

Диагностика и дифференциальная диагностика адренокортикального рака

«подводные камни»



Воронкова И.А.

- ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
- ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского

Коростелева П.А., Кривошеев А.В.

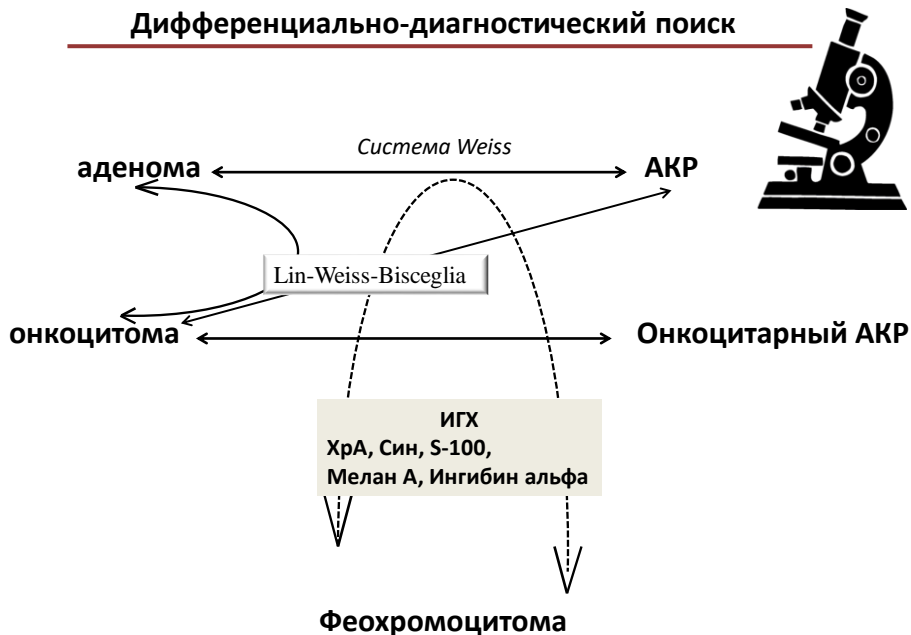
- ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского

С благодарностью

проф. Поляковой Г.А., к.м.н. Селивановой Л.С.,
сотрудникам отделения патоморфологии МОНКИ
им М.Ф. Владимирского

Москва, 2019

Дифференциально-диагностический поиск



AKP vs аденома коры надпочечника

System of **van Slooten et al** for separating benign from malignant adrenocortical neoplasms, 1985

System of **Hough et al** for separating benign from malignant adrenocortical neoplasms, 1979

Weiss system for separating benign from malignant adrenocortical neoplasms, 1984 и 1989

Modified Weiss system for separating benign from malignant adrenocortical neoplasms [Aubert S,2002]

Criteria for separating benign from malignant **oncocytic adrenocortical neoplasms** [Bisceglia M,2004]

The Reticulin Algorithm for Adrenocortical Tumor Diagnosis [Duregon E, 2013]

Helsinki score—a novel model for prediction of **metastases** in adrenocortical carcinomas [M. Pennanen et al.,2015]

Armed Forces Institute of Pathology criteria for separating benign from malignant adrenocortical neoplasms in **pediatric patients** [Wieneke JA,2003]



Accepted Preprint first posted on 24 July 2018 as Manuscript EJE-18-0608

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^{4,15, 16}, Radu Mihai¹⁷, Guillaume Assie^{18, 19}, Massimo Terzolo^{20*}

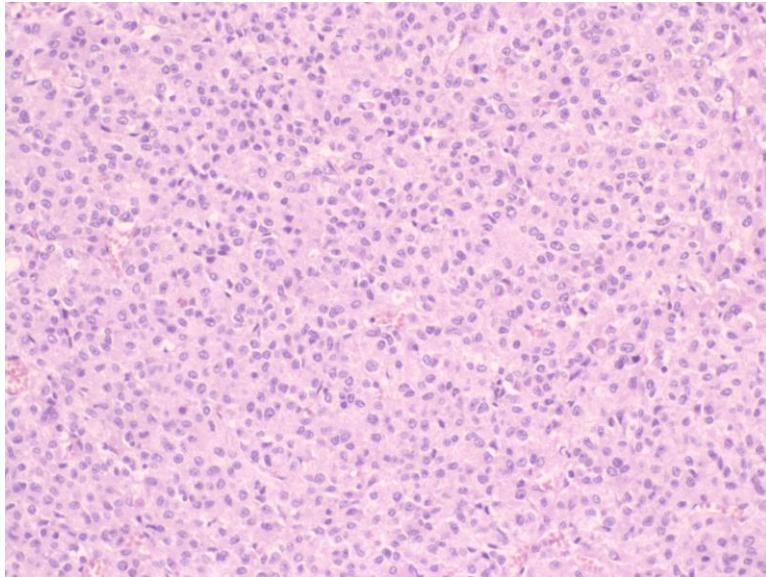
R.4.4. We recommend the use of the **Weiss system** based on a combination of 9 histological criteria that can be applied on hematoxylin and eosin-stained slides, for the distinction of benign and malignant adrenocortical tumors (++)

Reasoning:

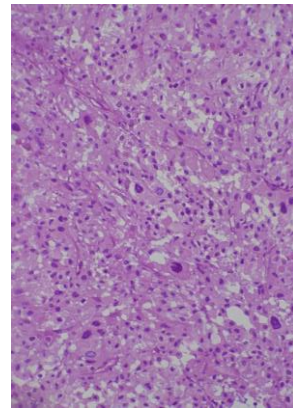
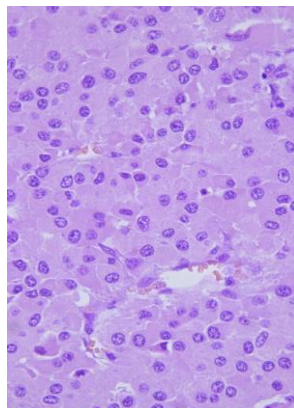
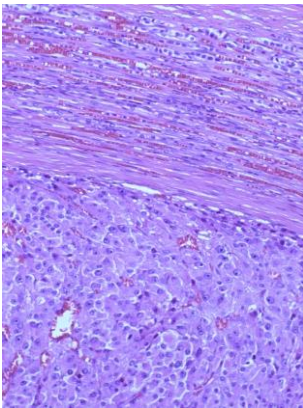
There are many classification systems based on histology and/or a limited number of additional markers for the distinction of benign and malignant adrenocortical tumors. The Weiss system is the most widely used, and although it is not fully standardized (212, 213) the panel favors use of this score. It should be noted that all scoring systems have similar inherent problems. Using the Weiss system, a score of 3 or higher (on a total of 9 criteria, see Table 4) indicates ACC (214, 215). A score of 2 and 3 may be considered as borderline between benign and malignant tumors (tumors of uncertain malignant potential). In such instance, one of several other classification systems, including the van Slooten index (216), the modified Weiss score (41), the Helsinki classification (60, 77), and the addition of reticulin stain assessment (217) may be used.

Special attention should be paid to histological variants of adrenocortical tumors, mainly oncocytic tumors, which, because of their specific characteristics, will always have a Weiss score of least 3, whether they are benign or malignant. For these tumors, an adapted scoring system should be used, the Lin-Weiss-Bisceglia system (218-220).

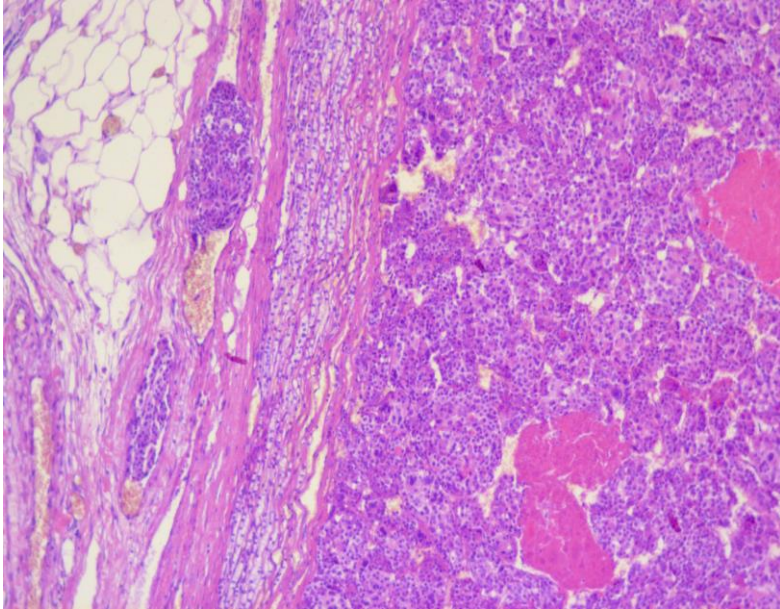
Диффузный рост
Эозинофильные клетки



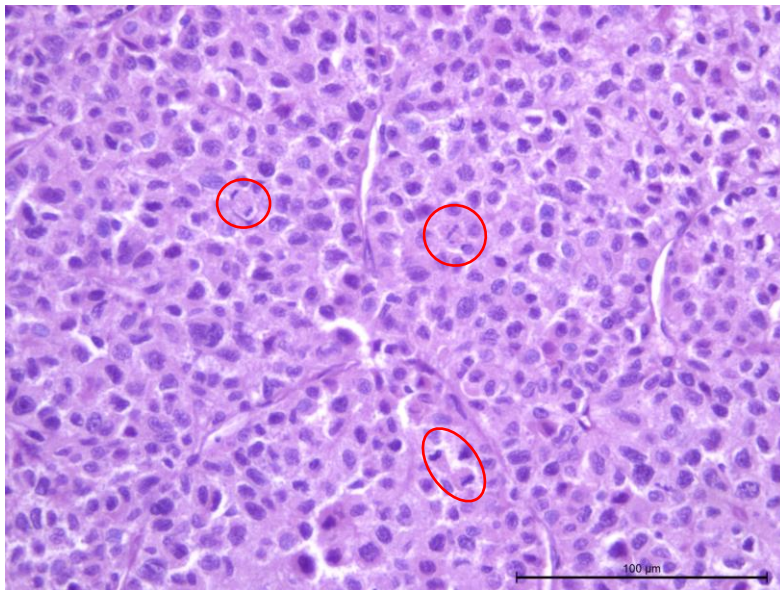
Ядерная атипия



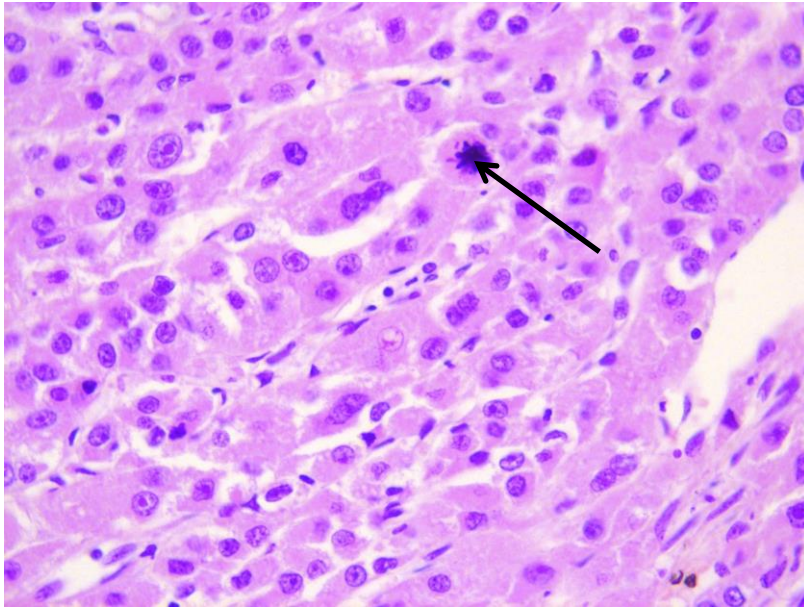
Сосудистая инвазия



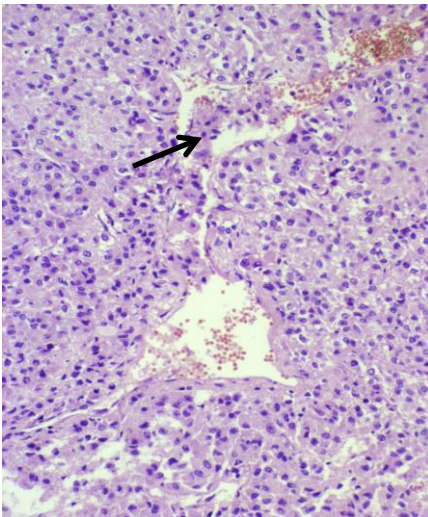
Высокая митотическа активност



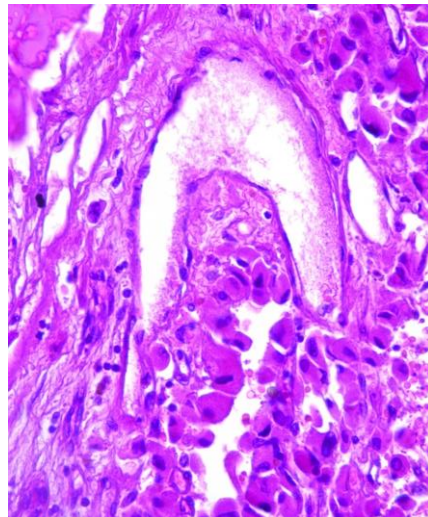
Атипичические митозы



Инвазия синусоидов

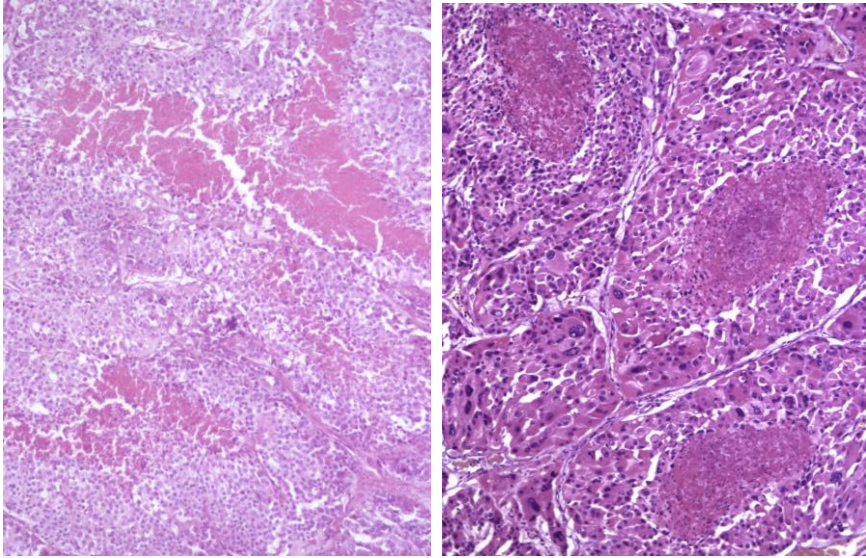


Синусоидальная инвазия

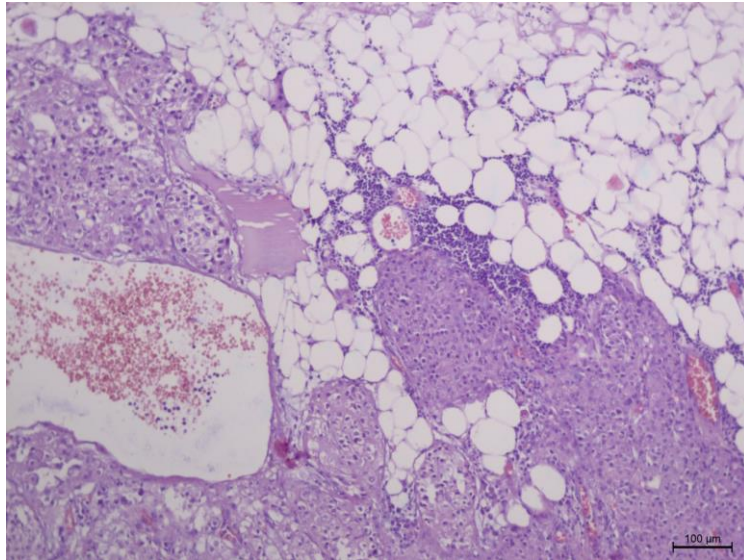


Протрузия опухолевых клеток в синусоидальный сосуд

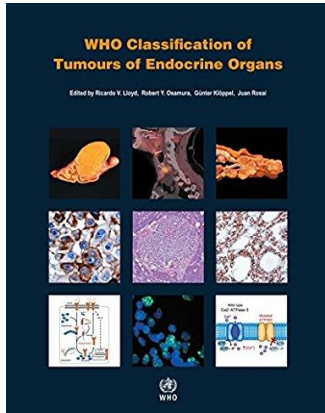
Некрозы



Инвазия капсулы



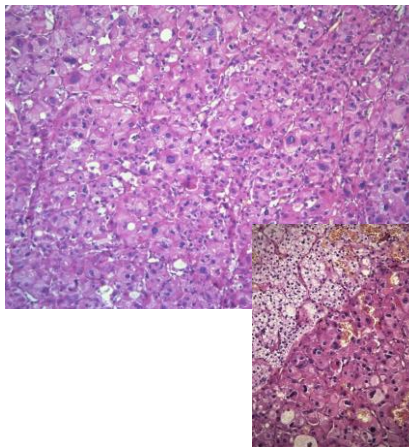
ВОЗ, 2017

**Гистологические варианты:**

- Классический АКР
- Онкоцитраный
- Миксоидный
- Саркоматоидный

Онкоцитарные образования коры надпочечника и критерии Weiss

- Преимущественно диффузный рост
- Крупные клетки с эозинофильной цитоплазмой
 - Ядра с четкими ядрышками
- Очаговый ядерный полиморфизм

**Критерии Weiss**

Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery Jr AL.
Pathologic features of prognostic significance
in adrenocortical carcinoma.
Am J Surg Pathol 1989;13:202-6

Высокий ядерный индекс (3- 4 по Fuhrman)
Светлые клетки - менее 25% опухоли
Диффузный рост (более 1/3 опухоли)
Митотический индекс более 5 на 50 полей зрения
Атипические митозы
Венозная инвазия
Инвазия капсулы
Некрозы
Синусоидальная инвазия

Lin-Weiss-Bisceglia критерии

Bisceglia M, 2004

Редкие варианты АКР

Миксоидный

- Характеризуется наличием обильного внеклеточного муцина в строме
- Миксоидный вариант АКР был впервые описан в 1979 году Tang et al.
- На сегодняшний день описано ок. 42 случаев

Саркоматоидный

- Саркоматозный вариант АКР отличается потерей кортикальной дифференцировки.
- Может быть компонентом двухфазной карциномы, сочетаясь с классическим АКР.
- Необходимо дифференцировать с саркомой ретроперитонеального пространства
- Саркоматоидный вариант АКР - первое сообщение в 1987 году Okazumi et al.
- Описано ок 13 случаев

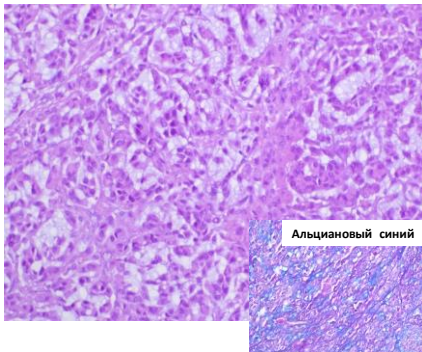
Alfred King-yin Lam, 2017

Миксоидный вариант АКР

Истинные миксоидные АКР

- Миксоидные изменения, чаще обширные (60% АКР, вошедших в данное исследование, имели более 50% стромы с миксоидизацией)
- Очаги миксоидного АКР ограничены от других вариантов АКР (при многокомпонентном АКР)
- Тип роста чаще трабекулярный или микроциркулярный.
- Опухолевые клетки мелкие, мономорфные, с узкой эозинофильной цитоплазмой и умеренно выраженной ядерной атипией

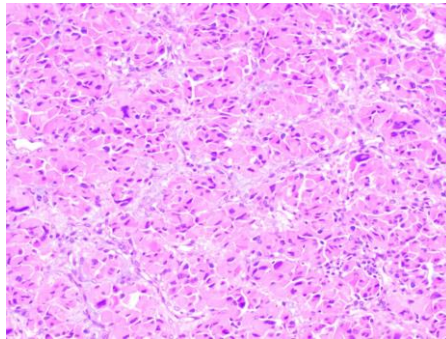
Применение критериев Weiss для определения степени злокачественности миксоидного варианта АКР может быть затруднительно в случае так называемых «чистых» миксоидных опухолей



Альциановый синий

АКР с миксоидной дегенерацией стромы

- По строению сходен с классическим вариантом АКР, но с очаговыми стромальными миксоидными изменениями
- Миксоидный компонент не превышает 20% зоны поражения, часто смешивается с АКР классического строения.
- Тип роста чаще диффузный.
- Клетки крупные, полиморфные с обильной, гранулированной эозинофильной цитоплазмой и выраженной ядерной атипией.

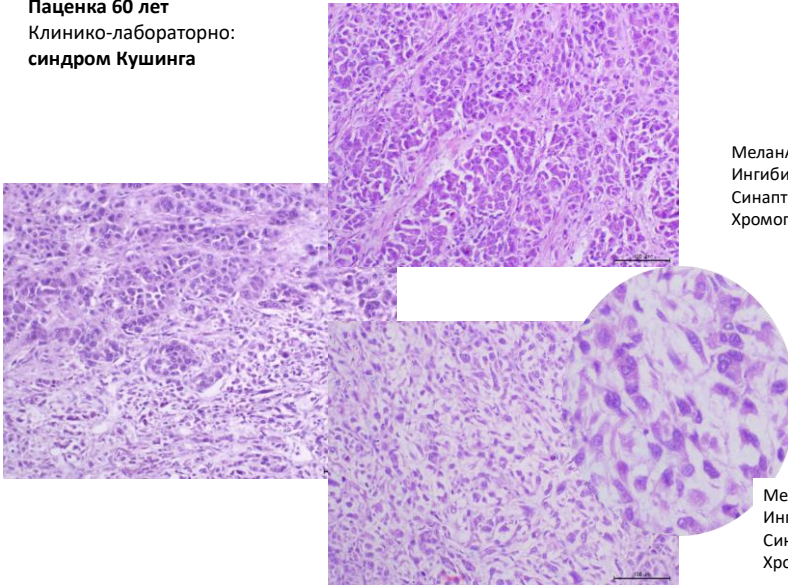


Papotti et al, 2010

Двухкомпонентная опухоль

Классический АКР + саркоматоидный компонент?

Пациентка 60 лет
Клинико-лабораторно:
синдром Кушинга



МеланА ++
Ингибин альфа ++
Синаптофизин ++
Хромогранина -

МеланА +
Ингибин альфа +
Синаптофизин +
Хромогранина -

Прогноз при редких вариантах АКР

Онкоцитарный АКР имеет лучший прогноз, чем АКР, но соответствующие отношение рисков не достигло статистической значимости (отношение рисков=0,45, доверительный интервал [0,13-1,59])

Renaudin K et al, 2018

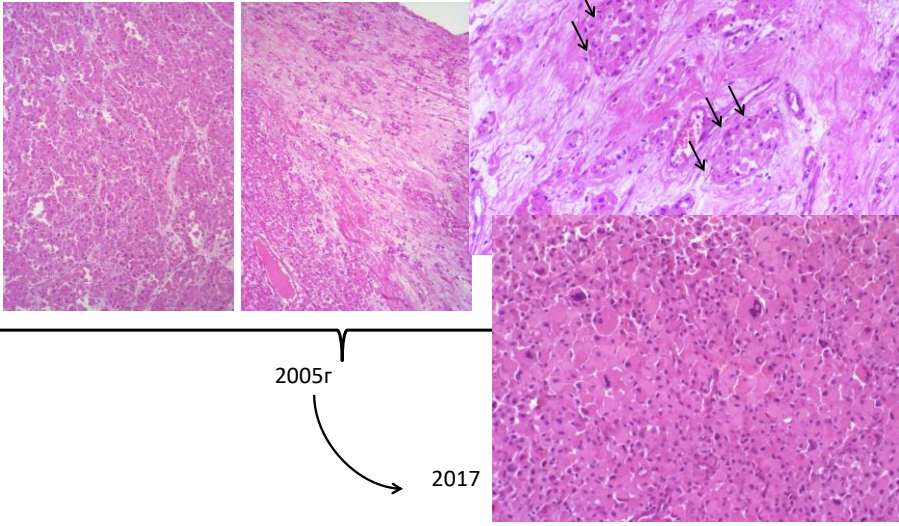
Миксоидный и саркоматоидный варианты АКР имеют худший прогноз, чем классический.

- Sung TY 8 миксоидных и 1 саркоматоидный АКР vs 14 АКР классического строения => указанные варианты АКР и высокий индекс Ki-67 могут быть независимыми предикторами общей выживаемости.
- В данном исследовании медиана выживаемости для классического АКР составила 1,9 года, а для пациентов с миксоидным и саркоматоидным вариантами - всего 0,7 лет

Sung TY et al., 2017

Онкоцитарны АКР
Случай из практики

Ж. 50 лет
 Клинико-лабораторно: ГНО



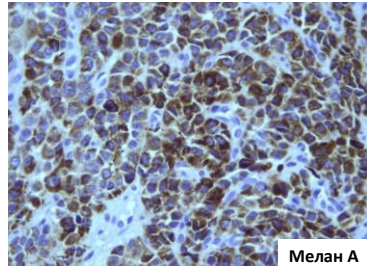
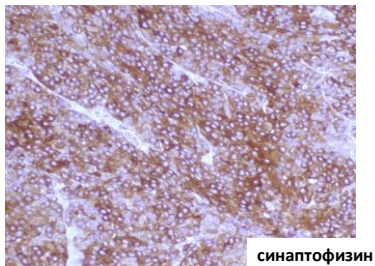
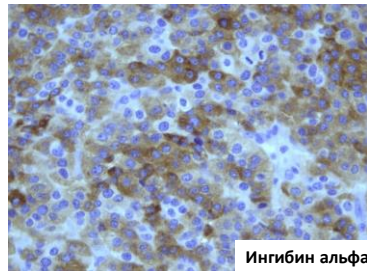
Иммунофенотип

Тканеспецифические маркеры

Мелан А
 Ингибин альфа
 SF1 (steroidogenic factor-1)
 Калретинин

Другие маркеры

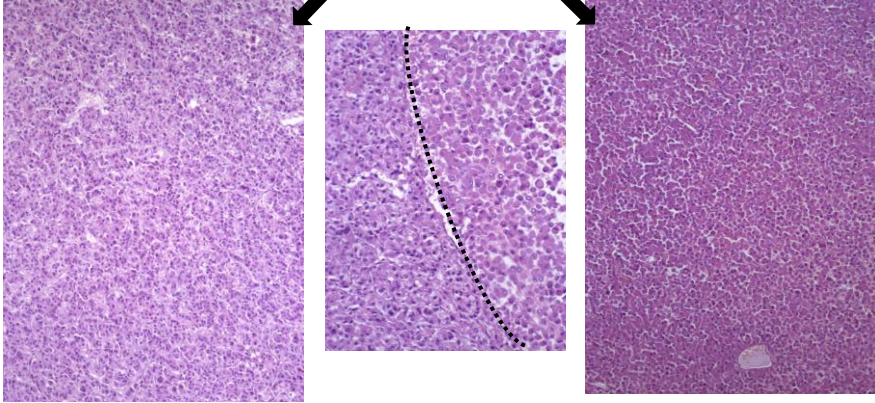
Синаптофизин
 Цитокератины
 p53
 IGF-2 (insulin-like growth factor 2)
 Ki-67



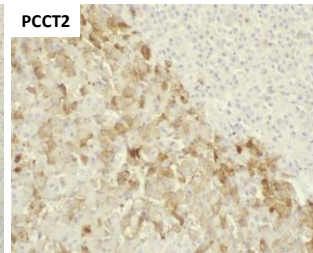
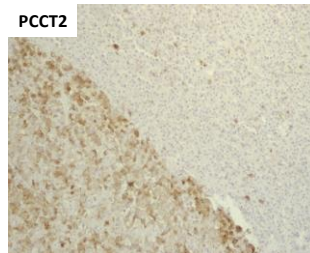
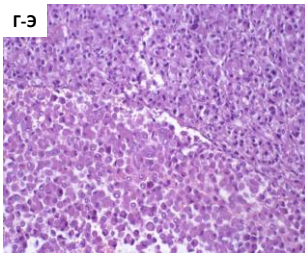
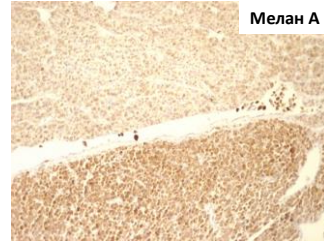
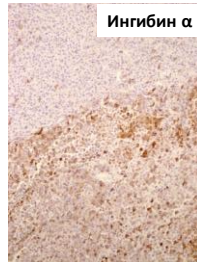
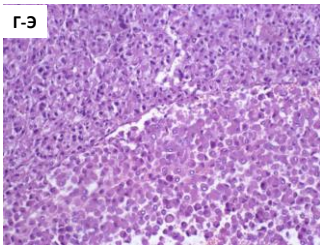
**Двухкомпонентная опухоль
Случай № 3**

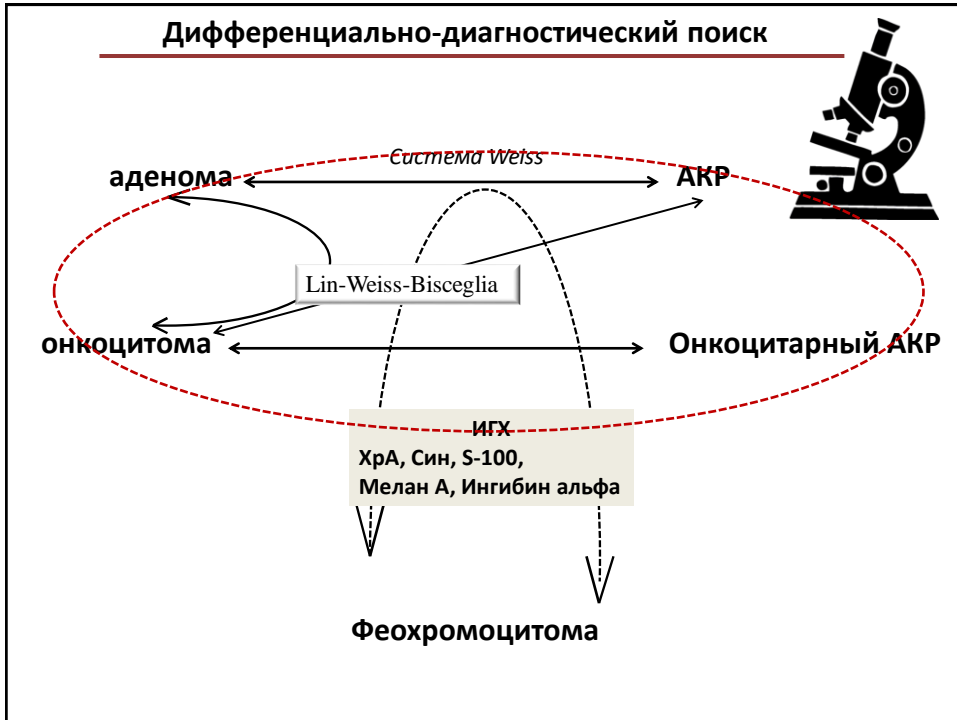
Пациентка 45 лет
Клинико-лабораторно:
синдром Кушинга + вирилизация

Микро: 2 компонента:
Классический АКТГ + АКТГ с онкоцитарной дифференцировкой



**Двухкомпонентная опухоль
Случай № 3**





Имунофенотип

A Tissue Microarray-based Comparative Analysis of Novel and Traditional Immunohistochemical Markers in the Distinction Between Adrenal Cortical Lesions and Pheochromocytoma

Ankur R. Sangoi, MD † and Jesse K. McKenney, MD**

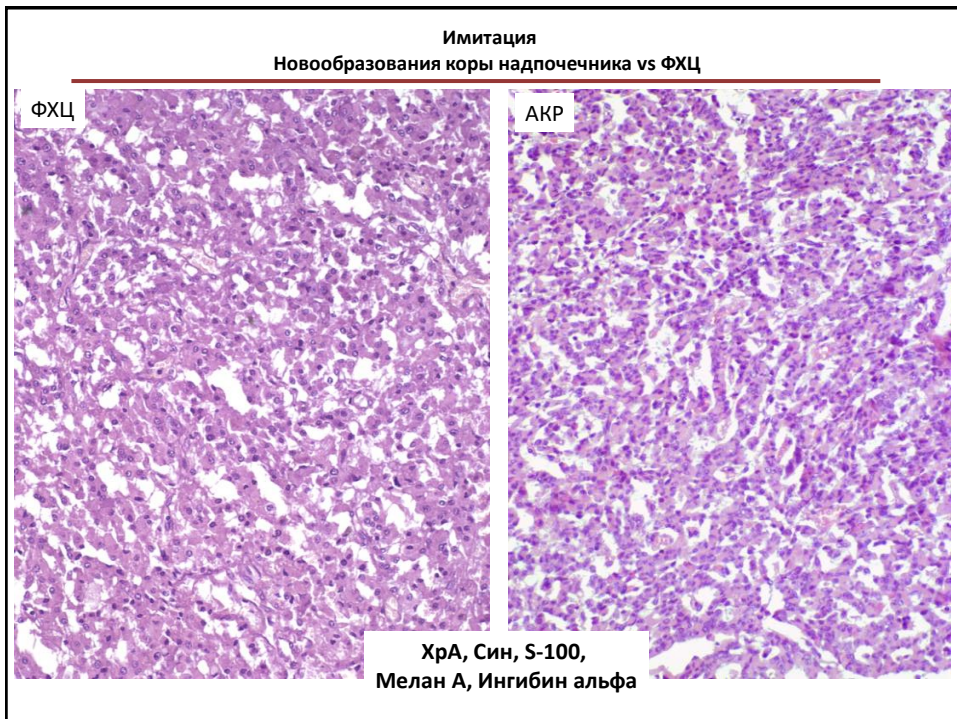
TABLE 4. Sensitivity and Specificity of Adrenocortical Immunohistochemical Markers by Staining Intensity Threshold

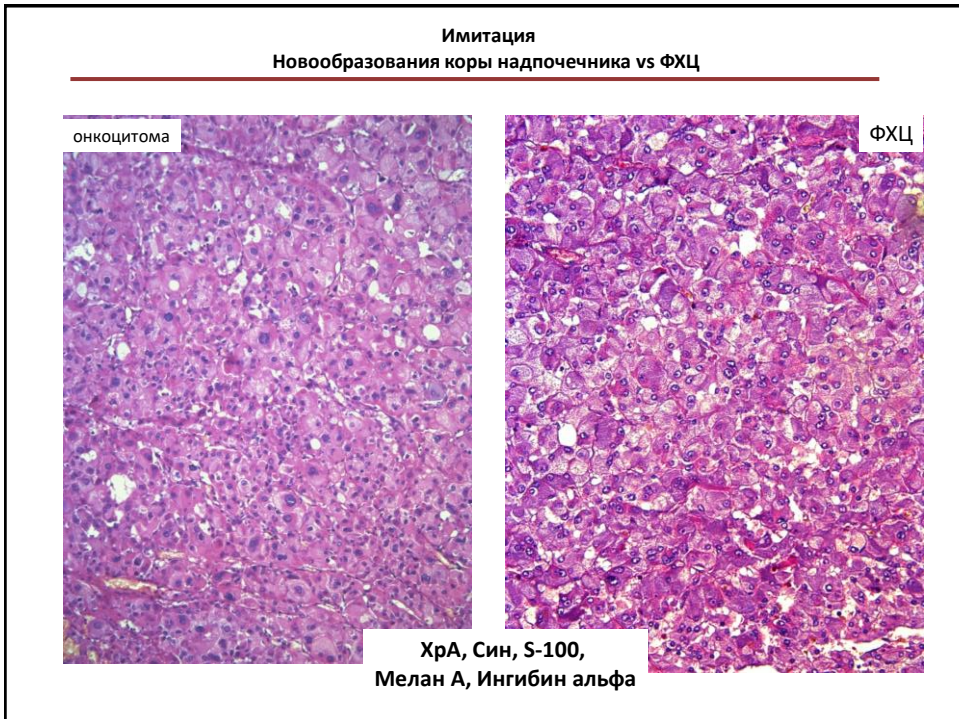
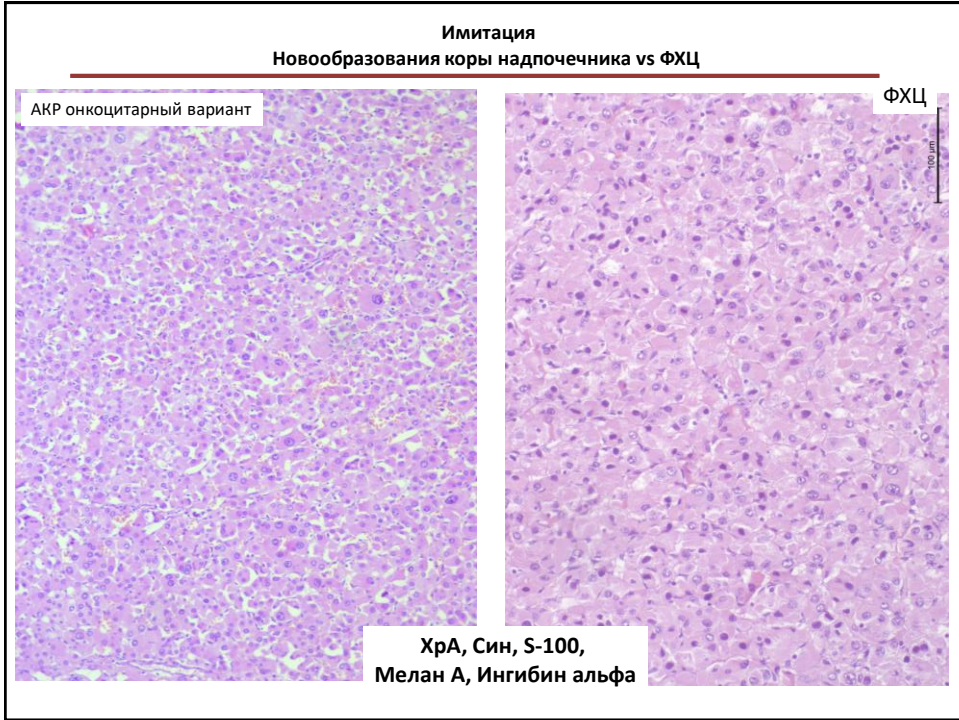
Marker	Sensitivity for ACL $\geq 1+$	Sensitivity for ACL 2 or 3+	Specificity for ACL $\geq 1+$	Specificity for ACL 2 or 3+
Calretinin	95%	89%	86%	100%
Inhibin	97%	86%	94%	100%
MelanA	94%	86%	94%	100%
SF-1	87%	86%	100%	100%

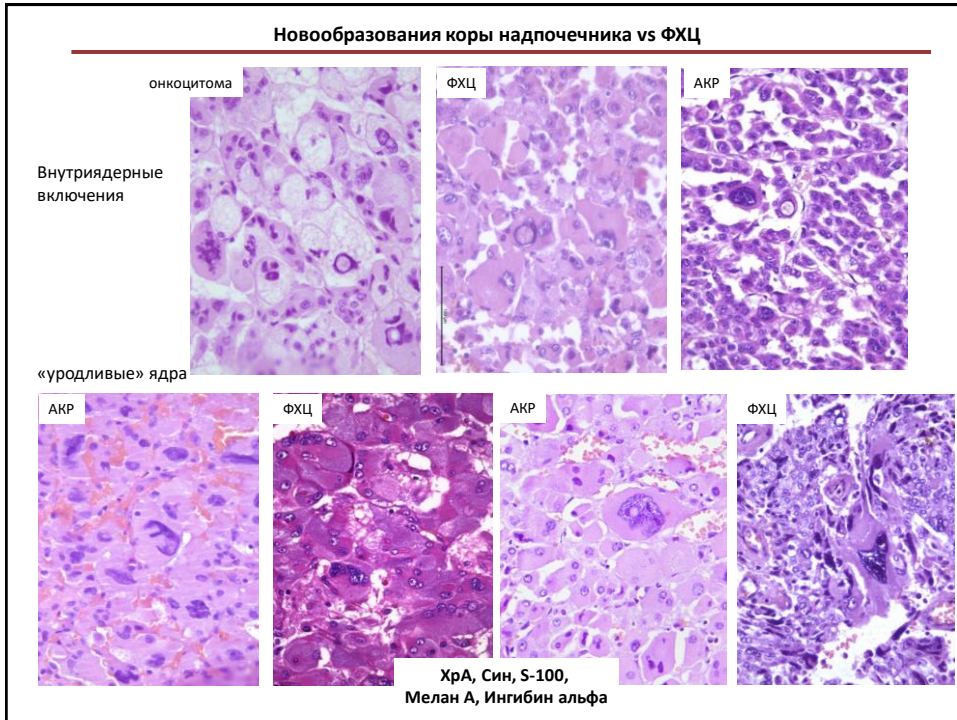
ACL indicates adrenocortical lesion; SF-1, steroidogenic factor-1.

Ankur R. Sangoi, 2010

«МАСКИ» НОВООБРАЗОВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКА





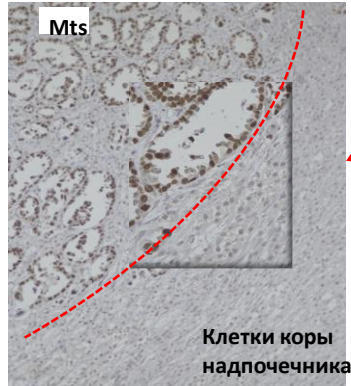


ВТОРИЧНЫЕ ОПУХОЛИ В НАДПОЧЕЧНИКЕ

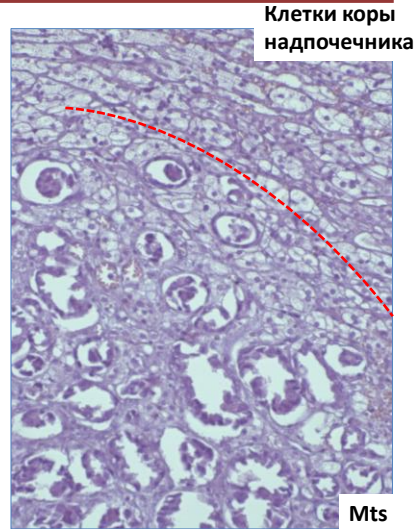
Метастатическое поражение надпочечников

Метастазируют новообразования :

- Молочной железы – 53,9%
- Легких- 35,6%
- Почки – 24%
- Желудка -21%
- Поджелудочной железы – 19%
- Яичников – 17%
- Прямой кишки -14,4%

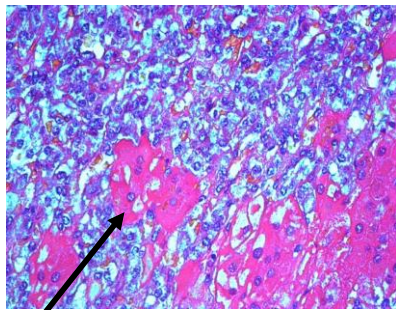


ИГХ
TTF-1



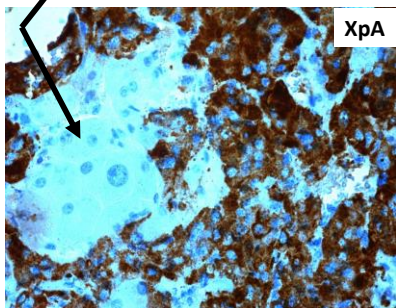
AbramsHL. Metastasis in carcinoma; analysis of 1000 autopsies cases. Cancer 1950.3.-74-85

Сочетания новообразований НП



КОНКУРЕНТНЫЕ новообразования НП – сочетание 2 генетически гетерогенных гормонально активных новообразований НП (Ф.е. Феохромоцитома+альдостерома)

КОПОЗИТНЫЕ опухоли содержат гетерогенный, но генетически близкий компонент (Ф.е. феохромоцитома – ганглионеврома или ФХЦ-параганглиома);



СМЕШАННЫЕ (mixed) ОПУХОЛИ – сочетание различных по эмбриональному происхождению новообразований (Ф.е. Кортикомедуллярные опухоли или аденома коры НП-миелолипома)

**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**

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.

1.4. Pathological work-up

- R.4.1. We recommend that the diagnosis of ACC should be confirmed by histopathology (+++0).
- R.4.2. We suggest that all adrenal tumors, which cannot be readily classified, and all suspected ACC, should be reviewed by an expert adrenal pathologist (++00).
- R.4.3. We suggest the use of immunohistochemistry for steroidogenic factor-1 (SF1) for the distinction of primary adrenocortical tumors and non-adrenocortical tumors (+000).
- R.4.4. We recommend the use of the Weiss system, based on a combination of 9 histological criteria that can be applied on hematoxylin and eosin-stained slides, for the distinction of benign and malignant adrenocortical tumors (++00).
- R.4.5. We recommend the use of Ki67 immunohistochemistry for every resection specimen of an adrenocortical tumor (++00).
- R.4.6. We recommend that the pathology report of a suspected ACC should at least contain the following information: Weiss score (including the exact mitotic count), exact Ki67 index, resection status, and pathological tumor stage (indicating invasion or not of the capsule and/or surrounding tissue and organs) and nodal status (+000).



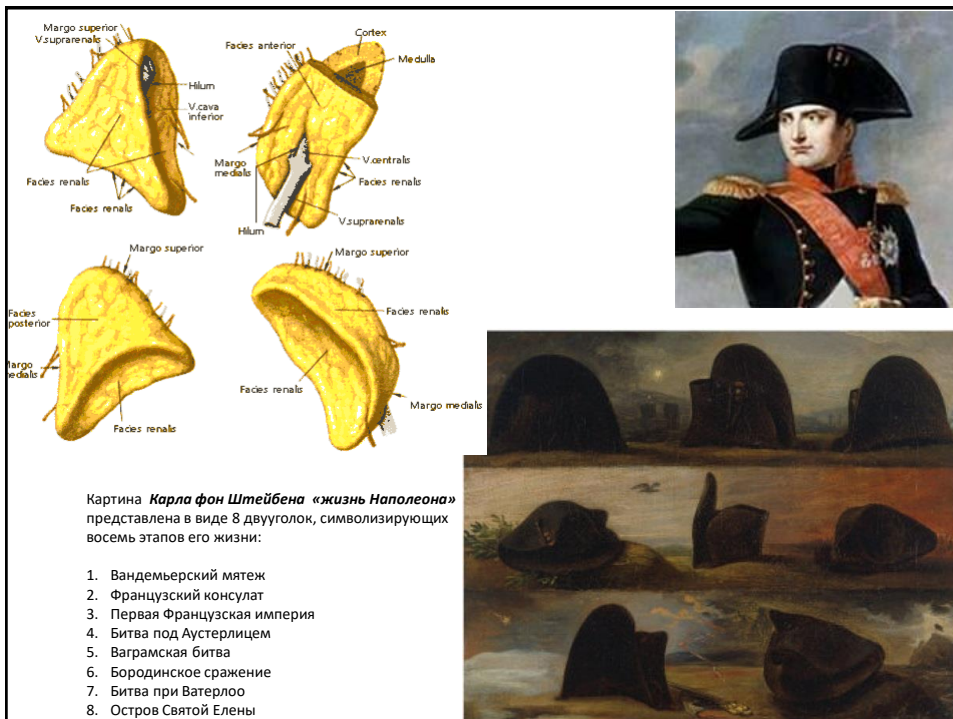
Accepted Preprint first posted on 24 July 2018 as Manuscript EJE-18-0608

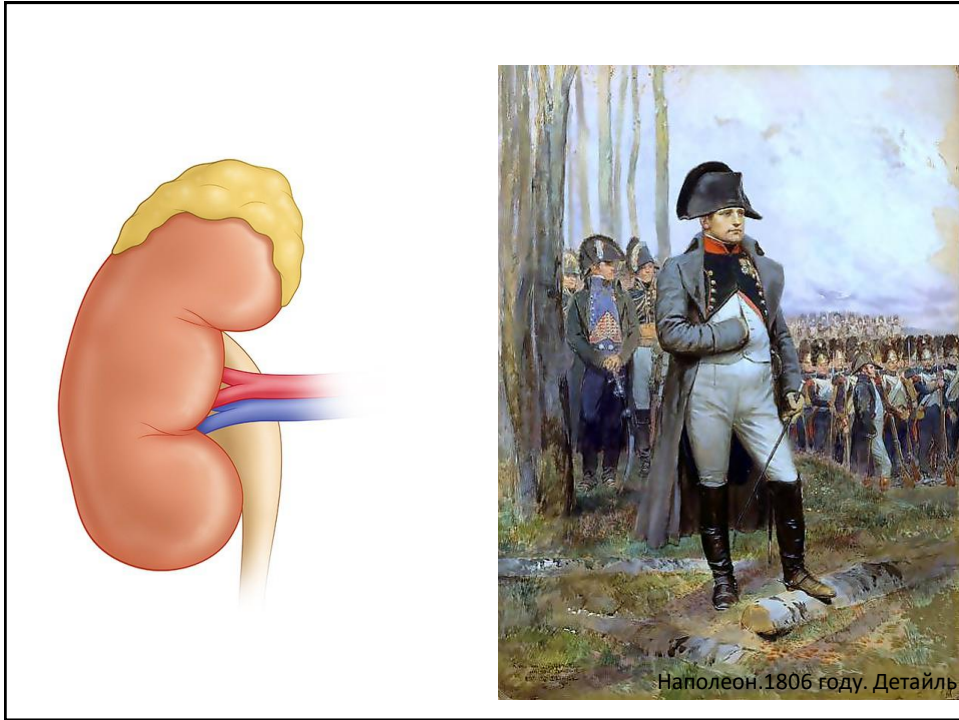
**European Society of Endocrinology Clinical Practice
Guidelines on the Management of Adrenocortical
Carcinoma in Adults, in collaboration with the European
Network for the Study of Adrenal Tumors**

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}, Massimo Terzolo^{20*}

R.4.6. We recommend that the pathology report of a suspected ACC should at least contain the following information: Weiss score (including the exact mitotic count), exact Ki67 index, resection status, and pathological tumor stage (indicating invasion or not of the capsule and/or surrounding tissue and organs) and nodal status (+000).

Заключение





This block is a collage of several images. At the top left is a diagram of the adrenal cortex with labels: "корковый слой" (cortex layer), "мозговой слой" (medulla layer), "кортизол" (cortisol), "минерал-кортикоиды" (mineralocorticoids), "половые гормоны" (sex hormones), "мочевые пути" (urinary tract), and "воспаление или отек ткани" (inflammation or tissue swelling). To the right of the diagram is a text box containing the Russian phrase "Я то, что я делаю" (I am what I do). Below the diagram are four portraits: Wolfgang Amadeus Mozart, Karl Marx, George Washington, and Joseph Stalin. The caption for Stalin's portrait reads "СЛАВА ВЕЛИКОМУ СТАЛИНУ!". To the right of the portraits is a painting of a man in a military uniform, likely Napoleon, standing in an ornate room.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

Консїлиум

