

ADRENOCORTICAL CARCINOMA (ACC)

***CLINICAL PRESENTATION,
HISTOPATHOLOGICAL FEATURES AND
DIAGNOSIS***

ד"ר סאיג לאונרד
מכון אנדוקריני
מרכז רפואי בני ציון, חיפה

Adrenocortical Carcinoma

- מחלה נדירה (2-0.5 מיקרים למיליון לשנה)
- שכיח יותר בעשור 4-5
- ברוב המקרים המחלה מתגלה כממצא מיקרי או עקב אפקט מסה- כאבי בטן או כאבי מותניים
- ב- 60% הגידול מפריש הורמונים (יותר בנשים). מהם:
 - 45% קורטיזול
 - 25% קורטיזול ואנדרוגנים
 - 10-15% אנדרוגנים
 - 10-15% אסטרוגן או אלדוסטרון

דוגמאות מניסיונו לפרזנטציה הקלינית של המחלה



מיקרה מס' 1

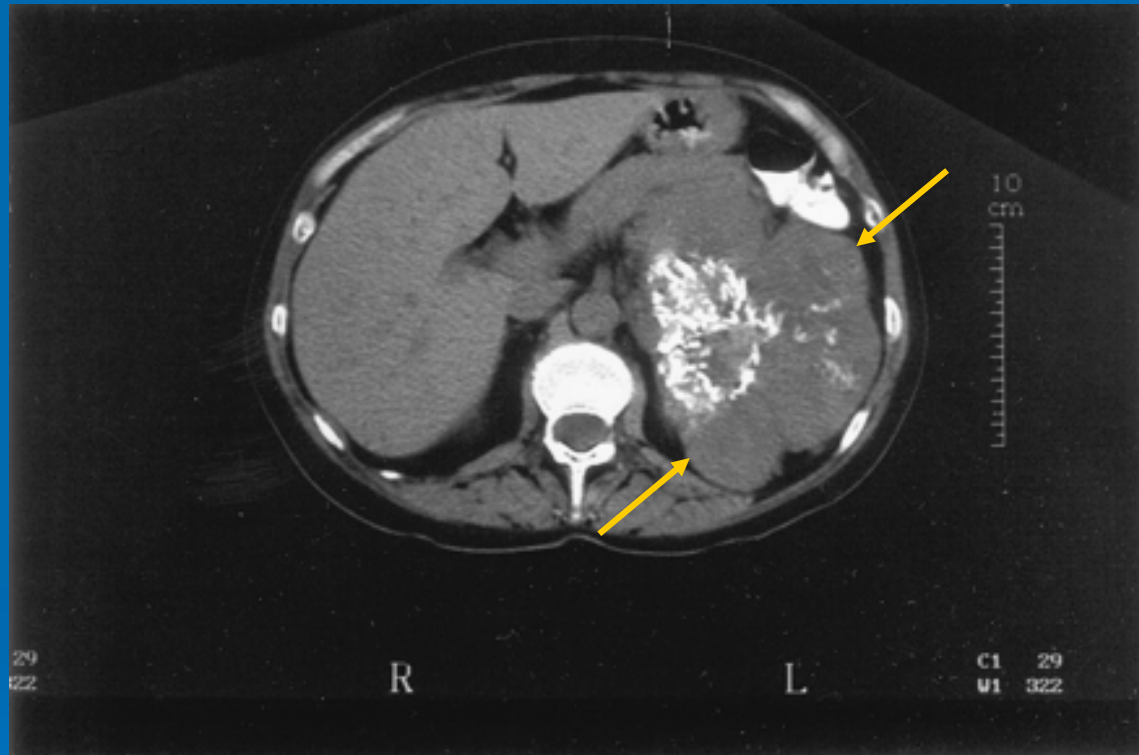
בת 58, בשנת 2006,
בבירור כאבי בטן
ממצא אדרנלי 24 ס"מ
גרורות לבית חזה וכבד
הגידול אינו מפריש

ACC, גודל 32 ס"מ, משקל 7600 גרם



מיקרה מס' 2

בת 41, בשנת 1998, סבלה מהשמנה ויתר לחץ דם
UFC-1250nmol/24h(N=100-265)
גידול אדרנלי 17.5 ס"מ.



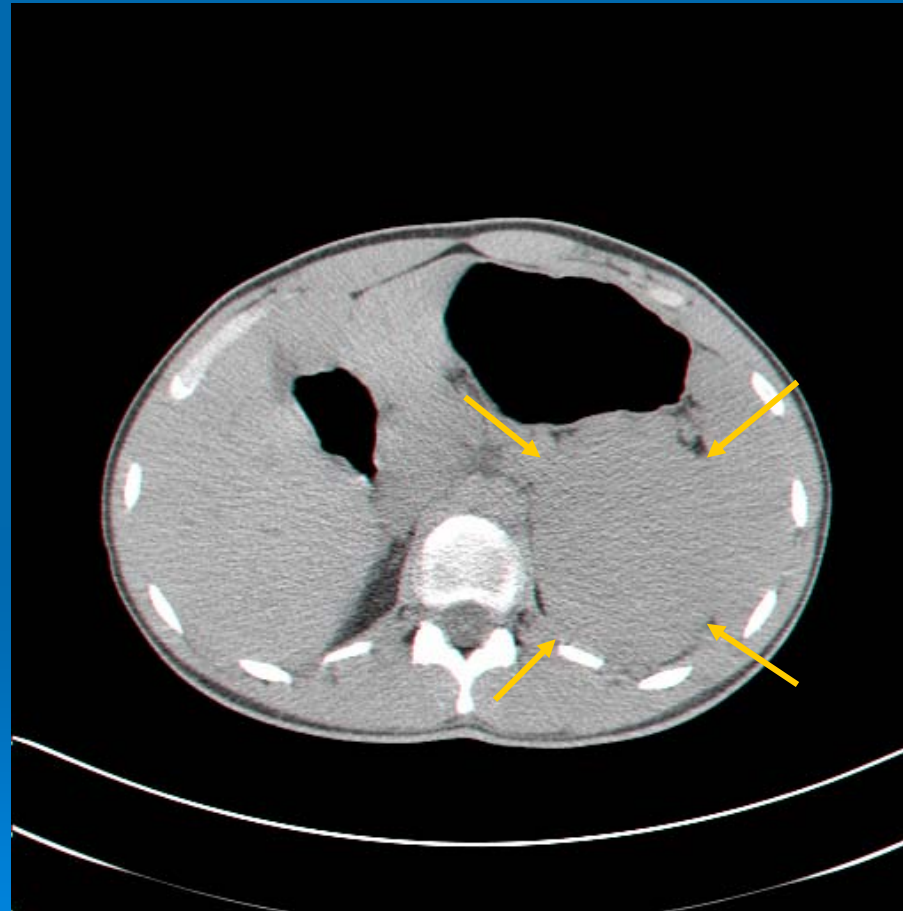
עברה כריתה של אדרנל שמאל, היסטולוגיה - ACC.
לאחר הניתוח קורטיזול $> 27 \text{nmol/l}$ ובגירוי סינקטן 54-
היפואדרנאליזם
הוחל טיפול בפרדניזון

מיקרה מס' 3

בת 21 מזה כחצי שנה כאבים בבטן, אמנוריאה, שיעור יתר ואקנה.

במעבדה: Testo: 21.1 nmol/L (N :0.5-2.6)

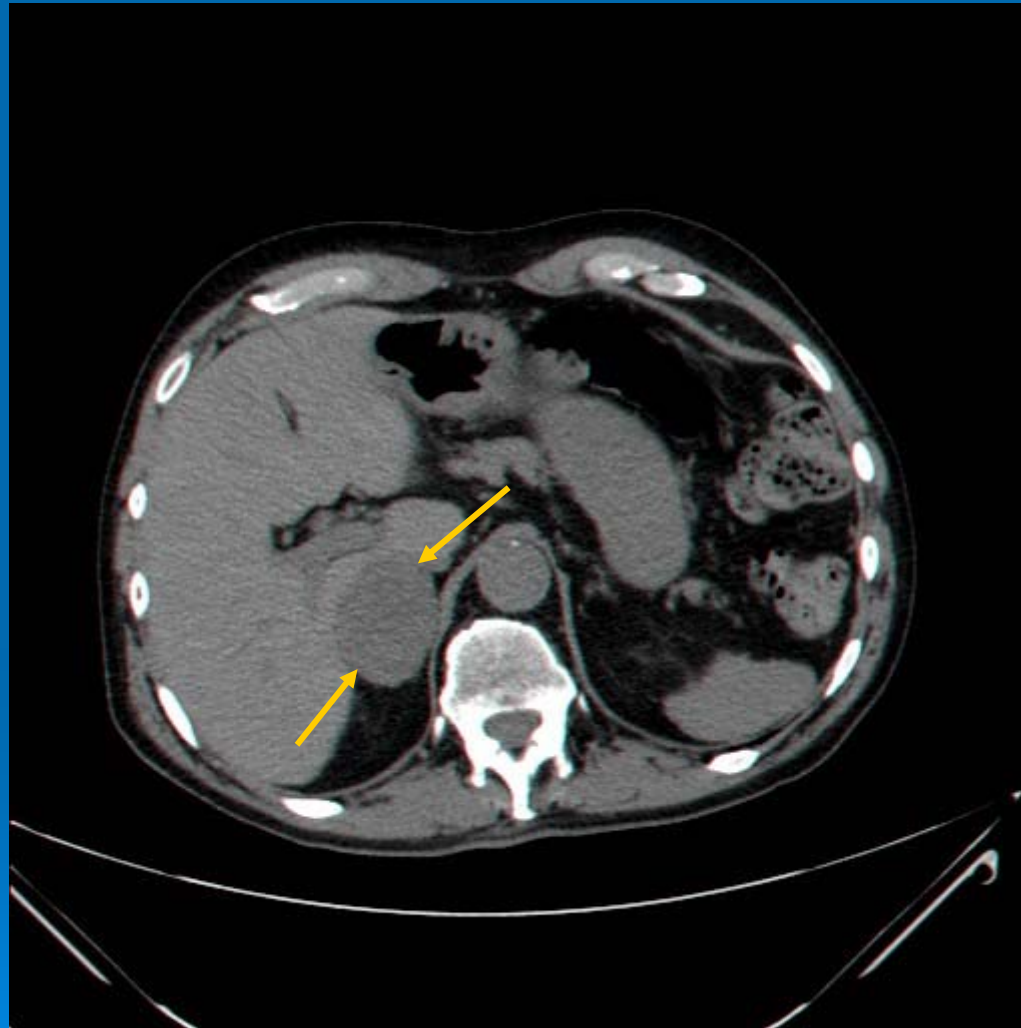
DHEA-S: 52.7micmol/L (N: 0.9-11.6)



גידול אדרנלי 9.4X7.4 ס"מ משמאל, היסטולוגיה של ACC, טיסטוסטרון 2.4 nmol/l

מיקרה מס' 4

בן 69, בשנת 2008, סבל מגניקומסטיה חדשה וכואבת,
רמה מוגברת של אסטרადיול (1788pmol/l) ($N=11-257$)



גידול אדרנלי 4.8 ס"מ, עבר כריתה
היסטולוגיה של ACC, אסטרדיול 39

עיבוד של ממצא אדרנלי חשוד ל-ACC

היסטוריה רפואית

ירידה במשקל, חום, יתר לחץ דם, סוכרת, שיעור יתר

בדיקה פיזיקלית

סטיגמטה של קושינג, סימנים של וירליזציה או פמיניזציה

עיבוד מעבדתי

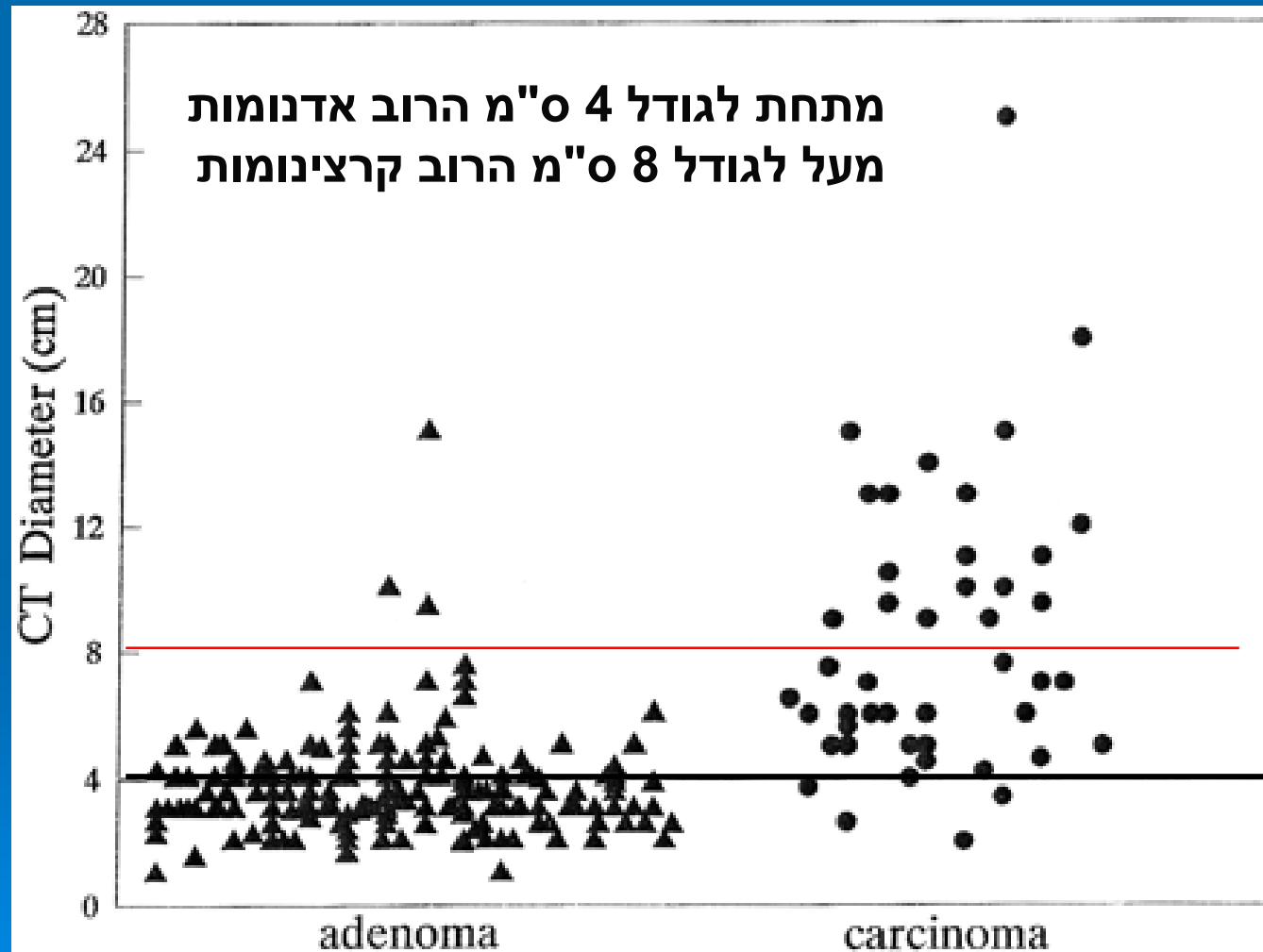
• סוכר, אשלגן, מבחני דיכוי קורטיזול 1מ"ג, איסוף שתן לקורטיזול, אסטרדיול ואנדורגנים, אלדוסטירון ורנין (ביתר לחץ דם).

• קטיכולאמינים

הדמיה

טומוגרפיה ממוחשבת ➤

גודל



Franco Mantero, Alberto Angeli. JCEM 2000, 85: 637-644

צפיפות-density

J Clin Endocrinol Metab 2005 Feb;90(2):871-7.

299 Adx

Adenoma (HU 16.2 ± 13.6)

צפיפות של אדנומה משמעותית נמוכה יותר

ACC (HU 36.9 ± 4.1)

Pheo (HU 39.2 ± 15.2)

Metastasis (HU 38.6 ± 8.2)

Adrenal mass HU < 10 excluded non adenoma in 100%

(HU < 20 together with Size < 4cm) excluded non adenoma in 100%

Radiology 2005 Feb;234(2):479-85.

Ten minutes washout of > 50% excluded non adenoma in 100%

לפי כר :

אדנומה בסבירות גבוהה:

- גודל > 4 ס"מ
 - צפיפות $> 10-20$ HU
 - WASHOUT יותר מ- 50%
 - גבול חד, הומוגנית
 - Iso-intense in T1 and T2
-

קרצינומה בסבירות גבוהה:

- גודל < 8 ס"מ
- צפיפות < 30 HU
- WASHOUT פחות מ- 50%
- לא הומוגני, קלציפיקציות
- Hypo-intense in T1 and high-intense in T2

FNA ➤

לא מבדיל בין אדנומה ל-ACC

➤ האבחנה הינה היסטולוגית

קיימות 4 דרגות של ACC:

- **STAGE 1- TUMOR < 5.0cm, no local invasion or meta.**
- **STAGE 2- TUMOR > 5cm, no local invasion or meta.**
- **STAGE 3- any size, local invasion, regional LN**
- **STAGE 4- any size, distant metastasis (Liver, Lungs, d-LN, Bones)**

בדרגות 3 ו-4 אין ספק באבחנה של ממאירות ובצורך לטפל בהם להקטנת שיעור החזרה של הגידול.
בדרגה 1-2 הבעיה הינה בעיקר בהיסטולוגיה-
ומכיוון שגם בדרגות 1 ו-2 אפשרית תחלואה חוזרת ואף תמותה, ישנה חשיבות רבה לקבוע מוקדם ככל האפשר האם מדובר בגידול שפיר או ממאיר

עד כמה האבחנה ההיסטולוגית ודאית?

Comperative Histologic Study of 43 Metastasizing and Nonmetastasizing Adrenocortical Tumors

Lawrence M. Weiss

Am.J.Surgical.Pathology 1984

43 מיקרים של גידול ממקור אדרנלי לאחר ניתוח מעקב רטרוספקטיבי 5-23 שנים (ממוצע 11 שנים)

אבחנה קלינית:

18• קרצינומה (באבחנה ישנה כבר חדירה או גרורות, או

שישנה חזרה של המחלה במשך זמן המעקב)

25• אדנומה (רמיסיה לאורך זמן המעקב)

נבדקו 9 פרמטרים היסטולוגים בשאלה האם הם יותר שכיחים בקרצינומה מאשר באדנומה של אדרנל



הפרמטרים ההיסטולוגיים

	Metastasizing/ Recurring Tumors	Nonmetasta- sizing/ Nonrecurring Tumors
Nuclear Grade		
I	0	14
II	4	8
III	6	2
IV	8	1
Mitotic Rate (per 50 hpf)		
0	2	23
1-5	2	2
6-10	3	0
11-50	8	0
Greater than 50	3	0
Atypical Mitoses		
Absent	11	25
Present	7	0
Cytoplasm		
76-100% clear	2	18
51-75% clear	0	0
26-50% clear	1	3
0-25% clear	15	4

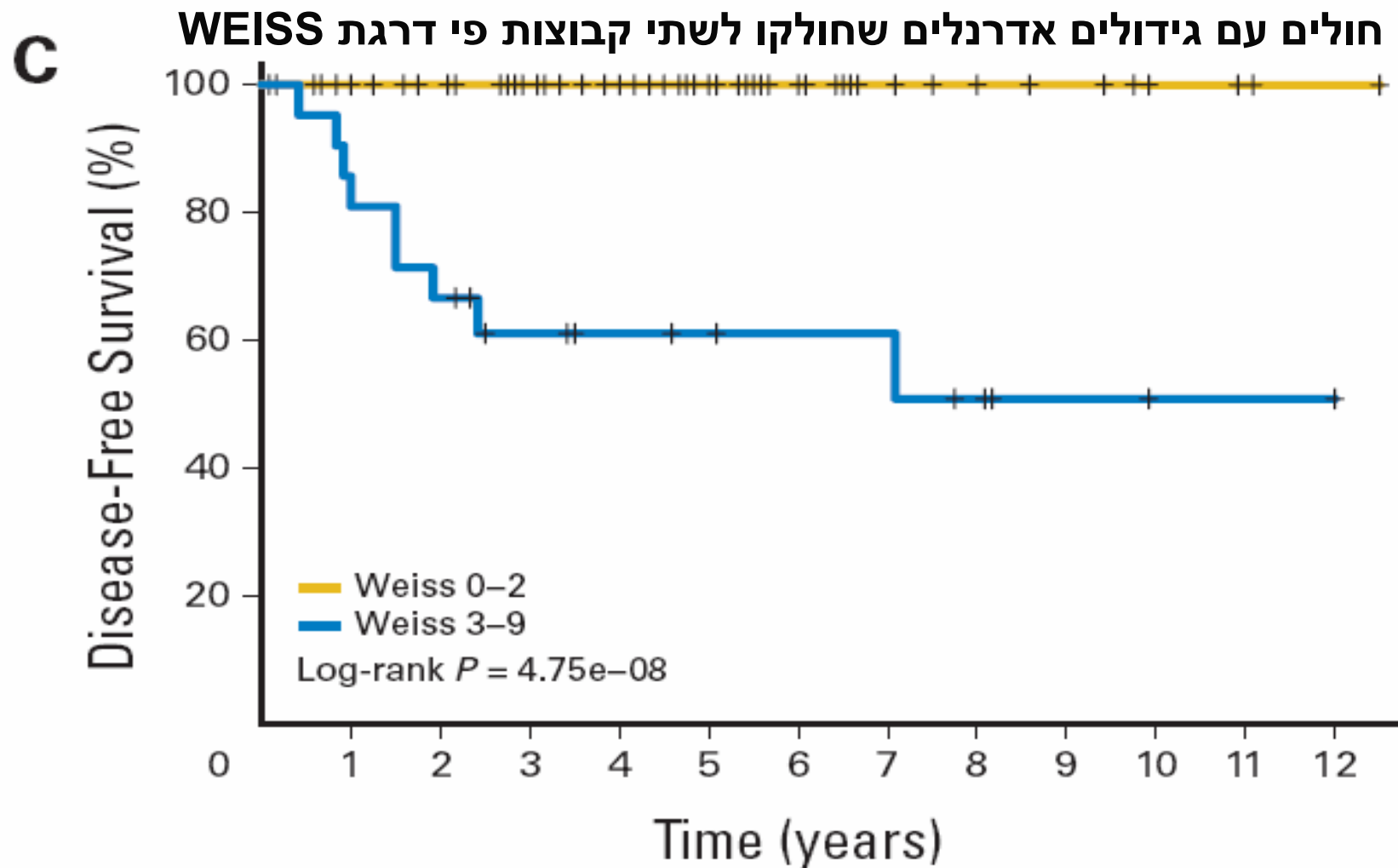
	Metastasizing/	Nonmetasta- sizing/ Nonrecurring
Architecture of Tumor		
Nondiffuse	5	23
Diffuse	13	2
Necrosis		
Absent	1	23
Present	17	2
Invasion of Venous Structures		
Absent	9	25
Present	9	0
Invasion of Sinusoidal Structures		
Absent	8	23
Present	10	2
Invasion of Capsule of Tumor		
Absent	8	24
Present	10	1

נמצא שכל 9 הפרמטרים שכיחים יותר בקרצינומות

No. of Criteria Present ^a	Metastasizing/ Recurring Tumors	Nonmetastasizing/ Nonrecurring Tumors
0	0	16
1	0	6
2	0	2
3	0	0
4	4	0
5	3	1
6	3	0
7	5	0
8	1	0
9	2	0

^a Nuclear grade III or IV, mitotic rate greater than 5/50 hpf, atypical mitoses, clear cells comprising 25% or less of the tumor, diffuse architecture, necrosis, invasion of venous structures, invasion of sinusoidal structures and invasion of tumor capsule.

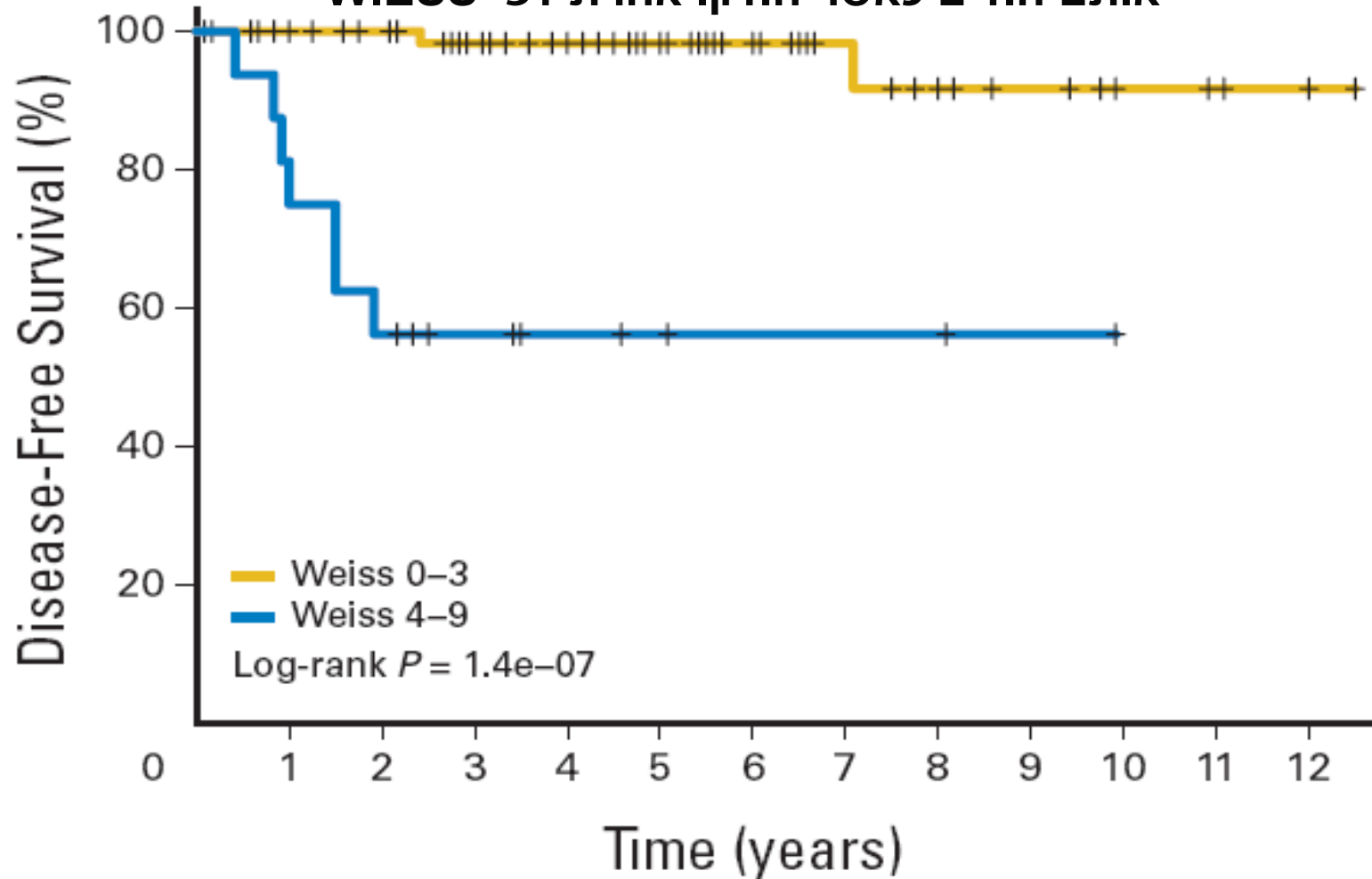
• כל הגידולים הממאירים כללו 4 ויותר פרמטרים חיוביים
 • כל האדנומות פרט לאחד כללו 2 או פחות פרמטרים חיוביים
 • נלקח ערך של 3 ומעלה כמבדיל בין קרצינומה לאדנומה



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Weiss 0-2	71	63	58	49	43	30	17	11	9	7	4	2	1
Weiss 3-9	21	18	14	10	8	7	6	6	4	2	1	1	1

D

אותם חולים כאשר חולקו אחרת לפי WEISS



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Weiss 0-3	76	68	63	53	47	34	21	15	11	8	5	3	2
Weiss 4-9	16	13	9	6	4	3	2	2	2	1	0	0	0

המסקנה היא שלמרות שרוב הגידולים עם WEISS 3 הן אדנומות אך חלק קטן מהם יכולים להיות קרצינומות

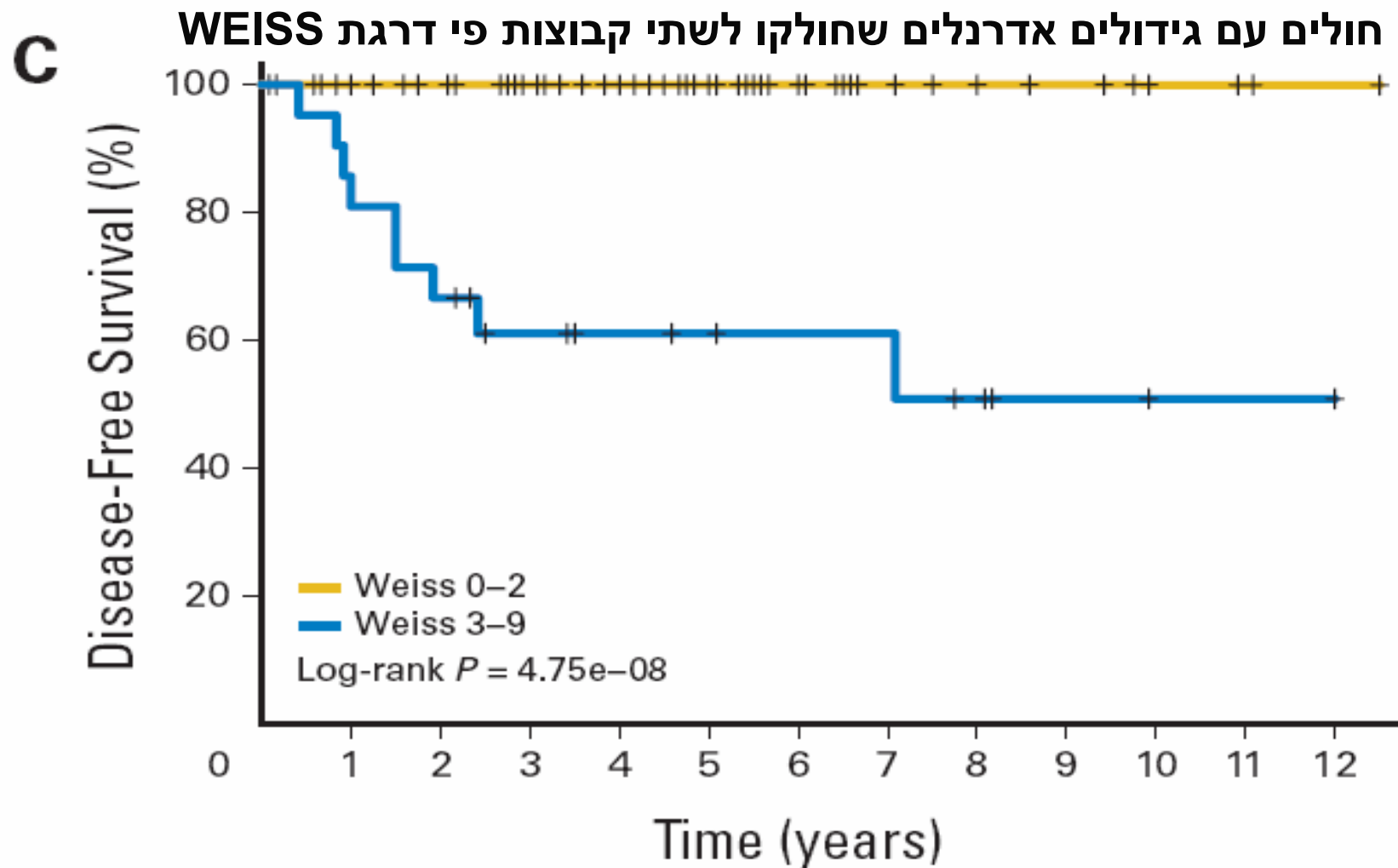
	Metastasizing/	Nonmetasta- sizing/ Nonrecurring
Architecture of Tumor		
Nondiffuse	5	23
Diffuse	13	2
Necrosis		
Absent	1	23
Present	17	2
Invasion of Venous Structures		
Absent	9	25
Present	9	0
Invasion of Sinusoidal Structures		
Absent	8	23
Present	10	2
Invasion of Capsule of Tumor		
Absent	8	24
Present	10	1

נמצא שכל 9 הפרמטרים שכיחים יותר בקרצינומות

No. of Criteria Present ^a	Metastasizing/ Recurring Tumors	Nonmetastasizing/ Nonrecurring Tumors
0	0	16
1	0	6
2	0	2
3	0	0
4	4	0
5	3	1
6	3	0
7	5	0
8	1	0
9	2	0

^a Nuclear grade III or IV, mitotic rate greater than 5/50 hpf, atypical mitoses, clear cells comprising 25% or less of the tumor, diffuse architecture, necrosis, invasion of venous structures, invasion of sinusoidal structures and invasion of tumor capsule.

• כל הגידולים הממאירים כללו 4 ויותר פרמטרים חיוביים
 • כל האדנומות פרט לאחד כללו 2 או פחות פרמטרים חיוביים
 • נלקח ערך של 3 ומעלה כמבדיל בין קרצינומה לאדנומה

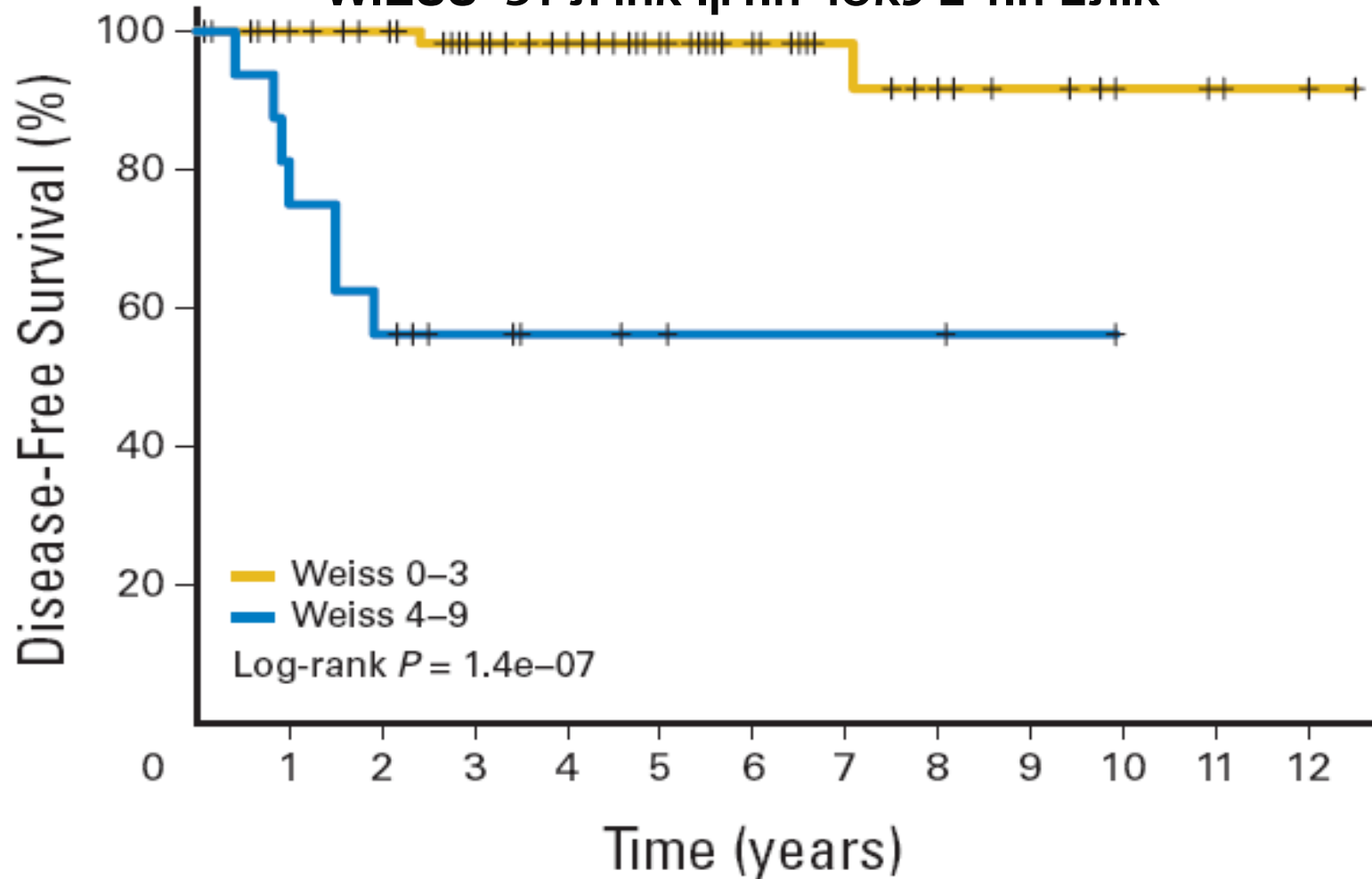


No. at risk

Weiss 0-2	71	63	58	49	43	30	17	11	9	7	4	2	1
Weiss 3-9	21	18	14	10	8	7	6	6	4	2	1	1	1

D

אותם חולים כאשר חולקו אחרת לפי WEISS



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Weiss 0-3	76	68	63	53	47	34	21	15	11	8	5	3	2
Weiss 4-9	16	13	9	6	4	3	2	2	2	1	0	0	0

המסקנה היא שלמרות שרוב הגידולים עם WEISS 3 הן אדנומות אך חלק קטן מהם יכולים להיות קרצינומות

Table 1 Weiss system for separating benign from malignant adrenocortical neoplasms [5,7]

High nuclear grade (grade 3 or 4 according to criteria of Fuhrman et al [6])

Mitotic rate greater than 5 per 50 high-power fields

Atypical mitoses

Clear cells comprising 25% or less of the tumor

Diffuse architecture (greater than one third of the tumor)

Necrosis

Invasion of venous structures

Invasion of sinusoidal structures

Invasion of capsule of tumor

NOTE. The presence of 3 or more criteria correlates with subsequent malignant behavior.

Weiss system revisited
Sebastien Aubert
Am.J.Surg.Path 26:1612-1619,2002

**50 חולים לאחר ניתוח, מעקב 48-258 חודשים - ממוצע
136 חודשים**

**25 מיקרים של קרצינומות (חדירה או גרורות, חזרה
של המחלה)**

25 מיקרים של אדנומות (ללא הישנות)

**24/25 מהאדנומות היו עם $W \leq 2$
1/25 מהאדנומות היה עם $W = 3$ (נישאר ברמיסיה 4 שנים של המעקב)
כל הקרצינומות (25) היו עם $W \geq 4$**

הטענה של AUBERT הייתה שהשיטה של WEISS בעייתית בכך שהיא כוללת הרבה קריטריונים שבחלקם מסובכים. לכן הוא הוציא 4 קריטריונים ונישאר עם 5 קריטריונים הכי אמינים סטטיסטית ופחות מסובכים לאבחנה היסטופתולוגית

TABLE 2. *Weiss system for the 49 adrenocortical tumors*

The most reliable with high interobserver agreement using Kappa value

	Malignant (n = 24)	Benign (n = 25)	p Value
Mitotic rate >5/50 HPF	23	0	<0.001
Abnormal mitoses	21	0	<0.001
≤25% clear cells	24	11	<0.001
Necrosis	23	2	<0.001
Capsular invasion	14	0	<0.001
Total Weiss score (mean)	6.5	1.16	<0.001

HPF, high-power fields.

על סמך 5 קריטריונים אלו, AUBERT בנה שיטה חדשה לאבחנה של קרצינומה של אדרנל. לכל פרמטר ניתן דירוג של חוזקה, וסכום הדירוג ניקרא WEISS REVISITED INDEX או אינדקס על שם AUBERT

Using stepwise regression analysis

Table 5 Modified Weiss system for separating benign from malignant adrenocortical neoplasms [16]

Mitotic rate (>5 per 50 high-power fields) **2**

Cytoplasm (clear cells comprising 25% or less of the tumor) **2**

Abnormal mitoses **1**

Necrosis **1**

Capsular invasion **1**

NOTE. Modified Weiss scoring system: $2 \times$ mitotic rate + $2 \times$ cytoplasm + abnormal mitoses + necrosis + capsular invasion.

A score of 3 or greater correlates with subsequent malignant behavior.

Weiss System Sevisited
Sebastien Aubert
Am.J.Surg.Path 26:1612-1619,2002

בוצעה צביעה לאנטיגן Ki-67 בתאי האדרנל
Antibody MIB-1 against antigen Ki-67

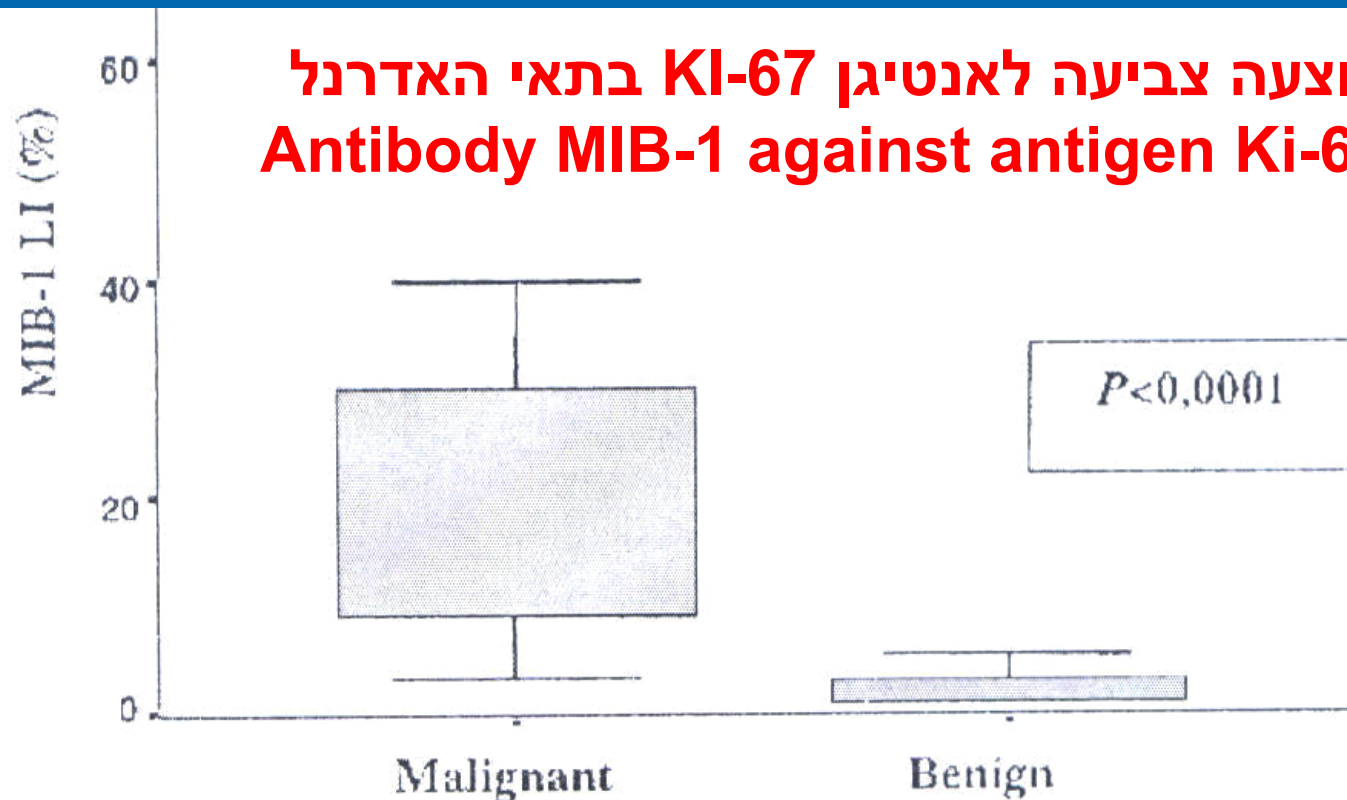


FIG. 4. Distribution of MIB-1 labeling index between malignant and benign tumors.

Weiss system revisited
Sebastien Aubert
Am.J.Surg.Path 26:1612-1619,2002

TABLE 3. *Thresholds for malignancy*

	Threshold*	Specificity	Sensitivity
Tumor weight (g)	50	90.9%	100%
Tumor size (cm)	6.5	91.7%	100%
Weiss score	3	96%	100%
Mitotic rate (for 50HPF)	5	100%	96%
MIB-1 Labeling index %	4	91.7%	95.7%

* Equal or higher
HPF, high-power fields.

Morphologic Characteristics of Benign and Malignant Adrenocortical Tumors (Van Slooten et al, Cancer 1985, 55:766-773)

שיטה היסטולוגית נוספת לאבחנה של קרצינומה של אדרנל על שם VAN SLOOTEN

Table 3 System of van Slooten et al for separating benign from malignant adrenocortical neoplasms [14]

Criteria	Discriminating value
Regressive changes (necrosis, hemorrhage, fibrosis, or calcification)	5.7
Loss of normal structure	1.6
Nuclear atypia (moderate/marked)	2.1
Nuclear hyperchromasia (moderate/marked)	2.6
Abnormal nucleoli	4.1
Mitotic activity (>2 mitotic figures per 10 high-power fields)	9.0
Capsular and/or vascular invasion	3.3

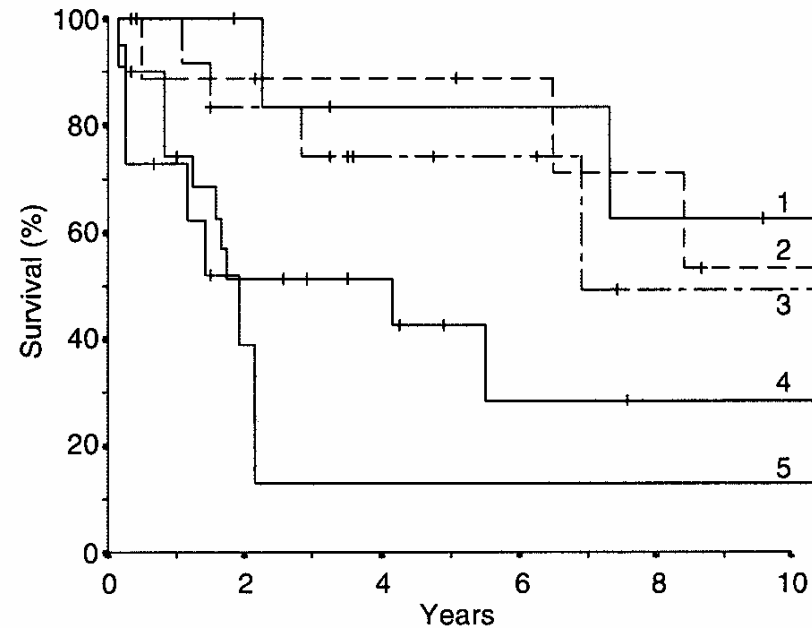
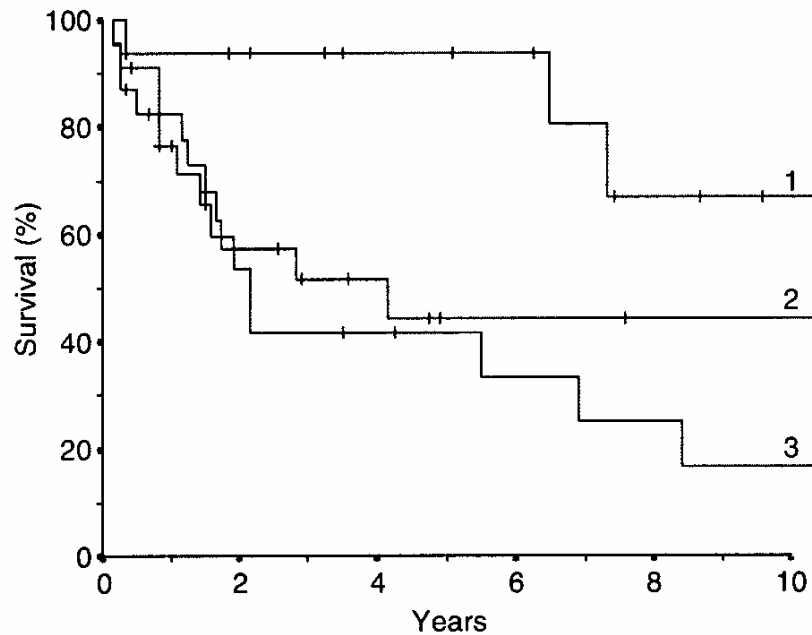
NOTE. Summating the discriminating values of each parameter present generates a histologic index. A histologic index greater than 8 is associated with malignancy. **Van Slooten index (VSI)**

מעקב 10 שנים
45 קרצינומות
18 אדנומות

The Prognostic Value of Two Different Histopathological Scoring Systems
for Adrenocortical Carcinoma
Histopathology 2007,51,239-245

VSI-Van Slooten

WRI-
Weiss Revisited Index



1-(VSI 8.1-20),2-(VSI 20.1-25),
3-(VSI 25.1-28.4)

1-(WRI 3), 2-(WRI 4),3-(WRI 5),
4-(WRI 6),5-(WRI 7)

1 Case (VSI-7 and **WRI-3**) had metastasis

1 Case (**VSI-16.8** and WRI-2) had metastasis

במאמר סיכום של WEISS שפורסם לאחרונה:

- **“Issues of reproducibility of the Weiss histological criteria have been largely resolved by introduction of modified Weiss system, which has been shown to be similarly effective in separating benign and malignant adrenocortical tumors.”**

(The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later, Weiss MD, Human Pathology 2009, 40;757-768)

לסיכום:

- ACC מחלה נדירה אך קטלנית
- בגידול דרגה 3-4 אין ספק באבחנה
- בגידול דרגה 1-2, האבחנה של ACC היא בעיקר לפי WEISS CRITERIA

בדירוג היסטולוגי גבוה אין ספק באבחנה
בדירוג היסטולוגי גבולי, יש מקום להתייחס למאפיינים נוספים:

- לנסות לבנות דירוג לפי (WEISS REVISITED) AUBERT או VAN SLOOTEN

לנסות להיעזר במאפיינים אחרים:

- ממצאים מחשידים לפי CT או MRI, גודל, צפיפות. משקל פרפרט
- צביעה ל- KI-67
- הפרשת הורמונים?
- גנטיקה?