

XXVII.Martinský bioptický seminár, Martin 12.-13.11.2021

prípád SD-IAP č.772

Karol Kajo

karol.kajo@ousa.sk

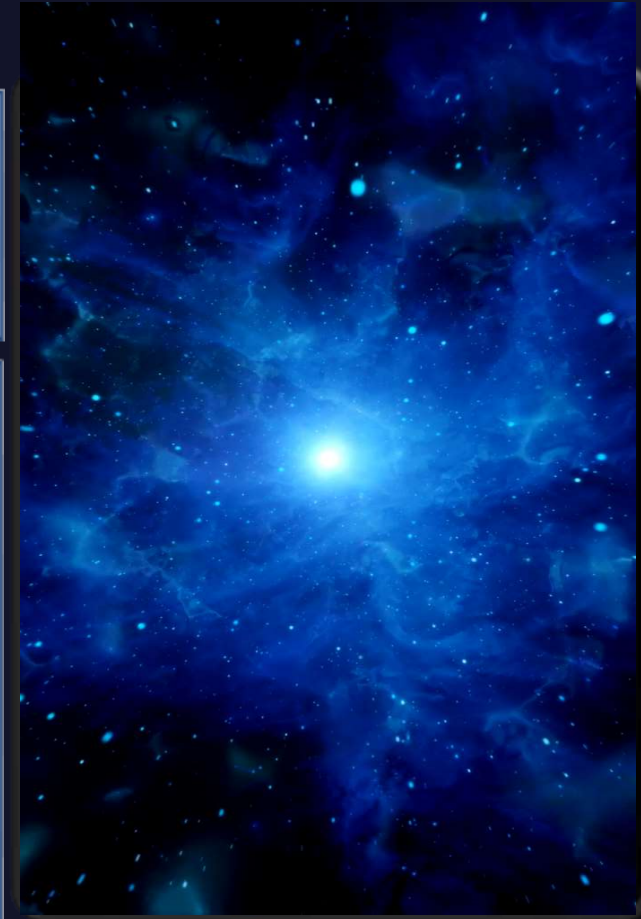


Onkologický ústav sv. Alžbety, s.r.o.
812 50 Bratislava, Heydukova 10



...čo bolo na začiatku?

- 29 r. pacientka – problémy s graviditou
- GA: 2018 1x UPT – hydrops plodu, 2019 EUG (ovarektómia), 06.2019 abort;
8 rokov HAK / posledné 3r. bez HAK, MC 28 d.
- **↑ dehydroepiandrosterónsulfát - DHEAS**
- **nádor ľavej NO nejasnej dignity** (zistený náhodne pri prešetrovaní abortu a hydropsu plodu)
- bez hypertrichózy, hmotnosť stabilná, bez strií, sklon k nižšiemu TK
- **CT – 55x50mm TU**
- **Klin.dg: TUMOR ľavej NO (55x50mm), nejasnej dignity, hormonálne aktívny (nadprodukcia androgénov - DHEAS)**



MRI vyšetrenie brucha - natívne:

- hepar hraničnej veľkosti, hladkých kontúr, primeranej SI; v S5 subkapsulárne 6 mm T2 hyperintenzné a T1 hypointenzné nešpecifické ložisko, v S8 drobná 3 mm cysta
- **ostro ohraničená solídna guľovitá TU expanzia ľavej nadobličky, veľkosť 6 cm, bez infiltrácie okolitých štruktúr/orgánov, bez detekcie intracelulárneho tuku – dif.dg.feochromocytóm verzus adenóm**

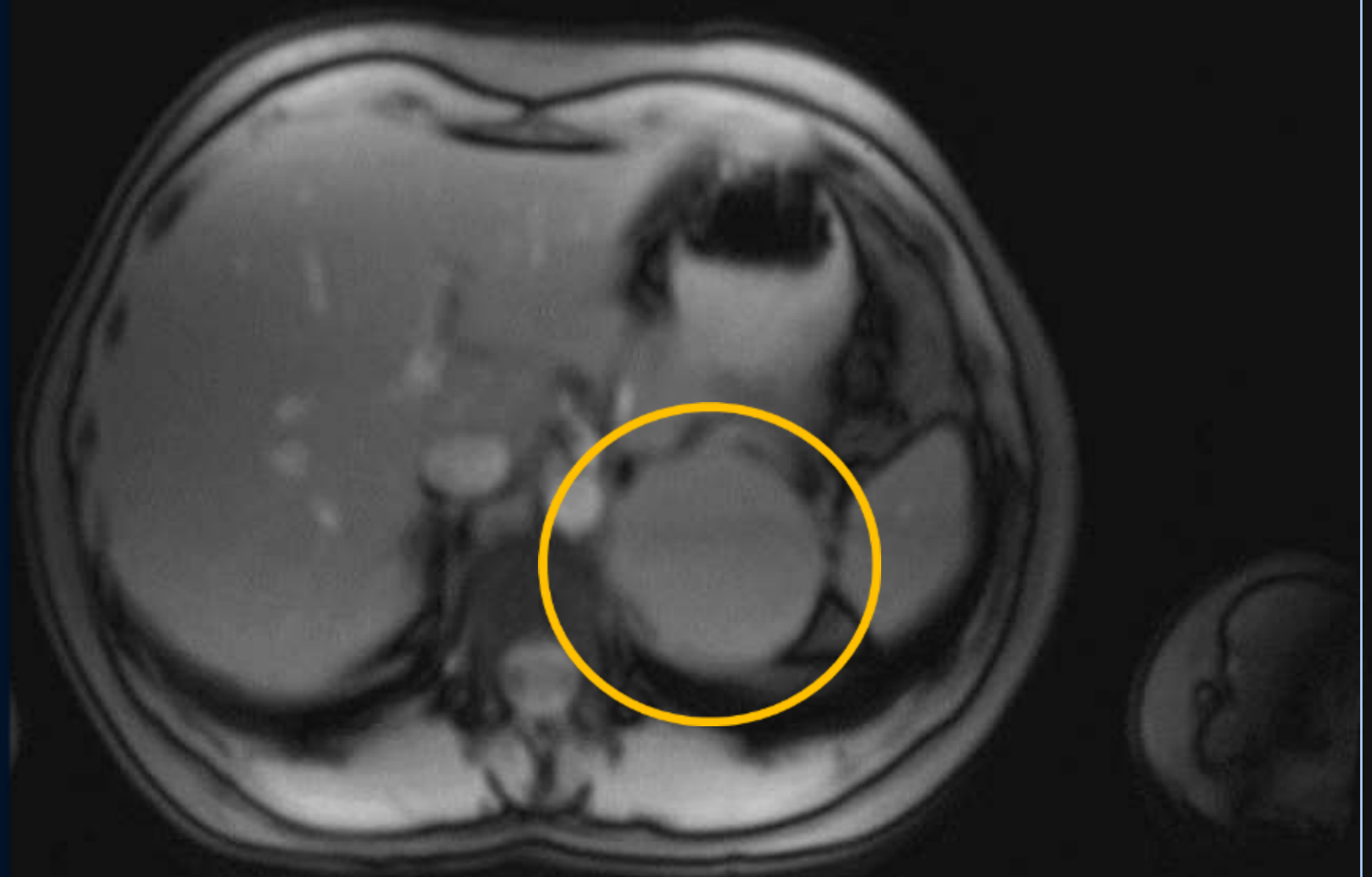
Odporúčanie:

- vzhľadom k veľkosti a veku pacientky odporúčame léziu NO histologizovať / odstrániť.



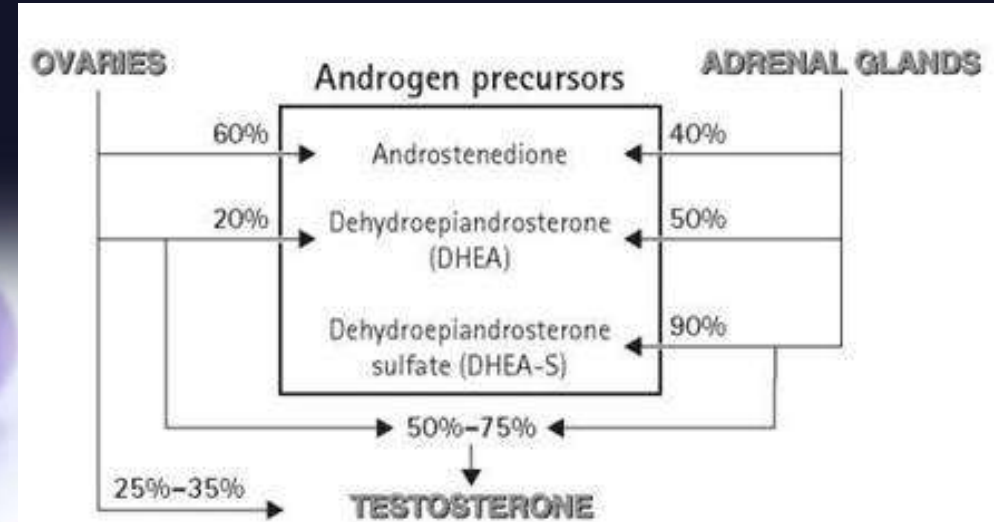
MRI brucha - natívne:

- **ostro ohraničená solídna guľovitá TU expanzia ľavej nadobličky, veľkosť 6 cm, bez infiltrácie okolitých štruktúr / orgánov, bez detekcie intracellulárneho tuku**
- **dif.dg. feochromocytóm verusus adenóm**



Biochémia – tumor markery + hormonogram (23.12.2019)

• CEA	0,4
• CA19-9	6,5
• CA 125	20,1
• NSE	9,6
• CHA	55,7
• ACTH	33,1 (7,2-63,3)
• ALDOSTERON	37,1
• RENÍN (PRIAMY)	33,4
• ARR	1,11
• CORTIZOL	254
• P-FMETAN	0,29
• P-NMETAN	1,07



<https://doctorlib.info/gynecology/women-sexual-function/25.html>

TESTOSTERÓN (nmol/l)

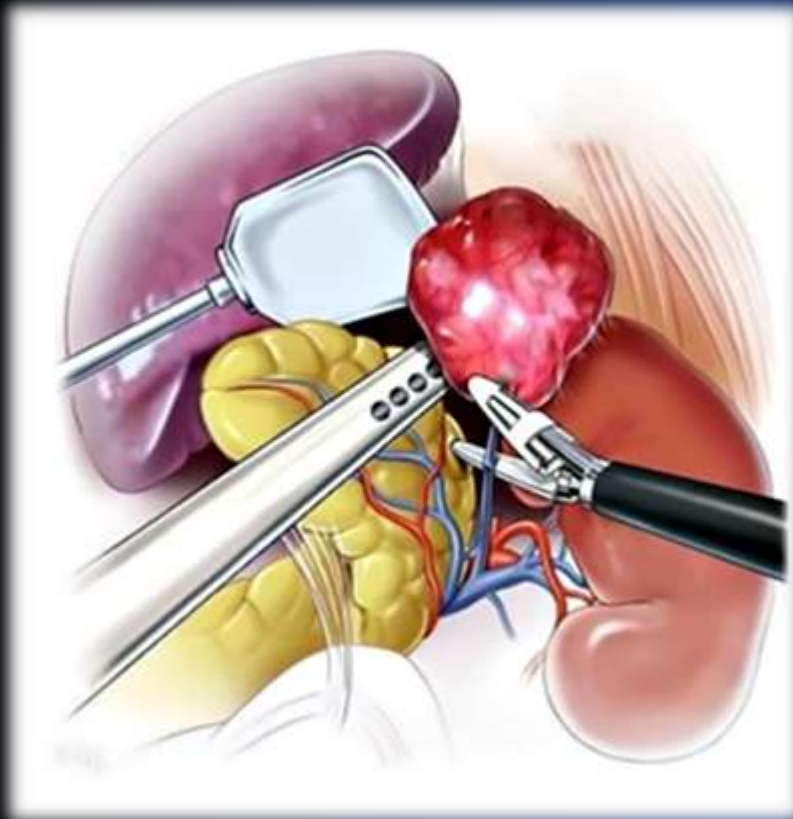
5,4 norma < 2,6

Dehydroepiandrosterónsulfát - DHEA-S (µmol/l)

32,8 norma 2,6-13,9

07.01.2020

- adrenaektómia l.sin. per LSC
- pooperačný priebeh bez zvláštnosti



<https://www.marinahospital.com/general-surgery/adrenalectomy>

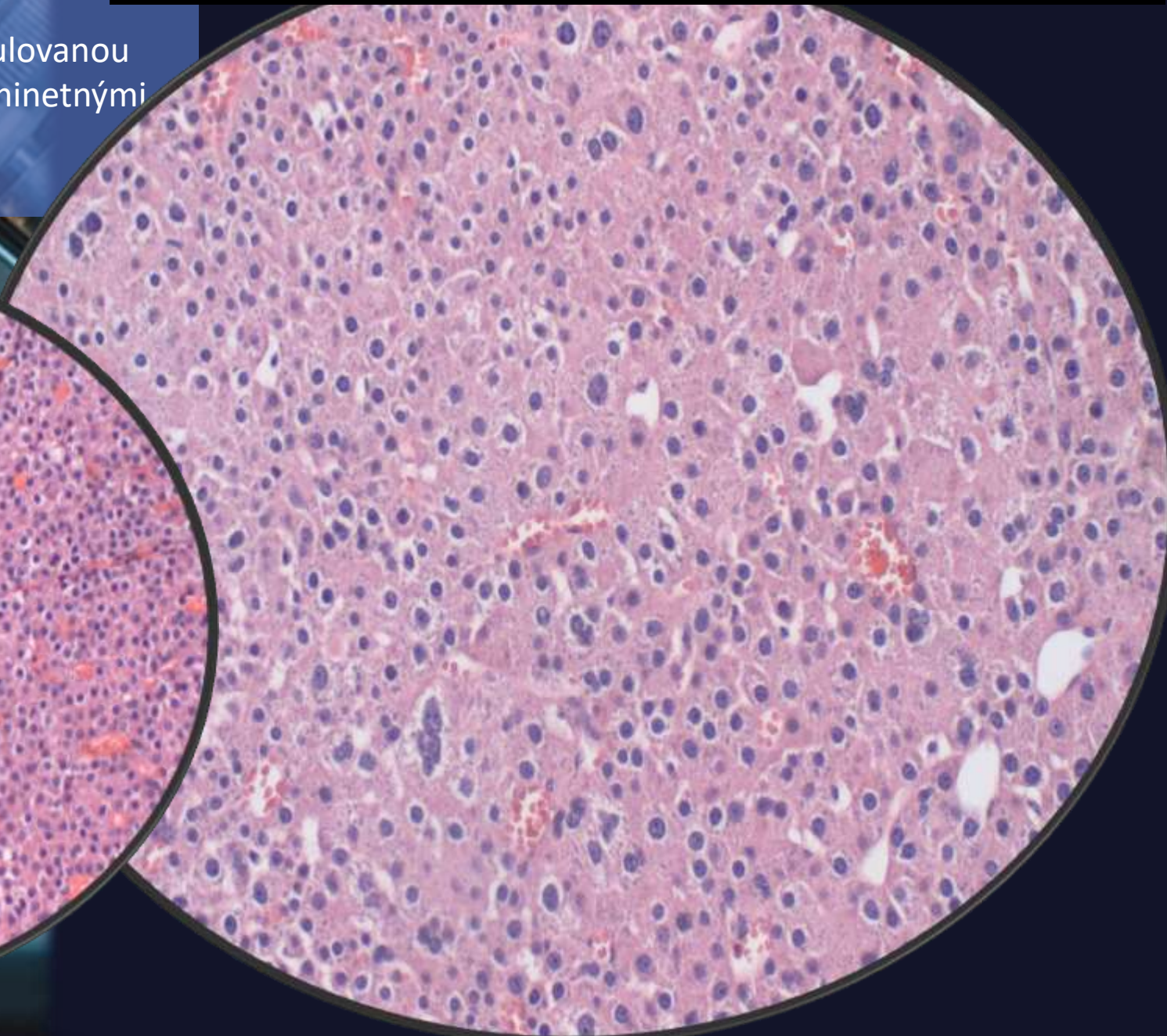
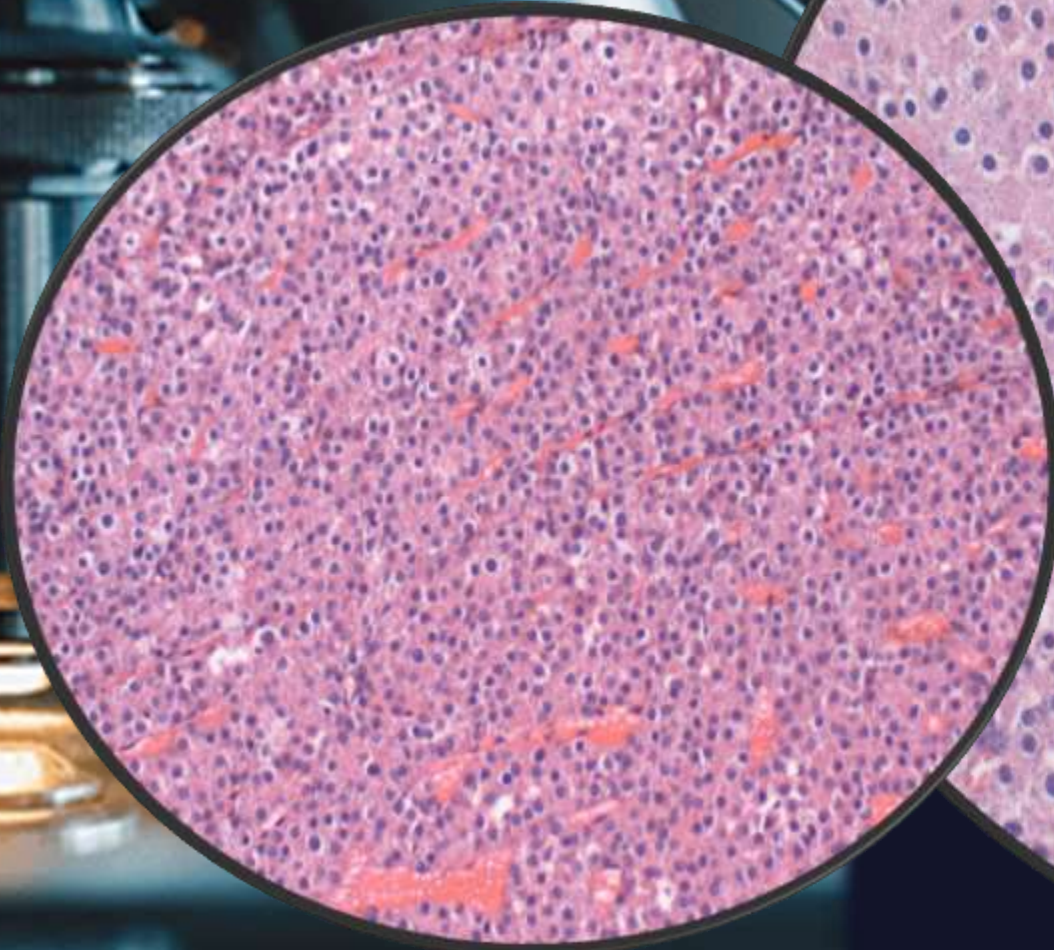
MAKROSKOPIA: TU priemer 6cm; hmotnosť 104g

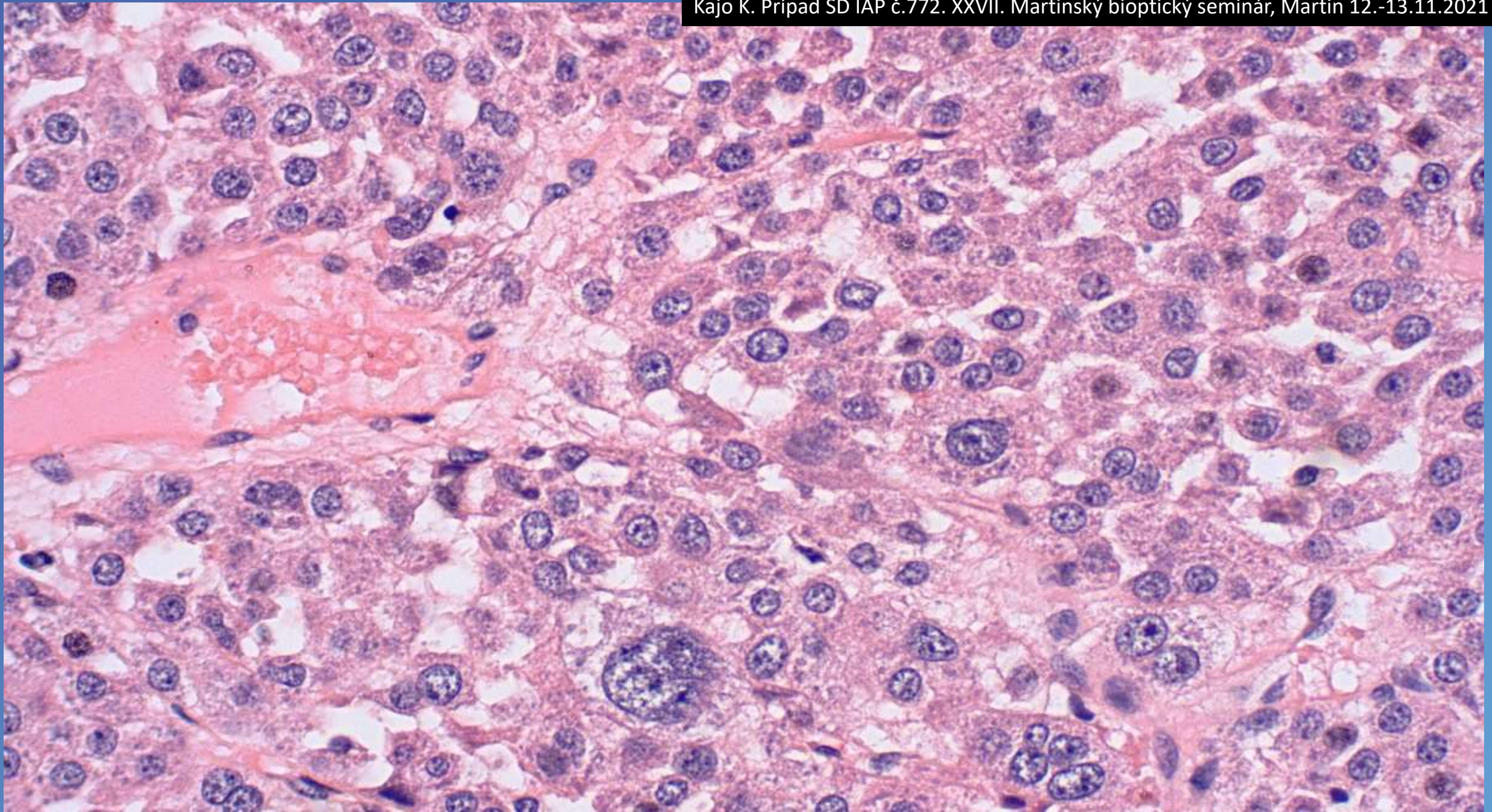


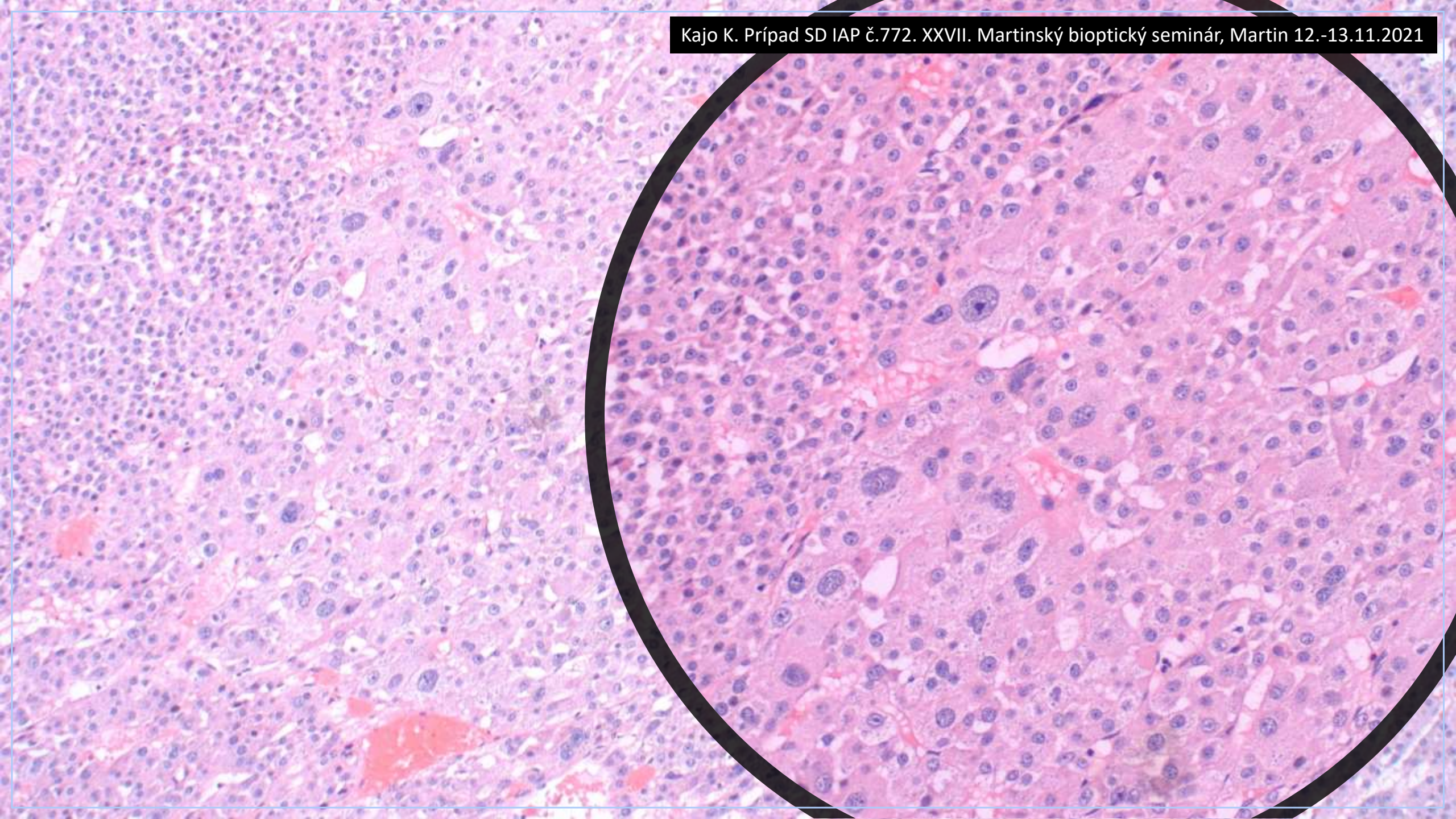
...zaslané k POB!?, kt. bola odmietnutá s odkazom na def. histológiu a odobratá bola len vzorka do tkanivového zariadenia...

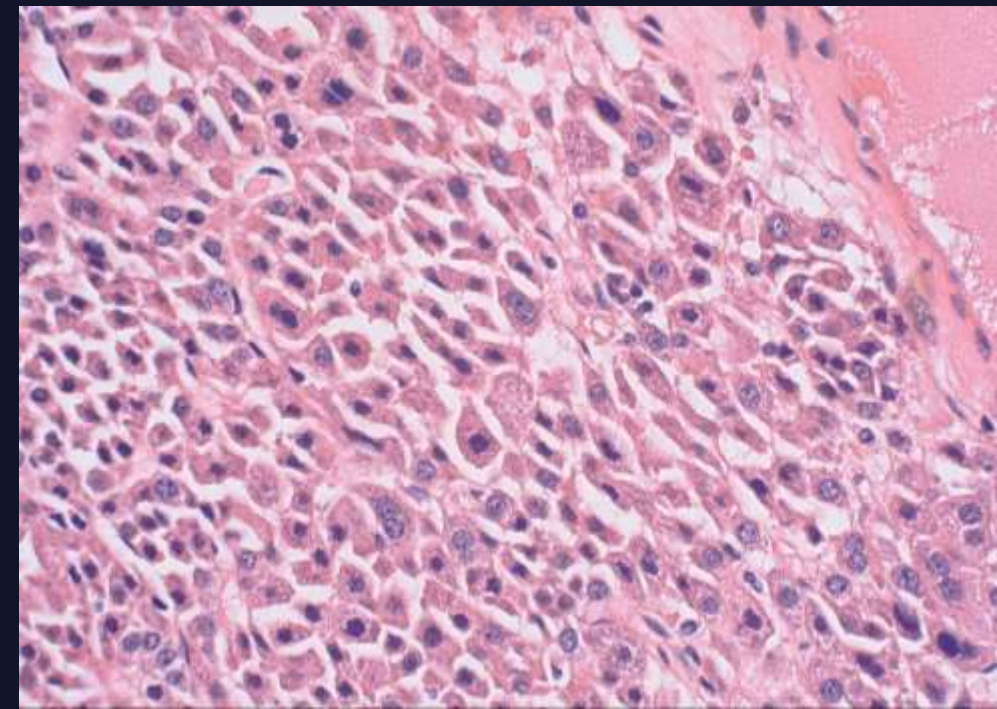
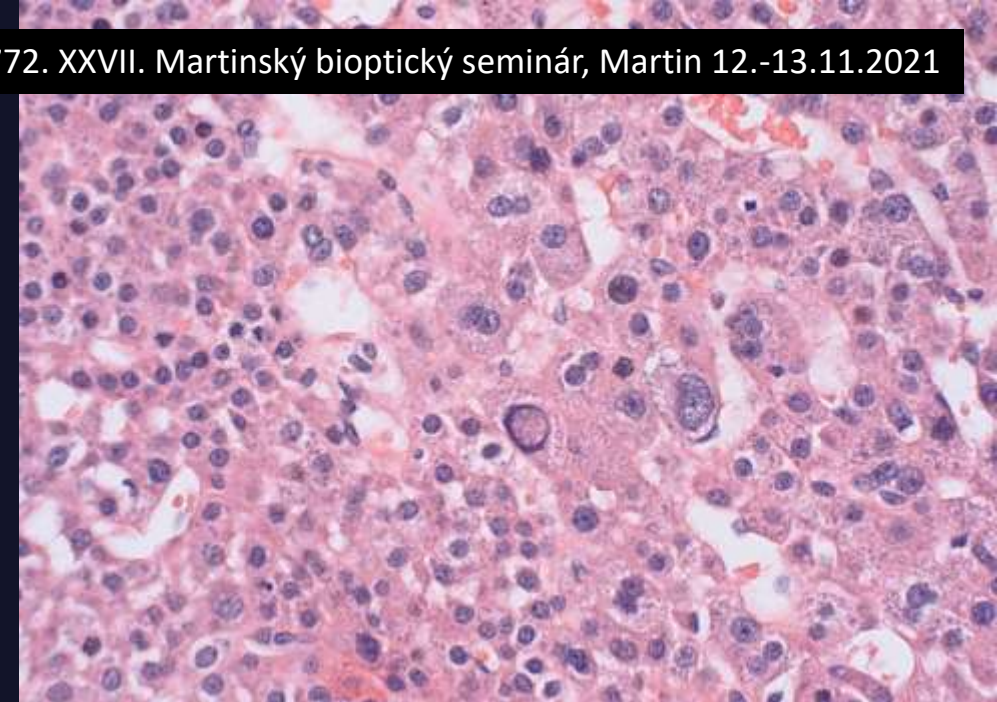
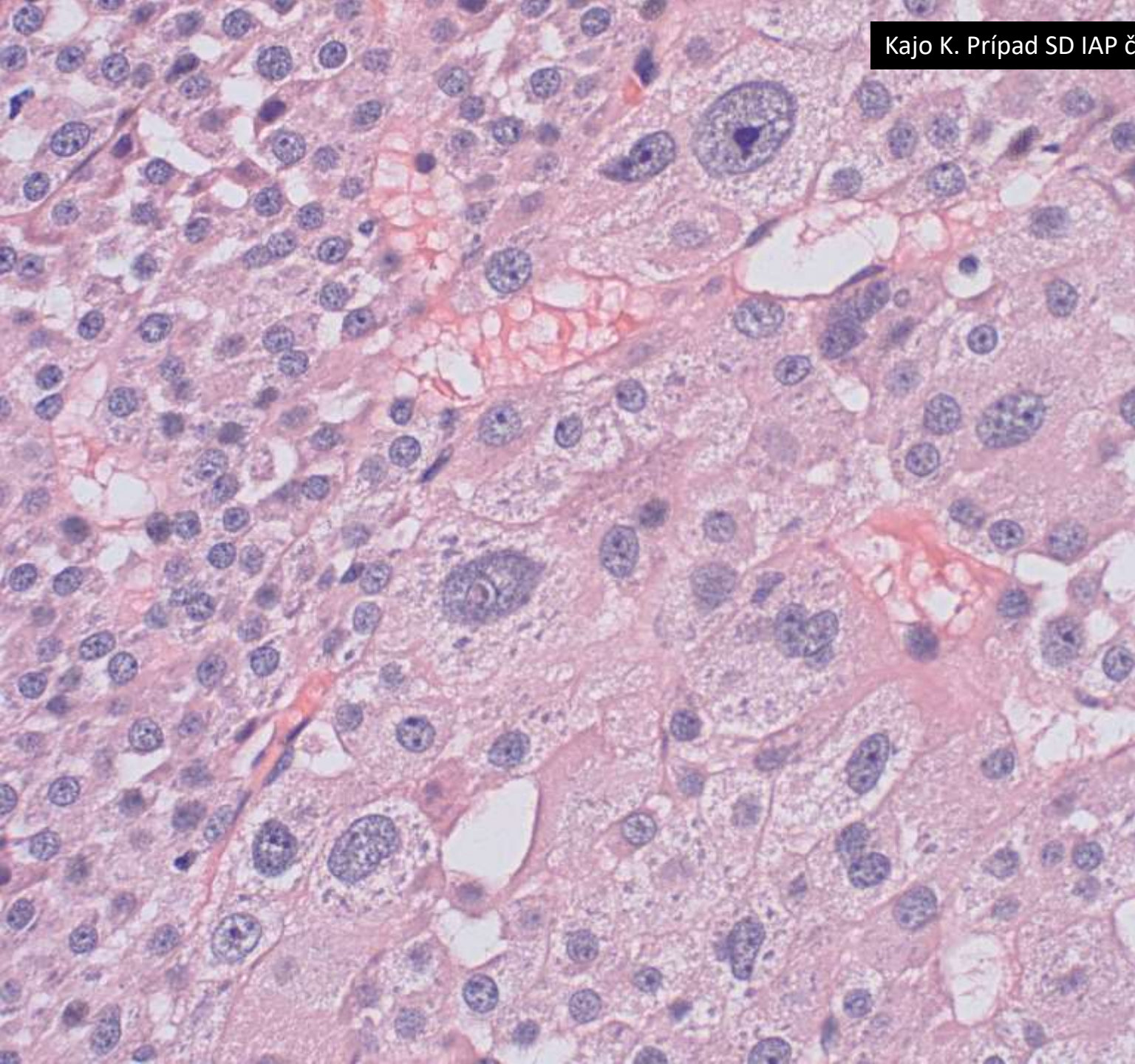
Mikroskopický obraz

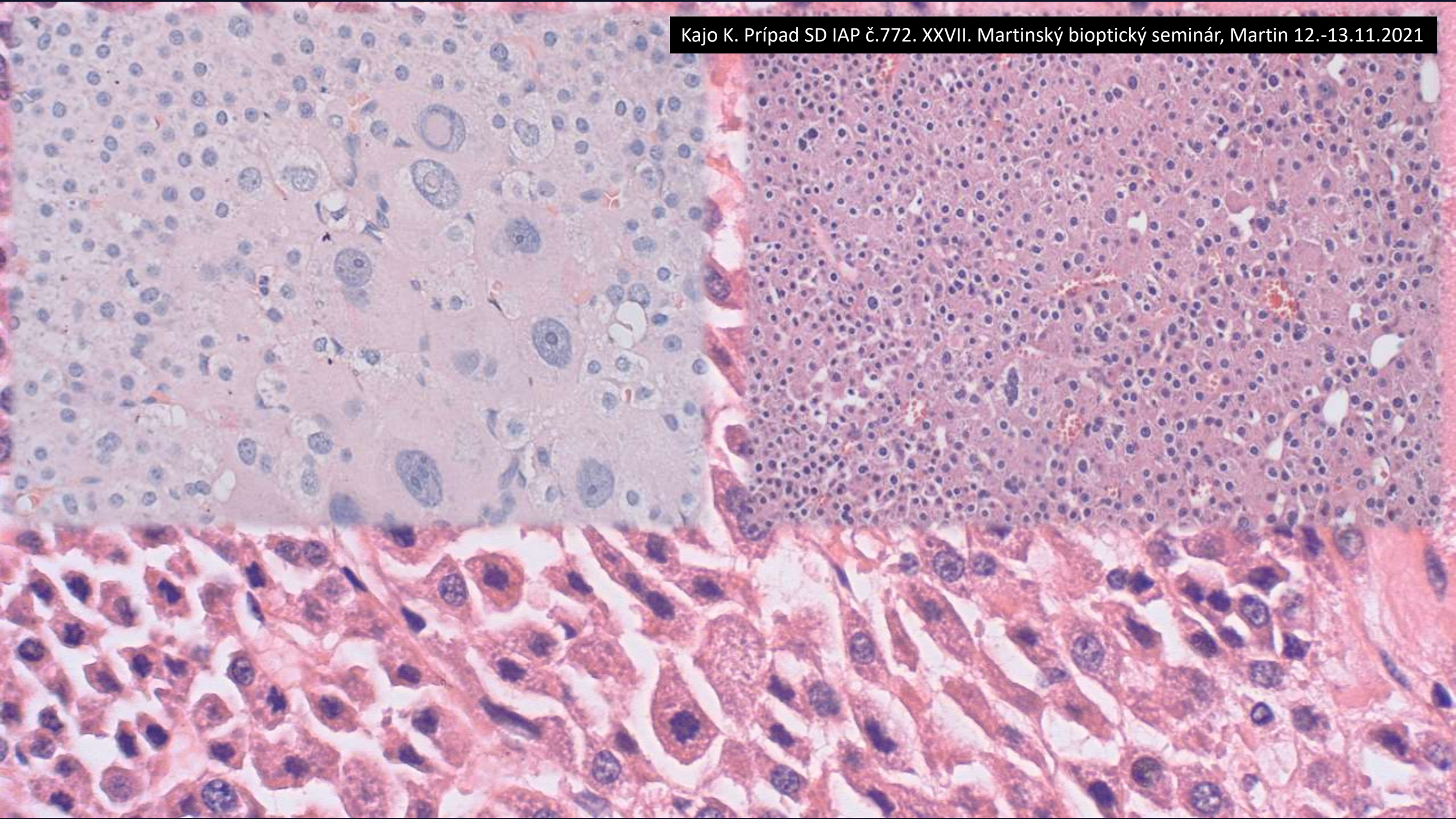
- Proliferácia polygonálnych buniek s hojnou granulovanou eozinofilnou cytoplazmou, veľkými jadrami, prominentnými jadierkami
- Výskyt veľkých buniek s variabilnou atypiou





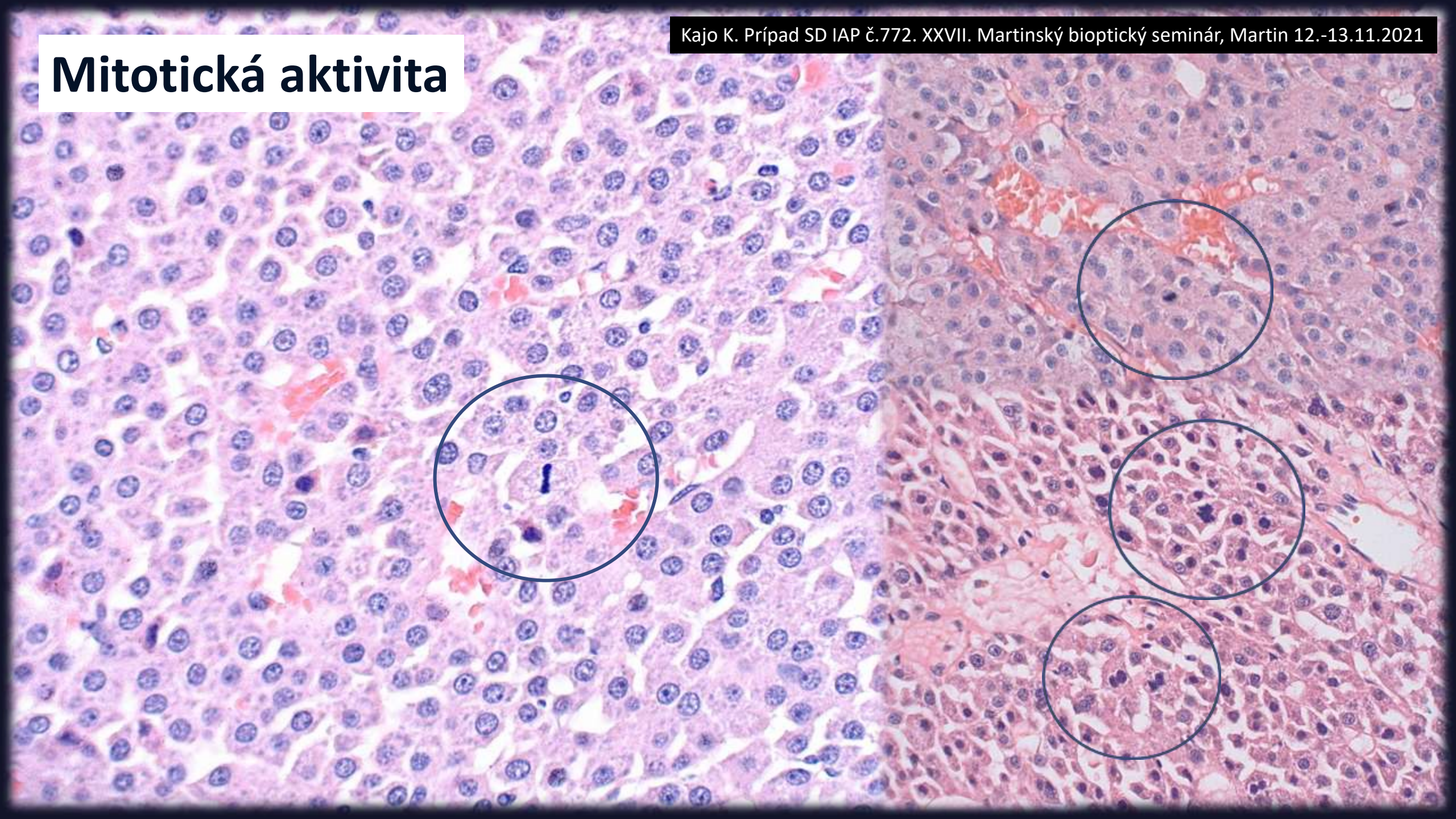




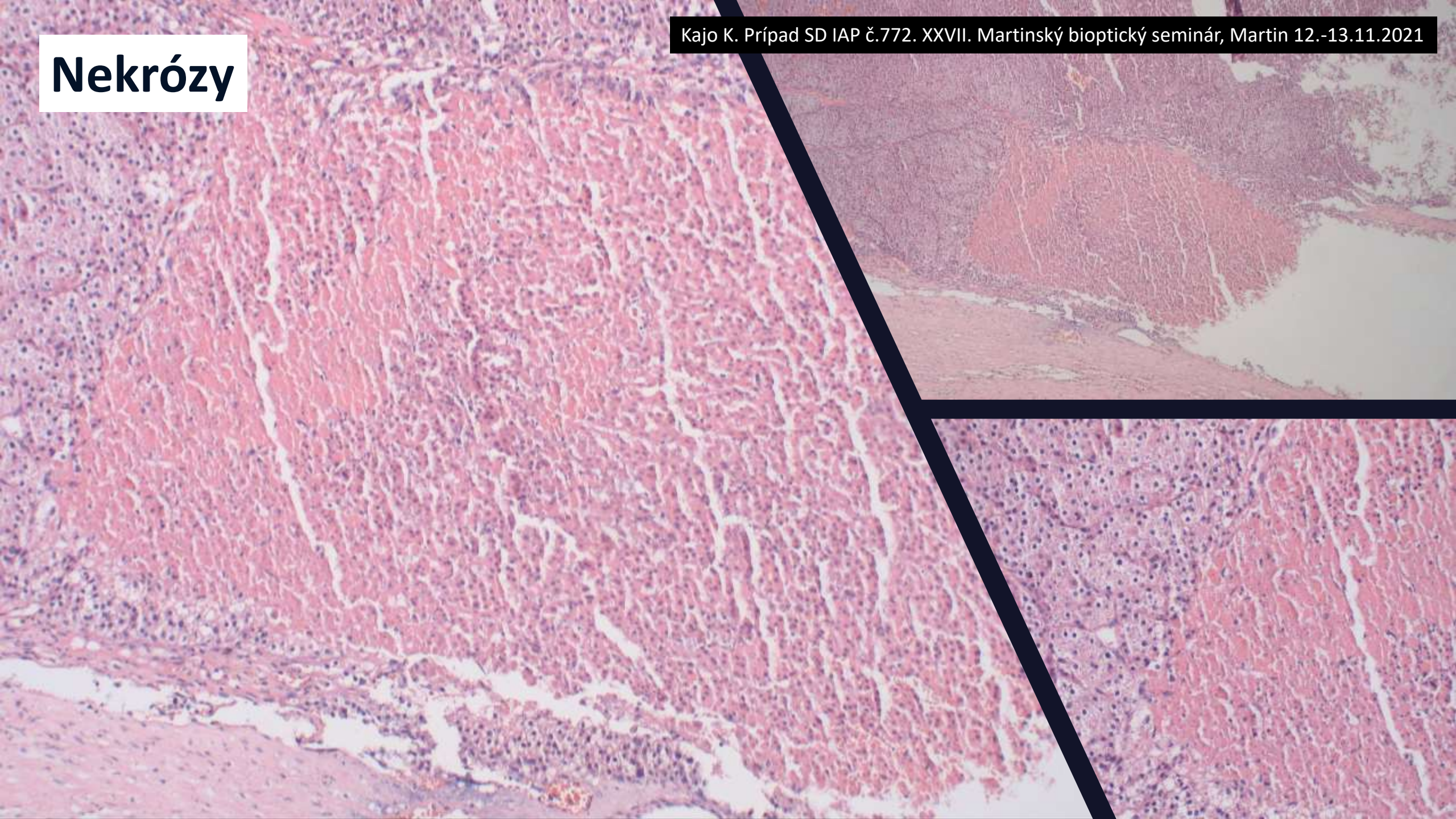




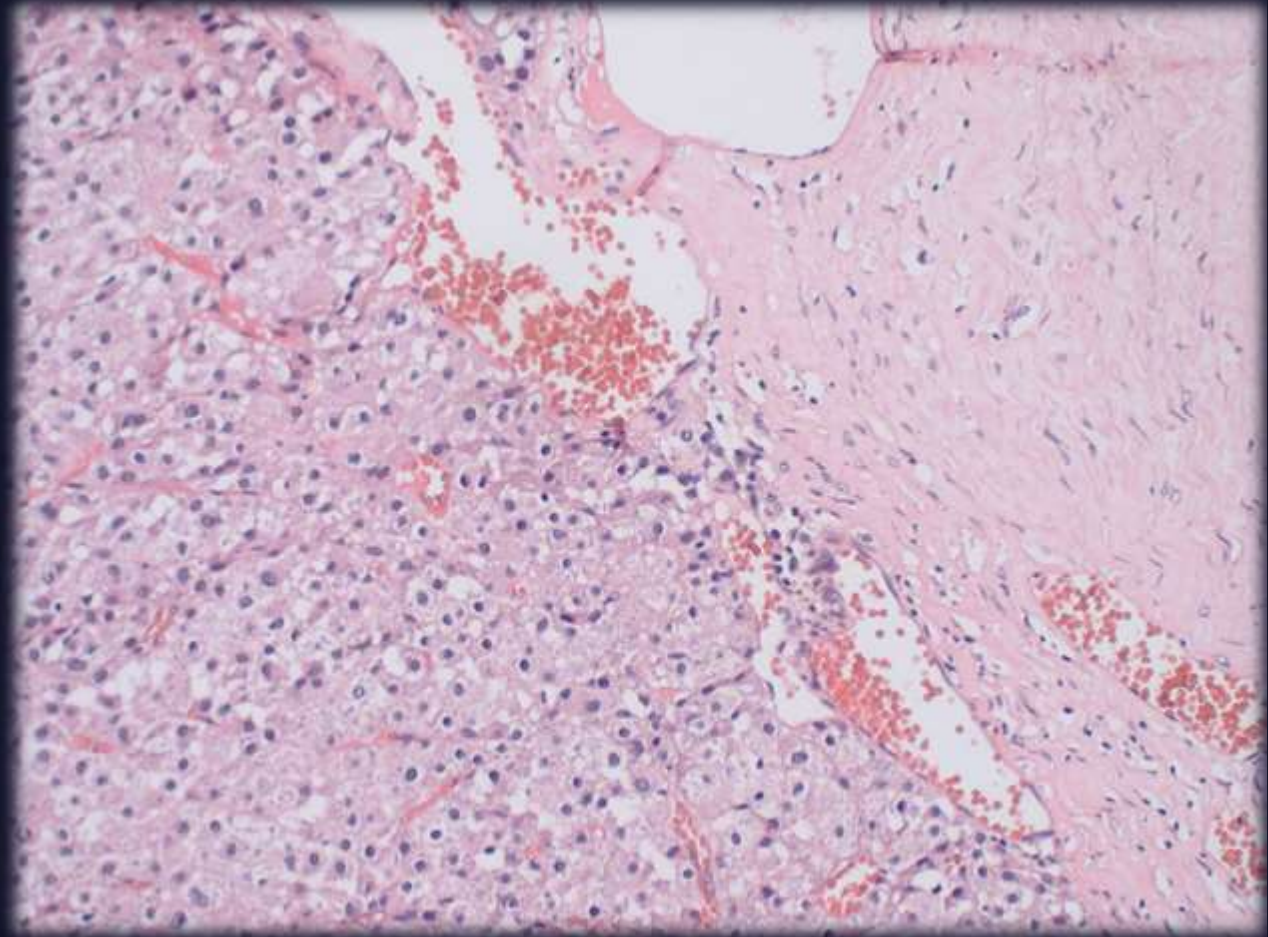
Mitotická aktivita



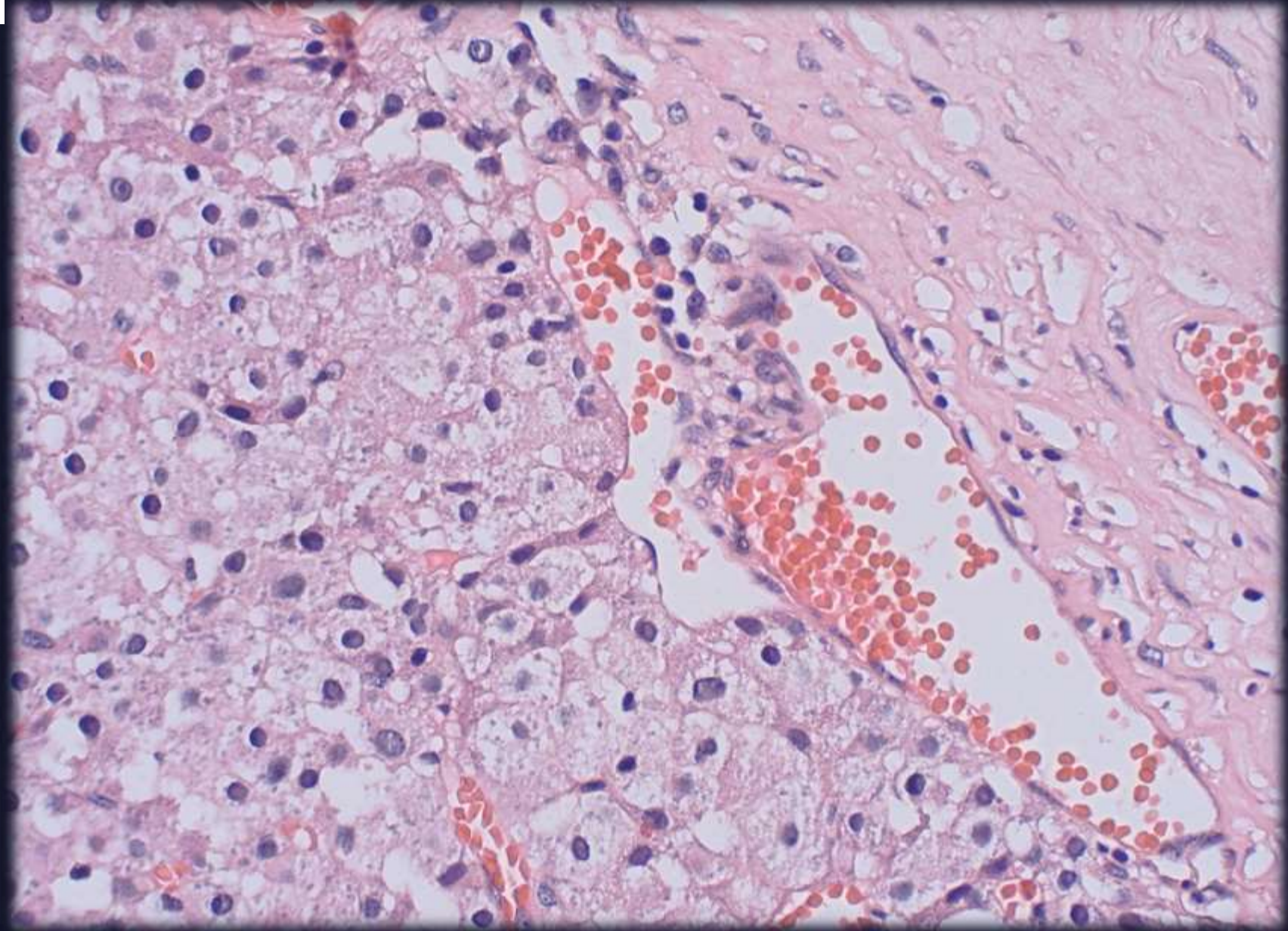
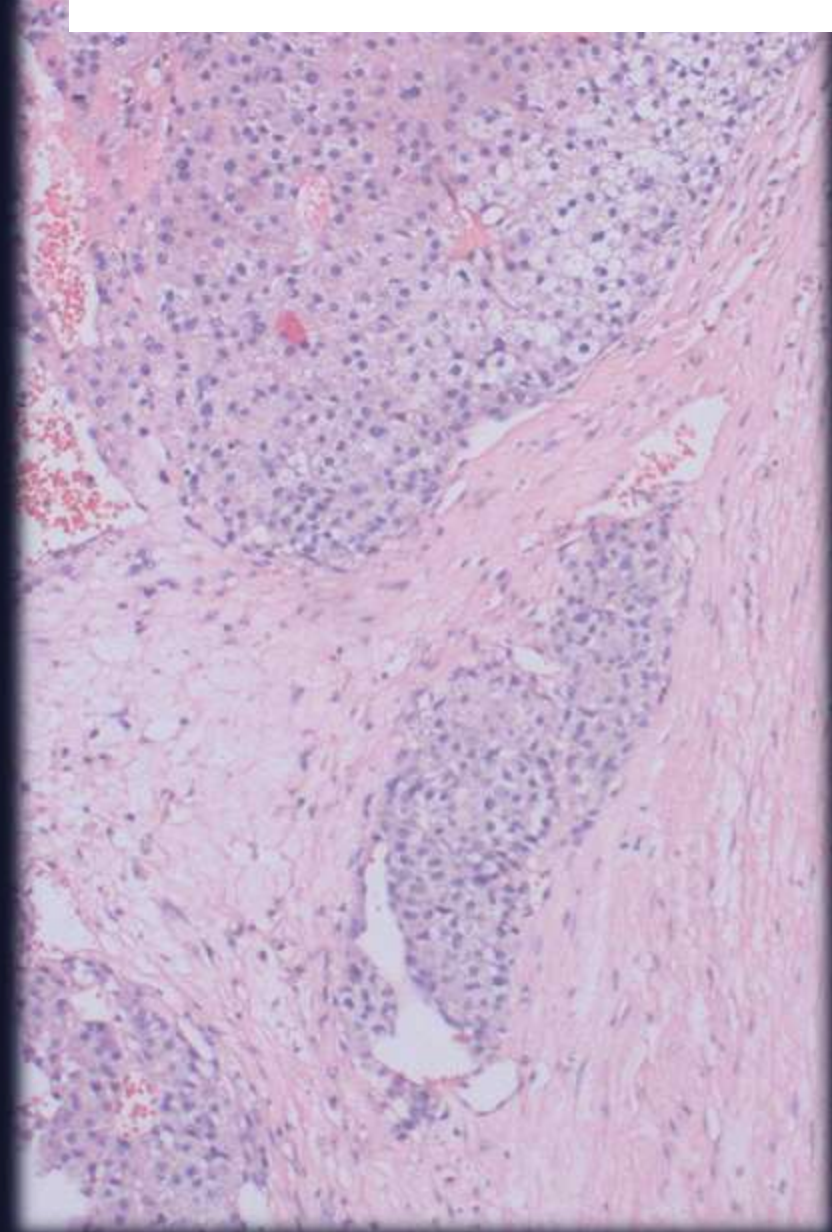
Nekrózy



Vaskulárna invázia



Vaskulárna invázia



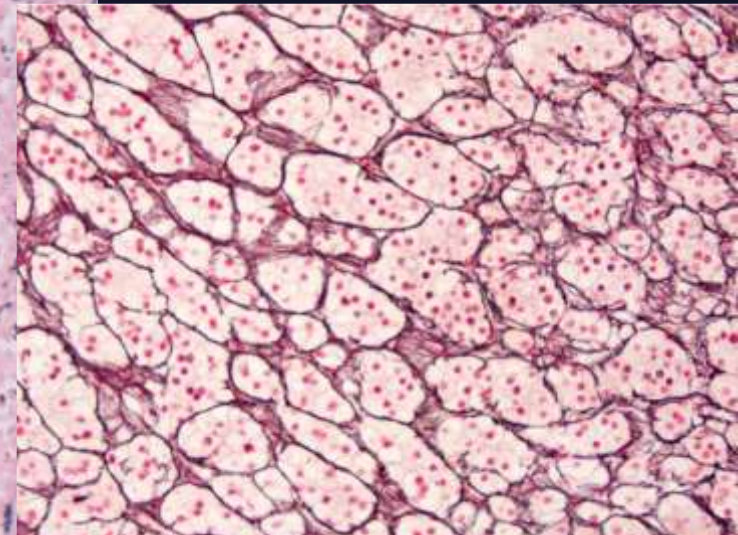
Kapsulárna invázia



should be evaluated. There is no accepted definition of what constitutes capsular invasion, with some authorities accepting invasion into but not through the capsule as capsular invasion and others requiring full thickness penetration.²

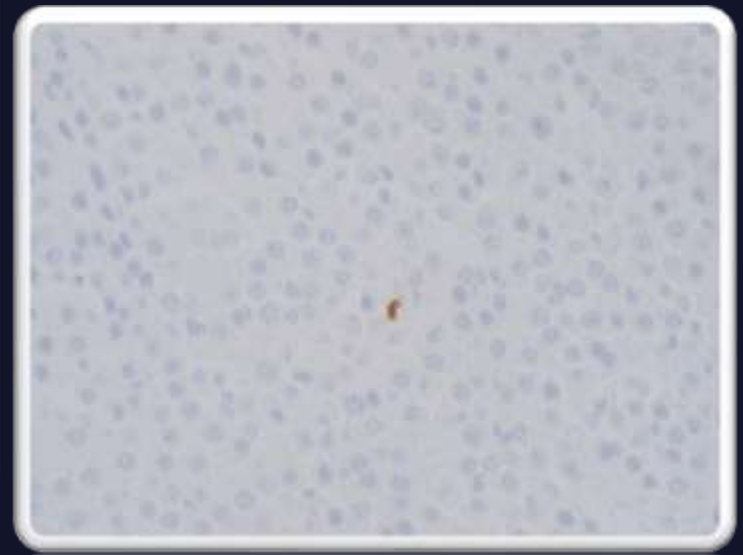
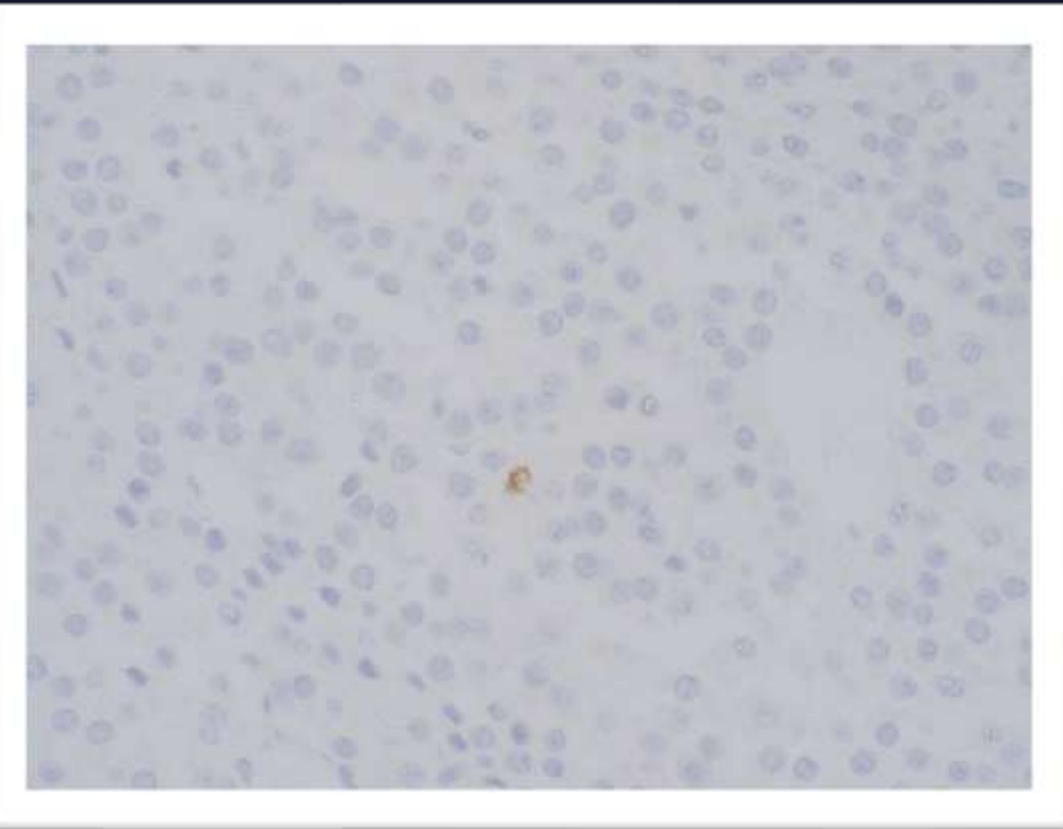
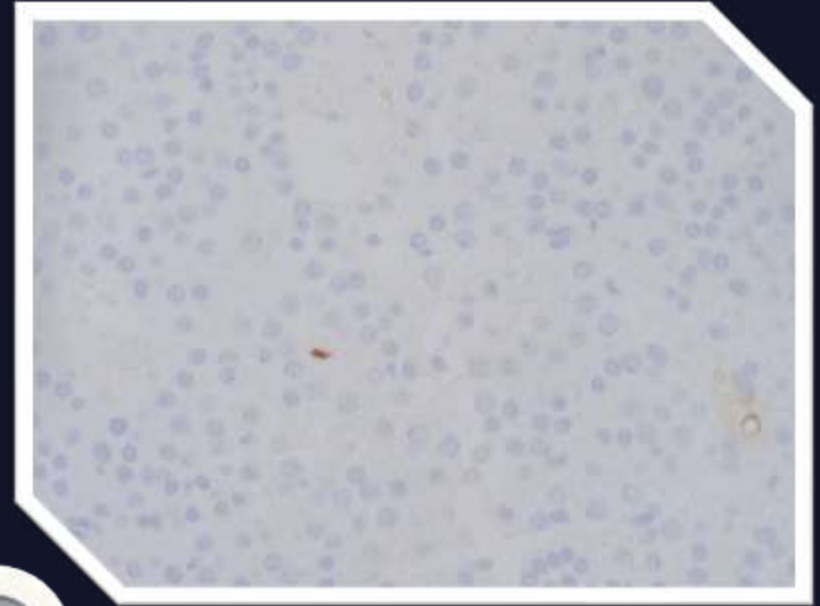
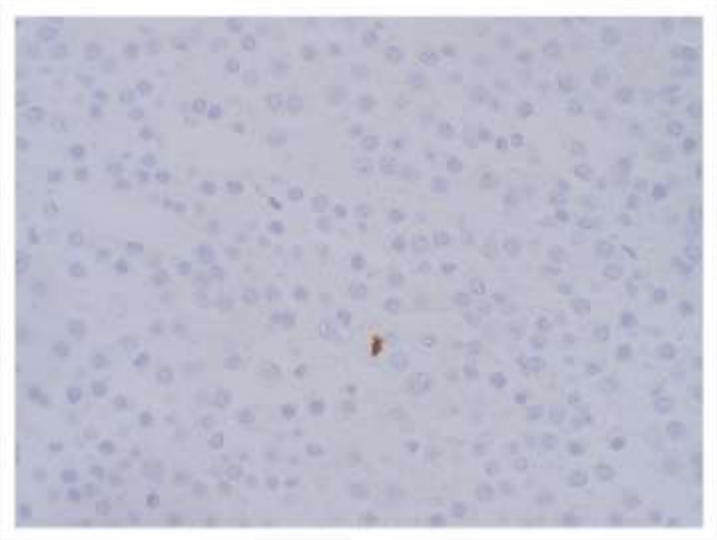
Retikulínová kresba

retikulín
(Gomori)

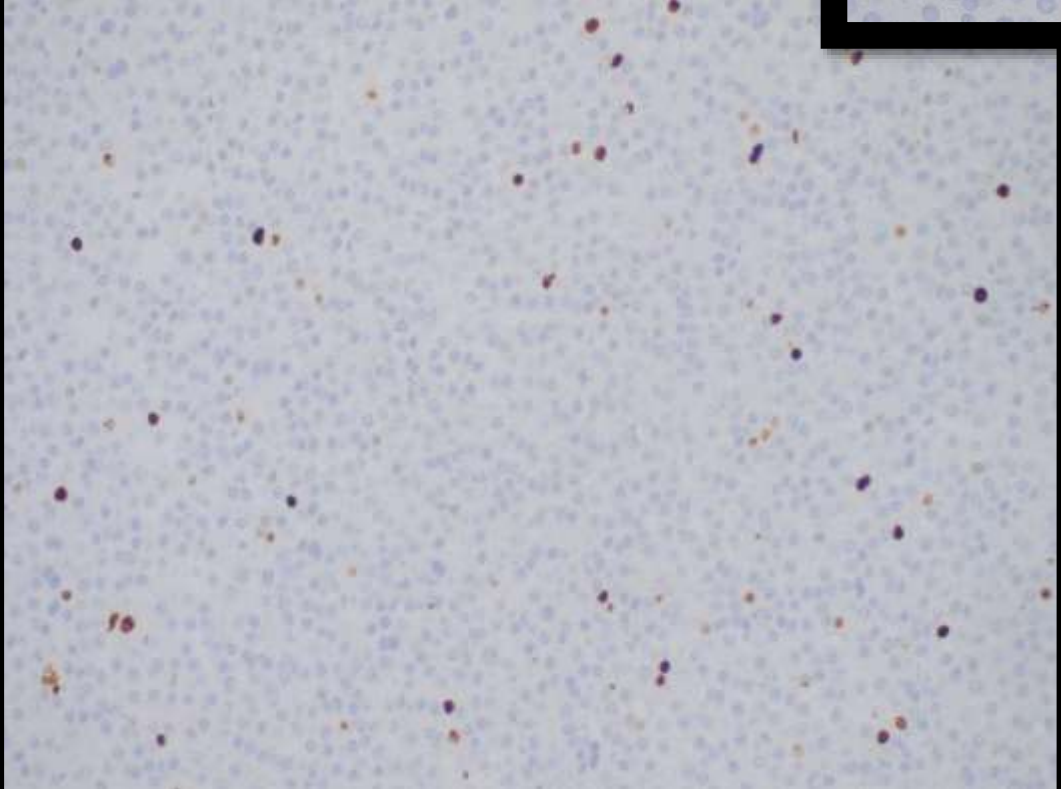
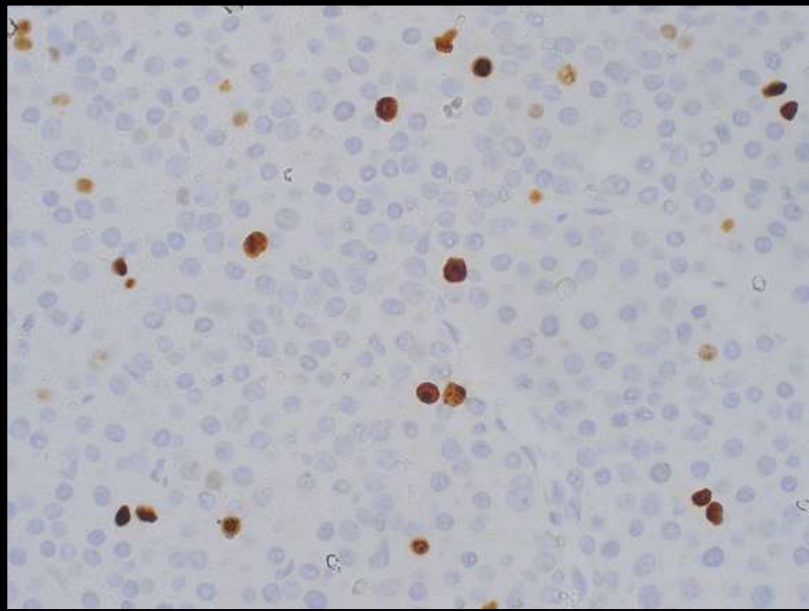


<http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/endocrine/adrenal-cortex>

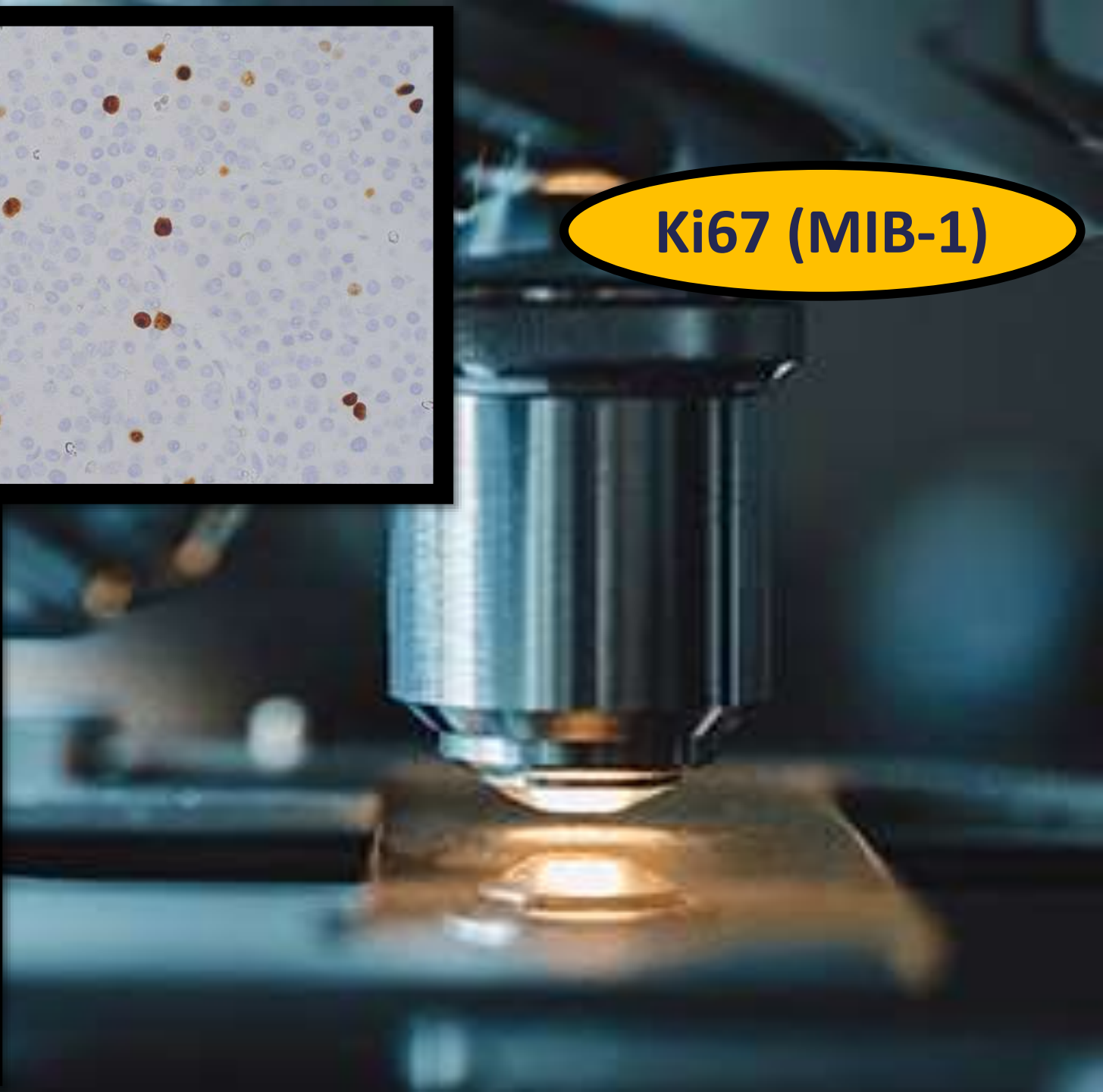
Odporúča sa Gordon-Sweet Silver



PHH3

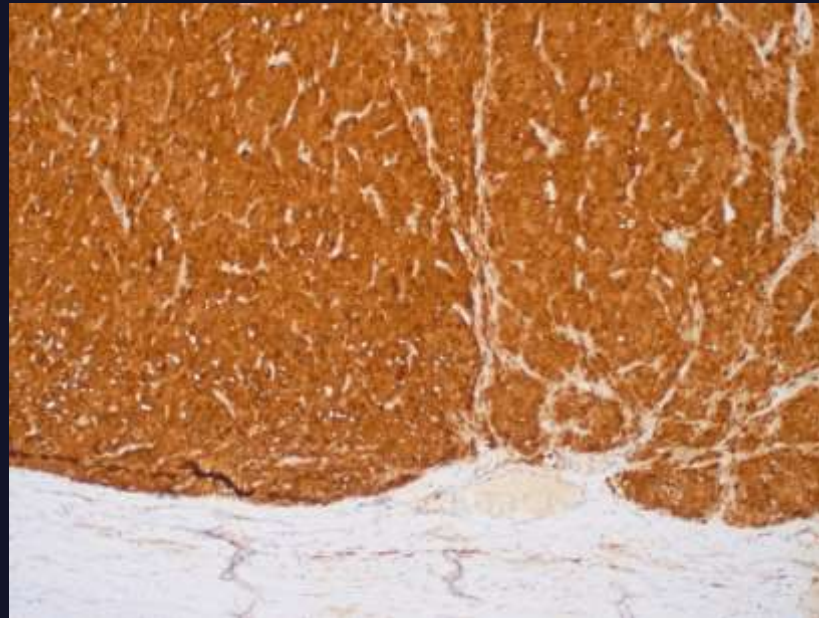
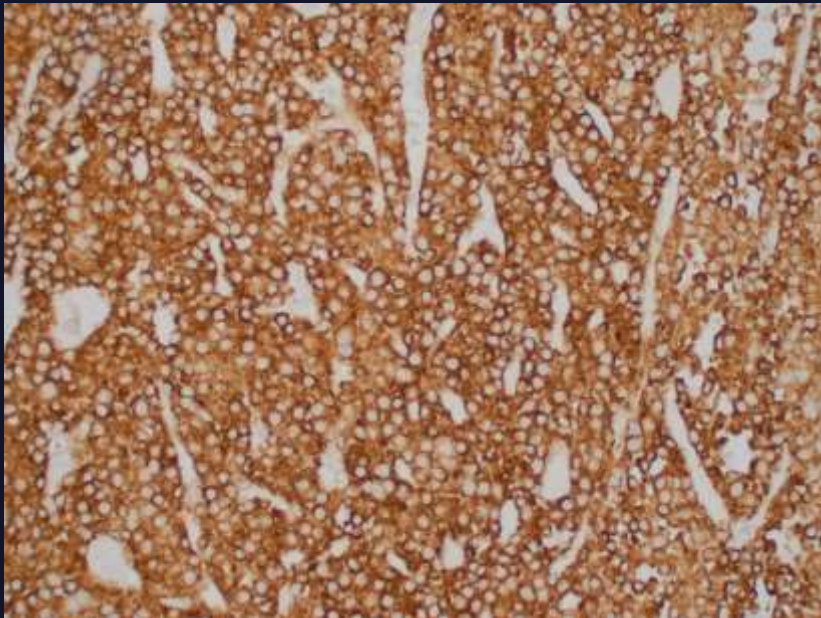
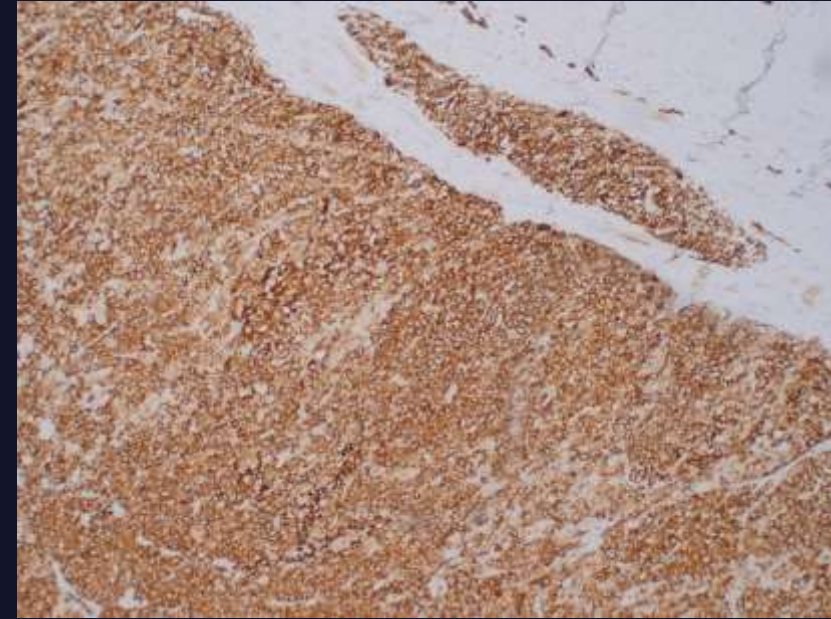


Ki67 (MIB-1)



IHC – prehľad

- **Pozitivita:** AE1/AE3, alfa-inhibínu, synaptofyzínu, Melan A a kalretinínu
- **Negativita:** EMA
- **Proliferačná aktivita (Ki67 index):** >5% (hot spots)



Naša diagnóza



Naša dg.:

ACC - onkocytárny podtyp

- low-grade
- pT2pNxpMx (sec. 8.TNM/UICC, 2017)
- v. s. štádium 2 (sec. ENS@T, 2009)

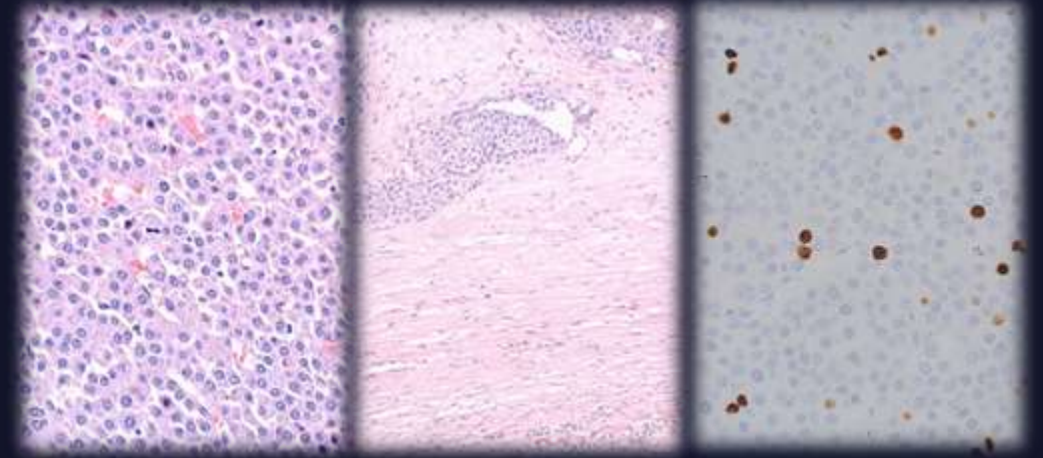


Table 5 ENSAT staging classification (17).

ENSAT stage	Definition
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T1–T2, N1, M0 T3–T4, N0–N1, M0
IV	T1–T4, N0–N1, M1

T1: tumor ≤ 5 cm; T2: tumor > 5 cm; T3: infiltration into surrounding tissue;
 T4: tumor invasion into adjacent organs or venous tumor thrombus in vena cava or renal vein; N0: no positive lymph node; N1: positive lymph node; M0: no distant metastases; M1: presence of distant metastases.

ENS@T was founded in 2002 by putting together three already existing National Adrenal Networks (Comete in France, GANIMED in Germany, and NISGAT in Italy) and teams from the United Kingdom all dedicated to the study of adrenal tumours. In 2009, ENS@T became a membership-based society with statutes and bye-laws and a large number of European clinicians and scientists have joined in the efforts of the Network by becoming members of ENS@T.



KRITÉRIA MALIGNITY

- **jediné spoľahlivé kritérium sú MTS alebo lokálna infiltrácia**

KRITÉRIA MALIGNITY

- **jediné spoľahlivé kritérium sú MTS alebo lokálna infiltrácia**

- **klinika + hormonogram**

DHEAS - mužský pohl.hormón (androgén), ktorý je v krvi mužov a žien

- úloha pri vývoji mužských sek. sex. znakov v období puberty
- môže sa konvertovať do viac aktívnych androgénov (testosterón a androstenedión) alebo do estrogénov
- je produkovaný takmer výhradne NO (malé množstvo v ovariách alebo v testis)

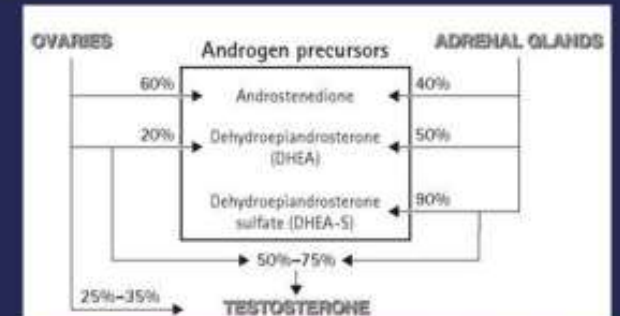
Test na DHEAS – na určenie, či NO pracujú správne

Zvýšené hladiny:

- Nádory NO, hyperplázia NO
- Zriedkavo ovariálne nádory

Následky excessu DHEAS:

- U mužov bez príznakov
- U chlapcov k puberta precox
- U žien – amenorhea, virilizácia, hirsutizmus
- U novorodencov - ambiguous external genitalia



<https://doctorlib.info/gynecology/women-sexual-function/25.html>



<https://bloodtestslondon.com/products/dhea-sulphate-blood-test>



KRITÉRIA MALIGNITY

- **jediné spoľahlivé kritérium sú MTS alebo lokálna infiltrácia**
- **klinika + hormonogram**

High level of DHEA-S is suggestive of adrenocortical carcinoma;
decreased serum DHEA-S is suggestive of adenoma



RTG diagnostika
CT / MRI alebo 18F-FDG PET pomoc pri
oddiferencovaní benígneho a malígneho
nádoru
CT: centrálna nekróza, MK, veľké a
heterogénne nádory

KRITÉRIA MALIGNITY

- **jediné spoľahlivé kritérium sú MTS alebo lokálna infiltrácia**

- **klinika + hormonogram**

High level of DHEA-S is suggestive of adrenocortical carcinoma;
decreased serum DHEA-S is suggestive of adenoma

- **zobrazovacie metódy**





KRITÉRIA MALIGNITY

- **jediné spoľahlivé kritérium sú MTS alebo lokálna infiltrácia**

- **klinika + hormonogram**

High level of DHEA-S is suggestive of adrenocortical carcinoma;
decreased serum DHEA-S is suggestive of adenoma

- **zobrazovacie metódy**

- **multiparametrické skórovacie systémy**

1984 Weiss

1985 Van Slooten et al.

2002 Aubert et al.

2007 van 't Sant et al.

2009 retikulárny SS

2015 Helsinský SS

Multiparametrické skórovacie systémy

Weissov skórovací systém

Weiss LM (1984). Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. Am J Surg Pathol 8(3):163-169.

kritéria	body
High Fuhrmanovej nukleárny grade (III/IV)	1
Mitotická aktivita (> 5mf/50 HPF)	1
Atypické mitózy	1
Nekrózy	1
Difúzna architektúra >30% nádoru	1
Svetlobunkové zmeny ≤25% objemu nádoru	1
Kapsulárna invázia	1
Venózna invázia	1
Sinusoidálna invázia	1
Totálne skóre	9
skóre ≥3 indikuje malignitu	

Modifikovaný Weissov skórovací systém

Aubert S, et al. (2002). Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. Am J Surg Pathol 26(12):1612- 1619.

kritéria	body
Mitotická aktivita (> 5mf/50 HPF)	2
Atypické mitózy	1
Nekrózy	1
Difúzna architektúra >30% nádoru	1
Svetlobunkové zmeny ≤25% objemu nádoru	2
Kapsulárna invázia	1
Totálne skóre	7
skóre ≥3 indikuje malignitu	

Multiparametrické skórovacie systémy

Lin-Weiss-Bisceglia scoring systém (onkocytárne ACN)

Bisceglia M, et al. (2004). Adrenocortical oncocytic tumors: report of 10 cases and review of the literature. Int J Surg Pathol 12(3):231-243.

Hlavné kritéria	Vedľajšie/minor kritéria
Mitotická aktivita (> 5mf/50 HPF)	Veľkosť nádoru (>10cm a/alebo >200g)
Atypické mitózy	Nekrózy
Venózna invázia	Kapsulárna invázia
	Sinusoidálna invázia
Jedno z hlavných kritérií indikuje malignitu; jedno zo štyroch vedľ. kritérií by malo indikovať ACN s neurčitým malígnym potenciálom (borderline adrenálna kortikálna neoplazma); benígny nádor je pri chýbaní akéhokoľvek kritéria	

Multiparametrické skórovacie systémy

Retikulínový algoritmus

kritéria	body
Alterovaná retikulínová sieť (dôkaz pomocou histochemie)	
MAI >5mf/50 HPF*	
Nádorové nekrózy*	
Vaskulárna invázia*	
Prítomnosť alterovanej retikulínovej siete v asociácii s akýmkoľvek ďalším kritériom (*) = malígny nádor	

Duregon E, et al. (2013). The reticulin algorithm for adrenocortical tumor diagnosis: a multicentric validation study on 245 unpublished cases. *Am J Surg Pathol* 37(9):1433-1440. 7 Volante M, Bollito E, Sperone P, Tavaglione V, Daffara F, Porpiglia F, et al. (2009). Clinicopathological study of a series of 92 adrenocortical carcinomas: from a proposal of simplified diagnostic algorithm to prognostic stratification. *Histopathology* 55(5):535-543.

Helsinský skórovací systém

Pennanen M, et al. (2015). Helsinki score-a novel model for prediction of metastases in adrenocortical carcinomas. *Hum Pathol* 46(3):404-410.

kritéria	body
Mitotická aktivita (> 5mf/50 HPF)	3
Nekrózy	5
Ki67 proliferatívny index	Hodnotená najvyššia proliferatívna area
Totálne skóre	3+5+Ki67
Totálne skóre	
Skóre 0-8,5 = benígny nádor	
skóre nad 8,5 = malígny nádor	

Duregon E, et al. (2017). Validation of the prognostic role of the "Helsinki Score" in 225 cases of adrenocortical carcinoma. *Hum Pathol* 62:1-7.

Aplikovateľný pre konvenčné aj onkocytárne ACC



**What
Next**

Konzultácia onkológa + patológa

- smernice **ESMO a NCCN / ESE**
- **nie je indikovaná adjuvantná systémová onkologická liečba**
- **nie je indikovaná reoperácia za účelom lymfadenektómie (predoper. nepotvrdené LU)**

Dop.: observácia na endokrinol. amb., monitorovanie hormon. stavu, zobrazovacie vyš. – CT/MR (skôr MRI kvôli nízkemu veku a kumulatívnej rad.záťaži)

Clinical Practice
Guideline

M Fassnacht and others

Management of adrenocortical
carcinoma in adults

179:4

G1-G46

European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors

Martin Fassnacht^{1,2}, Olaf M Dekkers^{3,4,5}, Tobias Else⁶, Eric Baudin^{7,8}, Alfredo Berruti⁹,
Ronald R de Krijger^{10,11,12,13}, Harm R Haak^{14,15,16}, Radu Mihai¹⁷, Guillaume Assie^{18,19} and Massimo Terzolo²⁰

ESMO
BOLD IDEAS
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

ANNALS OF
ONCOLOGY
driving research in oncology

SPECIAL ARTICLE

Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas:
ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment
and follow-up[†]

M. Fassnacht^{1,2}, G. Assie^{3,4}, E. Baudin⁵, G. Eisenhofer⁶, C. de la Fouchardiere⁷, H. R. Haak^{8,9,10}, R. de Krijger^{11,12},
F. Porpiglia^{13,14}, M. Terzolo¹⁵ & A. Berruti¹⁶, on behalf of the ESMO Guidelines Committee

R.1.1. We recommend that all patients with suspected and proven adrenocortical carcinoma (ACC) are discussed in a multidisciplinary expert team meeting (including health care providers experienced in care of adrenal tumors, including at least the following disciplines: endocrinology, oncology, pathology, radiology, surgery) at least at the time of initial diagnosis. In addition, this team should have access to adrenal-specific expertise in interventional radiology, radiation therapy, nuclear medicine and genetics as well as to palliative care teams.

R.3.4. We suggest that routine loco-regional lymphadenectomy should be performed with adrenalectomy for highly suspected or proven ACC. It should include (as a minimum) the periadrenal and renal hilum nodes. All suspicious or enlarged lymph nodes identified on preoperative imaging or intraoperatively should be removed.

Clinical Practice Guideline

M Fassnacht and others

Management of adrenocortical carcinoma in adults

179:4

G1–G46

European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors

Martin Fassnacht^{1,2}, Olaf M Dekkers^{3,4,5}, Tobias Else⁶, Eric Baudin^{7,8}, Alfredo Berruti⁹, Ronald R de Krijger^{10,11,12,13}, Harm R Haak^{14,15,16}, Radu Mihael¹⁷, Guillaume Assie^{18,19} and Massimo Terzolo²⁰

European Journal of Endocrinology
(2018) **179**, G1–G46

However, the panel is not in favor of a repeat surgery if complete adrenalectomy was performed without lymphadenectomy (e.g. due to perceived benign tumor). The clinical benefit is uncertain and probably lower than the harm (e.g. delayed adjuvant therapy).



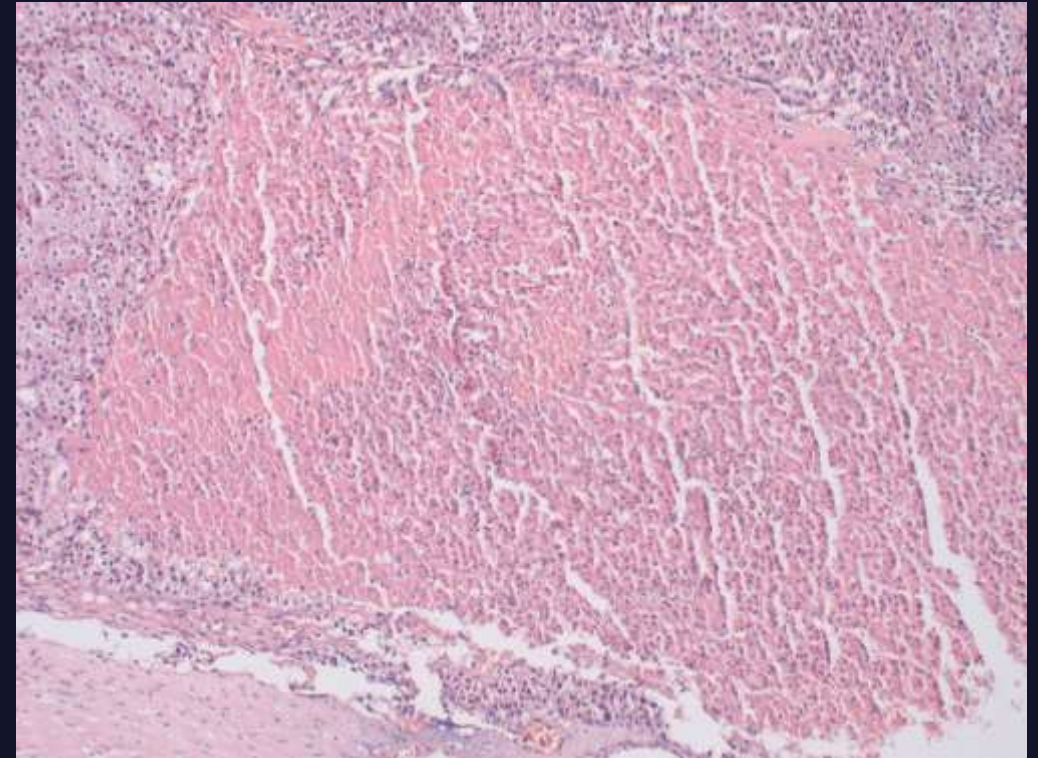
26.03.2020 – komisia pre endokrinologické ochorenia (bez účasti patológa!)

- pacientka oslovila pracovisko v Mnichove
- oslovenie o konzultáciu prof.K.Walza (šéf chirurgie Essen, UN Duisburg-Essen) – zaslanie podkladov so všetkými vyšetreniami
- 23.03.2020 – telef. konzultácia s prof.Walzom
- **nie je potrebná lymfadenektómia** (vzhľadom na predoper. CT a MRI – za LAP sa považujú LU >1cm) a na výsledok pooperač. PET/CT
- ponúkol **prehodnotenie histológie u prof. Sautera** (patológia, Hamburg)
- každé tri mesiace – hormóny kôry nadobličky, za 3 mesiace MR abdomenu, za 1/2 roka PET/CT
- následne low dose pľúc+MR brucha
- 1 rok neotehotnieť

prof. Dr. Guido Sauter

University Medical Center Hamburg - Eppendorf

- ...
- **HLAVNÉ KRITÉRIA:** >5mf/50 HPF +; atyp.mitózy 0; invázia do žíl +;
- **VEDĽAJŠIE KRITÉRIA:** veľkosť >100mm 0, hm. >200g 0, kapsulárna invázia +, **nekróza 0**, sínusoidálna invázia 0,
- IHC:AE1/AE3+, SYN+, Melan A+, SF-1+; Ki67 (MIB-1) 4-5%
- nie je možné použiť bežné skórovacie systémy (napr. Weiss)
- **Onkocytárny podtyp karcinómu nadobličiek**
- **Diagnóza stanovená na primárnom pracovisku úplne potvrdená.**



Dodatočné vyšetrenia

CT/PET (07.02.2020):

- bez nálezu makroskopických lézií vykazujúcich zvýšený glukózový metabolizmus evokujúcich metastatický rozsev základného ochorenia
- v CT dva noduly v parenchyme ľavých pľúc dorzobazálne (nešpecifické), malé hypodenzné ložisko v pravom laloku pečene S7 a pruhovitá štruktúra v lokalite nad svorkami po adrenalectómii (LU? / pooperačné zmeny?)

MRI (20.04.2020):

- drobné hemangiómy a cysta heparu
- kompletne odstránená ostro ohraničená expanzia ľav.NO



Adrenokortikálne nádory

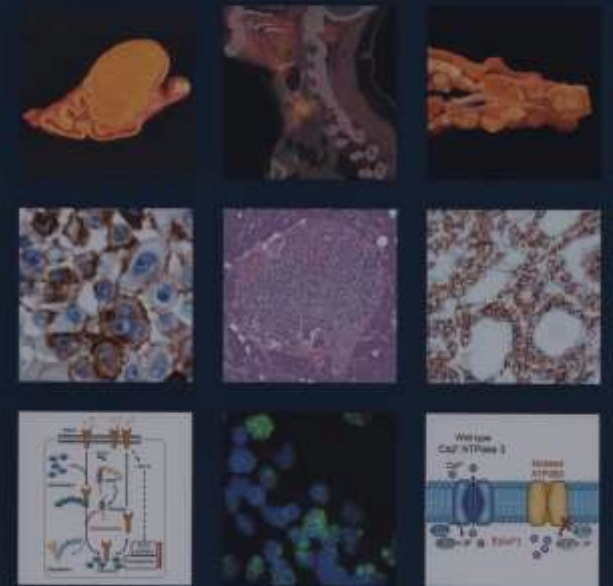
- **AC noduly** – 10% populácie (ACH / ACA / ACC)

Rozdiel medzi ACH a ACA/ACC je v genetickej transformácii klonálnych buniek

- **Adenómy** (+mikroadenómy, resp. “*mild cortical nodular disease*” – incidentálne zachytené nefunkčné AC noduly menšie ako 1cm)
- **Karcinómy**
 - Konvenčný ACC
 - Onkocytárny ACC
 - Myxoidný ACC
 - Sarkomatoidný ACC

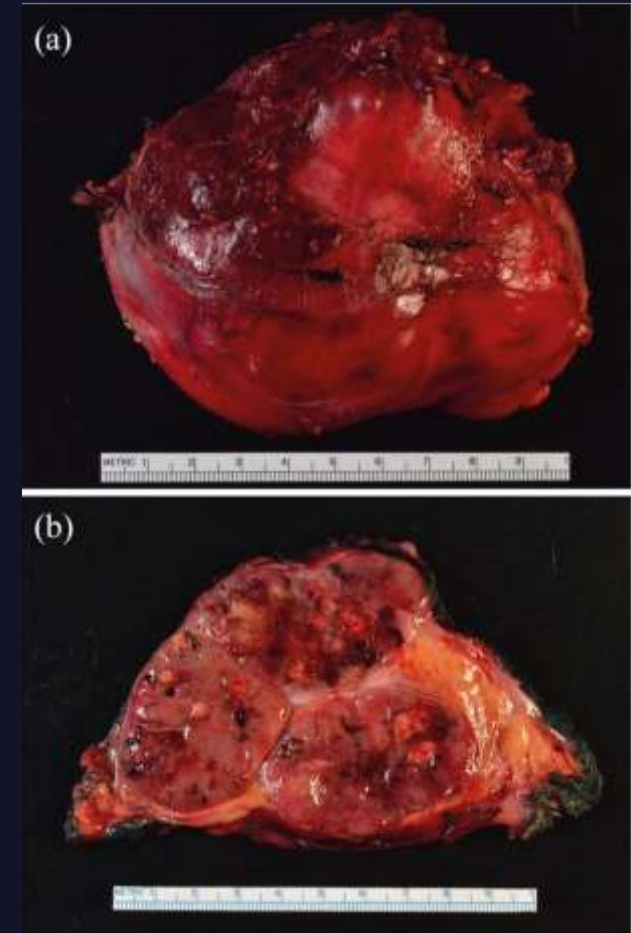
WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs

Edited by Ricardo V. Lloyd, Robert V. Osamura, Günter Köppel, Juan Rosai



Adrenokortikálne karcinómy - ACC

- **0.7 - 2 príp. / 1 milión** v USA (SEER – Sharma et al, 2018; Erikson et al, 2018; Pakbaz, 2019) – „**orphan disease**“; Holandsko – **1 príp. / 1 milión**; (kontrast južná Brazília – 10x vyšší výskyt u detí – špecif. záročná mutácia *TP53*)
- obvykle ako **incidentalómy**
- **častejšie u žien** (pomer ženy : mužom = 1,5-2,5: 1)
- **bimodálny výskyt** (5.dekáda a deti); u detí cca 1,3% pediatrických nádorov, u ~ 0,02% všetkých malígnych nádorov u dospelých
- **Etiológia: nejasná**, u mužov asociácia s fajčením cigariet, u žien expozícia E – pri orálnych kontraceptívach



ACC - patogenéza

- **Familiárny výskyt:** Li Fraumeni, Beckwith-Wiedemann, Lynch, MEN I, FAP, NF typ 1
- **Sporadický výskyt:**
 - ENS@T
 - ACC-TCGA
- Multi-omics:
 - Sekvenácia DNA exozómov
 - Profilácia expresie mRNA
 - miRNA
 - SDNA metylačný stav
 - SNP

Molekulová patogenéza ACC

ALTERÁCIE:

- WNT/beta-catenin signálna dráha
- regulácia bunkového cyklu (mutácie *TP53*, *RB1*, *CDKN2A*, *MDM2* a *CDK4*)
- remodelácie chromatinu (mutácie *DAXX*, *ATRX*, *MEN1*, *TEAP* a amplifikácia *TERF2*)

- PKA sign.dráha (mutácie *PRKAR1A*)

ZVÝŠENÁ GÉNOVÁ EXPRESIA:

- *IGF-2*

CHROMOZÓMOVÉ ALTERÁCIE:

- štúdia TCGA

GLOBÁLNA DNA HYPOMETYLÁCIA



<https://oklahoma.gov/ohca/providers/molecular-pathology.html>

ACC - klinika

- **42-57% hormonálne aktívne / funkčné** (najčastejšie hyperkortizolizmus)
- **Sex steroid-producing AC nádory sú takmer vždy asociované s malignitou u dospelých**
- Nefunkčnosť môže byť spojená s neschopnosťou „úplnej“ syntézy hormónov
- Nefunkčné ACC sa zvyčajne prezentujú GIT symptomatológiou, bolesťami chrbta – „mass effect“; nekrotické tumory môžu pripomínať infekčné ochorenia



https://www.wikiskripta.eu/w/Hirsutismus#/media/Soubor:Jones,_Annie.jpg

Clinical Practice Guideline

M Fassnacht and others

Management of adrenocortical carcinoma in adults

179:4

G6

Table 1 Clinical presentation of ACC.*

Autonomous adrenal hormone excess	50–60
Hypercortisolism (Cushing syndrome)*	50–70
Androgen excess (virilization) in female patients*	20–30
Estrogen excess (feminization) in male patients*	5
Mineralocorticoid excess*	2–3
Non-specific symptoms from an abdominal mass	30–40
Incidentally detected by imaging for other purpose	10–15

*Number derived from: (20, 23, 24), and the ENSAT ACC registry; *frequently combined.

ACC - diagnostika

- Klinika
- Biochémia
- Zobrazovacie metódy – CT, MRI, PET-CT
- Patológia - International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) – štandardné hodnotenie 23 parametrov

**Carcinoma of the Adrenal Cortex
Histopathology Reporting Guide**



Carcinoma of the Adrenal Cortex Histopathology Reporting Guide



Family/Last name Date of birth

Given name(s)

Patient identifiers Date of request Accession/Laboratory number

Elements in **black text** are CORE. Elements in **grey text** are NON-CORE.
 indicates multi-select values indicates single select values [SCOPE OF THIS DATASET](#)

CLINICAL INFORMATION (select all that apply) (Note 1)

- Information not provided
- Previous history of endocrine/adrenal tumour or related abnormality, specify
- Relevant biopsy/cytology results, specify

Previous sur

Relevant far

Functional s

- Cushing
- Primary aldosteronism (PA)
- Conn syndrome
- Feminization
- Other, specify

Imaging findings, specify

Other, specify

OPERATIVE PROCEDURE (select all that apply) (Note 2)

- Not specified
- Adrenalectomy, total
- Adrenalectomy, partial
- Open or laparoscopic
- Biopsy (incisional, excisional), specify
- Other, specify

SPECIMEN(S) SUBMITTED (select all that apply) (Note 3)

- Not specified
- Adrenal tumour
 - Left
 - Right
- Lymph nodes, specify site(s) and laterality
- Other (e.g., metastatic site), specify site(s) and laterality

TUMOUR SITE (select all that apply) (Note 4)

- Capsule disrupted
- Fragmented specimen
- Cannot be assessed, specify

TUMOUR DIMENSIONS (Note 5)

Maximum tumour dimension (largest tumour)

Additional dimensions (largest tumour) ×

Cannot be assessed, specify

TUMOUR WEIGHT* (Note 7)

Cannot be assessed, specify

*With other organs and fat removed.

HISTOLOGICAL TUMOUR TYPE (Note 8)

(Value list based on the World Health Organization (WHO) Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs (2017))

- Adrenal cortical carcinoma, not otherwise specified (NOS)
- Adrenal cortical carcinoma, oncocytic type
- Adrenal cortical carcinoma, myxoid type
- Adrenal cortical carcinoma, sarcomatoid type
- Adrenal cortical neoplasm of uncertain malignant potential*
- Other, specify

*This is not considered a distinct entity under the WHO Classification.

EXTENT OF INVASION (select all that apply) (Note 9)

- Cannot be assessed
- Confined to adrenal gland
- Invasion into/through adrenal capsule
- Invasion into extra-adrenal structures, specify
- Invasion into adjacent organs, specify

ATYPICAL MITOTIC FIGURES (Note 15)

- Not identified
- Present

NECROSIS (Note 16)

- Not identified
- Present
 - Extent
 - Focal
 - Extensive

NUCLEAR GRADE (Fuhrman criteria) (Note 17)

- Low (Grade 1 or 2)
- High (Grade 3 or 4)

MITOTIC COUNT AND HISTOLOGICAL TUMOUR GRADE (Note 18)

Mitotic figures/10 mm²
 AND
 Low grade (≤20 mitoses)
 High grade (>20 mitoses)
 Cannot be assessed, specify

Carcinoma of the Adrenal Cortex Histopathology Reporting Guide



CAPSULAR INVASION (Note 12)

- Not identified
- Present
- Cannot be assessed, specify

LYMPHATIC INVASION (Note 13)

- Not identified
- Present

VASCULAR INVASION (Note 14)

- Not identified
- Present (select all that apply)
 - Capillary/lymphatic sized vessels
 - Vein size (select all that apply)
 - Adrenal vein
 - Vena cava
 - Other, specify

RETICULIN FRAMEWORK (Note 20)

- Intact/preserved
- Altered/absent
- Cannot be assessed, specify

MULTIFACTORIAL SCORING SYSTEMS (Note 21)

- Not used
- Specify scoring system(s) used and score(s)
 - Weiss system for conventional adrenal cortical neoplasms
 - Modified Weiss system (Aubert) for conventional adrenal cortical neoplasms
 - Lin-Weiss-Biscaglia system for oncocytic adrenal cortical neoplasm
 - Helsinki system for diagnosis and prognosis of conventional and oncocytic adrenal cortical neoplasms
 - Reticulin algorithm for the diagnosis of conventional and oncocytic adrenal cortical neoplasms
 - Wisneke/ATIP algorithm for pandiabetic adrenal cortical neoplasms

ACC - makroskopia

- **veľké nádory** (100-140mm) – 3% menšie ako 40mm
- **ťažké** – nad 100g
- solídne, lobulizované, ohraničené / infiltratívne, nekrózy, pseudocysty
- žlté, oranžové alebo hnedé noduly, onkocytárne – mahagónové / červeno-hnedé
- na reze homogénne alebo s regresívnymi zmenami (krvácanie, nekrózy)

Shariq OA, McKenzie TJ. Adrenocortical carcinoma: current state of the art, ongoing controversies, and future directions in diagnosis and treatment. Ther Adv Chronic Dis. 2021;12:20406223211033103.



Grading ACC

Weiss et al .:

- ≤ 20 mf / 50 HPF = **low grade**; > 20 mf / 50 HPF = **high-grade**

Ki67:

- $> 5\%$ je senzitivny a špecifický pre AC tumory (v kombinácii s IGF2 aj senzitivny a špecifický pre ACC); treba hodnotiť v „hot spots“; zlá reprodukovateľnosť

PHH3 – lepší prediktor OS je MAI ako PHH3

Imunofenotypizácia

POZITIVITA:

- synaptofyzín, kalretinín, alfa-inhibín, Melan A, **SF-1**
- steroidogenné enzýmy (CYP11B1, CYP11B2, HSD3B1, CYP17...)
- **IGF-2** – v ACC
- p53
- beta – catenin (*CTNNB1*) – v 25% prípadov
- komplex *DAXX-ATRX*



ACC - prognóza

Európske a americké kohorty / WHO 2017:

- 5.ročné prežívanie: **20 - 35%** / WHO **37-47%**
- závislé od štádia – št.I **66-82%**; št.II **58-63%**; št.III **24-50%**; št.IV **0-17%**

Fínská štúdia: 5.r. OS **100%**; **93%**; **63%**, **11%**



- MTS do pľúc a pečene (40-90%), skelet (5-20%); 5% kontralaterálne; reg.LU (40%), koža, retroperitoneum
- Invázia do okolia, do adrenálnej vény, v.cava, obličiek, retroperitonea, trombembólia



ACC - prognóza

Table 3. Comparison of UICC/AJCC 2004 and ENS@T 2009/UICC/AJCC 2017 staging classifications for ACC.

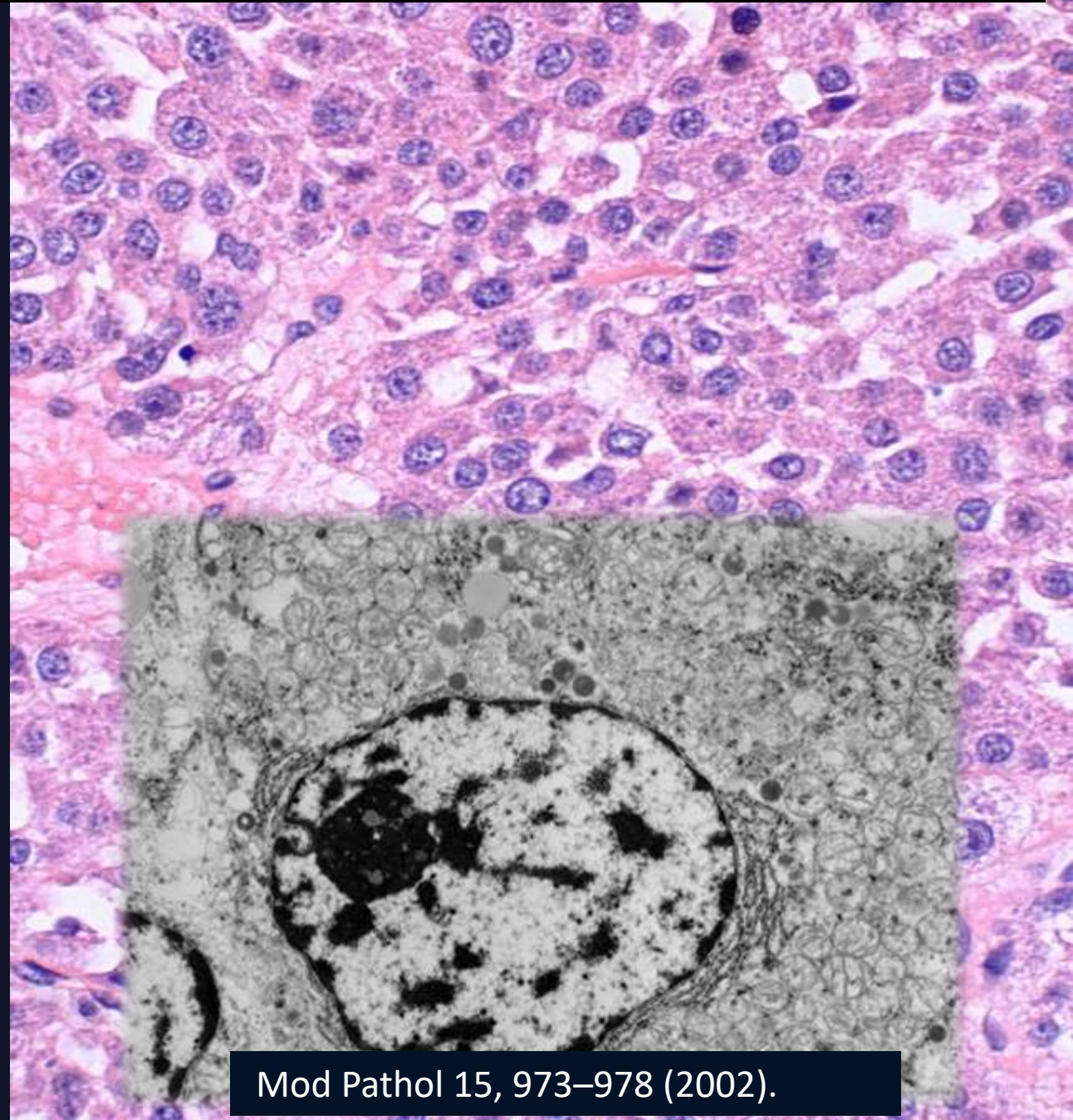
Stage	UICC/AJCC 2004	ENS@T 2009 and UICC/AJCC 2017
I	T1, N0, M0	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0	T2, N0, M0
III	T3, N0, M0 T1-T2, N1, M0	T3-T4, N0, M0 T1-T4, N1, M0
IV	T3, N1, M0 T4, N0-N1, M0 Any M1	Any M1

Tumors are classified as follows: T1, ≤ 5 cm; T2, > 5 cm tumor; T3, tumor infiltration into surrounding tissue; T4, tumor invasion into adjacent organs; N0, no positive lymph nodes; N1, positive lymph node(s); M0, no distant metastases; M1, presence of distant metastasis.

AJCC, American Joint Committee on Cancer; ENS@T, European Network for the Study of Adrenal Tumors; UICC, Union for International Cancer Control.

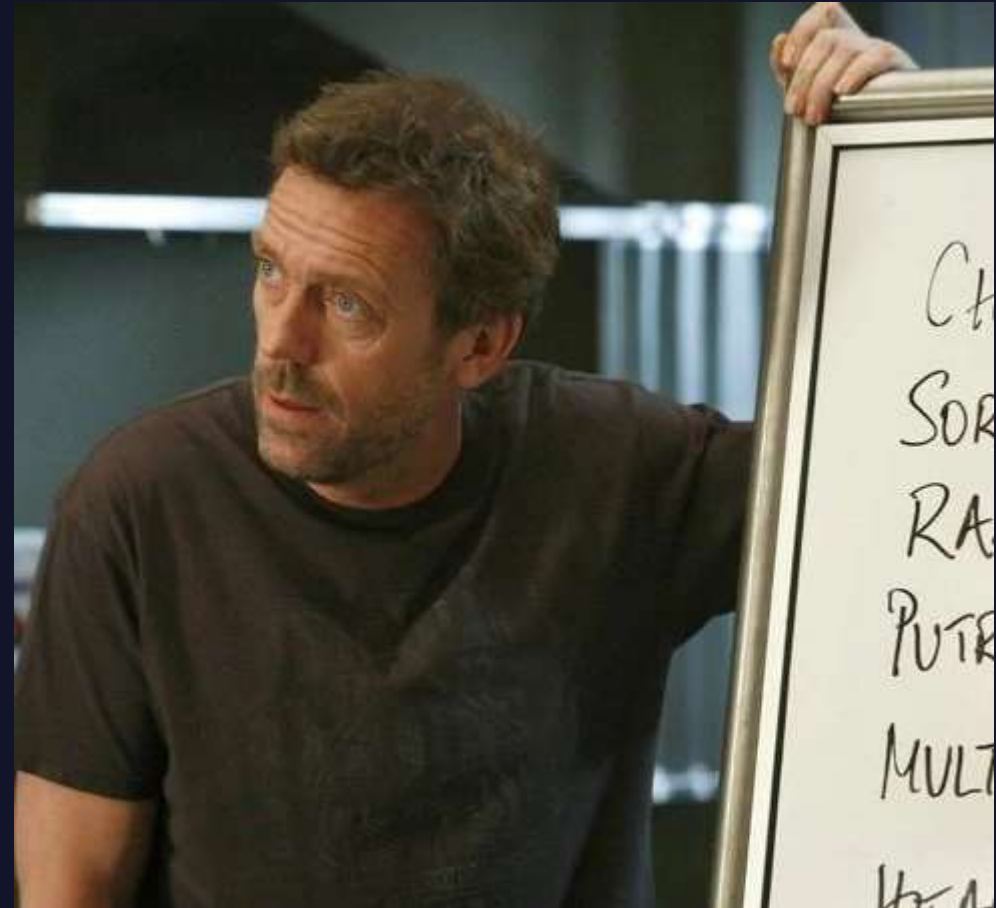
Onkocytárny ACC

- opísaných **<150 prípadov**
- vek 39-71rokov
- **menej často funkčný** (cca 30%) v porovnaní s konvenčným ACC
- ELMI: **početné mitochondrie**
- štúdie Lin a Bisceglia – Lin-Weiss-Bisceglia
- OS 58 mesiacov = **priaznivejšia prognóza** v porovnaní s konvenčným ACC (14-32 mesiacov) – *Wong et al, 2011*
- invázia v. cava inf. a extenzia do praveho atria, MTS do skeletu



Dif.dg. onkocytárneho ACC

- **AC onkocytóm:** dobre ohraničený, bez kapsulárnej invázie a bez vaskulárnej invázie
- **Konvenčný ACC**
- **Eosinofilný variant chromofóbného RCC:** EMA+, microvesikuly (EM)
- **Granular cell variant RCC:** CK+, vimentin+, CD10
- **MTS HCC:** Hepar1+
- **Feochromocytóm:** klinika – epizódy hypertenzie, zellballen pattern, chromogranin+, S100+ v sustentikulárných bunkách, hojné „dense core membrane bound granules“ (EM)



Dif.dg. onkocytárneho ACC



Case Report: A Virilizing Adrenal Oncocytoma

Efstathios Kotidis, Stefanos Bitsianis, Konstantinos Galanos-Demiris, Panagiotis Christidis, Ioannis Mantzoros, Orestis Ioannidis*, Vasilis Foutsitzis, Manousos George Pramateftakis and Stamatios Aggelopoulos

Fourth Academic Department of Surgery, Faculty of Health Sciences, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

A 64-year-old female was admitted to our clinic with a 9-cm-sized adrenal mass. The patient's main symptom was hirsutism, which included thinning scalp hair and excessive hair growth over her torso and arms. Upon investigation, elevated values of testosterone, androsterone D4, and DHEA-S were found. Contrast-enhanced abdominal CT and MRI scans revealed a heterogenous large mass (diameter 9 × 8.5 cm) with focal calcifications, necrotic areas, and a clear distinction from the adjacent structures. The patient underwent a right adrenalectomy. The histological examination of the tumor revealed a borderline adrenocortical oncocytoma. The patient had an uncomplicated postoperative course and was discharged on postoperative day 8. Similar cases reported in the literature are also being reviewed in this case report.

OPEN ACCESS

Edited by:
Nikolaos Arkadopoulos,
University General Hospital
Attikon, Greece

- 64 r. žena
- CT/MRI TU v pr. NO **9,4x8,5x7,5cm / 213g**
- **Hirzutizmus**
- **Zvýšený testosterón** (1,6 ng/ml / 0,1-0,9), **androsterón D4** (5,1 ng/ml/0,3-3,3) a **DHEA-S** (3,4 μmol / 0,9-2,1)
- Heterogénna štruktúra, **nekrózy**, **kalcifikácie**
- **Borderline onkocytóm**

TABLE 2 | Clinical data of the patients.

	Age, y	Presentation	Hormones	Tumor size, cm	Tumor weight, g	Site	Histological diagnosis	Immunohistochemical studies
Logasundaram et al. (8)	58	Hirsutism, Cushing	Androgen, cortisol	8.8	340	R	Oncocytoma benign	Cytokeratin, synaptophysin, vimentin, Melan-A
Geramizadeh et al. (9)	43	Hirsutism, Cushing	Androgen, cortisol					
Lim et al. (10)	14	Virilization	Androgen					
Mwandila et al. (11)	19	Hirsutism	Androgen					
Wong et al. (12)	53	Virilization	Androgen					
	41		Androgen					
Sharma et al. (13)	16	Virilization	Androgen					
Surrey et al. (14)	55	Hirsutism	Androgen					
Subbiah et al. (15)	3.5	Virilization	Androgen					
Sahin et al. (16)	23	Hirsutism	Androgen					
Tetsi Nomigni et al. (17)	34	Hirsutism, spaniomenorrhoea	Androgen					
Yordanova et al. (18)	9	Virilization	Androgen					
Carré et al. (19)	50	Virilization	Androgen					
Liu et al. (20)	12	Hirsutism, Cushing	Androgen, cortisol					
Ramareddy et al. (21)	11	Virilization, hirsutism	Androgen				borderline	cytokeratin
Hong et al. (22)	36	Virilization	Androgen	3	Unknown	L	Oncocytoma benign	Vimentin, inhibin-A
Bisceglia et al. (23)	24	Virilization	-	20	1,400	R	Oncocytoma borderline	Keratin, vimentin, Melan-A, mES-13



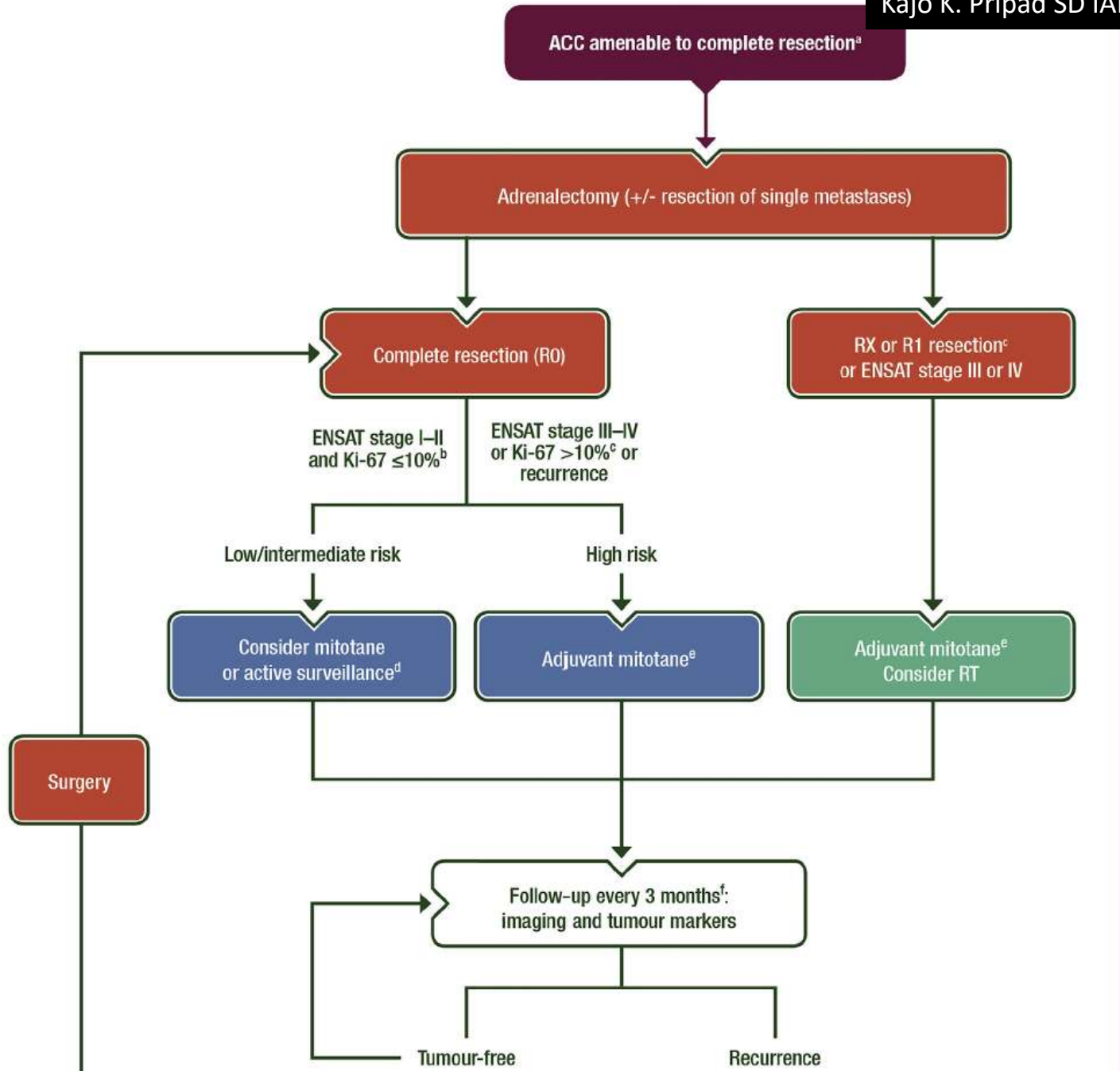
- + 17 prípadov (vek 9-58r.; priem.29,5r.)
- Virilizmus / hirsutizmus
- Zvýšené androgény
- Veľkosť tumorov 2,2-28,5cm (priem.8,9 cm)
- Hmotnosť 8-5720g (priem.386,1g)
- 4 malígne 3-28,5cm (priem.12,4cm) / 67-5720g (priem.2156,5g)
- 11 benígne 2,2-17,5cm (priem.6,7cm) / 8-1100g (priem.286,4g)
- 2 borderline 2-20cm / hm.1400g

R, right; L, left; y, years; cm, centimeters; g, grams.

ACC - liečba

- **CHIRURGIA:** kompletná resekcia
 - **ADJUVANTNÁ TH:** (*mitotan); systémová liečba; imunoterapia
 - **RÁDIOTERAPIA**
-
- *mitotan je derivát insekticídu DDT, ktorý vykazuje adrenolytickú aktivitu cez dosiaľ nevysvetlený mechanizmus (stresová aktivácia ER – zťaženie steroidogenézy a indukcia apoptózy buniek ACC), používa sa od r.2007
 - dôležitá predikcia liečebnej odpovede – expresia RRM1 a CYP2W1
predikcia odpovede mitotanom





SPECIAL ARTICLE

Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

M. Fassnacht^{1,2}, G. Assie^{3,4}, E. Baudin⁵, G. Eisenhofer⁶, C. de la Fouchardiere⁷, H. R. Haak^{8,9,10}, R. de Krijger^{11,12}, F. Porpiglia^{13,14}, M. Terzolo¹⁵ & A. Berruti¹⁶, on behalf of the ESMO Guidelines Committee^{*}

Ann Oncol. 2020 Nov;31(11):1476-1490.



...aký bol ďalší priebeh?

- pct. využila odporučenú ročnú lehotu neotehotnieť a
- **29.012021 pozitívny tehot.test**



Posledná kontrola 21.05.2021

labor. 5/2021 odber; 7:27

ACTH [pg/ml]	21,3	7,2-63,3
ESTRADIOL [pmol/l]	>19067	
TESTOSTERÓN [nmol/l]	2,4	<2,6
FTESTO [pg/ml]	0,75	
DHEA-S [μmol/l]	4,1	2,6-13,9
SODÍK(*) [mmol/l]	136,0	136,0-145,0
DRASLÍK(*) [mmol/l]	4,33	3,30-5,20
CHLORIDY(*) [mmol/l]	103,0	98,0-107,0
CORTIZOL(*) [nmol/l]	549	



...take home message

- Dg. ACC by mala byť potvrdená **histopatologicky**
- všetky adrenálne nádory, ktoré sú suspektné z ACC by mali byť **konzultované s expertom v adrenálnej patológii**
- adrenokortikálny pôvod by mal byť stanovený **SF-1**
- pri hodnotení dignity používať **Weissov systém** (pri onkocytárnych Lin-Weiss-Bisceglia)
- proliferačnú aktivitu hodnotiť **Ki67**
- patol. report by mal vystihovať hodnotenie kritérií požadovaných **ICCR**
- na patol.staging využívať **ENSAT stagingový systém**

European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors

Martin Fassnacht^{1,2}, Olaf M Dekkers^{3,4,5}, Tobias Else⁶, Eric Baudin^{7,8}, Alfredo Berruti⁹, Ronald R de Krijger^{10,11,12,13}, Harm R Haak^{14,15,16}, Radu Mihai¹⁷, Guillaume Assie^{18,19} and Massimo Terzolo²⁰

- diagnostika ACC nie je ťažká, ale **je časovo náročná** – dôkaz mitóz
- potreba vyšetrenia **viacerých vzoriek**, zameranie sa na kapsulárnu oblasť
- nevyhnutný multidisciplinárny prístup - na malignitu myslieť pri hormonálne aktívnych nádoroch, **účasť patológa na MDM**

