adrenais.

4.1.2.2. Lado e tamanho tumoral

Não houve predomínio de um lado sobre o outro em nenhum dos grupos estudados ($P=0,4240$). Como citado anteriormente, dois pacientes portadores de carcinomas adrenais apresentaram tumores bilaterais (Figura 8).

Figura 8 – Lado da lesão
 $P=0,4240$

Como demonstrado na Figura 9, houve uma grande sobreposição do tamanho tumoral entre adenomas e carcinomas. Os carcinomas tinham,

entretanto, tamanho maior que os adenomas ($P < 0,0001$). Além disso, o achado de um tumor cortical com mais que 10 cm teve 100% de especificidade para o diagnóstico de carcinoma adrenal.

Figura 9 – Tamanho tumoral dos tumores corticais adrenais. Cada círculo representa 1 caso e as linhas horizontais representam as medianas de cada grupo. Adenomas, $\bar{x} \pm s = 4,3 \pm 1,5$ cm, Md = 4,1 cm. Carcinomas, $\bar{x} \pm s = 9,9 \pm 5,5$ cm, Md = 9,0 cm. $\bar{x}$, média; s, desvio-padrão; Md, mediana. $P < 0,0001$

A média do tamanho dos adenomas adrenais da presente casuística (4,3 cm) coincidiu com o limiar de 4 cm comumente utilizado para indicação cirúrgica de incidentalomas adrenais. 43/85 adenomas (50,6%) tinham tamanho maior que 4 cm, atingindo tamanho máximo de 9 cm. Os carcinomas tinham tamanho médio de 9,9 cm, com 85,3% deste grupo (110/129 tumores) com mais de 4 cm de diâmetro.

4.1.2.3. Índice de Ki-67

O índice de Ki-67 foi determinado em 91 TCAs, sendo 47 adenomas e 44 carcinomas. Como mostra a Tabela 6, todos os adenomas apresentaram índice de Ki-67 <5%, e em 42/47 adenomas (89,4%) o índice era <1%. Entre os carcinomas, a taxa de resultados falso-negativos variou de 22,7% (para o ponto de corte de 1%) a 40,9% (para o ponto de corte de 5%). Logo, como mostra a Tabela 7, o índice de Ki-67 foi mais específico que sensível para o diagnóstico de carcinoma adrenal.

Tabela 6 – Distribuição dos pacientes com adenomas e carcinomas em relação ao índice de Ki-67

	<i>n</i>	<1%	<5%	Δ Ki-67
Adenomas	47	42 (89,4%)	47 (100%)	<1% - 4,7%
Carcinomas	44	10 (22,7%)	18 (40,9%)	<1% - 45,7%

n, número de casos; Δ Ki-67, variação do índice de Ki-67.

Tabela 7 – Características diagnósticas de dois pontos de corte do índice Ki-67 (1% e 5%) para o diagnóstico diferencial entre adenomas e carcinomas adrenais

	Frequência		S (%)	E (%)	RV+	RV-
	Adenomas (n =47)	Carcinomas (n =44)				
Ki-67 >1% (n =38)	4/47	34/44	77,3	91,3	8,89	0,25
Ki-67 >5% (n =26)	0/47	26/44	59,1	100	*	0,41

S, sensibilidade; E, especificidade, RV+, razão de verossimilhança para resultado positivo; RV-, razão de verossimilhança para resultado negativo.

*RV+ não pode ser calculada para testes com E =100%.

4.1.2.4. Dados histológicos e histoquímicos

Os dados histológicos estavam disponíveis para análise em 179 pacientes, sendo 76 adenomas e 103 carcinomas. A Tabela 8 mostra a distribuição absoluta e percentual de cada critério de Weiss nos adenomas e carcinomas.

Tabela 8 – Distribuição absoluta e percentual de cada critério de Weiss

	Adenomas	Carcinomas
Grau nuclear III/IV	6/76 (7,9%)	92/103 (89,3%)
IM >5/50 CGA	1/76 (1,3%)	54/103 (52,4%)
Mitoses atípicas	0/76 (0,0%)	54/103 (52,4%)
Células claras ≤25%	19/76 (25,0%)	89/103 (86,4%)
Arquitetura difusa >33%	26/76 (34,2%)	90/103 (87,4%)
Necrose	8/76 (10,5%)	80/103 (77,7%)
Invasão capsular	8/76 (10,5%)	45/103 (43,7%)
Invasão sinusoidal	1/76 (1,3%)	16/103 (15,5%)
Invasão venosa	1/76 (1,3%)	44/103 (42,7%)

IM, índice mitótico; CGA, campos de grande aumento.

4.1.2.4.1. Desempenho dos critérios de Weiss para o diagnóstico de carcinoma cortical adrenal

Como mostra a Tabela 9, nenhum dos nove critérios de Weiss, isoladamente, teve 100% de sensibilidade (S) e especificidade (E) para o diagnóstico de carcinoma adrenal (escore de Weiss ≥ 3). Os critérios mais específicos foram presença de mitoses atípicas (E =100%), índice mitótico >5/50 CGA e invasões sinusoidal e venosa (E =98,7%), enquanto que os mais sensíveis foram grau nuclear III/IV de Fühman (S =89,3%), arquitetura difusa em mais de 1/3 da lesão (S =87,4%) e presença de células claras em área menor ou igual a 25% do tumor (S =86,4%).

Tabela 9 – Desempenho de cada critério de Weiss para o diagnóstico histológico de carcinoma adrenal (Weiss ≥ 3)

	Frequência		S (%)	E (%)	RV+	RV-
	Weiss<3 (n=76)	Weiss ≥ 3 (n=103)				
Grau nuclear III/IV	6/76	92/103	89,3	92,1	11,3	0,12
IM >5/50 CGA	1/76	54/103	52,4	98,7	39,8	0,48
Mitoses atípicas	0/76	54/103	52,4	100	*	0,48
Células claras $\leq 25\%$	19/76	89/103	86,4	75,0	3,46	0,18
Arq. difusa >33%	26/76	90/103	87,4	65,8	2,55	0,19
Necrose	8/76	80/103	77,7	89,5	7,38	0,25
Invasão capsular	8/76	45/103	43,7	89,5	4,15	0,25
Invasão sinusoidal	1/76	16/103	15,5	98,7	11,8	0,86
Invasão venosa	1/76	44/103	42,7	98,7	32,5	0,58

S, sensibilidade; E, especificidade; RV+, razão de verossimilhança para resultado positivo; RV-, razão de verossimilhança para resultado negativo; IM, índice mitótico; CGA, campos de grande aumento; Arq., arquitetura.

*RV+ não pode ser calculada se a especificidade for igual a 100%.

4.1.2.4.2. Avaliação do desempenho do algoritmo da reticulina

Foram recuperados 89 blocos de parafina para avaliação do desempenho do algoritmo da reticulina. Estes foram avaliados quanto à integridade do arcabouço de reticulina e a presença dos seguintes critérios de Weiss: índice mitótico acima de 5/50 CGA, necrose confluyente e invasão

venosa. Os achados foram confrontados com o diagnóstico obtido pela avaliação dos critérios de Weiss.

Destes 89 pacientes, 45 apresentavam diagnóstico histológico de adenoma segundo os critérios de Weiss, enquanto 44 eram portadores de carcinomas adrenais (destes, 19 tinham metástases). Dois pacientes com adenoma adrenal (4,4% do grupo) e 11 pacientes com carcinomas (25% do grupo) tinham idade menor ou igual a 15 anos no momento do diagnóstico.

O arcabouço de reticulina foi considerado íntegro em 43 tumores e fragmentado em 46 tumores. A Figura 10 mostra exemplos de tumores com reticulina íntegra (A, B) e fragmentada (C, D).

Figura 10 – Arcabouço de reticulina. (A) e (B), íntegro; (C) e (D), fragmentado

O algoritmo da reticulina foi aplicado nos 89 tumores. Os achados se encontram na Tabela 10.

Tabela 10 – Desempenho do algoritmo da reticulina para o diagnóstico histológico de carcinoma adrenal (Weiss ≥ 3)

	Frequência		S (%)	E (%)	RV+	RV-
	Weiss <3 (n =45)	Weiss ≥ 3 (n =44)				
Diagnóstico de carcinoma pelo algoritmo da reticulina (n =39)	2/45	37/44	84,1	95,6	18,9	0,17

n, número; S, sensibilidade; E, especificidade, RV+, razão de verossimilhança para resultado positivo; RV-, razão de verossimilhança para resultado negativo.

Dois pacientes portadores de adenomas adrenais segundo os critérios de Weiss foram classificados erroneamente como carcinomas pelo algoritmo da reticulina. Em ambos os casos, os tumores eram grandes (>5 cm), não-funcionantes e que apresentavam ruptura do arcabouço de reticulina e necrose, e por isso foram classificados como carcinomas pelo algoritmo da reticulina. Nenhum dos dois pacientes apresentou metástases ou recorrência local, e a prolongada sobrevida livre de doença foi longo (61 e 85 meses) é consistente com o diagnóstico de adenoma determinado pelo sistema de Weiss (Tabela 11).

Tabela 11 – Resultados falso-positivos pelo algoritmo da reticulina

	Idade	Tamanho	Padrão	Reticulina	Weiss	Ki-67	SDE
A-34	69 a	6,0 cm	IV	F	1 (N)	<1%	61 m
A-92	42 a	6,0 cm	IV	F	2 (CC, N)	<1%	85 m

a, anos; cm, centímetros; m, meses; Ki-67, índice de Ki-67 (porcentagem de células com positividade nuclear nas áreas mais representativas); SDE, sobrevida doença-específica; padrão IV, tumores não-funcionantes; F, fragmentada; CC, células claras $\leq 25\%$ do tumor; N, necrose confluyente.

Sete pacientes com carcinomas adrenais de acordo com os critérios de Weiss foram considerados adenomas pelo algoritmo da reticulina (Tabela 12). Destes, apenas uma paciente (B-58) tinha um tumor com reticulina fragmentada, que foi classificado como adenoma, pois nenhum dos três critérios de Weiss que apresentava incluía aqueles usados no algoritmo da reticulina. Os outros seis pacientes tinham tumores com arcabouço íntegro de reticulina. Nenhum destes tumores apresentou metástase ou recorrência na evolução. A sobrevida doença-específica dos pacientes ($\bar{x} \pm s$) foi 88,9 $\pm 53,3$ meses (variação, 30-182 meses).

Tabela 12 – Resultados falso-negativos pelo algoritmo da reticulina

	Idade	Tamanho	Padrão	Reticulina	Weiss	Ki-67	SDE
B-6	23 a	10,0 cm	IV	I	3 (GN, CC, N)	15,3%	30 m
B-16	40 a	3,0 cm	I	I	3 (CC, AD, IC)	<1%	51 m
B-28	50 a	4,5 cm	II	I	4 (GN, CC, AD, IC)	4,5%	137 m
B-46	50 a	6,5 cm	II	I	4 (GN, CC, AD, IV)	<1%	55 m
B-55	17 a	15,0 cm	II	I	4 (AD, N, IV, IC)	N/D	125 m
B-58	2,8 a	5,0 cm	II	F	3 (GN, CC, AD)	<1%	182 m
B-63	2,0 a	3,5 cm	II	I	4 (GN, MA, N, IV)	12,5%	50 m

a, anos; cm, centímetros; m, meses; Ki-67, índice de Ki-67 (porcentagem de células com positividade nuclear nas áreas mais representativas); SDE, sobrevida doença-específica; padrão I, hipercortisolismo isolado; padrão II, hiperandrogenismo isolado; padrão IV, tumores não-funcionantes; I, íntegra; F, fragmentada; GN, grau nuclear III/IV de Fürhman; CC, células claras $\leq 25\%$ do tumor; AD, arquitetura difusa $>33\%$ do tumor; N, necrose; IC, invasão de cápsula; IV, invasão venosa.

Na Tabela 13, estão confrontados os diagnósticos obtidos pelo sistema de Weiss e pelo algoritmo da reticulina para o grupo todo. Observou-se discordância entre os sistemas em 10,1% dos diagnósticos, que não atingiu significância estatística de acordo com o teste exato de McNemar ($P = 0,1797$; cálculo baseado na distribuição binomial), indicando que os dois sistemas podem ser considerados equivalentes. A correlação entre os dois sistemas diagnósticos pode ser considerada substancial segundo Landis e Koch (72), com $\kappa = 0,7975$ (IC95%, 0,6728-0,9221).

Tabela 13 – Teste de McNemar e coeficiente κ para toda a população estudada

		Algoritmo da reticulina		
		Adenoma	Carcinoma	
Weiss	Adenoma	43	2	45 (50,5%)
	Carcinoma	7	37	44 (49,5%)
		50 (62,9%)	39 (37,1%)	89 (100%)
Teste de McNemar		Statistic (S) =2,778 DF =1 Asymptotic Pr >S =0,0956 Exact Pr ≥S =0,1797		
Coeficiente κ		κ =0,7975 ASE =0,0636 IC95% =0,6728-0,9221		

DF, *degrees of freedom*; ASE, *asymptotic standard error*; IC95%, intervalo de confiança 95% obtido por *bootstrap* com 1000 replicações.

A avaliação por subgrupos de acordo com idade (≤ 15 anos / > 15 anos) foi prejudicada pelo pequeno número de pacientes no primeiro grupo (2 adenomas e 11 carcinomas). As Tabelas 14 e 15 mostram os resultados dos diagnósticos obtidos pelo sistema de Weiss e pelo algoritmo da reticulina nos subgrupos com idade ≤ 15 anos e > 15 anos, respectivamente.

Tabela 14 – Teste de McNemar e coeficiente κ no subgrupo com idade ≤ 15 anos

		Algoritmo da reticulina		
		Adenoma	Carcinoma	
Weiss	Adenoma	2	0	2 (15,4%)
	Carcinoma	2	9	11 (84,6%)
		4 (30,8%)	9 (69,2%)	13 (100%)
Teste de McNemar		Statistic (S) =2,000 DF =1 Asymptotic Pr >S =0,1573 Exact Pr ≥S =0,5000		
Coeficiente κ		κ =0,5806 ASE =0,2476 IC95% =0,0953-1,0000		

DF, *degrees of freedom*; ASE, *asymptotic standard error*; IC95%, intervalo de confiança 95% obtido por *bootstrap* com 1000 replicações.

Tabela 15 – Teste de McNemar e coeficiente κ no subgrupo com idade > 15 anos

		Algoritmo da reticulina		
		Adenoma	Carcinoma	
Weiss	Adenoma	41	2	43 (56,6%)
	Carcinoma	5	28	33 (43,4%)
		46 (60,5%)	30 (39,5%)	76 (100%)
Teste de McNemar		Statistic (S) =1,2857 DF =1 Asymptotic Pr >S =0,2568 Exact Pr ≥S =0,4531		
Coeficiente κ		κ =0,8105 ASE =0,0680 IC95% =0,6773-0,9438		

DF, *degrees of freedom*; ASE, *asymptotic standard error*; IC95%, intervalo de confiança 95% obtido por *bootstrap* com 1000 replicações.

4.2. Carcinomas sem metástases vs. com metástases

Nesta seção, foram exploradas características da população e dos tumores que pudessem se associar ao risco de evolução desfavorável, restringindo a análise apenas aos pacientes com carcinomas adrenais.

Dos 129 pacientes com carcinomas adrenais, 64 evoluíram em algum momento do acompanhamento com metástases à distância (22 dos quais também com recorrência local), e 2 apresentaram apenas recorrência local. Os 63 que não apresentaram metástases ou recorrência foram seguidos por um período mínimo de 24 m ($\bar{x} \pm s = 131,7 \pm 89,7$ m; Md = 117 m) – Figura 4.

Trinta e um pacientes apresentaram doença metastática ao diagnóstico. Os locais de acometimento secundário foram, em ordem decrescente de ocorrência, pulmões, fígado, linfonodos abdominais, ossos e linfonodos mediastinais. A Tabela 16 resume os achados relacionados ao acometimento metastático ao diagnóstico. Observar que alguns pacientes apresentaram, mais de um sítio acometido.

Tabela 16 – Locais de acometimento metastático ao diagnóstico

	Sítios acometidos ao diagnóstico	
	<i>n</i>	%
Pulmões	18	33,3%
Fígado	17	31,5%
Linfonodos abdominais	13	24,1%
Ossos	4	7,4%
Linfonodos mediastinais	2	3,7%

Distribuição por sítio de acometimento. *n*, número de pacientes com acometimento em cada sítio.

Durante o acompanhamento destes pacientes, 10 apresentaram envolvimento de outros sítios, que inicialmente não eram acometidos. O tempo médio para o surgimento das novas metástases foi de 8,5 m ($s = 7,5$ m; $Md = 5,5$ m).

Outros 32 pacientes com doença inicialmente localizada à época da cirurgia evoluíram com metástases à distância após um tempo médio de 16 m ($s = 17,3$ m; $Md = 11$ m).

A Tabela 17 resume os achados relacionados ao acometimento metastático ao durante o seguimento.

Tabela 17 – Locais de acometimento metastático durante o acompanhamento

	Sítios acometidos no acompanhamento	
	<i>n</i>	%
Pulmões	17	32,7%
Fígado	21	40,4%
Linfonodos abdominais	8	15,4%
Ossos	3	5,8%
Linfonodos mediastinais	1	1,9%
Sistema nervoso central	1	1,9%
Peritônio	1	1,9%

Distribuição por sítio de acometimento. *n*, número de pacientes com acometimento em cada sítio.

4.2.1. Características demográficas

Analizando os grupos B (carcinomas sem metástases ou recorrência) e C (carcinomas com metástases ou recorrência), observou-se predomínio do sexo feminino, sem diferença entre os grupos ($P = 0,3136$) - Tabela 18.

Tabela 18 – Sexo dos pacientes portadores de carcinomas adrenais

	Sem metástases (<i>n</i> =63)	Com metástases (<i>n</i> =66)	Total (<i>n</i> =129)
F (%)	50 (79,4%)	47 (71,2%)	97 (75,2%)
M (%)	13 (20,6%)	19 (28,8%)	32 (24,8%)
F:M	3,8:1,0	2,5:1,0	3,0:1,0

F, sexo feminino; M, sexo masculino; F:M, razão entre número de pacientes do sexo feminino pelo número de pacientes do sexo masculino. $P=0,3136$

Como mostra a Tabela 19, não se observou diferença na sobrevida dos pacientes de acordo com o sexo.

Tabela 19 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo com o sexo dos pacientes

		Sobrevida (IC95%)		<i>P</i>
		Feminino	Masculino	
SLD	5 anos	0,657 (0,538-0,752)	0,467 (0,267-0,644)	0,1523
	10 anos	0,638 (0,517-0,737)	0,467 (0,267-0,644)	
SDE	5 anos	0,647 (0,533-0,740)	0,540 (0,337-0,705)	0,2796
	10 anos	0,630 (0,514-0,726)	0,540 (0,337-0,705)	

SLD, sobrevida livre de doença; SDE, sobrevida doença-específica; IC95%, intervalo de confiança 95%; *P*, significância estatística.

Observou-se distribuição bimodal da idade dos pacientes com carcinoma adrenal, com um pico abaixo de 5 anos de idade e outro entre a 3ª e 6ª décadas de vida, como mostra a Figura 11.

Figura 11 – Histograma de idade dos pacientes com diagnóstico de carcinoma adrenal. *n*, número de casos

Como mostra a Figura 12, a maioria dos carcinomas que acometeram pacientes com idade ≤ 15 anos não evoluiu com metástases ou recorrência. Observou-se diferença estatisticamente significativa da idade ao diagnóstico dos pacientes com carcinomas não-metastáticos em comparação com os carcinomas que apresentaram metástases ou recorrência em algum momento do seguimento ($P < 0,0001$).

Figura 12 – Idade ao diagnóstico dos pacientes com carcinomas adrenais. Cada círculo representa 1 caso e as linhas horizontais representam as medianas de cada grupo. Carcinomas sem metástases ou recorrência (grupo B), $\bar{x} \pm s = 20,3 \pm 20,7$ a; Md = 17 a; Carcinomas com metástases ou recorrência (grupo C), $\bar{x} \pm s = 34,3 \pm 17,3$ a; Md = 36 a. $\bar{x}$, média; s, desvio-padrão; a, anos. $P < 0,0001$

Quando os pacientes foram agrupados de acordo com a faixa etária (≤ 3 anos; 3-15 anos; > 15 anos), observou-se maior número de casos na faixa etária mais jovem no grupo B (carcinomas sem metástase ou recorrência) em comparação com o grupo C (carcinomas com metástases ou recorrência), achado este que atingiu significância estatística ($P < 0,001$) – Figura 13.

Figura 13 – Distribuição proporcional das faixas etárias (≤ 3 anos; 3-15 anos; > 15 anos) nos grupos B (carcinomas sem metástases ou recorrência) e C (carcinomas com metástases ou recorrência). $P < 0,001$

Como mostra a Figura 14, a sobrevida doença-específica dos pacientes com idade entre 3 e 15 anos foi semelhante àquela observada nos adultos. Assim, as análises de sobrevida realizadas consideram apenas dois grupos etários: idade ≤ 3 anos e idade > 3 anos (incluindo os adultos).

Figura 14 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida doença-específica (SDE) de acordo com a faixa etária dos pacientes (≤ 3 anos; 3-15 anos; >15 anos). $P = 0,845$ (3-15 anos vs. >15 anos)

Observou-se comprometimento das sobrevidas estudadas nos pacientes com idade >3 anos (Tabela 20 e Figuras 15 e 16).

Tabela 20 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo com a faixa etária

		Sobrevida (IC95%)		<i>P</i>
		≤3 anos	>3 anos	
SLD	5 anos	0,898 (0,715-0,966)	0,484 (0,364-0,595)	<0,0001
	10 anos	0,898 (0,715-0,966)	0,460 (0,337-0,575)	
SDE	5 anos	0,938 (0,773-0,984)	0,493 (0,374-0,601)	<0,0001
	10 anos	0,938 (0,773-0,984)	0,471 (0,351-0,582)	

SLD, sobrevida livre de doença; SDE, sobrevida doença-específica; IC95%, intervalo de confiança 95%; *P*, significância estatística.

Figura 15 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença (SLD) de acordo com a faixa etária. *P* < 0,0001

Figura 16 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida doença-específica (SDE) de acordo com a faixa etária. $P < 0,0001$

4.2.2. Padrão de secreção hormonal

A Figura 17 mostra a distribuição dos padrões funcionais entre os pacientes dos grupos B (carcinomas sem metástases ou recorrência) e C (carcinomas com metástases ou recorrência). No primeiro grupo, o padrão funcional foi determinado laboratorialmente em 62 casos. O padrão funcional mais comum foi o hiperandrogenismo isolado (padrão II), contando com 31/62 casos (50,0%), seguido pela secreção mista (padrão III) em 19/62 casos (30,6%). Hiperandrogenismo isolado (padrão I) e tumores não-funcionantes (padrão IV) tiveram 6 representantes cada (9,7% para cada padrão). Dentre os pacientes do grupo C, a avaliação funcional foi possível

em 54 casos, e em 40 destes (74,1%) o padrão identificado era a secreção mista. O segundo padrão mais comum foi o IV (tumores não-funcionantes), com 10/54 casos (18,5%). Finalmente, com 2 casos em cada grupo, hiperandrogenismo e hipercortisolismo isolados (3,7% para cada grupo).

Figura 17 – Distribuição proporcional do padrão funcional (padrão I; padrão II; padrão III; padrão IV) nos grupos B (carcinomas sem metástases ou recorrência) e C (carcinomas com metástases ou recorrência).

$P < 0,0001$

Devido ao reduzido número de casos que exibiam o padrão I (hipercortisolismo isolado) dentre os pacientes com carcinomas adrenais, não foi possível fazer a análise de Kaplan-Meier com quatro categorias (cada um dos quatro padrões). Assim, procedeu-se com a divisão em duas categorias, padrões I+III+IV vs. padrão II. Esta divisão foi feita com base em dados da literatura que associaram melhor prognóstico aos tumores que

secretam apenas andrógenos (padrão II) em comparação com outros padrões funcionais (1, 46, 50, 51, 62).

Como mostra a Tabela 21, os pacientes que exibiam como padrão de secreção hormonal o hiperandrogenismo isolado (padrão II) tiveram sobrevida significativamente superior àqueles com outros padrões funcionais.

As Figuras 18 e 19 mostram, respectivamente, sobrevida livre de doença e sobrevida doença-específica.

Tabela 21 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo com o padrão de secreção hormonal pelo tumor

		Sobrevida (IC95%)		<i>P</i>
		Padrão II	Padrões I, III ou IV	
SLD	5 anos	0,939 (0,779-0,984)	0,526 (0,391-0,645)	<0,0001
	10 anos	0,939 (0,779-0,984)	0,502 (0,366-0,624)	
SDE	5 anos	0,932 (0,754-0,983)	0,549 (0,423-0,658)	0,0002
	10 anos	0,932 (0,754-0,983)	0,549 (0,423-0,658)	

Padrão I, hipercortisolismo isolado; Padrão II, hiperandrogenismo isolado; Padrão III, secreção mista; Padrão IV, tumores não-funcionantes; SLD, sobrevida livre de doença; SDE, sobrevida doença-específica; IC95%, intervalo de confiança 95%; *P*, significância estatística.

Figura 18 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença (SLD) de acordo com o padrão de secreção hormonal (I, III ou IV; II). $P < 0,0001$

Figura 19 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida doença-específica (SDE) de acordo com o padrão de secreção hormonal (I, III ou IV; II). $P=0,0002$

4.2.3. Tamanho tumoral

Como mostra a Figura 20, houve grande sobreposição do tamanho dos carcinomas que não tiveram metástases ou recorrência (grupo B) com os tumores metastáticos (grupo C). Os carcinomas do grupo C apresentaram, entretanto, tamanho significativamente maior que os do grupo B ($P < 0,0001$).

Figura 20 – Distribuição do tamanho tumoral. Cada círculo representa 1 caso e as linhas horizontais representam as medianas de cada grupo. Carcinomas sem metástases (grupo B), $\bar{x} \pm s = 6,7 \pm 3,8$ cm; Md = 6,0 cm. Carcinomas com metástases ou recorrência (grupo C), $\bar{x} \pm s = 13,1 \pm 5,3$ cm; Md = 12 cm. $\bar{x}$, média; s, desvio-padrão; Md, mediana. $P < 0,0001$

A análise de curva ROC estabeleceu o ponto de corte de 7,5 cm como o ideal para separar os carcinomas não-metastáticos dos metastáticos, o qual foi usado na construção do nomograma de risco (Figura 21).

Figura 21 – Curva ROC para o tamanho dos carcinomas adrenais, tendo como desfecho a ocorrência de metástases ou recorrência local. O asterisco representa o ponto com melhor capacidade discriminatória (7,5 cm)

As Figuras 22 e 23 mostram as curvas de sobrevida doença-específica dos pacientes com tumores restritos à adrenal (estádios I e II pelo ENS@T). O limiar de 7,5 cm conseguiu discriminar melhor os grupos em comparação com 5 cm, que é o limiar utilizado para separar os estádios I e II.

Figura 22 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida doença-específica (SDE) dos pacientes com doença localizada (estádios I e II) de acordo com o tamanho do tumor primário (≤ 5 cm; >5 cm). $P=0,011$

Figura 23 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida doença-específica (SDE) dos pacientes com doença localizada (estádios I e II) de acordo com o tamanho do tumor primário ($\leq 7,5$ cm; $> 7,5$ cm). $P < 0,0001$

4.2.4. Extensão local do tumor primário

A invasão local dos carcinomas adrenais foi classificada pelo item “T” da classificação TNM. A Tabela 22 mostra a extensão dos tumores primários para os pacientes com diagnóstico de carcinoma adrenal.

Tabela 22 – Extensão do tumor primário nos pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma adrenal

CA adrenal	T				
	T1	T2	T3	T4	Tx
n =129	26	60	15	25	3

T, classificação do tumor primário pelo TNM; T1, tumor ≤ 5 cm, restrito à adrenal; T2, tumor > 5 cm, restrito à adrenal; T3, tumor infiltrando gordura periadrenal; T4, tumor invadindo órgãos adjacentes ou presença de trombo neoplásico na veia renal ou veia cava inferior; Tx, extensão do tumor primário não pode ser avaliada; n, número.

Não foi possível realizar a análise de Kaplan-Meier dividindo os pacientes em quatro categorias de acordo com a classificação do tumor primário pelo TNM (T1; T2; T3; T4) devido ao número reduzido de casos na categoria T3. Assim, procedeu-se à análise com a comparação dos tumores localizados (T1+T2) com os localmente invasivos (T3+T4). Como mostra a Tabela 23, os pacientes com tumores classificados como T1 ou T2 tiveram sobrevida significativamente superior àqueles com tumores classificados como T3 ou T4.

As Figuras 24 e 25 mostram, respectivamente, sobrevida livre de doença e sobrevida doença-específica.

Tabela 23 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo com a extensão do tumor primário

		Sobrevida (IC95%)		<i>P</i>
		T1/T2	T3/T4	
SLD	5 anos	0,752 (0,635-0,837)	0,224 (0,088-0,399)	<0,0001
	10 anos	0,752 (0,635-0,837)	0,168 (0,050-0,346)	
SDE	5 anos	0,780 (0,669-0,858)	0,266 (0,122-0,434)	<0,0001
	10 anos	0,762 (0,646-0,844)	0,266 (0,122-0,434)	

T1, tumor ≤5 cm, restrito à adrenal; T2, tumor >5 cm, restrito à adrenal; T3, tumor infiltrando gordura periadrenal; T4, tumor invadindo órgãos adjacentes ou presença de trombo neoplásico na veia renal ou veia cava inferior. SLD, sobrevida livre de doença; SDE, sobrevida doença-específica; IC95%, intervalo de confiança 95%; *P*, significância estatística.

Figura 24 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença (SLD) de acordo com a extensão do tumor primário (T1+T2; T3+T4). $P < 0,0001$

Figura 25 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida doença-específica (SDE) de acordo com a extensão do tumor primário (T1+T2; T3+T4). $P < 0,0001$

4.2.5. Estadiamento

A Figura 26 mostra a distribuição dos carcinomas adrenais de acordo com o estadiamento pelo ENS@T. Observou-se que 75/126 pacientes (59,5%) apresentaram-se com doença inicialmente localizada (estádios I e II), 23/126 (18,3%) com doença localmente avançada (estádio III) e 28/126 (22,2%) com doença disseminada (estádio IV).

Figura 26 – Distribuição proporcional do estadiamento pelo ENS@T(I; II; III; IV) nos pacientes com carcinoma adrenal. Estádio I (T1,N0,M0); Estádio II (T2,N0,M0); Estádio III (T1-2, N1,M0 ou T3-4,N0-1,M0); Estádio IV (qualquer T, qualquer N, M1). T1, tumor ≤ 5 cm, restrito à adrenal; T2, tumor > 5 cm, restrito à adrenal; T3, tumor infiltrando gordura periadrenal; T4, tumor invadindo órgãos adjacentes ou presença de trombo neoplásico na veia renal ou veia cava inferior; N0, ausência de linfonodos acometidos; N1, presença de linfonodo(s) acometido(s); M0, ausência de metástases à distância; M1, presença de metástases à distância

A análise de Kaplan-Meier foi feita com os pacientes divididos em dois grupos pelo estadiamento de acordo com o ENS@T (I+II vs. III+IV). Como mostra a Tabela 24, os pacientes nos estádios I e II tiveram sobrevida significativamente superior àqueles nos estádios III e IV.

As Figuras 27 e 28 mostram, respectivamente, sobrevida livre de metástases, sobrevida livre de recorrência, sobrevida livre de doença, sobrevida doença específica e sobrevida global.

Tabela 24 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo com o estadiamento pelo ENS@T

	Sobrevida (IC95%)		P
	Estádios I/II	Estádios III/IV	
SLD	5 anos 0,763 (0,645-0,846)	0,216 (0,085-0,386)	<0,0001
	10 anos 0,763 (0,645-0,846)	0,162 (0,049-0,335)	
SDE	5 anos 0,868 (0,761-0,930)	0,214 (0,098-0,361)	<0,0001
	10 anos 0,848 (0,732-0,916)	0,214 (0,098-0,361)	

Estádio I (T1,N0,M0); Estádio II (T2,N0,M0); Estádio III (T1-2, N1,M0 ou T3-4,N0-1,M0); Estádio IV (qualquer T, qualquer N, M1). T1, tumor ≤5 cm, restrito à adrenal; T2, tumor >5 cm, restrito à adrenal; T3, tumor infiltrando gordura periadrenal; T4, tumor invadindo órgãos adjacentes ou presença de trombo neoplásico na veia renal ou veia cava inferior; N0, ausência de linfonodos acometidos; N1, presença de linfonodo(s) acometido(s); M0, ausência de metástases à distância; M1, presença de metástases à distância; SLD, sobrevida livre de doença; SDE, sobrevida doença-específica; IC95%, intervalo de confiança 95%; P, significância estatística.

Figura 27 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença (SLD) de acordo com o estadiamento pelo ENS@T (I+II; III+IV). $P < 0,0001$

Figura 28 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida doença-específica (SDE) de acordo com o estadiamento pelo ENS@T (I+II; III+IV). $P < 0,0001$

4.2.6. Desempenho dos critérios de Weiss para a predição do risco de metástases

4.2.6.1. Avaliação de cada critério de Weiss isoladamente

Foram construídas curvas de Kaplan-Meier para cada critério de Weiss, com objetivo de avaliar sobrevida livre de doença e sobrevida doença-específica.

4.2.6.1.1. Grau nuclear III/IV de Fürhman

A análise de Kaplan-Meier foi feita considerando-se dois grupos: Grau nuclear III/IV de Fürhman presente e ausente.

Como mostra a Tabela 25, não se observou diferença nas sobrevidas de acordo com a presença ou ausência deste critério de Weiss.

Não foi possível calcular a sobrevida doença-específica pois não se observou nenhum evento nos pacientes cujos tumores não exibiam este critério de Weiss.

Tabela 25 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo com a presença do critério de Weiss grau nuclear III/IV de Fürhman

		Sobrevida (IC95%)		<i>P</i>
		Grau nuclear III/IV AUSENTE	Grau nuclear III/IV PRESENTE	
SLD	5 anos	0,800 (0,409-0,946)	0,627 (0,507-0,726)	0,3066
	10 anos	0,800 (0,409-0,946)	0,608 (0,485-0,710)	

SLD, sobrevida livre de doença; IC95%, intervalo de confiança 95%; *P*, significância estatística.

4.2.6.1.2. Índice mitótico

Foi realizada a análise de Kaplan-Meier considerando-se dois grupos: índice mitótico $\leq 5/50$ campos de grande aumento (CGA) e $> 5/50$ CGA.

Como mostra a Tabela 26, o critério de Weiss “índice mitótico $> 5/50$ CGA” não influenciou a sobrevida livre de doença. Os pacientes com o critério apresentaram, entretanto, comprometimento significativo da sobrevida doença-específica.

As Figuras 29 e 30 mostram, respectivamente, sobrevida livre de doença e sobrevida doença-específica.

Tabela 26 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo com o índice mitótico

	Sobrevida (IC95%)		<i>P</i>
	Ind. Mit. ≤5/50 CGA	Ind. Mit. >5/50 CGA	
SLD	5 anos 0,719 (0,566-0,827)	0,561 (0,389-0,702)	0,1239
	10 anos 0,719 (0,566-0,827)	0,526 (0,353-0,672)	
SDE	5 anos 0,871 (0,734-0,940)	0,515 (0,369-0,643)	0,0007
	10 anos 0,837 (0,684-0,921)	0,515 (0,369-0,643)	

CGA, campos de grande aumento; SLD, sobrevida livre de doença; SDE, sobrevida doença-específica; IC95%, intervalo de confiança 95%; *P*, significância estatística.

Figura 29 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença (SLD) de acordo com a presença do critério “Índice mitótico >5/50 CGA”. CGA, campos de grande aumento. *P*=0,129

Figura 30 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida doença-específica (SDE) de acordo com a presença do critério “Índice mitótico >5/50 CGA”. CGA, campos de grande aumento. $P=0,0007$

4.2.6.1.3. Mitoses atípicas

A análise de Kaplan-Meier foi feita considerando-se dois grupos: mitoses atípicas (presentes / ausentes).

Como mostra a Tabela 27, a presença de mitoses atípicas influenciou negativamente todas as sobrevidas estudadas.

As Figuras 31 e 32 mostram, respectivamente, sobrevida livre de doença e sobrevida doença-específica.

Tabela 27 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo a presença de mitoses atípicas

		Sobrevida (IC95%)		<i>P</i>
		Mitoses atípicas AUSENTES	Mitoses atípicas PRESENTES	
SLD	5 anos	0,778 (0,626-0,874)	0,503 (0,340-0,646)	0,0193
	10 anos	0,741 (0,575-0,850)	0,503 (0,340-0,646)	
SDE	5 anos	0,896 (0,768-0,955)	0,492 (0,348-0,622)	0,0001
	10 anos	0,860 (0,707-0,936)	0,492 (0,348-0,622)	

SLD, sobrevida livre de doença; SDE, sobrevida doença-específica; IC95%, intervalo de confiança 95%; *P*, significância estatística.

Figura 31 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença (SLD) de acordo com a presença do critério “Mitoses atípicas”. *P* = 0,0193

Figura 32 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida doença-específica (SDE) de acordo com a presença do critério “Mitoses atípicas”. $P=0,0001$

4.2.6.1.4. Células claras $\leq 25\%$ do tumor

A análise de Kaplan-Meier foi feita de acordo com a presença ou ausência do critério de Weiss “células claras $\leq 25\%$ do tumor”.

Como mostra a Tabela 28, a presença do critério de Weiss “células claras $\leq 25\%$ do tumor” não teve influência sobre as sobrevidas estudadas.

Tabela 28 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo a presença do critério de Weiss “células claras $\leq 25\%$ do tumor”

	Sobrevida (IC95%)		<i>P</i>
	Células claras $>25\%$	Células claras $\leq 25\%$	
SLD	5 anos 0,750 (0,408-0,912)	0,630 (0,508-0,730)	0,5543
	10 anos 0,750 (0,408-0,912)	0,611 (0,486-0,714)	
SDE	5 anos 0,786 (0,472-0,925)	0,665 (0,550-0,756)	0,4110
	10 anos 0,786 (0,472-0,925)	0,646 (0,529-0,741)	

SLD, sobrevida livre de doença; SDE, sobrevida doença-específica; IC95%, intervalo de confiança 95%; *P*, significância estatística.

4.2.6.1.5. Arquitetura difusa $>33\%$ do tumor

A análise de Kaplan-Meier foi feita de acordo com a presença ou ausência do critério de Weiss “arquitetura difusa $>33\%$ do tumor”.

Não foi realizada análise de Kaplan-Meier para a sobrevida livre de recorrência pois não ocorreram eventos no grupo que não apresentava o referido critério de Weiss.

Como mostra a Tabela 29, a presença do critério de Weiss “arquitetura difusa $>33\%$ do tumor” não teve influência sobre as sobrevidas estudadas.

Tabela 29 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo a presença do critério de Weiss “arquitetura difusa >33% do tumor”

		Sobrevida (IC95%)		<i>P</i>
		Arq. Difusa ≤33%	Arq. Difusa >33%	
SLD	5 anos	0,450 (0,127-0,734)	0,670 (0,551-0,764)	0,2915
	10 anos	0,450 (0,127-0,734)	0,651 (0,529-0,748)	
SDE	5 anos	0,571 (0,254-0,796)	0,697 (0,586-0,783)	0,4003
	10 anos	0,571 (0,254-0,796)	0,679 (0,565-0,769)	

SLD, sobrevida livre de doença; SDE, sobrevida doença-específica; IC95%, intervalo de confiança 95%; *P*, significância estatística.

4.2.6.1.6. Necrose

A análise de Kaplan-Meier foi feita de acordo com a presença ou ausência de necrose confluyente no tumor.

Não foi realizada análise de Kaplan-Meier para a sobrevida livre de recorrência pois não ocorreram eventos nos pacientes cujos tumores não apresentaram necrose confluyente.

Como mostra a Tabela 30, a presença de necrose influenciou negativamente todas as sobrevidas estudadas.

As Figuras 33 e 34 mostram, respectivamente, sobrevida livre de metástases, sobrevida livre de doença, sobrevida doença-específica e sobrevida global.

Tabela 30 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo a presença de necrose confluenta

		Sobrevida (IC95%)		<i>P</i>
		Necrose AUSENTE	Necrose PRESENTE	
SLD	5 anos	0,897 (0,640-0,974)	0,558 (0,427-0,670)	0,0033
	10 anos	0,897 (0,640-0,974)	0,537 (0,404-0,652)	
SDE	5 anos	0,957 (0,729-0,994)	0,602 (0,481-0,704)	0,0028
	10 anos	0,957 (0,729-0,994)	0,583 (0,459-0,687)	

SLD, sobrevida livre de doença; SDE, sobrevida doença-específica; IC95%, intervalo de confiança 95%; *P*, significância estatística.

Figura 33 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença (SLD) de acordo com a presença de necrose confluyente. $P=0,0033$

Figura 34 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida doença-específica (SDE) de acordo com a presença de necrose confluyente. $P=0,0028$

4.2.6.1.7. Invasão capsular

A análise de Kaplan-Meier foi feita de acordo com a presença ou ausência de invasão capsular.

Como mostra a Tabela 31, a presença de invasão capsular influenciou negativamente a sobrevida doença-específica.

As Figuras 35 e 36 mostram, respectivamente, sobrevida livre de doença e sobrevida doença-específica.

Tabela 31 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo a presença de invasão capsular

		Sobrevida (IC95%)		<i>P</i>
		Invasão capsular AUSENTE	Invasão capsular PRESENTE	
SLD	5 anos	0,725 (0,578-0,828)	0,526 (0,347-0,677)	0,0547
	10 anos	0,696 (0,542-0,806)	0,526 (0,347-0,677)	
SDE	5 anos	0,831 (0,698-0,909)	0,491 (0,333-0,631)	0,0003
	10 anos	0,802 (0,659-0,890)	0,491 (0,333-0,631)	

SLD, sobrevida livre de doença; SDE, sobrevida doença-específica; IC95%, intervalo de confiança 95%; *P*, significância estatística

Figura 35 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença (SLD) de acordo com a presença de invasão capsular. $P=0,0547$

Figura 36 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida doença-específica (SDE) de acordo com a presença de invasão capsular. $P=0,0003$

4.2.6.1.8. Invasão sinusoidal

A análise de Kaplan-Meier foi feita de acordo com a presença ou ausência de invasão sinusoidal.

Como mostra a Tabela 32, a presença de invasão sinusoidal não teve influência sobre as sobrevidas estudadas.

Tabela 32 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo a presença de invasão sinusoidal

		Sobrevida (IC95%)		<i>P</i>
		Invasão sinusoidal AUSENTE	Invasão sinusoidal PRESENTE	
SLD	5 anos	0,682 (0,561-0,777)	0,449 (0,177-0,690)	0,1558
	10 anos	0,662 (0,538-0,761)	0,449 (0,177-0,690)	
SDE	5 anos	0,725 (0,616-0,809)	0,427 (0,161-0,672)	0,0910
	10 anos	0,707 (0,594-0,794)	0,427 (0,161-0,672)	

SLD, sobrevida livre de doença; SDE, sobrevida doença-específica; IC95%, intervalo de confiança 95%; *P*, significância estatística.

4.2.6.1.9. Invasão venosa

A análise de Kaplan-Meier foi feita de acordo com a presença ou ausência de invasão venosa.

Como mostra a Tabela 33, a presença de invasão venosa influenciou negativamente todas as sobrevidas estudadas.

As Figuras 37 e 38 mostram, respectivamente, sobrevida livre de doença e sobrevida doença-específica.

Tabela 33 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo a presença de invasão venosa

		Sobrevida (IC95%)		<i>P</i>
		Invasão venosa AUSENTE	Invasão venosa PRESENTE	
SLD	5 anos	0,792 (0,654-0,879)	0,398 (0,223-0,568)	<0,0001
	10 anos	0,792 (0,654-0,879)	0,348 (0,178-0,525)	
SDE	5 anos	0,861 (0,742-0,928)	0,434 (0,274-0,584)	<0,0001
	10 anos	0,861 (0,742-0,928)	0,395 (0,235-0,550)	

SLD, sobrevida livre de doença; SDE, sobrevida doença-específica; IC95%, intervalo de confiança 95%; *P*, significância estatística

Figura 37 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença (SLD) de acordo com a presença de invasão venosa. $P < 0,0001$

Figura 38 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida doença-específica (SDE) de acordo com a presença de invasão venosa. $P < 0,0001$

4.2.6.2. Avaliação da associação dos critérios de Weiss

A proporção de pacientes com doença metastática aumentou junto com o número de critérios de Weiss presentes, como mostra a Tabela 34. Analisando 102 pacientes com carcinomas adrenais, eventos metastáticos foram observados em 20/71 pacientes com escore de Weiss entre 3 e 6 (28,2%) e 26/31 pacientes com Weiss ≥ 7 (83,9%), o que atingiu significância estatística ($P < 0,0001$).

Tabela 34 – Pacientes que apresentaram metástases de acordo com o escore de Weiss e com a faixa etária

Idade	Critérios de Weiss		
	3-6	7-9	<i>P</i>
Todos	20/71 (28,2%)	26/31 (83,9%)	<0,0001
≤15 anos	4/29 (13,8%)	3/6 (50,0%)	0,0792
>15 anos	16/42 (38,1%)	23/25 (92,0%)	<0,0001

P, significância estatística.

Observou-se maior proporção de casos com evolução desfavorável entre os pacientes com idade >15 anos em comparação com as crianças e adolescentes com idade ≤15 anos. No primeiro grupo, metástases foram observadas em 39/67 pacientes (73,1%), e no último, em 7/35 casos (20,0%; $P = 0,0003$). Por outro lado, nenhum tumor com dois ou menos critérios de

Weiss se associou com evolução clínica desfavorável, *independente da faixa etária do paciente*.

Não houve diferença significativa entre escore de Weiss das crianças e dos adultos (Md =5 pontos para os pacientes com idade ≤ 15 anos e 6 pontos para idade >15 anos, $P = 0,150$), embora tenha havido tendência de maior proporção de pacientes apresentando tumores com Weiss ≥ 7 entre os adultos (25/67, ou 37,3%) do que nas crianças (6/35, ou 17,1%; $P = 0,0758$).

Como mostra a Tabela 34 nos dois grupos etários, os tumores com escore de Weiss ≥ 7 exibiram maior risco de metástases do que aqueles com escore ≤ 6 . Esta diferença atingiu significância estatística para o grupo com idade >15 anos ($P < 0,0001$) e teve significância marginal para o grupo com idade ≤ 15 anos ($P = 0,0792$), o que pode ter decorrido do reduzido número de pacientes com escore de Weiss entre 7 e 9 nesta faixa etária (apenas 6 casos).

Uma hipótese para tentar explicar estes achados seria a distribuição diferente dos critérios em adultos e crianças. Em outras palavras, apesar de terem *número igual* de critérios histológicos, adultos e crianças teriam tumores com *tipos diferentes* de critérios. De fato, como mostra a Figura 39, uma maior proporção de pacientes com idade >15 anos apresentou os critérios “invasão venosa” (35/67 [52,2%] contra 10/36 [27,8%]; $P = 0,02$) e “invasão capsular” (35/67 [52,2%] contra 11/36 [30,6%]; $P = 0,0398$). Para a presença de necrose confluyente, observou-se tendência a maior ocorrência

na faixa etária mais velha (56/67 [83,6%] contra 24/36 [66,7%] na faixa pediátrica; $P = 0,08$). Para os outros critérios, não houve diferença estatisticamente significativa da distribuição entre adultos e crianças.

Figura 39 – Distribuição proporcional dos critérios de Weiss entre pacientes com idade ≤ 15 anos e idade > 15 anos. CGA, campos de grande aumento; P , significância estatística

Como mostra a Tabela 35, os pacientes com escore de Weiss entre 3 e 6 tiveram sobrevida significativamente superior àqueles com escore maior ou igual a 7.

As Figuras 40 e 41 mostram, respectivamente, sobrevida livre de doença e sobrevida doença específica de acordo com o escore de Weiss.

Tabela 35 – Sobrevidas em 5 e 10 anos de acordo com o escore de Weiss

		Sobrevida (IC95%)		<i>P</i>
		Weiss 3, 4, 5 e 6	Weiss 7, 8 e 9	
SLD	5 anos	0,769 (0,645-0,854)	0,225 (0,068-0,437)	<0,0001
	10 anos	0,747 (0,618-0,838)	0,225 (0,068-0,437)	
SDE	5 anos	0,900 (0,801-0,951)	0,187 (0,063-0,363)	<0,0001
	10 anos	0,878 (0,768-0,938)	0,187 (0,063-0,363)	

SLD, sobrevida livre de doença; SDE, sobrevida doença-específica; IC95%, intervalo de confiança 95%; *P*, significância estatística.

Figura 40 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença (SLD) de acordo com o escore de Weiss (≤ 6 ; > 6). $P < 0,0001$

Figura 41 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida doença-específica (SDE) de acordo com o escore de Weiss (≤ 6 ; > 6). $P < 0,0001$

4.2.7. Desempenho do índice Ki-67 para a predição do risco de metástases

Como mostra a Tabela 36, o índice de Ki-67 foi determinado em 44 pacientes portadores de carcinomas adrenais, sendo 23 do grupo B (carcinomas sem metástases ou recorrência) e 21 ao grupo C (carcinomas com metástases). Não se observou diferença estatisticamente significativa para a distribuição dos pacientes com ou sem metástases em relação ao índice Ki-67, tendo como pontos de corte 1%, 5% ou 10%.

Tabela 36 – Distribuição dos pacientes dos grupos B e C em relação ao índice Ki-67

	<i>n</i>	<1%	<5%	<10%	Δ Ki-67
Grupo B	23	6 (26,1%)	12 (52,2%)	15 (65,2%)	<1% - 31,9%
Grupo C	21	4 (19,0%)	6 (28,6%)	9 (42,8%)	<1% - 45,7%
P		0,724	0,135	0,225	

Grupo B, carcinomas sem metástases ou recorrência; Grupo C, carcinomas com metástases ou recorrência; *n*, número de casos; Δ Ki-67, variação do índice Ki-67.

A Tabela 37 mostra as características diagnósticas do índice Ki-67 no tumor primário para a previsão da ocorrência de metástases nos pacientes com carcinomas adrenais. O ponto de corte de 1% atingiu boa sensibilidade (81,0%), mas com especificidade baixa (26,1%). Os pontos de corte de 5 e 10% apresentaram acurácias para a previsão da ocorrência de metástases igualmente baixas, evidenciadas pelas baixas RV+ e elevadas RV-, indicando que o índice Ki-67 do tumor primário não tiveram boa acurácia para a previsão da ocorrência de metástases de carcinoma adrenal.

Tabela 37 – Características diagnósticas de três pontos de corte do índice Ki-67 (1%, 5% e 10%) para a previsão da ocorrência de metástases em pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma adrenal

	Frequência		S (%)	E (%)	RV+	RV-
	S/mts (n =23)	C/mts (n =21)				
Ki-67 >1% (n =34)	17/23	17/21	81,0	26,1	1,10	0,73
Ki-67 >5% (n =26)	11/23	15/21	71,4	52,2	1,49	0,55
Ki-67 >10% (n =20)	8/23	12/21	57,1	65,2	1,64	0,66

mts, metástases; *n*, número; S, sensibilidade; E, especificidade, RV+, razão de verossimilhança para resultado positivo; RV-, razão de verossimilhança para resultado negativo.

4.3. Informações sobre o tratamento

Nesta seção, serão mostrados os resultados referentes ao tratamento cirúrgico (via operatória e extensão da ressecção cirúrgica) e ao uso do mitotano adjuvante.

4.3.1. Via operatória

Seis pacientes se apresentaram com doença disseminada e não foram considerados elegíveis para tratamento cirúrgico pelo clínico responsável (Tabela 38). A mediana de sobrevida desta população foi de 6 meses, e todos os pacientes evoluíram a óbito apesar do tratamento com

quimioterapia (realizado em 5 pacientes e sem informações disponíveis em 1).

Tabela 38 – Pacientes que se apresentaram com doença disseminada e não foram submetidos a cirurgia

	Idade	Sexo	Tamanho	Padrão	TNM	Mets	SDE
C-4	57 a	M	13,0 cm*	III	T2,N0,M1	Fg, P, O	1 m
C-14	43 a	F	11,1 cm*	III	T4,N1,M1	L _a , Fg, P	2,8 m
C-45	50 a	F	8,5 cm**	III	T4,N1,M1	L _a , Fg, O	13 m
C-51	41 a	F	15,0 cm*	III	T2,N1,M1	L _a , Fg, P	2,6 m
C-55	39 a	F	9,0 cm*	III	T4,N0,M1	Fg, P	1 m
C-64	19 a	F	12,5 cm***	III	T4,N0,M1	P	16 m

M, masculino; F, feminino; padrão III, secreção mista; Fg, fígado; P, pulmões; O, ossos; L_a, linfonodos abdominais; SDE, sobrevida doença-específica.

O tamanho tumoral foi estimado pelos exames de imagem: *, ressonância magnética; **, tomografia computadorizada; ***, ultrassonografia.

Todos os demais pacientes foram tratados cirurgicamente, incluindo aqueles com doença disseminada ao diagnóstico.

Como mostra a Tabela 39, a via laparoscópica foi utilizada no tratamento cirúrgico de 50,7% dos adenomas (36/71 pacientes com informações disponíveis) e 10% dos carcinomas (12/120 pacientes com informações disponíveis).

Tabela 39 – Via cirúrgica utilizada no tratamento dos TCAs

Grupo A			Grupo B			Grupo C			
Aberta	Lap.	N/D	Aberta	Lap.	N/D	Aberta	Lap.	N/O	N/D
35	36	25	49	11	3	59	1	6	0

TCAs, tumores corticais adrenais; Grupo A (adenomas); Grupo B (carcinomas sem metástases ou recorrência); Grupo C (carcinomas com metástases ou recorrência). Lap., laparoscopia; N/O, não operado; N/D, não disponível.

Considerando o grupo com diagnóstico de adenoma adrenal, observou-se tendência de maior tamanho para os tumores abordados por via aberta, entretanto sem atingir significância estatística (Tabela 40). Para os carcinomas, contudo, o tamanho dos tumores tratados por via laparoscópica foi significativamente menor que aqueles tratados com cirurgia aberta. Os carcinomas tratados por via laparoscópica tinham tamanho entre 2,2 cm e 8,0 cm.

Tabela 40 – Tamanho dos TCAs tratados através de laparoscopia ou cirurgia aberta

Tamanho tumoral	Adenomas	Carcinomas
Laparoscopia (cm)	3,9 ±1,5 (3,8)	4,6 ±1,8 (4,7)
Aberta (cm)	4,7 ±1,7 (4,5)	10,6 ±5,6 (10,0)
<i>P</i> (laparoscópica vs. aberta)	0,074	<0,0001

Os dados são $\bar{x} \pm s$ (Md). TCAs, tumores corticais adrenais; $\bar{x}$, média; s, desvio-padrão; Md, mediana; *P*, significância estatística.

Dos 12 pacientes com carcinoma adrenal submetidos a laparoscopia, observou-se um caso com desfecho desfavorável possivelmente relacionado à via operatória. Trata-se da paciente C-12, que apresentava tumor de 8 cm (o maior tamanho entre os carcinomas operados por via laparoscópica) na adrenal direita, sem sinais radiológicos de invasão de veia cava inferior ou de extensão a órgãos adjacentes (estádio II). A paciente foi submetida a adrenalectomia laparoscópica e não fez uso de mitotano adjuvante no pós-operatório. Seis meses após a cirurgia apresentou recorrência local do tumor e acometimento de linfonodos abdominais, além de múltiplos implantes peritoneais e metástases hepáticas. Nove meses após a cirurgia a paciente evoluiu a óbito em decorrência da doença disseminada.

4.3.2. Mitotano adjuvante

Definiu-se como adjuvante o uso do mitotano após a ressecção tumoral aparentemente curativa. Assim, os pacientes com doença residual que usaram mitotano como agente quimioterápico não estão incluídos nesta análise.

Como não existe rotina padronizada no serviço, a indicação do mitotano adjuvante foi determinada pelo clínico responsável, após avaliação caso-a-caso. Assim, a natureza individualizada desta decisão poderia possibilitar a ocorrência de viés de seleção, com indicação da profilaxia para os casos mais graves.

O mitotano adjuvante foi indicado a 30 pacientes portadores de carcinomas adrenais, após a ressecção cirúrgica aparentemente curativa. Destes, 14 pacientes mantiveram-se livres de doença por $79,5 \pm 46,4$ meses (Md =73,5 meses), enquanto 16 apresentaram metástases após $21,4 \pm 27,2$ meses (Md =9,5 meses). A Tabela 41 mostra as características dos pacientes que utilizaram mitotano adjuvante e os que não usaram. Como pode-se ver, os pacientes que não receberam mitotano tinham tumores menores (Md =6,5 cm) e em quase metade dos casos apresentavam padrão II de secreção hormonal (hiperandrogenismo isolado). Observou-se tendência destes pacientes serem mais jovens do que os do grupo que recebeu mitotano adjuvante. Quando avaliados por faixa etária, 27/71 (38%) pacientes que não usaram mitotano adjuvante tinham idade igual ou menor a 3 anos. No grupo ao qual foi indicado o tratamento, 4/30 (13,3%) pertenciam a esta faixa etária. Esta diferença atingiu significância estatística ($P=0,018$).

Tabela 41 – Características dos pacientes que usaram e que não usaram mitotano adjuvante

o,p'DDD	Idade (a)	Padrão II	Tam. (cm)	T3-T4	Weiss	SLD (m)	OPD
Sim (n=30)	31 $\pm$ 17 (30)	3/28 (9,7%)	10,5 $\pm$ 4,2 (10,0)	10/29 (34,5%)	(6)	49 $\pm$ 47 (32)	8/30 (26,7%)
Não (n=71)	23 $\pm$ 22 (19)	29/62 (46,8%)	8,3 $\pm$ 5,8 (6,5)	12/69 (17,4%)	(5)	106 $\pm$ 99 (84)	17/71 (23,6%)
P	0,058	<0,001	0,003	0,1093	0,412	0,012	0,804

Os dados são $\bar{x} \pm s$ (Md) para variáveis contínuas e n e porcentagem para variáveis categóricas. $\bar{x}$, média; s , desvio-padrão; Md, mediana; n , número; a, anos; m, meses; padrão II, hiperandrogenismo isolado; tam., tamanho do tumor; cm, centímetros; SLD, sobrevida livre de doença; OPD, óbito pela doença; P , significância estatística.

A Tabela 42 mostra as características dos pacientes que usaram mitotano adjuvante, divididos em dois grupos de acordo com o desfecho clínico (ocorrência ou não de metástases no seguimento). Não houve diferença significativa na idade dos pacientes, no tamanho tumoral ou na proporção de casos com o padrão funcional II (hiperandrogenismo isolado), embora os três únicos casos com este padrão tenham evoluído sem metástases. Os pacientes que desenvolveram metástases a despeito do uso do mitotano tinham tumores localmente mais invasivos. Histologicamente não houve diferença entre os dois grupos em relação ao número de critérios de Weiss presentes.

Tabela 42 – Características dos pacientes que usaram mitotano adjuvante, divididos em dois grupos de acordo com o desfecho clínico (ocorrência ou não de metástase no acompanhamento)

Mets.	Idade (a)	Padrão II	Tam. (cm)	T3-T4	Weiss	SLD (m)	OPD
Sim (n=16)	29 ±17 (33)	0/15 (0,0%)	11,1 ±4,8 (11,0)	9/16 (56,2%)	(6)	21 ±27 (9,5)	8/16 (50,0%)
Não (n=14)	31 ±18 (28)	3/13 (23,1%)	9,1 ±3,5 (9,5)	1/13 (7,7%)	(5)	80 ±46 (73,5)	0/14 (0,0%)
P	0,918	0,087	0,101	0,0084	0,067	<0,0001	0,0027

Os dados são $\bar{x} \pm s$ (Md) para variáveis contínuas e n e porcentagem para as variáveis categóricas. $\bar{x}$, média; s , desvio-padrão; Md, mediana; Mets, metástases; n , número; a, anos; m, meses; padrão II, hiperandrogenismo isolado; tam., tamanho do tumor; cm, centímetros; SLD, sobrevida livre de doença; SDE, sobrevida doença-específica; OPD, óbito pela doença; P , significância estatística.

Assim, os dados disponíveis permitem concluir que (1) os pacientes aos quais foi indicado mitotano adjuvante tinham tumores maiores e em menor frequência apresentavam o padrão funcional II (hiperandrogenismo

isolado), em comparação com aqueles aos quais o tratamento não foi indicado; (2) nos pacientes que usaram o mitotano adjuvante e mantiveram-se livres de doença, os tumores eram menos invasivos localmente do que naqueles na qual a quimioprofilaxia não teve sucesso.

4.4. Nomograma de risco

Foram avaliados 63 pacientes com desfecho primário =0 (ausência de metástases ou recorrência tumoral) e 66 pacientes com desfecho primário =1 (presença de metástase ou recorrência tumoral).

4.4.1. Escolha das covariáveis

Foram estudadas as seguintes covariáveis: tamanho tumoral (após dicotomização através do valor obtido na curva ROC); escore de Weiss (após dicotomização através do valor obtido na curva ROC); idade (≤ 3 anos / > 3 anos); Sexo (F/M); cor da pele (branca / negra ou parda); padrão de funcionalidade (I / II / III / IV na primeira análise, e II / I+III+IV na segunda análise); classificação do tumor primário pelo TNM (T1 / T2 / T3 / T4 na primeira análise, e T1+T2 / T3+T4 na segunda análise); grau nuclear III/IV de Fühman (S/N); índice mitótico $> 5/50$ campos de grande aumento (S/N); presença de mitoses atípicas (S/N); células claras $\leq 25\%$ do tumor (S/N); arquitetura difusa $> 33\%$ do tumor (S/N); necrose confluyente (S/N); invasão venosa (S/N); invasão sinusoidal (S/N); invasão capsular (S/N).

Optou-se por dicotomizar a variável contínua “tamanho tumoral” por esta não satisfazer a suposição de linearidade, segundo o *smoothed scatter plot* (Figura 42). O ponto de corte escolhido a partir da curva ROC foi de 7,5 cm (Figura 21).

Figura 42 – *Smoothed scatter Plot* da covariável contínua “tamanho tumoral”

A Tabela 43 mostra as características dos pacientes com carcinomas adrenais.

Tabela 43 – Características dos pacientes com carcinomas corticais adrenais

Covariáveis	Grupo B (n =63)	Grupo C (n =66)	Total (n =129)
Idade, $\bar{x} \pm s$ (n)	20,3 $\pm$ 20,7 (n =63)	34,3 $\pm$ 17,3 (n =66)	27,5 $\pm$ 20,2 (n =129)
Idade, n (%)			
≤3 anos	28 (44,4%)	4 (6,1%)	32 (24,8%)
>3 anos	35 (55,6%)	62 (93,9%)	97 (75,2%)
Total, n	63	66	129
Tamanho, $\bar{x} \pm s$ (n)	6,8 $\pm$ 3,8 (n =63)	13,2 $\pm$ 5,3 (n =63)	10,0 $\pm$ 5,6 (n =126)
Tamanho, n (%)			
≤7,5 cm	45 (71,4%)	9 (14,3%)	54 (42,9%)
>7,5 cm	18 (28,6%)	54 (85,7%)	72 (57,1%)
Total, n	63	63	126
Escore de Weiss (moda) (n)	4 (n =56)	7 (n =47)	5 (n =103)
Variação	3-8	4-9	3-9
Escore de Weiss, n (%)			
≤6	51 (91,1%)	20 (42,6%)	71 (68,9%)
>6	5 (8,9%)	27 (57,4%)	32 (31,1%)
Total, n	56	47	103
Sexo, n (%)			
Feminino	50 (79,4%)	47 (71,2%)	97 (75,2%)
Masculino	13 (20,6%)	19 (28,8%)	32 (24,8%)
Total, n	63	66	129
Cor da pele, n (%)			
Branca	55 (87,3%)	55 (83,3%)	110 (85,3%)
Parda ou negra	8 (12,7%)	11 (16,7%)	19 (14,7%)
Total, n	63	66	129

Covariáveis	Grupo B (n=63)	Grupo C (n=66)	Total (n=129)
Funcionalidade (1ª an.), <i>n</i> (%)			
Padrão I	6 (9,7%)	2 (3,7%)	8 (6,9%)
Padrão II	31 (50,0%)	2 (3,7%)	33 (28,4%)
Padrão III	19 (30,6%)	40 (74,1%)	59 (50,9%)
Padrão IV	6 (9,7%)	10 (18,5%)	16 (13,8%)
Total, <i>n</i>	62	54	116
Funcionalidade (2ª an.), <i>n</i> (%)			
Padrão II	31 (50,0%)	2 (3,7%)	33 (28,4%)
Padrões I, III ou IV	31 (50,0%)	52 (96,3%)	83 (71,6%)
Total, <i>n</i>	62	54	116
Tumor primário (1ª an.), <i>n</i> (%)			
T1	25 (40,3%)	1 (1,6%)	26 (20,6%)
T2	32 (51,6%)	28 (43,8%)	60 (47,6%)
T3	4 (6,5%)	11 (17,2%)	15 (11,9%)
T4	1 (1,6%)	24 (37,5%)	25 (19,8%)
Total, <i>n</i>	62	64	126
Tumor primário (2ª an.), <i>n</i> (%)			
T1+T2	57 (91,9%)	29 (45,3%)	86 (68,3%)
T3+T4	5 (8,1%)	35 (54,7%)	40 (31,7%)
Total, <i>n</i>	62	64	126
Grau nuclear III/IV, <i>n</i> (%)			
Ausente	8 (14,3%)	2 (4,3%)	10 (9,8%)
Presente	48 (85,7%)	44 (95,7%)	92 (90,2%)
Total, <i>n</i>	56	46	102

Covariáveis	Grupo B (n=63)	Grupo C (n=66)	Total (n=129)
Índice mitótico >5/50 CGA, <i>n</i> (%)			
Ausente	34 (60,7%)	14 (30,4%)	48 (47,1%)
Presente	22 (39,3%)	32 (69,6%)	54 (52,9%)
Total, <i>n</i>	56	46	102
Mitoses atípicas, <i>n</i> (%)			
Ausente	35 (62,5%)	13 (28,3%)	48 (47,1%)
Presente	21 (37,5%)	33 (71,7%)	54 (52,9%)
Total, <i>n</i>	56	46	102
Células claras ≤25%, <i>n</i> (%)			
Ausente	9 (16,1%)	5 (10,9%)	14 (13,7%)
Presente	47 (83,9%)	41 (89,1%)	88 (86,3%)
Total, <i>n</i>	56	46	102
Arquitetura difusa >33%, <i>n</i> (%)			
Ausente	5 (8,9%)	8 (17,4%)	13 (12,7%)
Presente	51 (91,1%)	38 (82,6%)	89 (87,3%)
Total, <i>n</i>	56	46	102
Necrose confluyente, <i>n</i> (%)			
Ausente	21 (37,5%)	2 (4,3%)	23 (22,5%)
Presente	35 (62,5%)	44 (95,7%)	79 (77,5%)
Total, <i>n</i>	56	46	102
Invasão venosa, <i>n</i> (%)			
Ausente	42 (75,0%)	15 (32,6%)	57 (55,9%)
Presente	14 (25,0%)	31 (67,4%)	45 (44,1%)
Total, <i>n</i>	56	46	102

Covariáveis	Grupo B (n=63)	Grupo C (n=66)	Total (n=129)
Invasão sinusoidal, <i>n</i> (%)			
Ausente	50 (89,3%)	36 (78,3%)	86 (84,3%)
Presente	6 (10,7%)	10 (21,7%)	16 (15,7%)
Total, <i>n</i>	56	46	102
Invasão capsular, <i>n</i> (%)			
Ausente	39 (69,6%)	17 (37,0%)	56 (54,9%)
Presente	17 (30,4%)	29 (63,0%)	46 (45,1%)
Total, <i>n</i>	56	46	102

Grupo B, carcinomas sem metástases ou recorrência; Grupo C, carcinomas com metástases ou recorrência; padrão I (hipercortisolismo puro); padrão II (hiperandrogenismo puro); padrão III (secreção mista); padrão IV (tumores não-funcionantes). T1, tumor ≤5 cm, restrito à adrenal; T2, tumor >5 cm, restrito à adrenal; T3, tumor infiltrando gordura periadrenal; T4, tumor invadindo órgãos adjacentes ou presença de trombo neoplásico na veia renal ou veia cava inferior; $\bar{x}$, média; s, desvio-padrão; n, número; cm, centímetros; an., análise.

4.4.2. Análise univariada

A Tabela 44 mostra os resultados da regressão logística binária univariada (OR com intervalo de confiança 95% e valores de *P*) para cada uma das covariáveis, tendo como desfecho primário a ocorrência de metástases ou recorrência local.

Tabela 44 – Resultados da regressão logística binária univariada

Covariáveis	OR	IC95%		P
Tamanho >7,5 cm	14,998	6,143	36,615	<0,001
Weiss >6	13,767	4,651	40,753	<0,001
Idade >3 anos	12,400	4,019	38,257	<0,001
Sexo masculino	0,643	0,286	1,446	0,285
Cor da pele parda ou negra	0,727	0,272	1,946	0,526
Padrão funcional I, III ou IV	25,988	5,815	116,14	<0,001
Tumor primário T3 ou T4	13,759	4,872	38,857	<0,001
Grau nuclear III/IV de Fühman	2,444	0,610	9,800	0,207
Índice mitótico >5/50 CGA	3,297	1,460	7,446	0,004
Mitoses atípicas	3,929	1,719	8,980	0,001
Células claras ≤25% do tumor	1,608	0,499	5,181	0,425
Arquitetura difusa >33% do tumor	0,478	0,145	1,575	0,225
Necrose confluyente	13,500	2,964	61,486	<0,001
Invasão venosa	5,837	2,471	13,788	<0,001
Invasão sinusoidal	2,252	0,751	6,751	0,147
Invasão capsular	3,111	1,386	6,983	0,006

Padrão I (hipercortisolismo puro); padrão II (hiperandrogenismo puro); padrão III (secreção mista); padrão IV (tumores não-funcionantes). T1, tumor ≤5 cm, restrito à adrenal; T2, tumor >5 cm, restrito à adrenal; T3, tumor infiltrando gordura periadrenal; T4, tumor invadindo órgãos adjacentes ou presença de trombo neoplásico na veia renal ou veia cava inferior; OR, *odds ratio*; IC95%, intervalo de confiança 95%; P, significância estatística.

As covariáveis com valores de $P < 0,20$ foram testadas quanto à presença de multicolinearidade.

A covariável “mitoses atípicas” apresentou multicolinearidade com a covariável “índice mitótico >5/50 CGA”, evidenciada pela presença de

coeficiente de Spearman de 0,61073 (Tabela 45) como o desempenho da primeira covariável foi inferior ao da segunda na análise multivariada, ela foi excluída.

A covariável “Weiss >6” foi excluída por apresentar fator de inflação de variância (FIV) igual a 3,33318 (Tabela 45).

Tabela 45 – Coeficientes de Spearman e FIV para análise de multicolinearidade de todas as covariáveis com significância estatística $P > 0,20$ na análise univariada

	Tumor >7,5 cm	Weiss >6	Idade >3 a	Tumor T3/T4	IM >5/50 CGA	Mitoses atípicas	Necrose	Inv. cápsula	Inv. venosa	Inv. sinusoidal	Não-virilizante
Tumor >7,5 cm	-	0,40021	0,56319	0,27967	0,1639	0,1639	0,41211	0,28642	0,31016	0,14839	0,36239
Weiss >6	0,40021	-	0,23368	0,42852	0,34545	0,51348	0,35997	0,53631	0,45269	0,29128	0,30281
Idade >3 a	0,56319	0,23368	-	0,28041	-0,0776	-0,0776	0,28634	0,215	0,26732	0,14927	0,33759
Tumor T3/T4	0,27967	0,42852	0,28041	-	0,15883	0,11645	0,25018	0,47496	0,34588	0,12765	0,31852
IM >5/50 CGA	0,16390	0,34545	-0,0776	0,15883	-	0,61073	0,0494	-0,0045	0,01799	0,0865	0,17789
Mitoses atípicas	0,16390	0,51348	-0,0776	0,11645	0,61073	-	0,09608	0,15186	-0,0214	0,0865	0,20941
Necrose	0,41211	0,35997	0,28634	0,25018	0,0494	0,09608	-	0,29411	0,26482	0,10122	0,26568
Inv. cápsula	0,28642	0,53631	0,215	0,47496	-0,0045	0,15186	0,29411	-	0,30874	0,15389	0,20314
Inv. venosa	0,31016	0,45269	0,26732	0,34588	0,01799	-0,0214	0,26482	0,30874	-	0,01741	0,13499
Inv. sinusoidal	0,14839	0,29128	0,14927	0,12765	0,0865	0,0865	0,10122	0,15389	0,01741	-	0,23734
Não-virilizante	0,36239	0,30281	0,33759	0,31852	0,17789	0,20941	0,26568	0,20314	0,13499	0,23734	-
FIV	1,67726	3,33318	1,33913	2,05264	1,58615	2,26260	1,40124	2,28338	1,65374	1,28232	1,36344

cm, centímetros; Inv., invasão; IM, índice mitótico; CGA, campos de grande aumento; FIV, fator de inflação de variância.

Após exclusão das covariáveis “Weiss >6” e “mitoses atípicas”, a presença de multicolinearidade entre as covariáveis remanescentes foi novamente verificada (Tabela 46), não sendo mais evidenciada.

Tabela 46 – Coeficientes de Spearman e FIV para análise de multicolinearidade após exclusão das covariáveis “Weiss >6” e “mitoses atípicas”

	Tumor >7,5 cm	Idade >3 a	Tumor T3/T4	IM >5/50 CGA	Necrose	Inv. cápsula	Inv. venosa	Inv. sinusoidal	Não-virilizante
Tumor >7,5 cm	-	0,56319	0,27967	0,1639	0,41211	0,28642	0,31016	0,14839	0,36239
Idade >3 a	0,56319	-	0,28041	-0,0776	0,28634	0,215	0,26732	0,14927	0,33759
Tumor T3/T4	0,27967	0,28041	-	0,15883	0,25018	0,47496	0,34588	0,12765	0,31852
IM >5/50 CGA	0,16390	-0,0776	0,15883	-	0,0494	-0,0045	0,01799	0,0865	0,17789
Necrose	0,41211	0,28634	0,25018	0,0494	-	0,29411	0,26482	0,10122	0,26568
Inv. cápsula	0,28642	0,215	0,47496	-0,0045	0,29411	-	0,30874	0,15389	0,20314
Inv. venosa	0,31016	0,26732	0,34588	0,01799	0,26482	0,30874	-	0,01741	0,13499
Inv. sinusoidal	0,14839	0,14927	0,12765	0,0865	0,10122	0,15389	0,01741	-	0,23734
Não-virilizante	0,36239	0,33759	0,31852	0,17789	0,26568	0,20314	0,13499	0,23734	-
FIV	1,66321	1,36068	1,50587	1,07214	1,39222	1,48517	1,34331	1,10919	1,19993

cm, centímetros; Inv., invasão; IM, índice mitótico; CGA, campos de grande aumento; FIV, fator de inflação de variância.

4.4.3. Análise multivariada

A regressão logística múltipla com eliminação retrógrada se inicia com um modelo com todas as covariáveis elegíveis (aquelas com valor de $P < 0,20$ na análise univariada e que não apresentavam evidência de

multicolinearidade). Uma a uma, as covariáveis menos significativas (com os maiores valores de P) vão sendo retiradas, até que permaneçam somente as covariáveis com valores de $P < 0,05$.

Os resultados da regressão logística binária multivariada constam na Tabela 47, assim como o escore ponderado para cada variável, que foi calculado multiplicando-se o coeficiente de regressão por 10 e arredondando o resultado para o número inteiro mais próximo. A amostra utilizada para a regressão contava com 95 indivíduos, dos quais 40 apresentaram o desfecho clínico “ocorrência de metástases ou recorrência local”.

Tabela 47 – Resultados da regressão logística binária multivariada

Covariável		β	EP	P	OR	IC95%		Pontos
Tamanho	>7,5 cm	2,784	0,849	0,001	16,18	3,06	85,50	28
	≤7,5 cm				1,0 (Ref.)			0
Tumor primário	T3 ou T4	2,617	0,917	0,004	13,70	2,27	82,60	26
	T1 ou T2				1,0 (Ref.)			0
Índice mitótico	>5/50 CGA	1,878	0,828	0,023	6,54	1,29	33,20	19
	≤5/50 CGA				1,0 (Ref.)			0
Invasão venosa	Presente	1,993	0,880	0,023	7,34	1,31	41,20	20
	Ausente				1,0 (Ref.)			0
Padrão funcional	I, III, IV	3,810	1,329	0,004	45,17	3,34	612,00	38
	II				1,0 (Ref.)			0

β , coeficientes de regressão; EP, erro-padrão; P , significância estatística; Ref., referência; OR, *odds-ratio*; IC95%, intervalo de confiança 95%; pontos, escore calculado para cada covariável, obtido a partir dos coeficientes de regressão; cm, centímetros; CGA, campos de grande aumento. O valor do coeficiente de regressão do intercepto (β_0) foi -7,7747.

Não foi demonstrada multicolinearidade entre as cinco covariáveis remanescentes no modelo múltiplo, como mostra a Tabela 48.

Tabela 48 – Coeficientes de Spearman e FIV para análise de multicolinearidade entre as cinco covariáveis remanescentes no modelo múltiplo

	Tumor >7,5 cm	Tumor T3/T4	IM >5/50 CGA	Inv. venosa	Não-virilizante
Tumor >7,5 cm	-	0,27967	0,1639	0,31016	0,36239
Tumor T3/T4	0,27967	-	0,15883	0,34588	0,31852
IM >5/50 CGA	0,16390	0,15883	-	0,01799	0,17789
Inv. venosa	0,31016	0,34588	0,01799	-	0,13499
Não-virilizante	0,36239	0,31852	0,17789	0,13499	-
FIV	1,17083	1,16507	1,08144	1,16078	1,17368

cm, centímetros; Inv., invasão; IM, índice mitótico; CGA, campos de grande aumento; FIV, fator de inflação de variância.

4.4.3.1. Avaliação do desempenho, calibração e da habilidade discriminatória do modelo

O desempenho do modelo foi avaliado pelo escore de Brier, cujo resultado de 0,0738 indica excelente desempenho. O valor de $P=0,9329$ no teste de aderência de Hosmer-Lemeshow mostrou que o modelo está calibrado, ou seja, as probabilidades preditas pelo modelo refletem adequadamente a ocorrência de eventos nos dados.

Finalmente, a habilidade discriminatória do modelo, avaliada pela A_{ROC} , foi considerada quase perfeita, como mostra a Tabela 49.

Tabela 49 – Avaliação da habilidade discriminatória do modelo

n (evento =0)	n (evento =1)	A_{ROC}	IC95%	
55	40	0,9611	0,92676	0,99552

n , número; evento =0, ausência de metástases ou recorrência; evento =1, presença de metástase ou recorrência; A_{ROC} , área sob a curva ROC; IC95%, intervalo de confiança 95%.

O escore final de risco foi então calculado para cada um dos indivíduos, somando-se os pontos atribuídos de acordo com as covariáveis presentes. Pela análise da curva ROC, foram determinadas as características diagnósticas do escore (sensibilidade, especificidade e razões de verossimilhança positiva e negativa), juntamente com os intervalos de confiança 95% (Tabela 50). Como mostra a Figura 43, o ponto de corte 77 do escore total correspondeu ao valor que maximiza a soma da sensibilidade (90%) com especificidade (90,9%).

Tabela 50 – Características diagnósticas do escore para predição de risco de metástase ou recorrência tumoral

Ponto de corte	S (%)	IC95%	E (%)	IC95%	RV+	IC95%	RV-	IC95%
≤0	100,0	91,2 - 100,0	0,0	0,0 - 6,5	1,0	-	-	-
>0	100,0	91,2 - 100,0	12,7	5,3 - 24,5	1,2	0,6 - 2,3	0	-
>19	100,0	91,2 - 100,0	29,1	17,6 - 42,9	1,4	0,9 - 2,1	0	-
>20	100,0	91,2 - 100,0	38,2	25,4 - 52,3	1,6	1,2 - 2,3	0	-
>28	100,0	91,2 - 100,0	43,6	30,3 - 57,7	1,8	1,3 - 2,4	0	-
>38	100,0	91,2 - 100,0	58,2	44,1 - 71,3	2,4	1,9 - 3,0	0	-
>48	100,0	91,2 - 100,0	61,8	47,7 - 74,6	2,6	2,1 - 3,2	0	-
>57	97,5	86,8 - 99,9	72,7	59,0 - 83,9	3,6	3,0 - 4,2	0,03	0,005 - 0,2
>58	97,5	86,8 - 99,9	78,2	65,0 - 88,2	4,5	3,9 - 5,2	0,03	0,004 - 0,2
>64	97,5	86,8 - 99,9	80,0	67,0 - 89,6	4,9	4,2 - 5,6	0,03	0,004 - 0,2
>65	97,5	86,8 - 99,9	81,8	69,1 - 90,9	5,4	4,7 - 6,1	0,03	0,004 - 0,2
>66	92,5	79,6 - 98,4	87,3	75,5 - 94,7	7,3	6,4 - 8,3	0,09	0,02 - 0,3
>67	90,0	76,3 - 97,2	87,3	75,5 - 94,7	7,1	6,1 - 8,2	0,11	0,04 - 0,4
>73	90,0	76,3 - 97,2	89,1	77,8 - 95,9	8,3	7,2 - 9,5	0,11	0,03 - 0,4
>77	90,0	76,3 - 97,2	90,9	80,0 - 97,0	9,9	8,7 - 11,3	0,11	0,03 - 0,4
>83	85,0	70,2 - 94,3	90,9	80,0 - 97,0	9,34	8,0 - 10,9	0,17	0,05 - 0,5
>84	82,5	67,2 - 92,7	90,9	80,0 - 97,0	9,1	7,7 - 10,7	0,19	0,07 - 0,6
>85	72,5	56,1 - 85,4	98,2	90,3 - 100,0	39,9	32,8 - 48,4	0,28	0,04 - 2,1
>86	70,0	53,5 - 83,4	98,2	90,3 - 100,0	38,5	31,3 - 47,3	0,31	0,04 - 2,3
>92	67,5	50,9 - 81,4	98,2	90,3 - 100,0	37,1	29,9 - 46,2	0,33	0,05 - 2,4
>103	62,5	45,8 - 77,3	98,2	90,3 - 100,0	34,4	27,0 - 43,8	0,38	0,05 - 2,8
>105	47,5	31,5 - 63,9	98,2	90,3 - 100,0	26,1	18,8 - 36,3	0,53	0,07 - 3,8
>111	37,5	22,7 - 54,2	98,2	90,3 - 100,0	20,6	13,8 - 30,8	0,64	0,09 - 4,5
>112	25,0	12,7 - 41,2	100,0	93,5 - 100,0	-	-	0,75	-
>131	0,0	0,0 - 8,8	100,0	93,5 - 100,0	-	-	1,00	-

S, sensibilidade; E, especificidade; RV+, razão de verossimilhança positiva; RV-, razão de verossimilhança negativa; IC95%, intervalo de confiança 95%.

Figura 43 – Curva ROC para o escore prognóstico clínico-patológico do carcinoma cortical adrenal. As linhas pontilhadas representam o intervalo de confiança 95%

A probabilidade estimada de desfecho foi calculada para cada pontuação no escore prognóstico, e confrontada com os desfechos reais (Figura 44). Pode-se observar que o valor de 77 pontos no escore separou de forma consistente os pacientes que evoluíram mal daqueles que tiveram sobrevida livre de doença maior que 24 meses. Nenhum tumor com escore prognóstico abaixo de 57 pontos evoluiu de forma desfavorável.

Figura 44 – Probabilidade estimada de desfecho de acordo com o escore prognóstico e os desfechos reais. O tamanho de cada círculo reflete o número de pacientes na condição especificada. Desfecho =0, ausência de metástases ou recorrência; Desfecho =1, presença de metástases ou recorrência.

4.4.4. Validação interna

A validação interna do modelo foi feita com a técnica de *bootstrapping* baseada em 200 replicações. Foram, então, recalculados escore de Brier e A_{ROC} após o *bootstrap*, cujos resultados foram semelhantes aos obtidos na amostra de derivação (o escore de Brier continuou próximo a zero e a A_{ROC} acima de 0,90), o que validou o escore internamente (Tabela 51).

Tabela 51 – Resultados do escore de Brier e A_{ROC} obtidos para as amostras de derivação e validação

	Derivação	Validação
EB	0,0738	0,0825
A_{ROC}	0,9611	0,9432

EB, Escore de Brier; A_{ROC} , área sob a curva ROC.

4.4.5. Desenvolvimento do aplicativo ACCPS – *Adrenocortical Carcinoma Prognostic Score* para iOS7

A Jalan Tecnologia desenvolveu o aplicativo para ser instalado em dispositivos móveis (iPhone e iPod Touch) rodando iOS7 (Figura 45). O aplicativo está disponível para download gratuito na App Store.

(A)

(B)

Figura 45 – Logotipo do aplicativo ACCPS – *Adrenal Cortical Carcinoma Prognostic Score* (A) e QR code para acesso direto à App Store (B)

O aplicativo foi desenvolvido para ser de fácil utilização pelo clínico; após a tela inicial de termo de responsabilidade (Figura 46), o usuário chega a uma tela onde deverá inserir as cinco covariáveis do modelo (Figura 47). Uma vez inseridas, o usuário deve pressionar o botão “Calculate ACCPS” para chegar à tela final, que contém o número de pontos no escore e a probabilidade de ocorrência de metástases ou recorrência local (Figura 48A). Finalmente, há uma tela com detalhes sobre o nomograma e um link para a publicação no PubMed (85) (Figuras 48B e 48C).

(A)

(B)

Disclaimer

This prediction tool is for general health information only, and is not to be used as a substitute for medical advice, diagnosis or treatment.

Users of the prediction tool should not rely on information provided by it for their own health problems. Questions should be addressed to your own physician or other healthcare provider.

We make no warranties, nor express or implied representations whatsoever, regarding the accuracy, completeness, timeliness, comparative or controversial nature, or usefulness of any information contained or referenced in this prediction tool. We also do not assume any risk whatsoever for your use of the prediction tool or the information contained herein.

Use of the prediction tool does not create an express or implied physician-patient relationship.

You are hereby advised to consult with a physician or other professional healthcare provider prior to making any decisions, or undertaking any actions or not undertaking any actions related to any healthcare problem or issue you might have at any time, now or in the future.

In using these prediction tool, you agree that its authors nor any other party is or will be liable or otherwise responsible for any decision made or any action taken or any action not taken due to your use of any information presented in the prediction tool.

Figura 46 – Tela inicial (A) e texto completo do termo de responsabilidade (B)

Figura 47 – Telas principal (A) e secundárias (B e C) para preenchimento pelo usuário das cinco covariáveis que fazem parte do modelo preditivo

Figura 48 – Tela final com o escore total e a probabilidade de evento (A), tela com as informações técnicas sobre o estudo no qual se baseou o modelo (B) e o resumo da publicação no PubMed (C)

5. DISCUSSÃO

5.1. Distinção entre adenomas e carcinomas

5.1.1. Avaliação do sistema de Weiss

Nas duas últimas décadas, temos observado crescimento significativo do número de pacientes com nódulos adrenais, grande parte em decorrência do uso frequente e até indiscriminado de exames de imagem. Uma consequência direta deste excesso de diagnósticos é o aumento do número de procedimentos cirúrgicos, principalmente na era pós-laparoscopia. Com maior número de cirurgias, maior é a necessidade de diagnóstico preciso que permita ao clínico a condução adequada do caso.

Apesar dos avanços das técnicas de biologia molecular, o diagnóstico dos TCAs ainda se baseia em métodos tradicionais e amplamente disponíveis, como a histologia. De fato, o padrão-ouro para o diagnóstico histológico dos TCAs é, há mais de 20 anos, o sistema de Weiss (8, 9).

A limitação do sistema de Weiss reside na natureza subjetiva de alguns dos critérios que o compõe, tais como invasão sinusoidal e arquitetura difusa, o que torna o sistema menos reprodutível e, assim, menos confiável, principalmente para o patologista não-especialista em doença adrenal. Assim, fazem-se necessárias formas para facilitar o diagnóstico histológico dos TCAs (9).

Pudemos, no presente estudo, observar que os critérios de Weiss não se distribuem de forma igual em adenomas e carcinomas (Tabela 8). Em sua publicação original, Weiss e cols. (10) também observaram que critérios como índice mitótico elevado, presença de mitoses atípicas e invasão venosa só ocorriam em carcinomas. Na presente casuística, nenhum dos 76 adenomas tinha mitoses atípicas e apenas 1/76 apresentava índice mitótico $>5/50$ CGA, invasão venosa e invasão sinusoidal, o que conferiu a estes critérios as maiores especificidades para o diagnóstico de carcinoma (100% e 98,7%, respectivamente). Por outro lado, critérios como grau nuclear III/IV de Fühman, arquitetura difusa $>33\%$ e células claras $\leq 25\%$ foram os mais sensíveis (89,3%, 87,4% e 86,4%, respectivamente; Tabela 9).

Os critérios com maior RV+ foram índice mitótico $>5/50$ campos de grande aumento (RV+ =39,8) e a presença de invasão venosa (RV+ =32,5) (Tabela 9). A interpretação destes números é simples: a presença do critério “índice mitótico $>5/50$ CGA” é 39,8 vezes mais comum em pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma adrenal do que naqueles com diagnóstico de adenoma. Para o critério de Weiss mais específico para o diagnóstico de carcinoma (presença de mitoses atípicas, E =100%), a RV+ não pode ser calculada, mas o seu achado em um TCA sugere fortemente que este seja um carcinoma e não um adenoma.

As variáveis histológicas com menores valores da RV- foram grau nuclear III/IV de Fühman (RV- =0,12) e células claras $\leq 25\%$ do tumor (RV- =0,18), ou seja, a *ausência* do critério “grau nuclear III/IV de Fühman” foi 8,3

vezes mais comum ($0,12 = 1/8,3$) nos pacientes com diagnóstico histológico de adenoma do que naqueles com diagnóstico de carcinoma adrenal. Em outras palavras, são critérios presentes em quase todos os carcinomas e em alguns adenomas, e sua ausência acontece quase que exclusivamente apenas nos adenomas.

Estes achados são úteis no dia-a-dia pois não é raro que pacientes já operados cheguem ao serviço de referência com relatórios patológicos incompletos, onde consta a descrição de apenas alguns dos critérios de Weiss. Se um dos critérios descritos for, por exemplo, “índice mitótico $>5/50$ CGA”, a chance de que este TCA seja um carcinoma adrenal é 40 vezes maior do que ele seja um adenoma, *independente dos outros critérios apresentados*. Se a probabilidade pré-teste já for alta (por exemplo, se o TCA em questão tiver características tomográficas que não sugiram um adenoma típico), a tomada de decisão fica bastante facilitada para o clínico, que poderá encaminhar com segurança o acompanhamento considerando o diagnóstico de carcinoma.

5.1.1. Avaliação índice de Ki-67

A avaliação da expressão do antígeno Ki-67 em 91 TCAs (47 adenomas e 44 carcinomas) no presente estudo confirmou a sua utilidade no diagnóstico diferencial de adenomas e carcinomas corticais adrenais (26-31). Nesta série, nenhum adenoma apresentou índice de Ki-67 $>5\%$, o que

conferiu a este ponto de corte a especificidade de 100% para o diagnóstico de carcinoma adrenal. Por outro lado, a sensibilidade deste ponto foi comprometida, uma vez que 40,9% dos pacientes com carcinomas tinham índice de Ki-67 inferior a 5%. O ponto de corte de 1% apresentou S =77,3% e E =91,3% (Tabela 7) para o diagnóstico de carcinoma adrenal, o que foi ligeiramente inferior ao obtido pelo algoritmo da reticulina (S =84,1% e E =95,6%; Tabela 10).

A facilidade do uso e a disponibilidade do anticorpo MIB-1 para o antígeno Ki-67 nos serviços de Anatomia Patológica, aliadas ao bom desempenho diagnóstico do mesmo, fazem deste o método imuno-histoquímico mais empregado no diagnóstico diferencial dos TCAs (9). O presente estudo confirmou os achados de outros autores, apontando o ponto de corte de 5% como altamente específico para a identificação dos carcinomas, porém com sensibilidade comprometida (86).

5.1.2. Avaliação do algoritmo da reticulina

Neste estudo, foram examinados 89 TCAs (45 adenomas e 44 carcinomas, de acordo com o escore de Weiss) para avaliar o desempenho do algoritmo da reticulina proposto por Volante e cols. (16). Na presente série, o algoritmo da reticulina conseguiu identificar os pacientes com escore de Weiss ≥ 3 com sensibilidade de 84,1% e especificidade de 95,6% (Tabela 10). Embora não tenha sido obtida a mesma acurácia diagnóstica relatada

na publicação original (16) ou nas validações externas (17, 18), não houve diferença estatisticamente significativa entre o sistema de Weiss e o algoritmo da reticulina, como mostra a Tabela 13 (Teste exato de McNemar, $P = 0,1797$) e a concordância entre os dois sistemas foi substancial (coeficiente $\kappa = 0,7975$; IC95% 0,6728-0,9221). A RV+ do algoritmo da reticulina foi 18,9, o que indica que o diagnóstico de carcinoma por este método é quase 19 vezes mais frequente entre pacientes com diagnóstico de carcinoma pelo sistema de Weiss em relação àqueles com diagnóstico de adenoma.

A discordância encontrada neste estudo entre o sistema de Weiss e o algoritmo da reticulina (10,1%) não foi achado inesperado, uma vez que a referência usada, o sistema de Weiss, apresenta extensa limitação para sua aplicação, com baixa reprodutibilidade. O algoritmo da reticulina apresentou mais resultados falso-negativos (7 carcinomas no sistema de Weiss que foram classificados como adenomas pela reticulina) do que falso-positivos (2 adenomas no sistema de Weiss classificados como carcinomas pela reticulina), o que conferiu especificidade maior que sensibilidade (Tabela 11). Os sete resultados falso-negativos pelo algoritmo da reticulina (Tabela 12) eram tumores com escore de Weiss igual a 3 ($n = 3$) ou 4 ($n = 4$) que acometeram 5 adultos e 2 crianças. Os critérios de Weiss mais frequentes nestes tumores foram grau nuclear III/IV de Fürhman, células claras $\leq 25\%$ do tumor e arquitetura difusa $> 33\%$ do tumor, cada um dos quais presente em 5/7 pacientes. Em 6 destes casos, o diagnóstico de adenoma pelo

algoritmo da reticulina foi dado pela presença de arcabouço de reticulina íntegro. Em um caso (paciente B-58), o arcabouço de reticulina estava rompido mas o outros critérios histológicos presentes (grau nuclear III/IV de Fürhman, células claras $\leq 25\%$ e arquitetura difusa $>33\%$ do tumor) não permitiam o diagnóstico de carcinoma segundo o algoritmo da reticulina (Figura 1).

Os dois resultados falso-positivos (Tabela 11) eram adenomas grandes pelo sistema de Weiss (6,0 cm) que apresentavam reticulina fragmentada e presença de necrose. Na descrição original de Volante e cols. (16), dois adenomas grandes (6,0 e 9,0 cm) apresentaram arcabouço de reticulina rompido. Contudo, estes não foram classificados como carcinomas pois não apresentavam necrose, invasão venosa ou elevada taxa mitótica. Os tumores dos nossos dois pacientes foram classificados como carcinomas pelo algoritmo da reticulina porque tinham áreas de necrose confluyente. O índice de Ki-67 era baixo ($<1\%$) para os dois casos e a evolução, livre de recorrência ou disseminação por período superior a 5 anos, foi compatível com o diagnóstico de adenoma informado pelo sistema de Weiss. É relatado que adenomas grandes podem exibir características radiológicas e patológicas atípicas, como necrose, hemorragia, calcificações e formação de áreas císticas (87). Desta forma, a aplicação do algoritmo da reticulina deve levar em consideração que adenomas grandes (>5 cm) podem ser erroneamente classificados como carcinomas por este método, se

apresentarem ruptura do arcabouço de reticulina e áreas de necrose, resultando em falso-positivos e comprometendo a sua especificidade.

Uma vez que tínhamos demonstrado que não havia concordância de 100% entre os sistemas, perguntamo-nos qual dos dois teria a melhor especificidade para prever a ocorrência de metástases, que é o evento final clinicamente relevante quando se define malignidade. Estas foram observadas em 19/44 tumores (43,2%) diagnosticados como carcinomas pelo sistema de Weiss e em 19/39 tumores (48,7%) definidos como carcinomas pelo algoritmo da reticulina; assim, estes resultados indicam que o último foi ligeiramente mais específico para prever o comportamento maligno (especificidade, 71,4% vs. 64,3%), embora o número reduzido da amostra não permita afirmar que um sistema é superior ao outro. Mais importante, nenhum tumor definido como adenoma por um ou pelo outro sistema apresentou metástases ou recorrência, o que conferiu sensibilidade e valor preditivo negativo de 100% para os dois sistemas usados em conjunto. Em outras palavras, frente a um diagnóstico de adenoma por qualquer um dos sistemas utilizados, é improvável a evolução clínica desfavorável.

Um dos objetivos iniciais do estudo era avaliar se o desempenho do algoritmo da reticulina nos TCAs era diferente entre adultos e crianças. Entretanto, a amostra disponível de tumores de pacientes com idade ≤ 15 anos ($n = 13$; 11 carcinomas e 2 adenomas) não teve poder estatístico suficiente para permitir uma avaliação correta do desempenho do algoritmo

(Tabela 14). Entre os pacientes com idade >15 anos, o desempenho foi excelente e semelhante ao grupo inteiro (Teste exato de McNemar, $P = 0,4531$; coeficiente $\kappa = 0,8105$, IC95%, 0,6773-0,9438; Tabela 15).

5.2. Proposição e validação interna de um escore prognóstico clínico-patológico para o carcinoma cortical adrenal

A presente investigação propôs um sistema de pontuação baseado em variáveis clínicas, histológicas e morfológicas que conseguiu identificar com sensibilidade e especificidade superiores a 90%, os pacientes com evolução adversa. Nestes, o alto risco de desfecho desfavorável poderia justificar o tratamento adjuvante com mitotano.

As cinco covariáveis que se mantiveram no modelo de regressão múltipla que originou o nomograma foram: índice mitótico acima de 5/50 campos de grande aumento (19 pontos), invasão venosa microscópica (20 pontos), tumor primário classificado como T3 ou T4 pelo TNM (26 pontos), tamanho tumoral >7,5 cm (28 pontos) e qualquer padrão funcional à exceção do hiperandrogenismo isolado (38 pontos).

A covariável “idade maior que 3 anos”, que apresentou forte correlação com desfecho na análise univariada (OR 12,4; IC95% 4,019-38,257; $P < 0,001$; Tabela 44), não se manteve estatisticamente significativa na regressão múltipla, achado este que ganha ainda mais importância considerando-se que 25% da casuística que originou o modelo era formada

por pacientes deste grupo etário. Assim, as outras covariáveis, quando inseridas num modelo múltiplo, conseguiram expressar de forma mais robusta o risco de desfecho clínico do que a variável faixa etária, tanto nos adultos quanto nas crianças. De fato, as cinco covariáveis componentes do nomograma já foram descritas como importantes para o prognóstico no carcinoma cortical adrenal em adultos e também na faixa pediátrica.

5.3. Covariáveis presentes na regressão logística multivariada

Nos itens a seguir, serão discutidos de forma pormenorizada cada uma das cinco variáveis componentes do nomograma.

5.3.1. Padrão funcional

A variável que atingiu maior peso para determinar o risco de metástases ou recorrência foi a presença de padrão funcional diferente do hiperandrogenismo isolado (padrões I, III ou IV), que no escore proposto ganhou 38 de um total de 131 pontos. Após avaliação hormonal minuciosa, os tumores com um destes padrões apresentaram na regressão logística múltipla a maior OR (45,170; IC95% 3,340-612,00; $P = 0,004$; Tabela 47). Metade dos carcinomas sem metástases ou recorrência (31/62) apresentou padrões funcionais I, III ou IV. No grupo dos carcinomas metastáticos, esta proporção subiu para 96,3% (52/54 casos, $P < 0,0001$).

A correlação do padrão funcional com o desfecho se manteve mesmo após divisão dos pacientes em dois grupos de acordo com a idade (≤ 15 anos e > 15 anos). Nos mais jovens, a presença dos padrões funcionais I, III ou IV foi observada em 11/31 pacientes sem metástases (35,5%) e em 6/6 pacientes com metástases (100%), o que atingiu significância estatística ($P = 0,0053$). Para os adolescentes e adultos, estes números foram 20/31 (64,5%) e 46/48 (95,8%), respectivamente, com valor de $P = 0,0004$. Como consequência, a sobrevida doença-específica em 5 anos foi marcadamente prejudicada nos pacientes com tumores que exibiam os padrões funcionais I, III ou IV (54,9%) em comparação com o padrão II (93,2%), $P = 0,0002$ (Tabela 21).

Este não é um achado inesperado. A associação do padrão virilizante simples com melhor prognóstico já foi reportada previamente pelo nosso serviço (1, 46) e por outros autores (48, 50, 51, 62), tanto na faixa pediátrica (1, 46, 48, 50, 51, 62) quanto em adultos (1, 46). Embora a literatura não seja homogênea, muito por causa de falta de padronização na avaliação hormonal dos pacientes, o Consenso Internacional de Carcinoma Adrenal (Ann Arbor, 2003) menciona a secreção exclusiva de andrógenos como um fator associado a melhor prognóstico também em adultos (88).

É interessante observar que a secreção exclusiva de andrógenos é achado particularmente comum em tumores de crianças muito jovens (com menos de 3 anos de idade), o que suscitou a hipótese de desenvolvimento destes tumores a partir da zona fetal do córtex adrenal, que secreta

predominantemente os andrógenos dehidroepiandrosterona (DHEA) e dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS). Assim, estes tumores teriam comportamento biológico distinto daqueles das crianças mais velhas e dos adultos, que se originam do córtex adrenal definitivo (50). Além disso, tumores que secretam cortisol (incluindo aqueles com secreção mista) poderiam exibir um comportamento mais agressivo possivelmente devido ao efeito imunossupressor do cortisol, como sugerido por Abiven e cols. (89).

5.3.2. Tamanho tumoral

O tamanho tumoral já foi considerado o principal critério para determinar o comportamento dos TCAs (59). Em várias das séries publicadas envolvendo adultos e crianças, a dimensão do tumor primário (expressa como tamanho, volume ou peso da lesão) foi um fator independente associado ao prognóstico (5, 6, 32, 36, 48, 51, 58-61, 90). O ponto de corte que foi reportado como tendo importância prognóstica variou de 6 a 12 cm em crianças (5, 32, 36, 48, 50, 58-61) e de 7 a 12 cm em adultos (5, 6, 11, 14, 36, 59).

Avaliando somente carcinomas pediátricos confinados à glândula adrenal ao diagnóstico, Michalkiewicz e cols. (50) demonstraram sobrevida específica em 5 anos de 91% para os pacientes com tumores menores que 5 cm, e de 60% para os pacientes com tumores maiores que 5 cm. Ribeiro e cols. (60) avaliaram 40 crianças com carcinomas adrenais e identificaram o

volume tumoral acima de 200 cm^3 como a principal covariável associada ao risco de desenvolvimento de metástases. Considerando o formato esférico para o tumor, este achado corresponde a um diâmetro da lesão de aproximadamente 7,25 cm ($V = 4/3 \cdot \pi r^3$). Para Wieneke e cols. (32), tamanho tumoral acima de 10,5 cm se associou ao risco de desenvolvimento de metástases em crianças com carcinoma adrenal.

Na presente série, a mediana do tamanho dos carcinomas adrenais que apresentaram metástases ou recorrência foi o dobro daquela encontrada nos tumores que evoluíram sem disseminação (12,0 vs. 6,0 cm, $P < 0,001$; Figura 24). Como não se observou linearidade na correlação entre o tamanho tumoral e a ocorrência de metástases (Figura 42), optamos por categorizar a variável contínua de acordo com o melhor ponto obtido na curva ROC para discriminar os carcinomas sem metástases ou recorrência daqueles com evolução ruim (Figura 21). O ponto de corte obtido, de 7,5 cm, encontra-se dentro da faixa descrita na literatura como tendo importância prognóstica em adultos e crianças, e é muito próximo ao limiar de 8 cm, considerado pelo grupo da Universidade de Würzburg como sugestivo de maior risco de disseminação e recorrência (91, 92).

A forte associação do tamanho tumoral $>7,5 \text{ cm}$ com os eventos metástases ou recorrência observada na análise univariada (OR 14,998; IC95% 6,143-36,616; $P < 0,001$; Tabela 44) se manteve no modelo múltiplo (OR 16,180; IC95% 3,060-85,500; $P = 0,001$; Tabela 47), o que conferiu a esta covariável a segunda maior pontuação no escore combinado (28

pontos). Explorando somente os pacientes com doença localizada (estádios I e II pelo ENS@T), observamos que o ponto de corte de 7,5 cm no tamanho do tumor primário é igualmente sensível e mais específico que o valor de 5 cm. De fato, o ponto escolhido para diferenciar T1 de T2 (e consequentemente, os estádios I e II quando a neoplasia é confinada à adrenal) parece arbitrário; Fassnacht e cols. (56) não observaram diferença na sobrevida doença-específica entre estes estádios. Embora tenhamos conseguido demonstrar diferença estatisticamente significativa utilizando o limiar tradicional de 5,0 cm para dividir o estágio I do estágio II ($P = 0,011$; Figura 22), esta foi maior quando utilizamos o ponto de corte de 7,5 cm ($P < 0,0001$; Figura 23). Sugerimos, então, o ponto de corte de 7,5 cm como uma alternativa mais específica para diferenciar os estádios I e II.

Observou-se associação da ocorrência de metástases com a presença de tumores maiores que 7,5 cm tanto para os pacientes com idade ≤ 15 anos, quanto para aqueles com idade superior a 15 anos. No primeiro grupo, apenas 1/31 pacientes sem metástases tinha tumor $> 7,5$ cm (3,2%), enquanto que no grupo de 9 pacientes com metástases, 5 tinham tumores acima deste limiar (55,5%); $P = 0,001$. Para os adultos, estes números foram 17/32 pacientes sem metástases (53,1%) e 46/48 pacientes com metástases (95,8%), $P < 0,001$. Uma possível explicação para os números maiores no grupo etário mais velho é o fato de que os adultos tiveram carcinomas maiores que as crianças, tanto sem metástases ($Md = 8,0$ cm vs. 5,0 cm; $P < 0,0001$), quanto com metástases ($Md = 14,0$ cm vs. 7,75 cm; $P = 0,001$).

5.3.3. Avaliação da extensão local do tumor primário

O item “T” da classificação TNM divide os carcinomas adrenais em 4 grupos: T1, tumor ≤ 5 cm, restrito à adrenal; T2, tumor > 5 cm, restrito à adrenal; T3, tumor infiltrando gordura periadrenal; T4, tumor invadindo órgãos vizinhos ou presença de trombo neoplásico na veia renal ou veia cava inferior. Características relacionadas à invasão local pelo tumor primário, independente do seu tamanho, foram listadas como associadas ao prognóstico dos pacientes. Na população pediátrica, a invasão do tecido gorduroso periadrenal (T3) e da veia cava inferior (T4) se associaram com comportamento maligno, e a presença de invasão da veia cava inferior foi uma das 3 covariáveis que mantiveram seu valor prognóstico num modelo multivariado, juntamente com necrose e índice mitótico (32). Os dados do *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, publicados em 2002 por Stojadinovic e cols. (5), ratificaram estes achados em uma população formada por crianças e adultos: a invasão de órgãos adjacentes (T4) se associou negativamente com o prognóstico na análise univariada ($P=0,004$) e multivariada ($P=0,03$).

Fassnacht e cols. (56) avaliaram 492 adultos com carcinoma cortical adrenal e constataram que os tumores classificados como T3 tinham risco aumentado de ocorrência de metástases (*hazard ratio* [HR] 1,9; IC95% 1,2-3,0). Nos pacientes com tumores que invadiam a veia cava inferior (T4), o risco de doença disseminada era ainda maior (HR 2,7; IC95% 1,2-6,0).

Optamos por analisar os casos agrupando os pacientes em dois conjuntos (T1+T2 vs. T3+T4), para assim descartar o tamanho tumoral como fator de confusão, evitando multicolinearidade com a covariável “tumor >7,5 cm”. Desta forma, esta covariável se prestou a avaliar o comportamento local do tumor, sem levar em consideração o seu tamanho.

Observou-se importante associação dos tumores classificados como T3 ou T4 com o desfecho clínico, tanto na análise univariada (OR, 13,759; IC95% 4,872-38,857; $P < 0,001$; Tabela 44), quanto na regressão múltipla (OR, 13,700; IC95% 2,270-82,600; $P = 0,004$; Tabela 47). O peso desta covariável no escore prognóstico foi ligeiramente inferior ao tamanho tumoral (26 pontos).

Novamente, a análise em separado dos pacientes com idade inferior ou superior a 15 anos mostrou associação estatisticamente significativa da presença da covariável com o desfecho. No grupo com idade ≤ 15 anos, 2/31 pacientes sem metástases (6,4%) tinham tumor T3 ou T4, contra 5/9 pacientes com metástases (55,6%), $P = 0,0033$. Para os adultos, 3/31 pacientes sem metástases (9,8%) exibiam a covariável, contra 31/55 pacientes com metástases (56,3%; $P < 0,0001$).

5.3.4. Critérios histológicos: invasão venosa e índice mitótico >5/50 campos de grande aumento

Dos critérios de Weiss que apresentaram associação com o desfecho “ocorrência de metástases ou recorrência local” na análise univariada (índice mitótico >5/50 campos de grande aumento, mitoses atípicas, necrose, invasão venosa e invasão capsular; Tabela 44), somente dois permaneceram na regressão múltipla: presença de invasão venosa e índice mitótico >5/50 campos de grande aumento (Tabela 47).

A presença de invasão venosa foi a covariável com maior importância na regressão múltipla (OR 7,340; IC95% 1,310-41,20; $P=0,023$; Tabela 47). No escore prognóstico, esta covariável recebeu 20 pontos. Wieneke e cols. (32) já haviam demonstrado associação da invasão venosa microscópica com pior prognóstico em carcinomas adrenais pediátricos.

Nos pacientes com idade ≤ 15 anos, observou-se invasão venosa microscópica em 6/28 tumores sem metástases (21,4%) e 4/8 tumores com metástases (50%), o que não atingiu significância estatística ($P=0,1794$), possivelmente pelo reduzido número de pacientes no grupo de tumores metastáticos. Para os pacientes com idade >15 anos, invasão venosa estava presente em 8/28 carcinomas sem metástases (28,6%) e em 27/39 tumores com metástases (69,2%), $P=0,0013$.

A última covariável a permanecer no modelo multivariado foi o índice mitótico >5/50 campos de grande aumento, com OR nesta análise igual a

6,540 (IC95% 1,290-33,20; $P = 0,023$; Tabela 47), o que conferiu a este critério histológico o valor de 19 pontos no escore composto.

Acreditamos que esta covariável obteve o menor peso dentre todas as estudadas pois não se observou associação da mesma com o desfecho na população com idade ≤ 15 anos. Neste grupo etário, o índice mitótico $>5/50$ campos de grande aumento estava presente em 16/28 pacientes que não desenvolveram metástases (57,1%) e em 5/8 pacientes que apresentaram doença disseminada (62,5%; $P = 1,000$). Na faixa etária acima de 15 anos, observou-se o critério em 6/28 pacientes sem metástases (21,4%) e 27/39 com metástases (69,2%; $P = 0,0001$), indicando forte associação do mesmo com o desfecho clínico neste grupo.

O índice mitótico elevado já foi descrito como a principal variável histológica associada com mau prognóstico. A presença de mais do que 5 mitoses por 50 campos de grande aumento já se associa negativamente com a sobrevida (5, 6, 11, 15, 33, 36), sem que haja, aparentemente, um teto para a correlação. Stojadinovic e cols. (5), estudando uma população predominantemente adulta, observaram que a sobrevida doença-específica em cinco anos caía de 63% no grupo com 5 ou menos mitoses por 50 CGA ($n = 14$) para 50% no grupo com 6-10 mitoses ($n = 22$), 25% no grupo com 21-50 mitoses ($n = 24$) e zero no grupo com mais de 50 mitoses ($n = 7$). Outros autores também observaram correlação inversa do número de mitoses com a sobrevida específica, com alguma variação do valor do índice mitótico a partir do qual se compromete o prognóstico, entre 9 e 20 mitoses

por 50 CGA (16, 34). Para a faixa pediátrica, índice mitótico acima de 15 mitoses em 20 CGA (o equivalente a 37,5 mitoses/50 CGA), foi determinante independente de evolução desfavorável em um estudo (32). Talvez por este motivo o ponto de corte utilizado no presente estudo (5 mitoses em 50 CGA) não teve capacidade discriminatória igualmente boa para crianças e adultos.

Por outro lado, deve-se considerar que o desempenho do modelo multivariado foi satisfatório e descreveu resultados adequados em adultos e crianças, com $A_{ROC} = 0,9611$ na amostra de derivação, e de 0,9432 na amostra de validação interna por *bootstrapping*, e valor de $P = 0,9329$ no teste de aderência de Hosmer-Lemeshow. Mais importante, as cinco covariáveis que se mantiveram na regressão logística foram suficientemente robustas para anular a covariável “idade”. Como mostra a Figura 49, o escore foi capaz de separar os pacientes com evolução favorável e desfavorável tanto na faixa pediátrica (acurácia =94,1%), quanto nos adultos (acurácia =89,9%).

Figura 49 – Distribuição do escore prognóstico de acordo com a idade. Cada círculo representa um paciente. Desfecho =0, ausência de metástases ou recorrência; Desfecho =1, presença de metástases ou recorrência; S, sensibilidade; E, especificidade; A, acurácia

5.3.5. Interferentes externos: via operatória e mitotano adjuvante

No processo de construção do nomograma prognóstico, consideramos a presença de duas variáveis externas que poderiam interferir no desfecho clínico: a via operatória e o uso do mitotano adjuvante.

5.3.5.1. Laparoscopia *versus* cirurgia aberta

A laparoscopia é considerada a via cirúrgica preferencial para tratamento de aldosteronomas, feocromocitomas e metástases para as adrenais (93). Para o tratamento de carcinomas adrenais, entretanto, a

utilização da via laparoscópica ainda é tema controverso. Gonzalez e cols. (94) analisaram os pacientes com carcinoma adrenal tratados no *M.D. Anderson Cancer Center* e constataram que 5/6 pacientes tratados com laparoscopia desenvolveram carcinomatose peritoneal, o que foi significativamente mais frequente do que o observado com a cirurgia aberta (11/133 casos, $P = 0,0001$). Estes achados foram confirmados por outros estudos (95, 96). Miller e cols. (95) observaram que a laparoscopia se associou a menor tempo para recorrência, maior chance de sementeira no peritônio de células neoplásicas e da presença margens cirúrgicas comprometidas. Leboulleux e cols. (96) demonstraram que o único fator de risco associado com a ocorrência de carcinomatose peritoneal foi a via laparoscópica, e que covariáveis como tamanho tumoral, estadiamento, padrão funcional, extensão da ressecção cirúrgica ou concentração sérica de mitotano não se associaram com a sua ocorrência. Por estes motivos, estes autores não recomendam a laparoscopia em situações onde há suspeita de carcinoma adrenal.

Posteriormente, o *German Adrenocortical Carcinoma Registry Group* publicou sua experiência com a laparoscopia para o tratamento do carcinoma adrenal (97). Trinta e cinco pacientes tratados por via laparoscópica foram comparados com 117 pacientes tratados com cirurgia aberta. Todos tumores tinham tamanho igual ou menor a 10 cm e pertenciam aos estádios I a III. Não se observou diferença significativa entre as vias cirúrgicas para a sobrevida doença-específica, frequência de ruptura

de cápsula e ocorrência de carcinomatose peritoneal. Os autores concluíram que a laparoscopia é uma via aceitável para carcinomas adrenais menores que 10 cm, com taxas de complicações oncológicas iguais às apresentadas pela cirurgia convencional. Um dos aspectos mencionados como possível causa da diferença entre os resultados dos estudos é o grau de aprimoramento técnico dos cirurgiões. Como conclusão, a via laparoscópica só seria aceitável no tratamento do carcinoma adrenal quando realizada em centros altamente especializados no procedimento, por cirurgiões que executem no mínimo seis laparoscopias por ano para este tipo de tumor.

Como seria impossível determinar se os implantes peritoneais apresentados pela paciente C-12 decorreram da adrenalectomia laparoscópica ou das características intrínsecas do tumor, ela não foi incluída no grupo utilizado na construção do nomograma.

5.3.5.2. Mitotano adjuvante

A taxa de ocorrência de metástases após a ressecção de carcinomas adrenais aparentemente localizados é elevada (3-6), o que indica que terapias adjuvantes são necessárias. A forma mais amplamente utilizada de tratamento adjuvante à cirurgia para o carcinoma adrenal é o mitotano (19-21).

O mitotano, ou 1,1 dicloro-2(*o*-cloro-fenil)-2-(*p*-cloro-fenil) etano, também conhecido como *o,p'*-DDD, é um congênere químico do inseticida

dicloro-difenil-tricloroetano (DDT). Trata-se de medicação antiga, em uso desde os anos 1960 (98), mas que ainda é a única droga específica aprovada para o tratamento de carcinoma adrenal. Exerce seus efeitos através de bloqueio enzimático, especificamente da enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol (CYP11A1) e da 11 β -hidroxilase (CYP11B1), reduzindo a secreção hormonal pela adrenal normal e pelos tumores funcionantes. Também promove efeito citotóxico sobre o córtex adrenal, causando atrofia e fibrose, o que estaria ligado a alterações das funções mitocondriais das células adrenocorticais e produção de espécies reativas de oxigênio (99).

O principal estudo que avaliou os efeitos do mitotano adjuvante foi aquele publicado por Terzolo e cols. (19). Neste estudo binacional, ítalo-germânico, pacientes do grupo italiano que receberam mitotano adjuvante foram comparados com dois controles, um italiano e um alemão, nos quais não se administrou qualquer forma de quimio- ou radioprofilaxia. Observou-se maior tempo de sobrevida livre de recorrência nos pacientes que receberam mitotano (Md =42 meses), em comparação com os controles italiano (Md =10 meses, $P < 0,001$) e alemão (Md =25 meses, $P = 0,005$). O tratamento adjuvante com mitotano também influenciou favoravelmente a sobrevida global (Md =110 meses), que foi estatisticamente superior ao controle italiano (Md =52 meses, $P = 0,01$). Apesar de não ser um estudo controlado, o uso do mitotano adjuvante pelos pacientes não era uma decisão caso-a-caso, e sim uma conduta de cada centro, o que, em teoria,

reduziu o risco de viés de seleção. O fato de o grupo controle alemão apresentar uma maior proporção de pacientes com doença localizada (estádios I e II) em comparação com o grupo que recebeu o mitotano (84% vs. 63,8%; $P = 0,02$) reforça um possível efeito positivo da profilaxia. Recentemente, demonstrou-se aumento da sobrevida livre de recorrência nos pacientes que receberam mitotano adjuvante e mantiveram concentrações do quimioterápico acima de 14 mg/L (20).

Na casuística deste trabalho, o mitotano adjuvante foi oferecido a 30 pacientes e utilizado por um tempo mínimo de 4 meses. Dada a natureza retrospectiva da análise, é difícil inferir sobre informações importantes para a eficácia da profilaxia, como a dose utilizada, o tempo total de uso e concentração sérica do medicamento (20, 100). Como a indicação do mitotano aos pacientes com carcinoma adrenal do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP é decidida caso-a-caso, o mesmo foi oferecido aos casos mais graves, segundo o julgamento do médico assistente. De fato, como relatado na Tabela 41, observou-se diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que receberam e que não receberam o tratamento adjuvante em relação do padrão funcional (9,7% [3/28] contra 46,8% [29/62] com hiperandrogenismo isolado, respectivamente; $P < 0,001$) e ao tamanho tumoral (Md = 10,0 cm vs. 6,5 cm, respectivamente; $P = 0,003$). Além disso, houve tendência de que os pacientes que não receberam mitotano adjuvante fossem mais jovens. Naqueles pacientes que receberam

a quimioprofilaxia e se mantiveram livres de doença, os tumores eram menos invasivos (Tabela 42).

É interessante observar que os pacientes selecionados para uso de mitotano adjuvante apresentaram valor de escore prognóstico significativamente maior que aqueles a quem o tratamento não foi indicado, tanto para a comparação dos valores do escore nos dois grupos quanto para a comparação da porcentagem de pacientes com escore ≥ 77 pontos (Tabela 52). Em outras palavras, a decisão do médico em prescrever ou não a profilaxia com mitotano obedeceu os mesmos critérios de gravidade que o escore prognóstico foi capaz de quantificar, tornando objetiva uma deliberação que se fundamentava na experiência clínica e no bom senso.

Tabela 52 – Escore prognóstico dos pacientes que receberam e que não receberam mitotano adjuvante

Mitotano adjuvante	Escore Prognóstico (pontos)	≥ 77 pontos (%)
Sim	81,7 $\pm$ 31,6 Md: 84	15/25 (60,0%)
Não	47,3 $\pm$ 35,6 Md: 38	11/54 (20,4%)
<i>P</i>	<0,0001	0,0008

Os dados são $\bar{x} \pm s$ e Md. $\bar{x}$, média; s, desvio-padrão; Md, mediana; *P*, significância estatística.

5.3.6. Aplicação do nomograma

A aplicação de nomogramas de risco é simples, e pode ser feita tanto através de uma interface gráfica (Anexo D), quanto por calculadoras científicas (utilizando-se os coeficientes de regressão fornecidos na Tabela 40) ou por meio do aplicativo ACCPS – *Adrenal Cortical Carcinoma Prognostic Score*.

O escore prognóstico foi aplicado a oito pacientes que se apresentaram com doença aparentemente localizada e que não fizeram parte da casuística que gerou o modelo por terem sido encaminhados após o fechamento do bando de dados (dezembro de 2010) ou por não preencherem o critério de inclusão “tempo de seguimento superior a 24 meses sem evidência de metástases” naquele momento.

A Tabela 53 contém as características dos oito pacientes nos quais o modelo foi testado, incluindo o número de pontos no escore, a probabilidade estimada de desfecho e o desfecho real.

Tabela 53 – Características clínico-patológicas, escore prognóstico e desfecho clínico de oito pacientes não incluídos na casuística principal

Idade	Weiss	Tamanho (cm)	TNM	IM (/50 CGA)	Inv. venosa	Padrão funcional	Escore	Prob. de Mets / Rec.	SLD (m)	SDE (m)	Status
3 a	8	13,5	T2,N0,M0	>5	+	III	105	93,65%	12	20	OPD
65 a	4	7,0	T2,N0,M0	≤5	-	III	38	1,86%	39	39	VSD
22 a	6	11,0	T2,N0,M0	>5	-	IV	85	66,76%	14	28	VCD
66 a	8	20,0	T3,N0,M0	>5	+	I	131	99,51%	7	11	VCD
64 a	8	13,0	T3,N0,M0	>5	+	II	93	81,72%	4	14	OPD
45 a	3	4,0	T1,N0,M0	≤5	-	III	38	1,86%	18	18	VSD
11 m	6	4,2	T1,N0,M0	>5	-	III	57	11,04%	34	34	VSD
27 a	7	7,5	T2,N0,M0	>5	+	III	77	47,66%	6	28	OPD

Padrão I, hipercortisolismo isolado; padrão II, hiperandrogenismo isolado; padrão III, secreção mista; padrão IV, não-funcionante; cm, centímetros; CGA, campos de grande aumento; +, presente; -, ausente; Mets., metástases; Rec., recorrência local; SLD, sobrevida livre de doença; SDE, sobrevida doença-específica; a, anos; m, meses; OPD, óbito pela doença; VSD, vivo sem doença; VCD, vivo com doença.

Pode-se observar que todos os cinco pacientes com escore ≥ 77 pontos apresentaram metástases no seguimento, e destes, dois evoluíram a óbito. Em contrapartida, os três pacientes com escore de 38 pontos (dois casos) e 57 pontos evoluíram sem evidência de doença por períodos variando entre 18 e 39 meses. Estes achados, embora não tenham poder estatístico para validação externa do modelo, são consistentes com os resultados da validação interna.

6. CONCLUSÕES

- Propusemos um escore prognóstico para predição de metástases ou recorrência tumoral baseado em características clínicas (padrão funcional), anatômicas (tamanho tumoral e avaliação da extensão do tumor primário segundo o TNM) e histológicas (invasão venosa e índice mitótico), que manteve excelente desempenho diagnóstico após validação interna por *bootstrapping*. As variáveis que se mantiveram no modelo já haviam sido reportadas como relevantes em determinar o prognóstico em crianças e adultos, e a covariável relacionada à faixa etária não se manteve na análise multivariada. Assim, o escore prognóstico proposto pode ser usado para estimar desfechos em crianças e adultos. Este modelo pode ser aplicado através de uma interface gráfica ou a partir do aplicativo ACCPS – *Adrenal Cortical Carcinoma Prognostic Score* para iOS7, disponível mundialmente para *download* gratuito na App Store.
- Sugerimos que o limiar de 7,5 cm seja usado no lugar de 5,0 cm para diferenciar o estágio I do II, nos pacientes com carcinomas adrenais restritos à glândula. Este novo ponto de corte manteve a mesma sensibilidade para o diagnóstico de metástases, mas foi mais específico.

- Concluimos que, na população estudada, o algoritmo da reticulina foi equivalente ao sistema de Weiss para o diagnóstico dos TCAs, com índice $\kappa = 0,7975$ (IC95% = 0,6728-0,9221) e sem diferença estatística pelo teste exato de McNemar ($P = 0,1797$). Nenhum paciente classificado como adenoma pelo sistema de Weiss ou pelo algoritmo da reticulina evoluiu com metástase ou recorrência. Desta forma, o algoritmo da reticulina poderia ser empregado não somente em substituição ao sistema de Weiss (por ser de aplicação mais simples), mas também em adição ao mesmo, em casos selecionados (por exemplo, com escore de Weiss intermediário, entre 3 e 4).

A-10	63	F	D	I	5,0	-	T1,N0,M0	1	N/D									
A-11	18	F	E	I	3,2	-	T1,N0,M0	1	2	-	-	-	+	+	-	-	-	-
A-12	74	F	E	IV	N/D	-	Tx,N0,M0	N/D	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
A-13	33	F	D	I	3,5	-	T1,N0,M0	1	1	-	-	-	-	+	-	-	-	-
A-14	15	F	E	I	N/D	-	Tx,N0,M0	N/D	1	-	-	-	-	+	-	-	-	-
A-15	57	F	D	II	N/D	-	Tx,N0,M0	N/D	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
A-16	49	F	E	IV	1,6	-	T1,N0,M0	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
A-17	38	F	D	IV	3,5	-	T1,N0,M0	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
A-18	36	F	E	I	6,0	-	T2,N0,M0	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	+
A-19	57	F	E	I	3,5	-	T1,N0,M0	1	2	-	-	-	-	+	-	-	-	+
A-20	27	F	D	I	2,5	-	T1,N0,M0	1	2	-	-	-	-	+	-	-	-	+
A-21	2,1	F	E	II	3,0	-	T1,N0,M0	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	+
A-22	59	M	D	I	6,0	-	T2,N0,M0	2	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
A-23	30	F	D	II	4,0	-	T1,N0,M0	1	2	-	-	-	+	+	-	-	-	-
A-24	51	F	E	I	4,2	-	T1,N0,M0	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
A-25	51	F	D	I	4,0	-	T1,N0,M0	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
A-26	22	F	D	I	3,5	-	T1,N0,M0	1	2	+	-	-	+	-	-	-	-	-

A-61	53	F	E	I	4,0	-	T1,N0,M0	1	N/D									
A-62	24	F	E	I	3,8	-	T1,N0,M0	1	1	-	-	-	+	-	-	-	-	-
A-63	15	F	D	I	7,0	-	T2,N0,M0	2	1	+	-	-	-	-	-	-	-	-
A-64	37	F	D	I	3,5	-	T1,N0,M0	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
A-65	60	F	D	IV	4,1	-	T1,N0,M0	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
A-66	63	F	E	IV	2,7	-	T1,N0,M0	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
A-67	51	F	E	II	5,0	-	T1,N0,M0	1	1	-	-	-	+	-	-	-	-	-
A-68	28	F	E	I	7,5	-	T2,N0,M0	2	2	+	-	-	-	-	+	-	-	-
A-69	33	F	E	I	4,5	-	T1,N0,M0	1	N/D									
A-70	34	F	E	I	4,0	-	T1,N0,M0	1	1	-	-	-	-	+	-	-	-	-
A-71	9	M	D	I	4,5	-	T1,N0,M0	1	2	-	-	-	+	+	-	-	-	-
A-72	25	F	D	I	3,0	-	T1,N0,M0	1	2	-	-	-	-	-	+	-	+	-
A-73	67	F	E	IV	3,0	-	T1,N0,M0	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
A-74	35	F	D	I	4,0	-	T1,N0,M0	1	2	+	-	-	-	+	-	-	-	-
A-75	28	F	D	I	4,5	-	T1,N0,M0	1	N/D									
A-76	36	F	D	I	3,5	-	T1,N0,M0	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
A-77	28	F	D	II	4,2	-	T1,N0,M0	1	1	-	-	-	-	+	-	-	-	-

A-78	1,8	F	D	II	5,0	-	T1,N0,M0	1	N/D									
A-79	46	F	D	I	4,5	-	T1,N0,M0	1	1	+	-	-	-	-	-	-	-	-
A-80	20	F	E	I	3,0	-	T1,N0,M0	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
A-81	49	M	D	IV	2,6	-	T1,N0,M0	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
A-82	29	F	E	I	N/D	-	Tx,N0,M0	N/D	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
A-83	25	M	D	I	7,0	-	T2,N0,M0	2	2	-	-	-	+	+	-	-	-	-
A-84	54	F	E	IV	3,0	-	T1,N0,M0	1	N/D									
A-85	21	F	E	I	N/D	-	Tx,N0,M0	N/D	2	-	-	-	+	+	-	-	-	-
A-86	28	F	E	I	4,5	-	T1,N0,M0	1	1	-	-	-	+	-	-	-	-	-
A-87	24	F	E	I	N/D	-	Tx,N0,M0	N/D	2	-	-	-	+	-	+	-	-	-
A-88	37	F	E	I	N/D	-	Tx,N0,M0	N/D	2	-	-	-	+	-	+	-	-	-
A-89	39	F	E	I	N/D	-	Tx,N0,M0	N/D	1	-	-	-	-	+	-	-	-	-
A-90	24	F	E	I	3,0	-	T1,N0,M0	1	1									
A-91	60	F	D	I	3,0	-	T1,N0,M0	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
A-92	42	F	D	IV	6,0	-	T2,N0,M0	2	2	-	-	-	+	-	+	-	-	-
A-93	77	F	E	IV	5,0	-	T1,N0,M0	1	2	-	-	-	-	+	-	-	-	+
A-94	36	F	E	I	8,0	-	T2,N0,M0	2	N/D									

A-95	38	F	E	I	5,0	-	T1,N0,M0	1	2	-	-	-	-	+	+	-	-	-
A-96	42	F	E	I	2,8	-	T1,N0,M0	1	1	-	-	-	+	-	-	-	-	-

ID, identificação do paciente; Mets. ao diagnóstico, metástases ao diagnóstico; Mets. no seguimento, metástases no seguimento, m, meses, VSD, vivo sem doença; OOC, óbito por outra causa; N/D, não determinado; +, presente, -, ausente.

ID	Laparoscopia	Mets. ao diagnóstico	Recorrência local	Mets. no seguimento	Mitotano adjuvante	Sobrevida livre de doença (m)	Sobrevida doença-específica (m)	Condição final
A-1	+	-	-	-	-	30	30	VSD
A-2	N/D	-	-	-	-	67	67	VSD
A-3	+	-	-	-	-	37	37	VSD
A-4	N/D	-	-	-	-	173	173	VSD
A-5	N/D	-	-	-	-	24	24	OOC
A-6	+	-	-	-	-	49	49	VSD
A-7	+	-	-	-	-	42	42	VSD
A-8	+	-	-	-	-	55	55	VSD
A-9	-	-	-	-	-	115	115	VSD
A-10	-	-	-	-	-	164	164	VSD

A-11	+	-	-	-	-	153	153	VSD
A-12	+	-	-	-	-	37	37	VSD
A-13	N/D	-	-	-	-	129	129	VSD
A-14	N/D	-	-	-	-	251	251	VSD
A-15	+	-	-	-	-	99	99	VSD
A-16	+	-	-	-	-	68	68	VSD
A-17	-	-	-	-	-	135	135	VSD
A-18	+	-	-	-	-	147	147	VSD
A-19	N/D	-	-	-	-	101	101	VSD
A-20	-	-	-	-	-	91	91	VSD
A-21	N/D	-	-	-	-	175	175	VSD
A-22	+	-	-	-	-	29	29	VSD
A-23	N/D	-	-	-	-	282	282	VSD
A-24	N/D	-	-	-	-	83	83	VSD
A-25	+	-	-	-	-	24	24	VSD
A-26	-	-	-	-	-	235	235	VSD
A-27	+	-	-	-	-	91	91	VSD

A-28	N/D	-	-	-	-	187	187	VSD
A-29	-	-	-	-	-	203	203	VSD
A-30	N/D	-	-	-	-	213	213	VSD
A-31	N/D	-	-	-	-	217	217	VSD
A-32	-	-	-	-	-	68	68	VSD
A-33	+	-	-	-	-	107	107	VSD
A-34	-	-	-	-	-	71	71	VSD
A-35	-	-	-	-	-	180	180	VSD
A-36	+	-	-	-	-	84	84	VSD
A-37	+	-	-	-	-	103	103	VSD
A-38	+	-	-	-	-	50	50	VSD
A-39	N/D	-	-	-	-	262	262	VSD
A-40	N/D	-	-	-	-	121	121	VSD
A-41	-	-	-	-	-	282	282	VSD
A-42	N/D	-	-	-	-	252	252	VSD
A-43	+	-	-	-	-	76	76	VSD
A-44	N/D	-	-	-	-	212	212	VSD

A-45	-	-	-	-	-	43	43	VSD
A-46	+	-	-	-	-	22	22	VSD
A-47	+	-	-	-	-	89	89	VSD
A-48	+	-	-	-	-	106	106	VSD
A-49	N/D	-	-	-	-	205	205	VSD
A-50	+	-	-	-	-	31	31	VSD
A-51	N/D	-	-	-	-	33	33	VSD
A-52	+	-	-	-	-	124	124	VSD
A-53	-	-	-	-	-	146	146	VSD
A-54	+	-	-	-	-	68	68	VSD
A-55	-	-	-	-	-	86	86	VSD
A-56	-	-	-	-	-	69	69	VSD
A-57	+	-	-	-	-	35	35	VSD
A-58	-	-	-	-	-	80	80	VSD
A-59	+	-	-	-	-	130	130	VSD
A-60	+	-	-	-	-	7	7	VSD
A-61	-	-	-	-	-	95	95	VSD

A-62	+	-	-	-	-	34	34	VSD
A-63	-	-	-	-	-	18	18	VSD
A-64	+	-	-	-	-	79	79	VSD
A-65	-	-	-	-	-	65	65	VSD
A-66	N/D	-	-	-	-	57	57	VSD
A-67	+	-	-	-	-	52	52	VSD
A-68	-	-	-	-	-	22	22	VSD
A-69	-	-	-	-	-	178	178	VSD
A-70	N/D	-	-	-	-	17	17	VSD
A-71	N/D	-	-	-	-	120	120	VSD
A-72	+	-	-	-	-	12	12	VSD
A-73	-	-	-	-	-	17	17	VSD
A-74	-	-	-	-	-	134	134	VSD
A-75	-	-	-	-	-	129	129	VSD
A-76	N/D	-	-	-	-	33	33	VSD
A-77	-	-	-	-	-	7	7	VSD
A-78	-	-	-	-	-	83	83	VSD

A-79	-	-	-	-	-	279	279	VSD
A-80	-	-	-	-	-	23	23	VSD
A-81	+	-	-	-	-	35	35	VSD
A-82	-	-	-	-	-	171	171	VSD
A-83	-	-	-	-	-	0	0	VSD
A-84	+	-	-	-	-	68	68	VSD
A-85	N/D	-	-	-	-	99	99	VSD
A-86	-	-	-	-	-	0	0	VSD
A-87	-	-	-	-	-	316	316	VSD
A-88	N/D	-	-	-	-	49	49	VSD
A-89	N/D	-	-	-	-	157	157	VSD
A-90	+	-	-	-	-	178	178	VSD
A-91	+	-	-	-	-	84	84	VSD
A-92	-	-	-	-	-	73	73	VSD
A-93	+	-	-	-	-	47	47	VSD
A-94	-	-	-	-	-	104	104	VSD
A-95	-	-	-	-	-	192	192	VSD

A-96	-	-	-	-	-	234	234	VSD
------	---	---	---	---	---	-----	-----	-----

7.2. ANEXO B – Pacientes do grupo B

ID, identificação do paciente; a, anos; M, masculino; F, feminino; D, direito; E, esquerdo; padrão I, hipercortisolismo isolado; padrão II, hiperandrogenismo isolado; padrão III, secreção mista; padrão IV, tumor não-funcionante; VCI, veia cava inferior; VR, veia renal; Estad., estadiamento; N/D, não determinado; Grau nucl., grau nuclear III/IV de Fühman; >5 mit., índice mitótico >5/50 campos de grande aumento; céls. claras, células claras ≤25% do tumor; Arq. difusa, arquitetura difusa >33% do tumor; Necr., necrose confluyente; Inv. ven., invasão venosa; Inv. sinus., invasão sinusoidal; Inv. cáps., invasão capsular, +, presente, -, ausente.

ID	Idade (a)	Sexo (M/F)	Lado (D/E)	Padrão Funcional	Tamanho (cm)	Trombo VCI/VR	TNM	Estad.	Weiss	Critérios de Weiss								
										Grau nucl	>5 mit.	Mit. atíp.	Céls. claras	Arq. difusa	Necr.	Inv. ven.	Inv. sinus.	Inv. cáps
B-1	0,9	F	E	III	6,0	-	T2,N0,M0	2	3	-	-	-	+	+	+	-	-	-
B-2	2,3	F	E	II	2,5	-	T1,N0,M0	1	5	+	+	+	+	+	-	-	-	-
B-3	58	F	E	IV	10,0	-	T2,N0,M0	2	5	+	-	-	+	+	+	-	-	+
B-4	35	F	D	I	5,0	-	T1,N0,M0	1	3	-	-	-	+	-	+	-	-	+
B-5	7,0	F	D	II	3,5	-	T3,N0,M0	3	8	+	+	-	+	+	+	+	+	+
B-6	23	M	E	N/D	10,0	-	T2,N0,M0	2	3	+	-	-	+	-	+	-	-	-
B-7	2,0	F	D	II	4,0	-	T1,N0,M0	1	4	+	-	-	+	+	+	-	-	-
B-8	2,8	M	D	II	6,5	-	T2,N0,M0	2	4	+	-	-	+	+	+	-	-	-
B-9	22	F	E	III	6,2	-	T2,N0,M0	2	7	+	-	+	+	+	+	+	-	+
B-10	1,8	M	E	II	6,0	-	T2,N0,M0	2	4	+	-	-	+	+	+	-	-	-
B-11	34	F	D	II	10,0	-	T3,N0,M0	3	6	+	+	-	+	+	+	-	-	+

B-12	2,0	M	D	II	6,0	-	T2,N0,M0	2	5	+	+	+	-	+	+	-	-	-
B-13	1,0	F	E	II	7,0	-	T2,N0,M0	2	6	+	-	-	+	+	+	+	-	+
B-14	46	M	D	IV	6,5	-	T2,N0,M0	2	6	+	+	-	+	+	+	+	-	-
B-15	29	F	D	II	20,0	-	T2,N0,M0	2	3	+	-	-	+	+	-	-	-	-
B-16	40	F	E	I	3,0	-	T3,N0,M0	3	3	-	-	-	+	+	-	-	-	+
B-17	53	F	E	III	4,0	-	T1,N0,M0	1	5	+	-	-	+	+	+	+	-	-
B-18	26	F	D	II	9,0	-	T2,N0,M0	2	3	+	-	-	-	+	-	+	-	-
B-19	1,3	M	E	III	5,0	-	T1,N0,M0	1	7	+	-	+	+	+	+	-	+	+
B-20	34	F	E	I	5,0	-	T1,N0,M0	1	N/D									
B-21	36	F	E	III	2,2	-	T1,N0,M0	1	3	+	-	-	+	+	-	-	-	-
B-22	0,8	F	E	III	3,5	-	T1,N0,M0	1	6	+	+	+	+	+	+	-	-	-
B-23	2,8	M	D	III	3,5	-	T1,N0,M0	1	4	+	+	-	+	+	-	-	-	-
B-24	19	F	D	I	11,0	-	T2,N0,M0	2	6	+	+	+	+	+	+	-	-	-
B-25	23	F	E	IV	13,0	-	T2,N0,M0	2	6	+	+	+	+	+	+	-	-	-
B-26	45	F	D	III	10,0	-	T2,N0,M0	2	8	+	+	+	+	+	+	-	+	+
B-27	56	F	E	IV	17,0	-	T2,N0,M0	2	N/D									
B-28	50	F	D	II	4,5	-	T1,N0,M0	1	4	+	-	-	+	+	-	-	-	+

B-29	2,5	F	E	II	5,2	-	T2,N0,M0	2	6	+	+	+	+	+	+	-	-	-
B-30	49	F	E	III	15,5	-	T2,N0,M0	2	4	+	-	-	-	+	+	-	-	+
B-31	1,7	F	D	III	3,0	-	T1,N0,M0	1	6	+	+	+	+	+	+	-	-	-
B-32	19	F	D	I	5,5	-	T2,N0,M0	2	4	+	-	-	+	+	-	-	+	-
B-33	2,5	F	E	II	5,0	-	T1,N0,M0	1	4	+	+	+	-	+	-	-	-	-
B-34	1,2	M	E	II	5,0	-	T1,N0,M0	1	5	+	+	+	+	+	-	-	-	-
B-35	79	M	E	III	7,0	-	T2,N0,M0	2	4	+	-	-	-	+	+	-	+	-
B-36	30	F	D	II	10,0	-	T2,N0,M0	2	3	-	-	-	+	+	+	-	-	-
B-37	1,5	F	E	II	4,0	-	T1,N0,M0	1	3	-	+	-	+	+	-	-	-	-
B-38	1,8	F	D	III	7,5	+	T4,N0,M0	3	N/D									
B-39	21	F	D	III	3,5	-	T1,N0,M0	1	4	+	+	+	+	-	-	-	-	-
B-40	1,0	F	E	III	9,0	-	T2,N0,M0	2	5	+	+	+	+	+	-	-	-	-
B-41	1,8	F	E	II	5,3	-	T2,N0,M0	2	7	+	-	+	+	+	+	+	-	+
B-42	58	F	D	II	12,0	-	T2,N0,M0	2	4	+	-	-	+	+	+	-	-	-
B-43	38	F	E	II	8,0	-	T2,N0,M0	2	N/D									
B-44	3,2	F	E	II	5,0	-	T1,N0,M0	1	6	+	+	+	+	+	+	-	-	-
B-45	1,2	F	D	III	3,5	-	T1,N0,M0	1	5	+	+	+	+	+	-	-	-	-

B-46	50	F	E	II	6,5	-	T2,N0,M0	2	4	+	-	-	+	+	-	+	-	-
B-47	0,6	F	D	III	4,0	-	T1,N0,M0	1	6	+	+	+	+	+	+	-	-	-
B-48	2,8	F	E	II	6,0	-	T2,N0,M0	2	N/D									
B-49	40	F	D	III	11,0	-	T2,N0,M0	2	4	+	-	-	+	+	+	-	-	-
B-50	5	F	D	II	7,5	-	T2,N0,M0	2	5	+	-	-	+	+	+	+	-	-
B-51	3	F	E	II	4,5	-	T1,N0,M0	1	3	-	-	+	-	+	-	-	-	+
B-52	33	M	E	IV	8,5	-	Tx,N0,M0	N/D	N/D									
B-53	1,8	M	D	II	1,5	-	T1,N0,M0	1	5	+	+	+	+	+	-	-	-	-
B-54	37	F	D	II	6,0	-	T2,N0,M0	2	4	+	-	-	+	+	-	+	-	-
B-55	17	F	D	II	15,0	-	T2,N0,M0	2	4	-	-	-	-	+	+	+	-	+
B-56	55	F	E	IV	12,0	-	T3,N0,M0	3	5	+	-	-	+	-	+	+	-	+
B-57	30	F	E	I	3,0	-	T1,N0,M0	1	3	+	-	-	+	+	-	-	-	-
B-58	2,8	F	D	II	5,0	-	T1,N0,M0	1	3	+	-	-	+	+	-	-	-	-
B-59	28	F	D	II	6,5	-	T2,N0,M0	2	3	-	-	-	+	+	+	-	-	-
B-60	2,8	F	E	III	3,0	-	T1,N0,M0	1	6	+	-	-	+	+	-	+	+	+
B-61	1,4	M	E	III	5,5	-	T2,N0,M0	2	4	+	-	-	-	+	+	-	-	+
B-62	2,5	F	E	II	2,5	-	T1,N0,M0	1	N/D									

B-63	2,0	M	D	II	3,5	-	T1,N0,M0	1	5	+	+	+	-	-	+	+	-	-
------	-----	---	---	----	-----	---	----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

ID, identificação do paciente; Mets. ao diagnóstico, metástases ao diagnóstico; Mets. no seguimento, metástases no seguimento, m, meses, VSD, vivo sem doença; OOC, óbito por outra causa; N/D, não determinado; +, presente, -, ausente.

ID	Laparoscopia	Mets. ao diagnóstico	Recorrência local	Mets. no seguimento	Mitotano adjuvante	Sobrevida livre de doença (m)	Sobrevida doença-específica (m)	Condição final
B-1	N/D	-	-	-	-	133	133	VSD
B-2	+	-	-	-	-	101	101	VSD
B-3	-	-	-	-	+	88	88	VSD
B-4	-	-	-	-	-	305	305	VSD
B-5	-	-	-	-	-	40	40	VSD
B-6	-	-	-	-	+	34	34	VSD
B-7	+	-	-	-	-	84	84	VSD
B-8	-	-	-	-	-	188	188	VSD
B-9	+	-	-	-	+	158	158	VSD
B-10	-	-	-	-	-	94	94	VSD
B-11	-	-	-	-	-	327	327	VSD
B-12	-	-	-	-	+	107	107	VSD
B-13	-	-	-	-	-	276	276	VSD

B-14	-	-	-	-	+	39	39	VSD
B-15	-	-	-	-	-	61	61	VSD
B-16	-	-	-	-	-	51	51	VSD
B-17	-	-	-	-	-	28	28	VSD
B-18	-	-	-	-	+	24	24	VSD
B-19	+	-	-	-	-	150	150	VSD
B-20	-	-	-	-	-	264	264	VSD
B-21	+	-	-	-	-	123	123	VSD
B-22	-	-	-	-	-	230	230	VSD
B-23	-	-	-	-	-	71	71	VSD
B-24	-	-	-	-	-	102	102	VSD
B-25	-	-	-	-	+	40	40	VSD
B-26	-	-	-	-	+	152	152	VSD
B-27	-	-	-	-	+	75	75	VSD
B-28	+	-	-	-	-	142	142	VSD
B-29	+	-	-	-	-	126	126	VSD
B-30	-	-	-	-	-	171	171	VSD

B-31	-	-	-	-	-	123	123	VSD
B-32	-	-	-	-	+	115	115	VSD
B-33	+	-	-	-	-	117	117	VSD
B-34	-	-	-	-	-	219	219	VSD
B-35	-	-	-	-	-	52	52	VSD
B-36	-	-	-	-	+	48	48	OOC
B-37	N/D	-	-	-	-	32	32	VSD
B-38	-	-	-	-	-	181	181	VSD
B-39	-	-	-	-	-	101	101	VSD
B-40	-	-	-	-	-	217	217	VSD
B-41	-	-	-	-	-	40	40	VSD
B-42	-	-	-	-	-	84	84	VSD
B-43	-	-	-	-	-	39	39	VSD
B-44	-	-	-	-	-	288	288	VSD
B-45	-	-	-	-	+	30	30	VSD
B-46	+	-	-	-	-	58	58	VSD
B-47	-	-	-	-	-	252	252	VSD

B-48	-	-	-	-	-	129	129	VSD
B-49	-	-	-	-	-	361	361	VSD
B-50	-	-	-	-	-	217	217	VSD
B-51	-	-	-	-	-	306	306	VSD
B-52	-	-	-	-	+	72	72	VSD
B-53	-	-	-	-	-	200	200	VSD
B-54	-	-	-	-	-	27	27	VSD
B-55	-	-	-	-	-	125	125	VSD
B-56	-	-	-	-	+	131	131	VSD
B-57	-	-	-	-	-	25	25	VSD
B-58	N/D	-	-	-	-	182	182	VSD
B-59	-	-	-	-	-	130	130	VSD
B-60	-	-	-	-	-	122	122	VSD
B-61	-	-	-	-	-	344	344	VSD
B-62	+	-	-	-	-	97	97	VSD
B-63	+	-	-	-	-	50	50	VSD

7.3. ANEXO C – Pacientes do grupo C

ID, identificação do paciente; a, anos; M, masculino; F, feminino; D, direito; E, esquerdo; padrão I, hipercortisolismo isolado; padrão II, hiperandrogenismo isolado; padrão III, secreção mista; padrão IV, tumor não-funcionante; VCI, veia cava inferior; VR, veia renal; Estad., estadiamento; N/D, não determinado; Grau nucl., grau nuclear III/IV de Fürhman; >5 mit., índice mitótico >5/50 campos de grande aumento; céls. claras, células claras ≤25% do tumor; Arq. difusa, arquitetura difusa >33% do tumor; Necr., necrose confluyente; Inv. ven., invasão venosa; Inv. sinus., invasão sinusoidal; Inv. cáps., invasão capsular, +, presente, -, ausente.

ID	Idade (a)	Sexo (M/F)	Lado (D/E)	Padrão Funcional	Tamanho (cm)	Trombo VCI/VR	TNM	Estad.	Weiss	Critérios de Weiss								
										Grau nucl	>5 mit.	Mit. atíp.	Céls. claras	Arq. difusa	Necr.	Inv. ven.	Inv. sinus.	Inv. cáps
C-1	48	F	E	I	10,5	-	T3,N1,M0	3	7	+	+	+	+	-	+	+	+	-
C-2	31	M	D	N/D	N/D	+	T4,N1,M1	4	N/D									
C-3	55	M	E	N/D	21,0	-	T4,N0,M0	2	N/D									
C-4	57	M	E	III	13,0 ^f	-	T2,N0,M1	4	N/D									
C-5	41	F	D	III	12,0	-	T2,N0,M0	2	N/D									
C-6	51	F	E	II	23,0	-	T2,N1,M0	3	8	+	+	+	+	+	+	+	-	+
C-7	29	M	D	III	19,0	-	T3,N1,M1	4	8	+	+	+	+	-	+	+	+	+
C-8	33	F	E	III	22,5	+	T4,N1,M1	4	8	+	+	+	+	+	+	+	-	+
C-9	41	F	E	N/D	6,5	-	T2,N0,M0	2	6	+	-	-	+	+	+	+	-	+
C-10	36	M	D	IV	11,0	-	T2,N0,M0	2	8	+	+	+	+	+	+	+	-	+
C-11	4,8	F	E	N/D	6,5	-	T2,N0,M0	2	5	+	-	+	+	+	+	-	-	-

C-12	29	F	D	I	8,0	-	Tx,N0,M0	N/D	N/D									
C-13	52	F	E	N/D	12,0	-	T2,N0,M0	2	7	+	+	+	+	+	+	+	-	-
C-14	43	F	D	III	11,1 [†]	+	T4,N1,M1	4	N/D									
C-15	71	F	E	N/D	21,0	-	T3,N0,M0	3	7	+	-	+	+	+	+	+	-	+
C-16	30	F	D	III	12,0	-	T3,N0,M0	3	7	+	-	+	+	+	+	+	-	+
C-17	30	F	E	IV	14,0	-	T2,N0,M0	2	3*	-	-	-	+	+	+	-	-	-
C-18	52	F	E	IV	12,0	+	T4,N0,M1	4	N/D									
C-19	30	M	D	IV	11,0	+	T4,N0,M0	3	6	+	-	-	-	+	+	+	+	+
C-20	35	F	D	III	16,0	+	T4,N0,M1	4	8	+	+	+	+	+	+	+	-	+
C-21	16	F	D	III	20,0	+	T4,N0,M1	4	8	+	+	+	+	+	+	-	+	+
C-22	57	F	D	III	7,0	+	T4,N0,M1	4	5	+	+	+	+	+	-	-	-	-
C-23	23	F	D	III	14,5	-	T2,N0,M1	4	8	+	+	+	+	+	+	+	-	+
C-24	2,6	M	D	III	6,0	+	T4,N0,M0	3	7	+	+	-	+	+	+	+	-	+
C-25	55	F	D	III	10,5	-	T3,N0,M0	3	8	+	+	-	+	+	+	+	+	+
C-26	62	F	D	N/D	N/D	-	Tx,N0,M0	N/D	N/D									
C-27	36	M	D	N/D	8,5	-	T2,N0,M0	2	N/D									
C-28	23	F	E	III	6,0	+	T4,N0,M0	3	5	+	-	-	+	+	+	+	-	-

C-62	37	F	D	III	10,0	-	T2,N0,M0	2	6	+	+	+	+	-	+	-	+	-
C-63	28	F	E	III	13,0	+	T4,N1,M1	4	8	+	+	+	+	+	+	+	-	+
C-64	19	F	D	III	12,5 [†]	+	T4,N0,M1	4	N/D									
C-65	44	F	E	II	18,0	+	T4,N0,M1	4	N/D									
C-66	9	F	D	III	9,0	-	T3,N0,M1	4	7	+	+	+	+	+	+	-	-	+

* a paciente C-17 foi operada em outro serviço. A revisão das lâminas revelou tumor com Weiss = 3, sendo que as extensas áreas de necrose prejudicaram a avaliação de outros critérios de Weiss como índice mitótico e presença de mitoses atípicas. A descrição original mostrava tumor com Weiss = 6.

** a paciente C-33 já apresentava carcinomas bilaterais ao diagnóstico.

*** o paciente C-58 apresentou tumor na suprarrenal esquerda medindo 2,5 cm em 1996, tendo sido submetido a adrenalectomia esquerda (Weiss = 4). Na ocasião, a adrenal direita era normal. Em 1998 houve surgimento de tumor na adrenal direita medindo 8,5 cm. O segundo tumor apresentava Weiss = 6.

[†] o tamanho tumoral foi estimado pelos métodos de imagem (ressonância nuclear magnética, tomografia computadorizada ou ultrassonografia).

ID, identificação do paciente; N/O, não operado; Mets. ao diagnóstico, L_a, linfonodos abdominais; L_m, linfonodos mediastinais; F, fígado; P, pulmões; O, ossos; Per, peritônio; C, cérebro; metástases ao diagnóstico; Mets. no seguimento, metástases no seguimento, m, meses, VSD, vivo sem doença; VCD, vivo com doença; OPD, óbito pela doença; OOC, óbito por outra causa; N/A, não se aplica; N/D, não determinado; +, presente, -, ausente.

ID	Laparoscopia	Mets. ao diagnóstico	Recorrência local	Mets. no seguimento	Mitotano adjuvante	Sobrevida livre de doença (m)	Sobrevida doença-específica (m)	Condição final
C-1	-	L _a	-	F, O (9 m)	-	9	36	OPD
C-2	-	L _a , F	+ (4 m)	-	N/A	N/D	16	OPD
C-3	-	-	-	F (32 m)	-	32	56	OPD
C-4	N/O	F, P, O	-	-	N/A	N/D	1	OPD

C-5	-	-	+ (6 m)	F (3 m)	-	3	24	VCD
C-6	-	L _a	-	L _a (12 m)	-	12	22	OPD
C-7	-	L _a , P	-	-	N/A	N/D	3,9	OPD
C-8	-	L _a , F, O	-	-	N/A	N/D	4,1	OPD
C-9	-	-	+ (24 m)	-	-	24	30	OOC
C-10	-	-	+ (20 m)	-	+	20	31	VSD
C-11	-	-	+ (11 m)	L _a (11 m)	-	11	25	OOC
C-12	+	-	+ (6 m)	Per, L _a , F (6 m)	-	6	9,5	OPD
C-13	-	-	+ (4 m)	F, P (4 m)	+	4	15	OPD
C-14	N/O	L _a , F, P	N/O	-	N/A	N/D	2,8	OPD
C-15	-	-	+ (14 m)	F (17 m)	-	14	31	OPD
C-16	-	-	+ (5 m)	F (5 m)	+	5	16	OPD
C-17	-	-	+ (13 m)	P (7 m)	+	7	39	VCD
C-18	-	P	-	-	N/A	N/D	9,4	OPD
C-19	-	-	-	Per (3 m)	-	3	12	OPD
C-20	-	F, P	-	-	N/A	N/D	1,7	OPD
C-21	-	P	-	-	N/A	N/D	22	OPD

C-22	-	F	-	P (1 m)	N/A	N/D	17	OPD
C-23	-	F	-	-	N/A	N/D	22	OPD
C-24	-	-	-	F (5 m)	+	5	12	OPD
C-25	-	-	+ (8 m)	L _a (8 m), P (9 m), F (10 m)	+	8	14	VCD
C-26	-	-	+ (16 m)	F, P (16 m)	-	16	32	OPD
C-27	-	-	+ (24 m)	P (20 m)	-	20	22	OPD
C-28	-	-	-	P (7 m)	+	7	39	VCD
C-29	-	L _m , P*	-	F, C (5 m)	N/A	N/D	7	OPD
C-30	-	L _a	-	-	+	85	85	VSDA
C-31	-	F, P	-	-	N/A	20	24	OPD
C-32	-	-	-	F, P (20 m)	-	20	25	OPD
C-33	-	P, O	-	-	N/A	N/D	53	OPD
C-34	-	-	-	P (11 m)	+	11	21	VCD
C-35	-	L _a , F, P	+ (4 m)	-	N/A	N/D	16	OPD
C-36	-	-	+ (8 m)	P (12 m)	+	12	19	OPD
C-37	-	-	-	P (4 m)	-	4	78	VSDA

C-38	-	-	-	F (2 m)	-	2	9	OPD
C-39	-	-	+ (7 m)	P (12 m)	+	7	41	OPD
C-40	-	-	+ (68 m)	F, P (36 m)	-	36	77	OPD
C-41	-	L _m **	-	P (15 m)	N/A	N/D	31	OPD
C-42	-	-	+ (48 m)	P (48 m)	-	48	60	OPD
C-43	-	P	-	F (4 m)	N/A	N/D	7,4	OPD
C-44	-	-	-	F (10 m)	-	10	19	OPD
C-45	N/O	L, F, O	-	-	N/A	N/D	13	OPD
C-46	-	-	+ (7 m)	L _a , P (14 m)	+	7	34	OPD
C-47	-	-	-	P (5 m)	-	5	5,7	OPD
C-48	-	-	-	P (20 m)	-	20	22	OPD
C-49	-	F	-	-	N/A	N/D	0	OOC
C-50	-	L _a	-	-	-	6	6	VSDA
C-51	N/O	L _a , F, P	-	-	N/A	N/D	2,6	OPD
C-52	-	-	+ (16 m)	L _a (16 m)	+	16	27	OPD
C-53	-	F, P	-	-	N/A	N/D	286	VSDA
C-54	-	-	-	F, P (3 m)	-	3	4,2	OPD

C-55	N/O	F, P	N/O	-	N/A	N/D	1	OPD
C-56	-	-	-	F (84 m)	+	84	227	VSDA
C-57	-	P	-	L _a , F (3 m)	N/A	N/D	4,4	OPD
C-58	-	-	-	P (53 m)	+	53	178	VCD
C-59	-	P	-	-	N/A	N/D	12	OPD
C-60	-	L _a , F	+ (6 m)	P, O (6 m)	N/A	N/D	38	OPD
C-61	-	-	+ (6 m)	F, P (5 m)	-	5	12	OPD
C-62	-	-	-	F (14 m)	+	14	21	OPD
C-63	-	L _a , F	+ (4 m)	-	N/A	N/D	10	OPD
C-64	N/O	P	-	-	N/A	N/D	16	OPD
C-65	-	P	-	L _m , O (26 m)	N/A	N/D	46	OPD
C-66	-	F	+ (18 m)	L _a (4 m)	N/A	N/D	18	OPD

* o paciente C-29 apresentava ao diagnóstico do tumor adrenal, massa no ápice do pulmão direito compatível com tumor pulmonar que invadia o mediastino ou linfadenomegalia mediastinal, associado a outros linfonodos aumentados no mediastino. A punção da massa não foi diagnóstica (material escasso), mas ficou com diagnóstico presuntivo de acometimento secundário. Cinco meses após a cirurgia, em vigência de tratamento com mitotano, houve surgimento de metástases no fígado e no SNC (fossa posterior).

** a paciente C-41 apresentou-se ao diagnóstico com metástases em gânglios mediastinais sem evidência de acometimento em outros sítios. 15 meses após a cirurgia, houve aumento da linfadenopatia mediastinal e surgimento de nódulos pulmonares.

7.4. ANEXO D – Nomograma de risco

8. REFERÊNCIAS

1. Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB, Latronico AC, Campos Carneiro P, Alves VA, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer*. 2000 Feb 15;88(4):711-36.
2. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guilhaume B, Bertagna X, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med*. 1990 April 26, 1990;322(17):1195-201.
3. Icard P, Chapuis Y, Andreassian B, Bernard A, Proye C. Adrenocortical carcinoma in surgically treated patients: a retrospective study on 156 cases by the French Association of Endocrine Surgery. *Surgery*. 1992 December 1, 1992;112(6):972-9; discussion 9-80.
4. Ayala-Ramirez M, Jasim S, Feng L, Ejaz S, Deniz F, Busaidy N, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical outcomes and prognosis of 330 patients at a tertiary care center. *Eur J Endocrinol*. 2013 Dec;169(6):891-9.
5. Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, Nissan A, Marshall D, Dudas M, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic, and molecular characterization. *J Clin Oncol*. 2002 Feb 15;20(4):941-50.

6. Harrison LE, Gaudin PB, Brennan MF. Pathologic features of prognostic significance for adrenocortical carcinoma after curative resection. *Arch Surg*. 1999 Feb;134(2):181-5.
7. Latronico AC, Chrousos GP. Extensive personal experience: adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 May;82(5):1317-24.
8. Lau SK, Weiss LM. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. *Hum Pathol*. 2009 Jun;40(6):757-68.
9. Papotti M, Duregon E, Volante M, McNicol AM. Pathology of the Adrenal Cortex: a Reappraisal of the Past 25 Years Focusing on Adrenal Cortical Tumors. *Endocr Pathol*. 2014 Jan 3. [Epub ahead of print].
10. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol*. 1984 Mar;8(3):163-9.
11. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL, Jr. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1989 Mar;13(3):202-6.
12. Hough AJ, Hollifield JW, Page DL, Hartmann WH. Prognostic factors in adrenal cortical tumors. A mathematical analysis of clinical and morphologic data. *Am J Surg Pathol*. 1979 Sep;72(3):390-9.

13. van Slooten H, Schaberg A, Smeenk D, Moolenaar AJ. Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer*. 1985 Feb 15;55(4):766-73.
14. Bisceglia M, Ludovico O, Di Mattia A, Ben-Dor D, Sandbank J, Pasquinelli G, et al. Adrenocortical oncocytic tumors: report of 10 cases and review of the literature. *Int J Surg Pathol*. 2004 Jul;12(3):231-43.
15. Aubert S, Wacrenier A, Leroy X, Devos P, Carnaille B, Proye C, et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol*. 2002 Dec;26(12):1612-9.
16. Volante M, Bollito E, Sperone P, Tavaglione V, Daffara F, Porpiglia F, et al. Clinicopathological study of a series of 92 adrenocortical carcinomas: from a proposal of simplified diagnostic algorithm to prognostic stratification. *Histopathology*. 2009 Nov;55(5):535-43.
17. Papotti M, Libe R, Duregon E, Volante M, Bertherat J, Tissier F. The Weiss score and beyond--histopathology for adrenocortical carcinoma. *Horm Cancer*. 2011 Dec;2(6):333-40.
18. Duregon E, Fassina A, Volante M, Nesi G, Santi R, Gatti G, et al. The reticulin algorithm for adrenocortical tumor diagnosis: a multicentric validation study on 245 unpublished cases. *Am J Surg Pathol*. 2013 Sep;37(9):1433-40.

19. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Eng J Med*. 2007 Jun 7;356(23):2372-80.
20. Terzolo M, Baudin AE, Ardito A, Kroiss M, Leboulleux S, Daffara F, et al. Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection. *Eur J Endocrinol*. 2013 Sep;169(3):263-70.
21. Fassnacht M, Johanssen S, Fenske W, Weismann D, Agha A, Beuschlein F, et al. Improved survival in patients with stage II adrenocortical carcinoma followed up prospectively by specialized centers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Nov;95(11):4925-32.
22. Fassnacht M, Hahner S, Polat B, Koschker AC, Kenn W, Flentje M, et al. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov;91(11):4501-4.
23. Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, Guckenberger M, Bratengeier K, Johanssen S, et al. Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer*. 2009 Jul 1;115(13):2816-23.
24. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol*. 2011 Jun;164(6):851-70.

25. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982 October 1, 1982;6(7):655-63.
26. Goldblum JR, Shannon R, Kaldjian EP, Thiny M, Davenport R, Thompson N, et al. Immunohistochemical assessment of proliferative activity in adrenocortical neoplasms. *Mod Pathol*. 1993 November 1, 1993;6(6):663-8.
27. Iino K, Sasano H, Yabuki N, Oki Y, Kikuchi A, Yoshimi T, et al. DNA topoisomerase II alpha and Ki-67 in human adrenocortical neoplasms: a possible marker of differentiation between adenomas and carcinomas. *Mod Pathol*. 1997 September 1, 1997;10(9):901-7.
28. Nakazumi H, Sasano H, Iino K, Ohashi Y, Orikasa S. Expression of cell cycle inhibitor p27 and Ki-67 in human adrenocortical neoplasms. *Mod Pathol*. 1998 December 1, 1998;11(12):1165-70.
29. Terzolo M, Boccuzzi A, Bovio S, Cappia S, De Giuli P, Ali A, et al. Immunohistochemical assessment of Ki-67 in the differential diagnosis of adrenocortical tumors. *Urology*. 2001 Jan;57(1):176-82.
30. McNicol AM. Lesions of the adrenal cortex. *Arch Pathol Lab Med*. 2008 Aug;132(8):1263-71.
31. Stojadinovic A, Brennan MF, Hoos A, Omeroglu A, Leung DH, Dudas ME, et al. Adrenocortical adenoma and carcinoma: histopathological and

molecular comparative analysis. *Mod Pathol: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2003 Aug;16(8):742-51.

32. Wieneke JA, Thompson LD, Heffess CS. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. *Am J Surg Pathol.* 2003 Jul;27(7):867-81.

33. Blanes A, Diaz-Cano SJ. Histologic criteria for adrenocortical proliferative lesions: value of mitotic figure variability. *Am J Clin Pathol.* 2007 March 1, 2007;127(3):398-408.

34. Miller BS, Gauger PG, Hammer GD, Giordano TJ, Doherty GM. Proposal for modification of the ENSAT staging system for adrenocortical carcinoma using tumor grade. *Langenbecks Arch Surg.* 2010 Sep;395(7):955-61.

35. Morimoto R, Satoh F, Murakami O, Suzuki T, Abe T, Tanemoto M, et al. Immunohistochemistry of a proliferation marker Ki67/MIB1 in adrenocortical carcinomas: Ki67/MIB1 labeling index is a predictor for recurrence of adrenocortical carcinomas. *Endocr J.* 2008 Mar;55(1):49-55.

36. Evans HL, Vassilopoulou-Sellin R. Adrenal cortical neoplasms. A study of 56 cases. *Am J Clin Pathol.* 1996 Jan;105(1):76-86.

37. Assie G, Antoni G, Tissier F, Caillou B, Abiven G, Gicquel C, et al. Prognostic Parameters of Metastatic Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 January 1, 2007;92(1):148-54.

38. Edgren M, Eriksson B, Wilander E, Westlin JE, Nilsson S, Oberg K. Biological characteristics of adrenocortical carcinoma: a study of p53, IGF, EGF-r, Ki-67 and PCNA in 17 adrenocortical carcinomas. *Anticancer Res.* 1997 March 1, 1997;17(2B):1303-9.
39. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;91(6):2027-37.
40. Duregon E, Volante M, Giorcelli J, Terzolo M, Lalli E, Papotti M. Diagnostic and prognostic role of steroidogenic factor 1 in adrenocortical carcinoma: a validation study focusing on clinical and pathologic correlates. *Hum Pathol.* 2013 May;44(5):822-8.
41. Sbiera S, Schmull S, Assie G, Voelker HU, Kraus L, Beyer M, et al. High diagnostic and prognostic value of steroidogenic factor-1 expression in adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Oct;95(10):E161-71.
42. Gaujoux S, Grabar S, Fassnacht M, Ragazzon B, Launay P, Libe R, et al. beta-catenin activation is associated with specific clinical and pathologic characteristics and a poor outcome in adrenocortical carcinoma. *Clin Can Res.* 2011 Jan 15;17(2):328-36.
43. Volante M, Sperone P, Bollito E, Frangipane E, Rosas R, Daffara F, et al. Matrix metalloproteinase type 2 expression in malignant adrenocortical tumors: Diagnostic and prognostic significance in a series of 50 adrenocortical carcinomas. *Mod Pathol.* 2006 Dec;19(12):1563-9.

44. Fenske W, Volker HU, Adam P, Hahner S, Johanssen S, Wortmann S, et al. Glucose transporter GLUT1 expression is an stage-independent predictor of clinical outcome in adrenocortical carcinoma. *Endocr-Relat Cancer*. 2009 Sep;16(3):919-28.
45. Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer*. 1993 Dec 1;72(11):3145-55.
46. Mendonca BB, Lucon AM, Menezes CA, Saldanha LB, Latronico AC, Zerbini C, et al. Clinical, hormonal and pathological findings in a comparative study of adrenocortical neoplasms in childhood and adulthood. *The Journal of urology*. 1995 Dec;154(6):2004-9.
47. Sredni ST, Alves VA, Latorre MR, Zerbini MC. Adrenocortical tumours in children and adults: a study of pathological and proliferation features. *Pathology*. 2003 April 1, 2003;35(2):130-5.
48. Sandrini R, Ribeiro RC, DeLacerda L. Childhood adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Jul;82(7):2027-31.
49. Bugg MF, Ribeiro RC, Roberson PK, Lloyd RV, Sandrini R, Silva JB, 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. *Am J Clin Pathol*. 1994 May;101(5):625-9.

50. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda EC, Caran E, Oliveira-Filho AG, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol*. 2004 Mar 1;22(5):838-45.
51. Pereira RM, Michalkiewicz E, Sandrini F, Figueiredo BC, Pianovski M, Franca SN, et al. [Childhood adrenocortical tumors]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004 Oct;48(5):651-8..
52. Klein JD, Turner CG, Gray FL, Yu DC, Kozakewich HP, Perez-Atayde AR, et al. Adrenal cortical tumors in children: factors associated with poor outcome. *J Pediatric Surg*. 2011 Jun;46(6):1201-7.
53. Macfarlane DA. Cancer of the adrenal cortex; the natural history, prognosis and treatment in a study of fifty-five cases. *Ann R Coll Surg Engl*. 1958 September 1, 1958;23(3):155-86.
54. Sullivan M, Boileau M, Hodges CV. Adrenal cortical carcinoma. *J Urol*. 1978 December 1, 1978;120(6):660-5.
55. Lee JE, Berger DH, el-Naggar AK, Hickey RC, Vassilopoulou-Sel R, Gagel RF, et al. Surgical management, DNA content, and patient survival in adrenal cortical carcinoma. *Surgery*. 1995 December 1, 1995;118(6):1090-8.
56. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucszy P, Willenberg HS, Beuschlein F, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer*. 2009 Jan 15;115(2):243-50.

57. Icard P, Goudet P, Charpenay C, Andreassian B, Carnaille B, Chapuis Y, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg.* 2001 July 1, 2001;25(7):891-7.
58. Neblett WW, Frexes-Steed M, Scott HW, Jr. Experience with adrenocortical neoplasms in childhood. *Am Surg.* 1987 Mar;53(3):117-25.
59. Tang CK, Gray GF. Adrenocortical neoplasms. Prognosis and morphology. *Urology.* 1975 May;5(5):691-5.
60. Ribeiro RC, Sandrini Neto RS, Schell MJ, Lacerda L, Sambaio GA, Cat I. Adrenocortical carcinoma in children: a study of 40 cases. *J Clin Oncol.* 1990 Jan;8(1):67-74.
61. Sbragia L, Oliveira-Filho AG, Vassallo J, Pinto GA, Guerra-Junior G, Bustorff-Silva J. Adrenocortical tumors in Brazilian children: immunohistochemical markers and prognostic factors. *Arch Pathol Lab Med.* 2005 Sep;129(9):1127-31.
62. Michalkiewicz EL, Sandrini R, Bugg MF, Cristofani L, Caran E, Cardoso AM, et al. Clinical characteristics of small functioning adrenocortical tumors in children. *Med Pediatr Oncol.* 1997 Mar;28(3):175-8.
63. Iasonos A, Schrag D, Raj GV, Panageas KS. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis. *J Clin Oncol.* 2008 Mar 10;26(8):1364-70.

64. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Prediction Tools 2011. Available from: <http://www.mskcc.org/cancer-care/prediction-tools>.
65. Zini L, Capitanio U, Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Shariat SF, et al. External validation of a nomogram predicting mortality in patients with adrenocortical carcinoma. *BJU Int*. 2009 Dec;104(11):1661-7.
66. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, et al. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract*. 2009 Jul-Aug;15 Suppl 1:1-20.
67. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000 Mar;29(1):43-56.
68. Eller-Vainicher C, Morelli V, Salcuni AS, Battista C, Torlontano M, Coletti F, et al. Accuracy of several parameters of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in predicting before surgery the metabolic effects of the removal of an adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol*. 2010 Dec;163(6):925-35.
69. Naoumenko J, Feigin I. A simple silver solution for staining reticulin. *Stain Technol*. 1974 May;49(3):153-5.
70. Cantor AB. *SAS Survival Analysis Techniques for Medical Research*. 2nd Ed. ed. Cary, NC: SAS Institute; 2003.

71. McGee S. Simplifying likelihood ratios. *J Gen Intern Med.* 2002 Aug;17(8):646-9.
72. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977 Mar;33(1):159-74.
73. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression.* 2nd Edition ed. New York, NY: John Wiley & Sons; 2000.
74. Allison PD. *Logistic Regression Using the SAS System: Theory and Application.* Cary, NC: SAS Institute; 2001.
75. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology.* 1982 Apr;143(1):29-36.
76. Steyerberg EW, Harrell FE, Jr., Borsboom GJ, Eijkemans MJ, Vergouwe Y, Habbema JD. Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 2001 Aug;54(8):774-81.
77. Moons KG, Harrell FE, Steyerberg EW. Should scoring rules be based on odds ratios or regression coefficients? *J Clin Epidemiol.* 2002 Oct;55(10):1054-5.
78. Hilgers RA. Distribution-free confidence bounds for ROC curves. *Methods Inf Med.* 1991 Apr;30(2):96-101.

79. Efron B, Gong G. A leisurely look at the bootstrap, the jackknife, and cross-validation. *Am Stat* 37. 1983;37(1):36-48.
80. Harrell FE, Jr., Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*. 1996 Feb 28;15(4):361-87.
81. Harrell FE. Regression modeling strategies: with applications to linear models, performance measure used in the evaluation of the discriminative logistic regression, and survival analysis. New York: Springer-Verlag; 2001.
82. The R Project for Statistical Computing. The R Foundation for Statistical Computing. Available from: <http://www.r-project.org/>.
83. Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Habbema JD. Substantial effective sample sizes were required for external validation studies of predictive logistic regression models. *J Clin Epidemiol*. 2005 May;58(5):475-83.
84. Pena SD, Bastos-Rodrigues L, Pimenta JR, Bydlowski SP. DNA tests probe the genomic ancestry of Brazilians. *Braz J Med Biol Res*. 2009 Oct;42(10):870-6.
85. Freire DS, Siqueira SA, Zerbini MC, Wajchenberg BL, Correa-Giannella ML, Lucon AM, et al. Development and internal validation of an adrenal cortical carcinoma prognostic score for predicting the risk of metastasis and local recurrence. *Clin Endocrinol*. 2013 Oct;79(4):468-75.

86. Tissier F. Classification of adrenal cortical tumors: what limits for the pathological approach? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Dec;24(6):877-85.
87. Newhouse JH, Heffess CS, Wagner BJ, Imray TJ, Adair CF, Davidson AJ. Large degenerated adrenal adenomas: radiologic-pathologic correlation. *Radiology*. 1999 Feb;210(2):385-91.
88. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano TJ, Hammer GD, Korobkin M, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer*. 2005 Sep;12(3):667-80.
89. Abiven G, Coste J, Groussin L, Anract P, Tissier F, Legmann P, et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jul;91(7):2650-5.
90. Dehner LP, Hill DA. Adrenal cortical neoplasms in children: why so many carcinomas and yet so many survivors? *Pediatr Dev Pathol*. 2009 Jul-Aug;12(4):284-91.
91. Fassnacht M, Allolio B. What is the best approach to an apparently nonmetastatic adrenocortical carcinoma? *Clin Endocrinol*. 2010 Nov;73(5):561-5.
92. Fassnacht M, Libe R, Kroiss M, Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Jun;7(6):323-35.

93. Smith CD, Weber CJ, Amerson JR. Laparoscopic adrenalectomy: new gold standard. *World J Surg.* 1999 Apr;23(4):389-96.
94. Gonzalez RJ, Shapiro S, Sarlis N, Vassilopoulou-Sellin R, Perrier ND, Evans DB, et al. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note. *Surgery.* 2005 Dec;138(6):1078-85; discussion 85-6.
95. Miller BS, Ammori JB, Gauger PG, Broome JT, Hammer GD, Doherty GM. Laparoscopic resection is inappropriate in patients with known or suspected adrenocortical carcinoma. *World J Surg.* 2010 Jun;34(6):1380-5.
96. Leboulleux S, Deandreis D, Al Ghuzlan A, Auperin A, Goere D, Dromain C, et al. Adrenocortical carcinoma: is the surgical approach a risk factor of peritoneal carcinomatosis? *Eur J Endocrinol.* 2010 Jun;162(6):1147-53.
97. Brix D, Allolio B, Fenske W, Agha A, Dralle H, Jurowich C, et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *Eur Urol.* 2010 Oct;58(4):609-15.
98. Bergenstal D, Hertz R, Lipsett M, Moy R. Chemotherapy of adrenocortical cancer with o,p'DDD. *Ann Int Med.* 1960 October 1, 1960;53(4):672-82.
99. Veytsman I, Nieman L, Fojo T. Management of endocrine manifestations and the use of mitotane as a chemotherapeutic agent for adrenocortical carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 20;27(27):4619-29.

100. Hermsen IG, Fassnacht M, Terzolo M, Houterman S, den Hartigh J, Leboulleux S, et al. Plasma concentrations of o,p'DDD, o,p'DDA, and o,p'DDE as predictors of tumor response to mitotane in adrenocortical carcinoma: results of a retrospective ENS@T multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jun;96(6):1844-51.