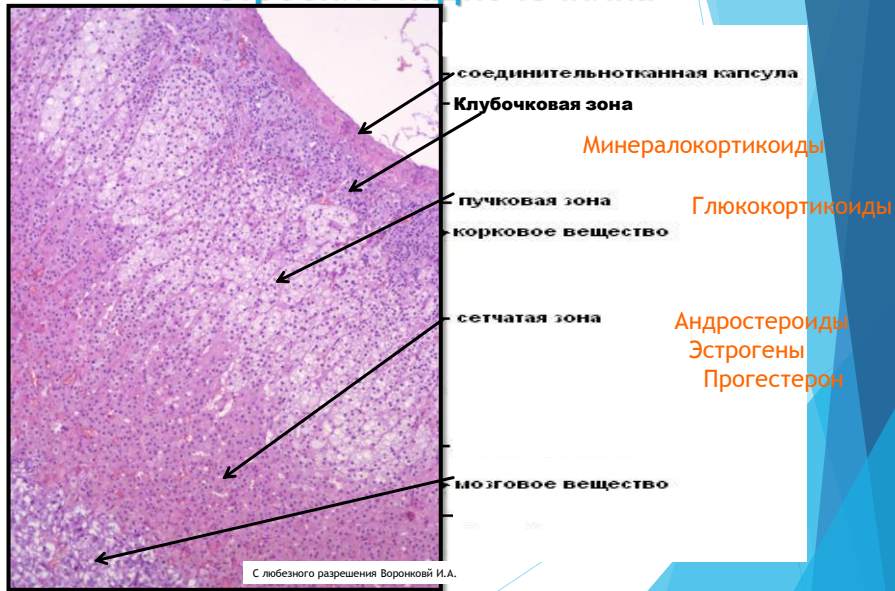


Дифференциальная диагностика адренокортикальной карциномы и аденомы коры надпочечников

Врач-патологоанатом: Святивода Е.А.
Патологоанатомическое отделение ГВКГ им. Н.Н. Бурденко
01 ноября 2019 г.

Строение надпочечника



Аденома VS Аденокарцинома Коры надпочечников

**Аденома коры
надпочечника**
МКБ 10: D35.0
ICD-O code 8370/0

Доброкачественная эпителиальная опухоль, развивающаяся из клеток коры надпочечников.

- ❖ Отмечается одностороннее поражение.
- ❖ Связь с полом не отслеживается.
- ❖ Частота диагностирования возрастает с возрастом.

Могут быть гормон не активными и гормон-продуцирующими с развитием соответствующих эндокринопатий.

Адренокортикальный рак (АКР)
МКБ 10: C74.0
ICD-O code 8370/3

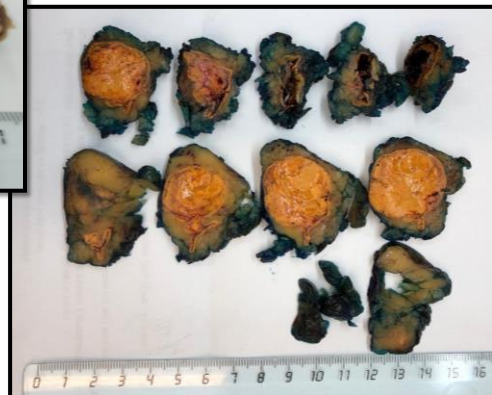
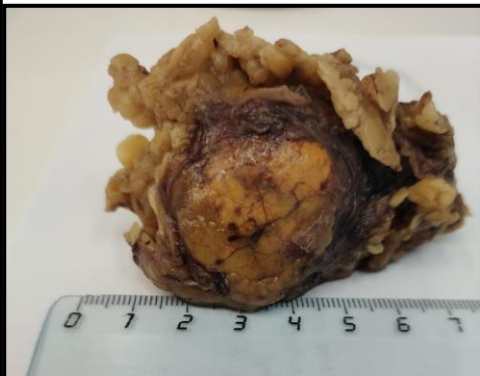
Злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток коркового слоя надпочечника.

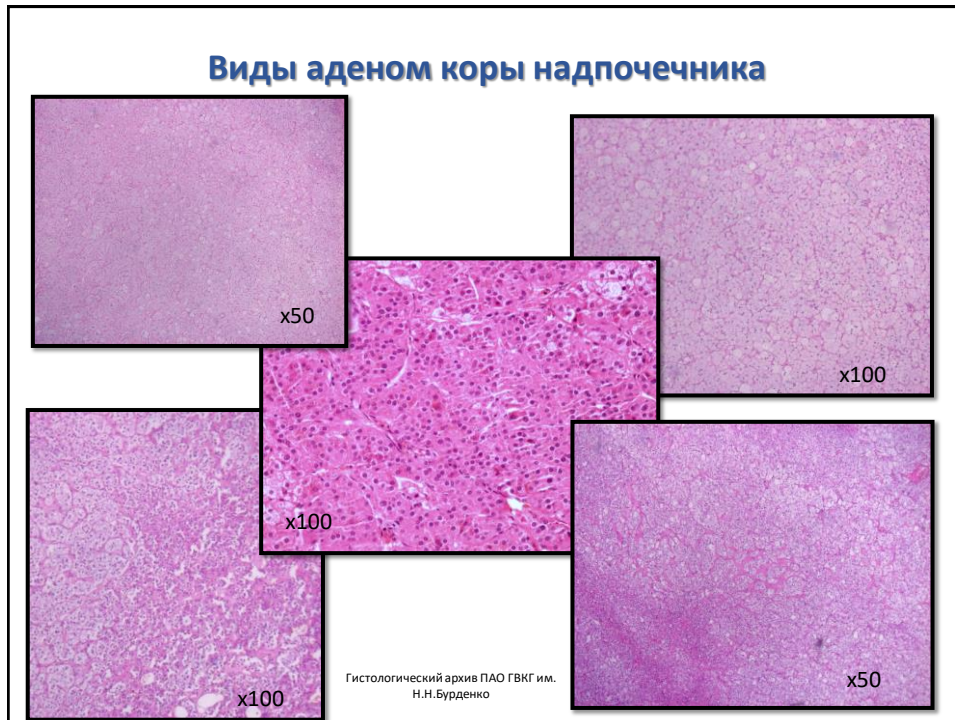
Характеризуется

- ❖ Поздним сроком выявления
- ❖ Агрессивностью клинического течения
- ❖ Неблагоприятным лечебным прогнозом

АКР может быть гормонально-активным, являясь причиной субклинического или манифестного синдрома Иценко–Кушинга (СИК), и/или вирильного синдрома, или может быть случайно выявленной гормонально-неактивной опухолью надпочечника.

Аденома коры надпочечников (макроскопическое исследование)





Диагностически важные морфологические критерии

- ❖ Отсутствие инвазии опухолевых клеток в капсулу и сосуды
- ❖ Отсутствие диффузного роста
- ❖ Отсутствие некрозов
- ❖ Отсутствие выраженной ядерной атипии, митозов.
- ❖ Миксоматозные изменения иногда наблюдаются при аденомах, в большей мере это характерно для АКР
- ❖ Неповрежденная ретикулиновая сеть (выявляется при гистохимическом окрашивании).

Аденома VS Аденокарцинома Коры надпочечников

**Аденома коры
надпочечника**
МКБ 10: D35.0
ICD-O code 8370/0

Доброкачественная эпителиальная опухоль, развивающаяся из клеток коры надпочечников.

- ❖ Отмечается одностороннее поражение.
- ❖ Связь с полом не отслеживается.
- ❖ Частота диагностирования возрастает с возрастом.

Могут быть гормон не активными и гормон-продуцирующими с развитием соответствующих эндокринопатий.

Адренокортикальный рак (АКР)
МКБ 10: C74.0
ICD-O code 8370/3

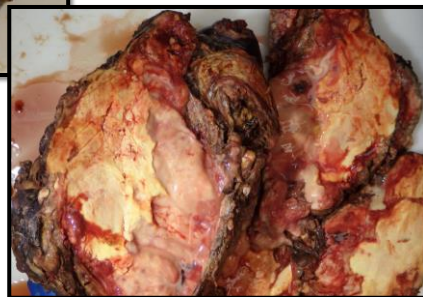
Злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток коркового слоя надпочечника.

Характеризуется

- ❖ Поздним сроком выявления
- ❖ Агрессивностью клинического течения
- ❖ Неблагоприятным лечебным прогнозом

АКР может быть гормонально-активным, являясь причиной субклинического или манифестного синдрома Иценко–Кушинга (СИК), и/или вирильного синдрома, или может быть случайно выявленной гормонально-неактивной опухолью надпочечника.

Адренокортикальный рак Макроскопическое исследование



Эпидемиология

- ❖ Ежегодное выявление АКР – 0,5–2 случая на миллион населения, в структуре онкологической смертности составляет 0,04–0,2%
- ❖ Бимодальное распределение по возрасту с пиком в детском возрасте (от 5 до 10 лет) и вторым пиком в возрасте 50–60 лет.
- ❖ Соотношение женщины/мужчины – незначительное преобладание мужчин

Этиология развития АКР

Syndrome	Heritage	Locus	Gene	Clinical features	Adrenal manifestations	Comments
Multiple endocrine neoplasia type 1	Autosomal dominant	11q13	MEN1	Primary hyperparathyroidism, gastric, pancreatic, and duodenal neuroendocrine tumors, pituitary adenomas, thyroid carcinoid tumors	Non-functioning macronodular hyperplasia in up to 40% of patients. ACCs rarely described	Somatic MEN1 mutations are rarely described in sporadic ACCs, in spite of the high frequency of 11q13 LOH
Carney's complex	Autosomal dominant	17q22–24	PRKARIA	Cutaneous lentigens, pituitary adenomas, cardiac myxomas, pancreatic, and cutaneous tumors	Micronodular pigmented adrenal hyperplasia	Somatic PRKARIA have been described in functioning ACAs; 17q LOH frequently described in ACTs
McCune–Albright syndrome	Sporadic (post-zygotic somatic mosaicism)	20q13.3	GNAS1	Polyostotic bone dysplasia, gonadotropin-independent precocious puberty, café-au-lait spots, pituitary adenomas	Cortisol-producing bilateral nodular hyperplasia	Activating GNAS1 mutations have been described in cortisol producing ACAs
Gardner's syndrome	Autosomal dominant	5q21–q22	APC	Familial adenomatous polyposis, increased risk for colon cancer, thyroid tumors, osteomas of the skull	Bilateral adrenocortical hyperplasia in 7–13%	Somatic APC mutations have not been described in sporadic ACTs. Abnormal nuclear β -catenin staining has been described in one third of ACAs and ACAs
ACTH-independent adrenal macronodular hyperplasia (AIMAH)	Sporadic/autosomal dominant	?	?/overexpression of GPCRs of different classes in adrenal nodules	Bilateral nodular enlargement of adrenal glands associated with Cushing's syndrome	Overexpression of GPCRs has also been documented in ACAs	
Li-Fraumeni syndrome	Autosomal dominant	17p13	TP53	Increased risk for sarcomas, hematologic malignancies, lung tumors, breast tumors	ACCs in 5%	Germline inactivating TP53 mutations are very frequent in pediatric ACCs but rarely seen in adults. Somatic inactivating TP53 mutations are present in 30% of samples
Beckwith–Wiedemann syndrome	Autosomal dominant/ sporadic	11p15	IGF2	Organomegalia, omphalocele, microcephalia, mental retardation, fetal neoplasms (Wilms' tumor, hepatoblastoma, ACC)	ACT in 1.5%	IGF2 overexpression and structural abnormalities of 11p15 are present in up to 90% of sporadic ACCs.
Neurofibromatosis type 1	Autosomal dominant	17q11.2	NF1	Café au lait spots, cutaneous neurofibromas, nerve sheath tumors, pheochromocytoma	ACTs described in at least 4 cases, including 2 children	
FIPA	Autosomal dominant	11q13.3	AIP	Familial pituitary tumors (somatotropinomas)	ACC described in one case, in which AIP LOH could be verified	AIP inactivation leads to abnormal PKA activity;

Этиология развития АКР

Синдром Ли-Фраумени (Li-Fraumeni) связан с инактивирующей мутацией гена-супрессора опухолевого роста *TP53* и характеризуется развитием сарком мягких тканей, рака молочной железы, новообразований головного мозга и АКР.

Синдром Гарднера- аденоматозный полипоз кишки

Синдром МЭН 1- связан с высоким риском возникновения опухолей гипофиза, около щитовидных и поджелудочной желез. Ранее его связывали с доброкачественными, гормонально-неактивными опухолями надпочечников, которые отмечались в 20–40% наблюдений МЭН1. Недавние исследования показали, что при синдроме МЭН 1 типа гормонально-активный АКР так же не является редкостью.

Клиническая картина Гормональная активность

- ❖ У детей гормональная активность АКР составляет 87-95%
- ❖ У взрослых гормональная активность при АКР составляет 60%



Продукция гормонов при АКР у взрослых:

- ❖ Смешанная гормональная продукция (гиперкортицизм и вирилизация)- 30–40%
- ❖ Изолированный синдром Иценко–Кушинга- 25–35%
- ❖ Изолированная гиперпродукция андрогенов- 20%
- ❖ Изолированные эстроген- и альдостеронпродуцирующие опухоли- менее 2%. Повышенная продукция альдостерона отмечается несколько чаще в рамках смешанной гормональной продукции.

Стадирование АКР

- ❖ TNM-система (Т –tumor (опухоль), N – node (лимфатические узлы), M – metastasis (метастазирование))
- ❖ ENSAT-классификация (European Network for the Study of Adrenal Tumors) – европейской рабочей группы по изучению опухолей надпочечников

Соотношение стадирования АКР между TNM и ENSAT

ENSAT	TNM	Определение
I	(I) T1N0M0	Размер <5 см
II	(II) T2N0M0	Размер >5 см
III	(III)T1-2N1M0 (III-IV)T3-4N0-1M0	Метастазы в лимфоузлах, опухолевая инфильтрация в соседние органы и почку и/или тромбоз нижней полой вены
IV	T1-4N0-1M1	Отдаленные метастазы

Морфологические сложности

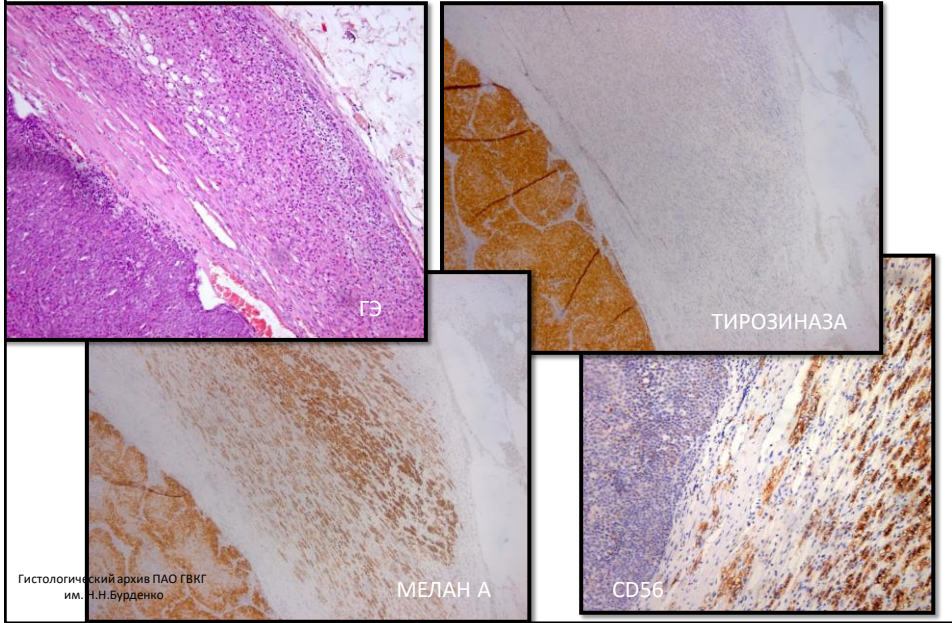


Аденома коры
надпочечника?

Адренокортикальный
рак?

Метастаз?

Метастаз меланомы в надпочечнике

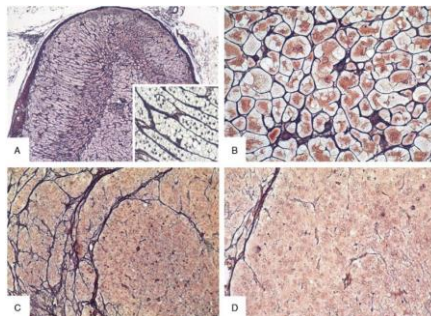


The Reticulin Algorithm for Adrenocortical Tumor Diagnosis

A Multicentric Validation Study on 245 Unpublished Cases

Eleonora Duregon, MD, Ambrogio Fassina, MD,† Marco Volante, MD, PhD,* Gabriella Nesi, MD,‡ Raffaella Santi, MD,§ Gaia Gatti, MD,* Rocco Cappellesso, MD,† Paolo Dalino Ciaramella, MD,§ Laura Ventura, PhD,† Marcello Gambacorta, MD,* Angelo Paolo Dei Tos, MD,¶ Paola Lori, MD,§ Massimo Mamelli, MD,** Franco Mantero, MD,†† Alfredo Berruti, MD,‡‡ Massimo Terzola, MD,§§ and Mauro Papotti, MD**

The “reticulin algorithm” (RA) defines malignancy through an altered reticulin framework associated with 1 of the 3 following parameter: necrosis, high mitotic rate, and vascular invasion



A, Reticulin framework of a normal adrenal cortex, in which reticulin fibers have a regular appearance, all with the same thickness, completely surrounding adrenocortical cells in nests or cords (inset: high magnification). B, This pattern is reproduced in the reticulin network of an adenoma case (case #24 PD). C and D, Quantitative changes in ACC with extensive loss and disruption of fibers (case #15 TO).

Duregon E et al, 2013

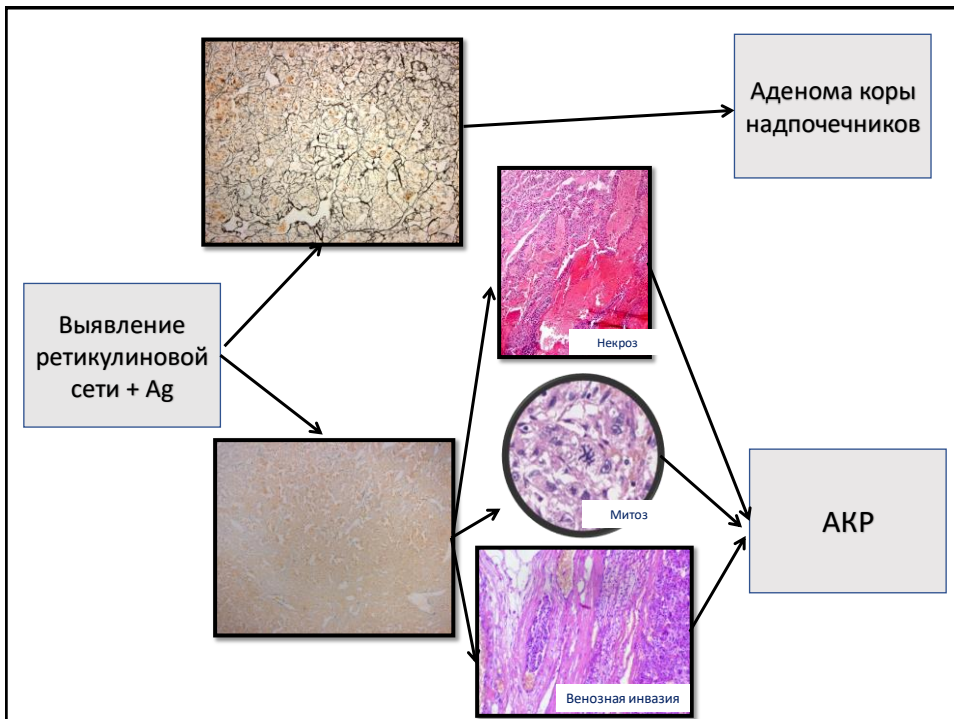
The Reticulin Algorithm for Adrenocortical Tumor Diagnosis

A Multicentric Validation Study on 245 Unpublished Cases

Elonora Durigon, MD, Ambrogio Fassina, MD,† Marco Volante, MD, PhD,* Gabriella Nesi, MD,‡ Raffaella Santi, MD,§ Gaia Gatti, MD,* Rocco Cappellesso, MD,‡ Paolo Dalino Ciarabella, MD,§ Laura Ventura, PhD,|| Marcello Gambacorta, MD,* Angelo Paolo Dei Tos, MD,# Paola Loli, MD,§ Massimo Mannelli, MD,** Franco Mantero, MD,†† Alfredo Berruti, MD,‡‡ Massimo Terzolo, MD,§§ and Mauro Papotti, MD**



The “reticulin algorithm” (RA) defines malignancy through an altered reticulin framework associated with 1 of the 3 following parameter: necrosis, high mitotic rate, and vascular invasion



Морфологическая оценка степени злокачественности при опухолях надпочечников

Панель оценки по критериям световой микроскопии Weiss :
Каждый из 9 критериев оценивается в 1 балл

- ❖ Высокий ядерный индекс
- ❖ Митотический индекс более 5 на 50 полей зрения
- ❖ Атипичические митозы
- ❖ Более 75% эозинофильных клеток в опухоли
- ❖ Неструктурированность более 1/3 опухоли
- ❖ Некрозы
- ❖ Опухолевая венозная инвазия
- ❖ Опухолевая синусоидальная инвазия
- ❖ Инвазия в капсулу

Наличие 3 баллов и более по Weiss-шкале коррелирует со степенью злокачественности.

Weiss,1984,1989

Lin-Weiss-Biceglia критерии

Большие

- ❖ Митотическая активность- более 5 митотических фигур на 50 high – power
- ❖ Атипичические митотические фигуры
- ❖ Венозная инвазия

Малые

- ❖ Размеры >10см и/или вес >200 гр.
- ❖ Некрозы
- ❖ Синусоидальная инвазия
- ❖ Инвазия капсулы

Параметры световой микроскопии по системе van Slooten и соавт.

- ❖ Обширные регрессивные изменения (некроз, кровоизлияния, фиброз, кальцификация) **5,7 баллов**
- ❖ Потеря нормальной структуры **1,6 баллов**
- ❖ Ядерная атипия **2,1 баллов**
- ❖ Ядерная гиперхромия **2,6 баллов**
- ❖ Неправильные ядрышки **4,1 баллов**
- ❖ Митотическая активность (≥ 2 в 10 полях зрения при большом увеличении) **9,0 баллов**
- ❖ Сосудистая или капсульная инвазия **3,3 балла**

Гистологический индекс >8 по шкале van Slooten коррелирует с высоким злокачественным потенциалом опухоли надпочечника.



Оценка степени злокачественности при опухолях надпочечников у детей, разработанная J.A. Wienike et al

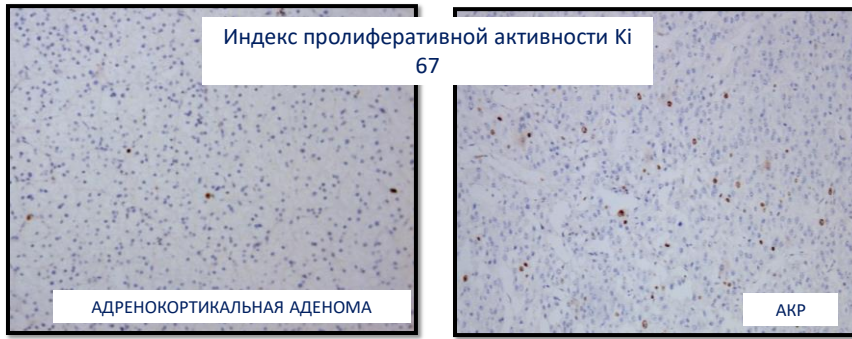
- ❖ Масса опухоли более 400 г
 - ❖ Размеры опухоли более 10,5 см
 - ❖ Локальная инвазия и/или распространение в прилежащие органы
 - ❖ Инвазия поллой вены
 - ❖ Инвазия вен
 - ❖ Инвазия капсулы
 - ❖ Наличие опухолевого некроза
 - ❖ Более 15 митозов в 20 полях зрения при увеличении × 400
 - ❖ Присутствие атипичных митозов
- Наличие 0–2 критериев – доброкачественная опухоль, благоприятный прогноз
 - 3 критериев – неопределенный злокачественный потенциал
 - более 3 критериев – злокачественная опухоль, неблагоприятный прогноз

*Иммуногистохимическая оценка потенциала злокачественности
Адренокортикального рака*

*Наиболее часто с этой целью используют оценку пролиферативного
индекса Ki 67.*

*Балльная система параметров световой микроскопии в
качестве прогностического критерия уступает пролиферативному
индексу Ki-67.*

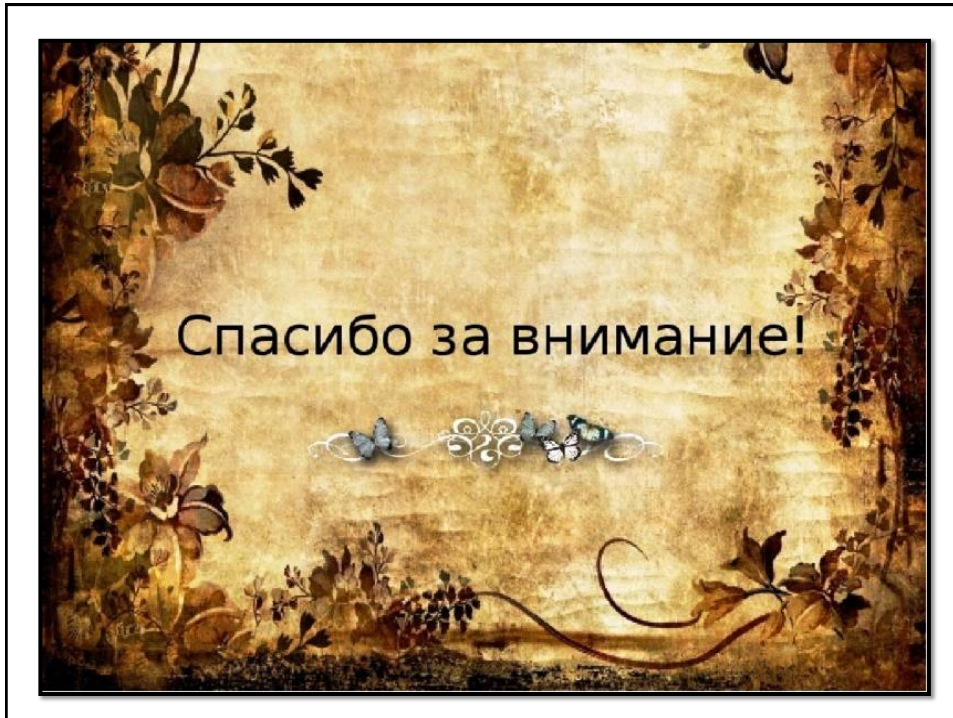
*При повышении индекса Ki-67 более 10% вероятность рецидива АКР после
RO-резекции составляет не менее 80%.*



Дифференциальная диагностика поражений надпочечников



	Калретинин	MCK	Melan A	Chromogranin A	Inhibin, alpha	Synaptophysin
Адренокортикальная аденома	+	+	+	-	+	-/+
Адренокортикальная карцинома	+	+	+	-	+	-/+
Феохромоцитома	-	-	-	+	-	+



Helsinki score—a novel model for prediction of metastases in adrenocortical carcinomas^{☆☆☆}

Mirikka Pennanen MD^{a,b,*}, Ilkka Heiskanen MD, PhD^c, Timo Sane MD, PhD^d, Satu Remes ScL^e, Harri Mustonen PhD^c, Caj Haglund MD, PhD^{c,e,1}, Johanna Arola MD, PhD^{a,b,1}

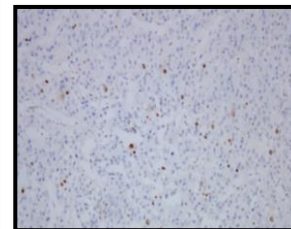
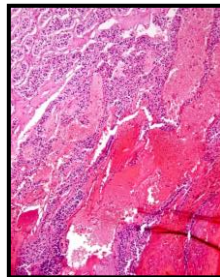
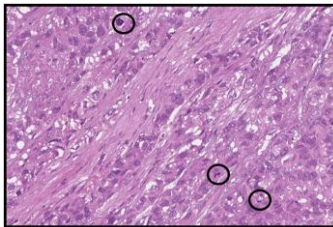
^aDepartment of Pathology, Haartman Institute, University of Helsinki, 00014 Helsinki, Finland

^bDepartment of Pathology, HUSLAB, 00029 Helsinki, Finland

^cDepartment of Surgery, Helsinki University Central Hospital, 00029 Helsinki, Finland

^dDivision of Endocrinology, Department of Medicine, Helsinki University Central Hospital, 00029 Helsinki, Finland

^eResearch Programs Unit, Translational Cancer Biology, University of Helsinki, 00014 Helsinki, Finland



Use of stepwise regression analysis led us to propose a calculation: $3 \times \text{mitotic rate (NS/50 high-power fields)} + 5 \times \text{presence of necrosis} + \text{proliferation index in the most proliferative area of the tumor}$. Using a cutoff value of 8.5, the new scoring system was able to diagnose metastatic adrenocortical carcinoma with 100% sensitivity (confidence interval [CI], 76.8%-100%) and 99.4% specificity (CI, 96.6%-100%).

Pennanen M et al, 2015