

Charakterystyka morfologiczna i kliniczna chorych na raka kory nadnercza

Morphological and clinical characteristics of patients with adrenocortical carcinoma

Monika Ciupińska-Kajor¹, Jacek Ziaja², Maciej Kajor¹, Robert Król², Zuzanna Dobrosz¹, Piotr Konicki¹, Kornelia Hasse-Lazar³, Teresa Gasińska⁴, Lech Cierpka²

¹Katedra i Zakład Patomorfologii Śląskiej Akademii Medycznej, Katowice (Department of Pathology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland)

²Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej Śląskiej Akademii Medycznej, Katowice (Department of General, Vascular and Transplant Surgery, Medical University of Silesia, Katowice, Poland)

³Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach (Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Comprehensive Cancer Centre — Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute, Branch Gliwice, Poland)

⁴Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej Śląskiej Akademii Medycznej, Katowice (Department of Internal Medicine and Oncological Chemotherapy, Medical University of Silesia, Katowice, Poland)

Streszczenie

Wstęp: Rak kory nadnerczy należy do nowotworów rzadko występujących. Objawy kliniczne raka nadnercza wynikają w około 50% z jego aktywności hormonalnej. Nieczynne hormonalnie raki nadnerczy wykrywa się przypadkowo lub gdy występują miejscowe objawy kliniczne. Celem niniejszej pracy jest porównanie obrazów histopatologicznych ze stopniem zaawansowania nowotworu w badaniu śródoperacyjnym i dalszego przebiegu choroby u pacjentów z rakiem kory nadnerczy.

Materiał i metody: Analizie poddano 7 chorych z wykonaną adrenalektomią z powodu guza nadnercza, u których w histopatologicznym badaniu pooperacyjnym rozpoznano raka kory nadnercza. Histologicznie guzy oceniano według skali Weissa. Stopień zaawansowania klinicznego oceniano na podstawie klasyfikacji TNM i MacFarlane'a.

Wyniki: U 2 chorych wystąpiły objawy nadczynności hormonalnej, u 3 — nieswoiste dolegliwości bólowe w obrębie jamy brzusznej, u 2 pacjentów guza wykryto przypadkowo. U 2 pacjentów stwierdzono miejscową postać nowotworu (T2, N0, M0; II stopień wg klasyfikacji MacFarlane'a), u 4 — postać regionalną (T4, N1, M0; III stopień wg klasyfikacji MacFarlane'a), u 1 — postać przerzutową (T4, N1, M0; IV stopień wg klasyfikacji MacFarlane'a).

U jednego pacjenta stwierdzono 4 cechy złośliwości według Weissa, u pozostałych chorych — 7–9 cech. Czynniki niekorzystne prognostycznie: liczbę mitoz powyżej 5/50 HPF zaobserwowano we wszystkich przypadkach, mitozy atypowe — w 6, martwicę — w 5, inwazję naczyń żylnych — w 5, inwazję torebki — w 5 przypadkach. Okres obserwacji wyniósł 3–44 miesiące. U 2 pacjentów nie stwierdzono nawrotu choroby, u 5 pozostałych — wznowę miejscową i rozsiew choroby, a w konsekwencji zgon.

Wnioski: Rak nadnercza jest nowotworem o dużej złośliwości, rozpoznawanym zwykle w znacznym stopniu zaawansowania, czego konsekwencją jest złe rokowanie u osób obciążonych tą chorobą.

Słowa kluczowe: rak kory nadnercza, adrenalektomia, patomorfologia

Abstract

Background: Adrenocortical carcinoma is a rare neoplasm. The clinical symptoms of adrenal cancer in about 50% of cases result from endocrine activity. Hormonally inactive adrenal cancers are usually found incidentally or when they cause local clinical symptoms. The aim of this study was to compare the results of pathological examination with the stages of neoplasm observed during intraoperative examination as well as the further course of the disease in patients with adrenocortical carcinoma.

Material and methods: Seven patients subjected to an adrenalectomy for an adrenal tumour after which a postoperative pathological examination revealed adrenal cancer were analysed. Histologically tumours were analysed according to the Weiss scale. The stage of the disease was classified according to the TNM and MacFarlane scales.

Results: In 2 patients symptoms of endocrine hyperactivity were observed, in 3, uncharacteristic abdominal pain while in 2, the tumour was diagnosed accidentally. In 2 patients local disease was diagnosed (T2, N0, M0; MacFarlane stage II), in 4, regional (T4, N1, M0; MacFarlane stage III), in 1, metastatic (T4, N1, M0; MacFarlane stage IV).

In 1 patient 4 features of malignancy according to the Weiss scale were observed, while in the remaining patients, the number of features was 7 to 9. Poor prognostic factors, such as mitoses > 5/50 HPF were observed in all cases, atypical mitoses in 6, necrosis in 5, venous infiltration in 5, capsular infiltration in 5. The follow-up period was 3 to 44 months. In 2 patients no features of recurrence were observed, in remaining 5 there was local recurrence, dissemination of the disease and as a consequence, death.

Conclusions: Adrenocortical carcinoma is a tumour of high malignancy, diagnosed usually in advanced stage, which results in a poor prognosis for patients suffering from this disease.

Key words: adrenocortical carcinoma, adrenalectomy, pathomorphology

Wstęp

Rak kory nadnerczy jest nowotworem rzadko występującym (0,05–0,2% wszystkich nowotworów złośliwych, 2 przypadki na milion mieszkańców rocznie) [1, 2]. Około 50% raków kory nadnercza jest czynnych hormonalnie, zwykle z gwałtownie narastającymi objawami zespołu Cushinga, natomiast rzadko obserwuje się objawy zespołu Conna w przypadku zmian złośliwych [2, 3]. Nieczynne hormonalnie raki nadnerczy są wykrywane przypadkowo lub w momencie wystąpienia miejscowych objawów klinicznych [2, 4].

Trudności w różnicowaniu histopatologicznym zmian łagodnych i złośliwych kory nadnerczy były przyczyną powstania wielu skal punktowych oceniających stopień potencjalnej złośliwości omawianych guzów [5–7]. Do najpopularniejszych należy skala zaproponowana przez Weissa w 1984 roku, oparta na ocenie 9 cech histopatologicznych; według niej za raki uznaje się guzy spełniające przynajmniej 4 kryteria [7–9]. Dodatkowo podejmowano prace mające pomóc w prognozowaniu dalszego losu chorych po adrenalectomii z powodu raka kory nadnerczy [10, 11]. Celem niniejszej pracy było porównanie obrazów histopatologicznych ze stopniem zaawansowania nowotworu w badaniu śródoperacyjnym i dalszego przebiegu choroby u pacjentów z rakiem kory nadnerczy.

Material i metody

W okresie od maja 1996 roku do maja 2006 roku w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach spośród 260 pacjentów operowanych z powodu guzów kory nadnerczy u 7 chorych w histopatologicznym badaniu pooperacyjnym rozpoznano raka kory nadnercza. U wszystkich chorych usunięto guza wraz z przylegającą tkanką nadnerczową; u 1 pacjenta zabieg uzupełniono o nefrektomię i splenektomię z powodu nacieku guza na narządy (przypadek 3). Charakterystykę kliniczną omawianych osób przedstawiono w tabeli I.

Usunięte zmiany oceniano histologicznie według skali Weissa, biorąc pod uwagę atypię jądrową, aktywność

Introduction

Adrenocortical carcinoma is a rare neoplasm (0.05–0.2% of all cancers, 2 cases per million inhabitants per year) [1, 2]. About 50% of adrenal cancers are hormonally active, usually with rapidly increasing symptoms of Cushing's syndrome, and Conn's syndrome which in cases of adrenocortical carcinoma is not common [2, 3]. Hormonally inactive adrenal cancers are found accidentally or when they present local clinical symptoms [2, 4].

The difficulties in distinguishing adrenocortical adenoma from carcinoma result in defining a number of point scales that describe the grade of potential malignancy of the above-mentioned tumours [5–7]. One of the most common scales is that proposed by Weiss in 1984 which is based on 9 histopathological features. According to this scale tumours that present at least 4 of these criteria are considered to be malignant [7–9]. Additionally, efforts have been made in order to determine the prognostic factors in a long term follow up in patients subjected to an adrenalectomy for adrenocortical carcinoma [10, 11]. The aim of this study was to compare the results of pathological examination with the stages of neoplasm observed during intraoperative examination as well as the further course of the disease in patients with adrenocortical carcinoma.

Material and methods

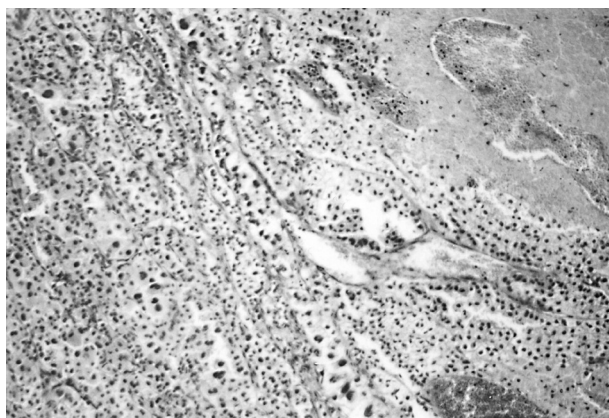
Between May 1996 and May 2006 at the Department of General, Vascular and Transplant Surgery in Katowice, of 260 patients subjected to an adrenalectomy due to adrenal masses, 7 cases of adrenocortical carcinoma were diagnosed during the postoperative pathological examination. In all cases the tumour was removed together with the adherent adrenal tissue. In 1 case the operation was completed by a nephrectomy and splenectomy due to the infiltration of the tumour on these organs (patient 3). The clinical characteristics of the analysed patients is presented in Table I.

Tabela I. Charakterystyka kliniczna i wynik oceny śródoperacyjnej chorych poddanych adrenalectomii z powodu raka kory nadnercza

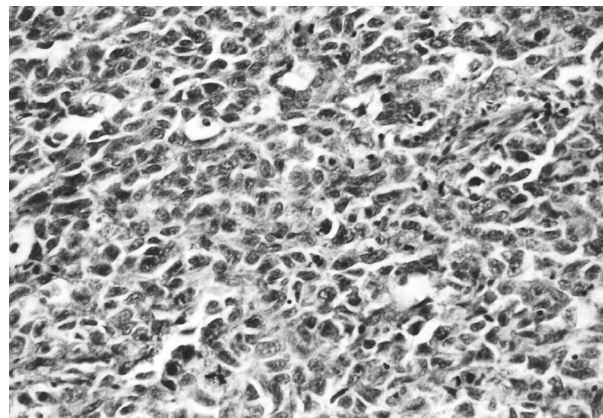
Table I. Clinical characteristics and results of intraoperative examination of patients subjected to adrenalectomy for adrenocortical cancer

Przypadek Patient No.	Płeć/wiek (lata) Sex and age (years)	Objawy kliniczne Clinical symptoms	Badanie śródoperacyjne Intraoperative examination		
			Maksymalny wymiar (mm) Maximal size (mm)	TNM TNM	Skala MacFarlane'a MacFarlane
1	K/32	Bóle brzucha, krwiomocz <i>Abdominal pain, haematuria</i>	120	T2, N0, M0	II
2	M/52	<i>Incidentaloma</i> <i>Incidentaloma</i>	85	T2, N0, M0	II
3	M/67	Bóle brzucha, wyniszczenie <i>Abdominal pain, cachexia</i>	150	T4, N1, M0	III
4	M/58	Zespół Conna <i>Conn's syndrome</i>	80	T4, N1, M1	III
5	M/75	Bóle okolicy lędźwiowej <i>Lumbar pain</i>	110	T4, N1, M0	III
6	M/57	Zespół Cushinga <i>Cushing's syndrome</i>	60	T4, N1, M0	III
7	K/64	<i>Incidentaloma</i> <i>Incidentaloma</i>	50	T4, N1, M0	IV

K (women) — kobieta; M (men) — mężczyzna



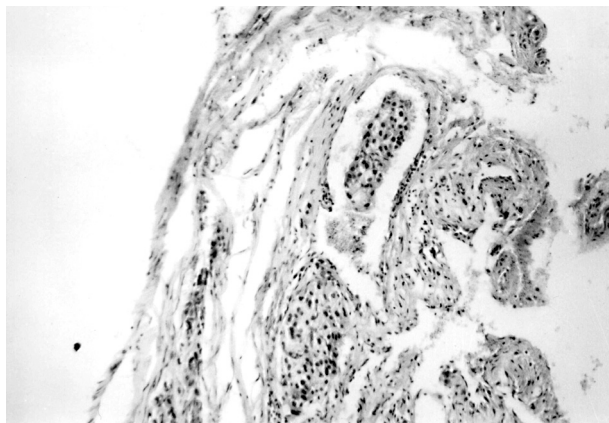
Rycina 1. Martwica oraz atypia jądrowa, H-E, 130 ×
Figure 1. Necrosis and nuclear atypia, H-E, 130 ×



Rycina 2. Liczne nieprawidłowe mitozy, H-E, 280 ×
Figure 2. Numerous atypical mitoses, H-E, 280 ×

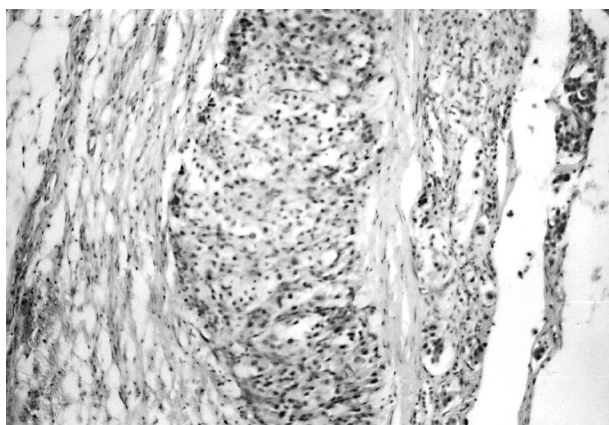
mitotyczną, obecność mitoz atypowych, strukturę cytoplazmy, architekturę guza, obecność martwicy, inwazję naczyń żylnych, sinusoid i torebki. Atypię jądrową klasyfikowano na podstawie skali I-IV według Fuhrmana (ryc. 1). Aktywność mitotyczną liczono w 50 losowo wybranych polach widzenia w obszarach o największej liczbie figur podziału w powiększeniu 400 × (HPF, *high power fields*). Za atypowe uznano mitozy o nieprawidłowej dystrybucji chromosomów lub nadmiernej liczbie wrzecion kariokinetycznych (ryc. 2). W strukturze cytoplazmy oceniano odsetek jasnych lub zwakuolizowanych komórek przypominających normotypowe komórki warstwy pasmowatej. Architektonikę guza podzielono na 2 typy: rozlaną, gdy więcej niż 1/3 guza była zbudowana z komórek tworzących lite pola, i nierozlaną, gdy w 2/3 guza

The pathological examination of excised tumours was based on the Weiss scale, in which nuclear grade atypia, the mitotic rate, atypical mitoses, the character of cytoplasm, the architecture of the tumour, necrosis as well as veins, sinusoids and tumour capsule infiltration were considered. Nuclear atypia was classified on a scale from I to IV according Fuhrman (Fig. 1). Mitotic activity was counted in 50 randomly selected fields in the areas of the highest number of mitotic figures under 400 × magnification (HPF, *high power fields*). Mitoses with incorrect chromosome distribution or an excessive amount of mitotic spindles were considered as atypical (Fig. 2). In the structure of cytoplasm, the percentage of clear or vacuolised cells resembling normotypical cells of the zona fasciculata were esti-



Rycina 3. Ogniska nowotworowe w świetle naczyń krwionośnych, H-E, 130 ×

Figure 3. Nests of cancer within lumen of vessel, H-E, 130 ×



Rycina 4. Naciek nowotworowy torebki nadnercza, H-E, 130 ×

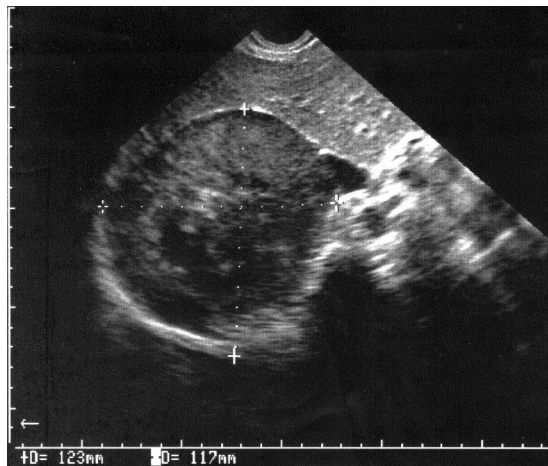
Figure 4. Neoplastic capsular infiltration, H-E, 130 ×

układ komórek był w miarę uporządkowany, tworzący między innymi pasma, bełeczki, gniazda. Zlewające się gniazda martwiczych komórek guza uznawano za martwicę. Inwazja naczyń żylnych, sinusoid musiała być jednoznaczna (ryc. 3). Naciek nowotworowy w torebce oznaczał obecność gniazd lub pasm komórek rakowych wewnątrz torebki lub przenikających przez nią z reakcją podścieliska (ryc. 4). Każdą zidentyfikowaną cechę określano 1 punktem. Uzyskanie 4 punktów stanowiło podstawę do uznania guza za zmianę złośliwą.

Wyniki

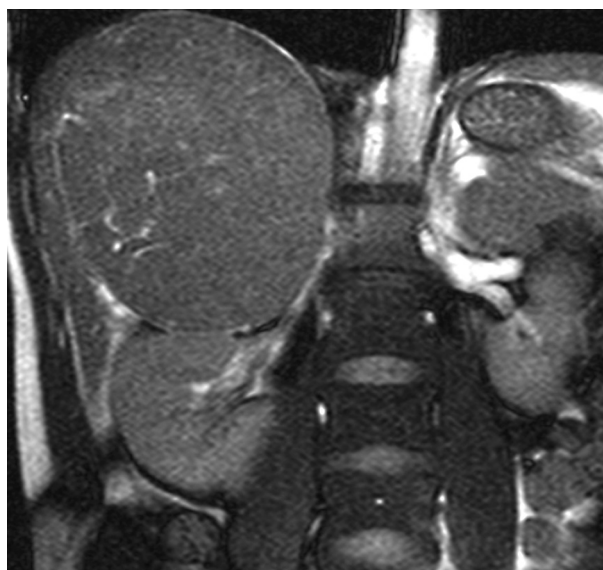
Poniżej przedstawiono opisy przypadków, przebieg kliniczny oraz wyniki obserwacji odległej wszystkich 7 operowanych pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie rakiem kory nadnercza.

Przypadek 1 — chora lat 32, diagnozę przeprowadzono z powodu stopniowo narastających bólów brzucha i krwimoczności, bez klinicznych cech hiperkortyzolemii i hiperaldosteronizmu. Wykonana diagnostyka obrazowa: USG, tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*), rezonans magnetyczny (NMR, *nuclear magnetic resonance*) (ryc. 5, 6),



Rycina 5. USG raka kory nadnercza

Figure 5. Ultrasound of adrenocortical cancer



Rycina 6. Zdjęcie metodą rezonansu magnetycznego raka kory nadnercza. Dzięki uprzejmości dr Barbary Strządała (Szpital Wojewódzki w Rybniku)

Figure 6. MRI of adrenocortical cancer. Courtesy of Dr Barbara Strządała (Provincial Hospital in Rybnik)

mated. Tumour architecture was divided into 2 types: diffuse — when more than 1/3 of the tumour consisted of cells forming solid fields, and non-diffuse, when in 2/3 of the tumour, the cell arrangement was relatively ordered creating fascicles, trabecula, nests and other forms. Merging nests of necrotic cells of the tumour were considered to be necrosis. Venous and sinusoid invasion had to be clear-cut (Fig. 3). Neoplastic infiltration in the capsule meant the presence of nests and strips of neoplastic cells within the capsule or penetrating through the capsule with a stromal reaction (Fig. 4). Each identified feature was scored with 1 point. The tumour was diagnosed as malignant when at least 4 points were scored.

wykazała obecność guza nadnercza prawego o maksymalnym wymiarze 109 mm (T2, N0, M0; stopień II wg klasyfikacji MacFarlane'a). W rozpoznanym pooperacyjnym badaniem histopatologicznym raku kory nadnerczy stwierdzono 4 cechy złośliwości według skali Weissa. Po adrenalektomii włączono leczenie mitotanem, którego podaż przerwano z powodu złej tolerancji leku i braku współpracy ze strony chorej. W 9-miesięcznej obserwacji w badaniach obrazowych nie odnotowano cech nawrotu choroby.

Przypadek 2 — chory lat 55, z nadciśnieniem tętniczym, bez dolegliwości bólowych. Guz nadnercza wykryto przypadkowo w trakcie profilaktycznego badania USG jamy brzusznej. W diagnostyce hormonalnej stwierdzono prawidłowe stężenie aldosteronu i kortyzolu. W badaniu CT potwierdzono obecność guza nadnercza lewego o maksymalnym wymiarze 95 mm z cechami regionalnego zaawansowania choroby (T4, N1, M0; stopień III wg klasyfikacji MacFarlane'a). Wykonana adrenalektomia i badanie histopatologiczne wykazały niższy stopień zaawansowania nowotworu; uzyskano 7 punktów według klasyfikacji Weissa. U pacjenta przez 2 lata stosowano mitotan, w 44-miesięcznej obserwacji nie odnotowano cech wznowy.

Przypadek 3 — chory lat 75, z bólami brzucha i objawami wyniszczenia. W badaniu CT stwierdzono 80-milimetrowego guza nadnercza lewego o cechach zaawansowania miejscowego (T3, N1, M0; stopień III wg klasyfikacji MacFarlane'a). Ze względu na zaobserwowane w trakcie operacji naciekanie narządów sąsiednich adrenalektomię uzupełniono o nefrektomię i splenektomię. W badaniu histopatologicznym w rozpoznanym raku kory nadnerczy określono 9 punktów w klasyfikacji Weissa. Chory zmarł po 5 miesiącach bez terapii uzupełniającej z powodu rozsiewu choroby nowotworowej.

Przypadek 4 — chory lat 58, diagnozowany z powodu gwałtownie narastających objawów zespołu Conna, z potwierdzonym biochemicznie hiperaldosteronizmem pierwotnym, hiperkortyzolemią i hiperandrogenemią. W wykonanych badaniach USG i CT stwierdzono przerzutową postać raka nadnercza prawego (T4, N1, M1; stopień IV wg klasyfikacji MacFarlane'a) (ryc. 7). W badaniu histopatologicznym guz posiadał wszystkie cechy złośliwości według klasyfikacji Weissa. W badaniach obrazowych wykonanych po operacji odnotowano dalszą progresję choroby z przerzutami do płuc, węzłów chłonnych śródpiersia i prawdopodobnie nerki prawej. Chory zmarł po 3 miesiącach od operacji, pomimo prób leczenia mitotanem.

Przypadek 5 — chory lat 75, diagnozowany z powodu bólów okolicy lędźwiowej, bez klinicznych cech hiperkortyzolemii i hiperaldosteronizmu. W badaniach USG i CT zobrazowano guza nadnercza o średnicy 100 mm z cechami regionalnego zaawansowania choroby (T4, N0, M0; stopień III wg klasyfikacji MacFarlane'a) (ryc. 8). W badaniu histopatologicznym w rozpoznanym raku kory nadnerczy uzyskano 9 punktów w klasyfikacji Weissa. Chory zmarł po 7 miesiącach od operacji z powodu potwierdzonego badaniem CT rozsiewu nowotworowego (ryc. 9), bez terapii uzupełniającej.

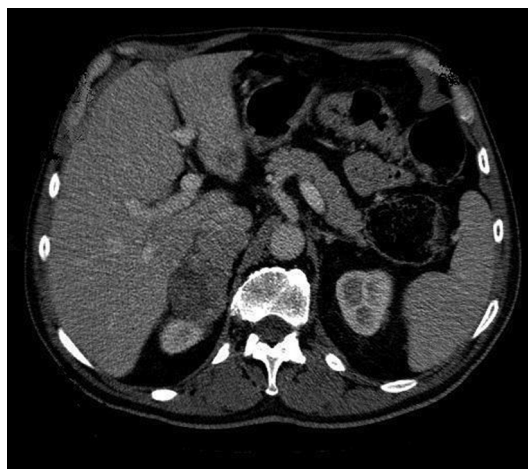
Results

The case descriptions, clinical course and follow up of all 7 patients operated on for adrenocortical carcinoma are presented below:

Case 1 — a 32 year old female diagnosed due to increasing abdominal pain and hematuria, with no clinical symptoms of hypercortisolemia and hyperaldosteronism. Diagnostic imaging (US, CT, MRI; Fig. 5, 6) revealed a right adrenal mass, 109 mm in diameter (T2, N0, M0; MacFarlane II). During a postoperative pathological examination an adrenocortical carcinoma was diagnosed with displaying 4 features of malignancy as proposed by Weiss. Surgical treatment was followed by mitotane administration which was discontinued due to drug intolerance and patient incompliance. During a 9 month long follow up period there were no features of recurrence in diagnostic imaging.

Case 2 — a 55 year old male without pain and a history of arterial hypertension. The tumour was found accidentally during a prophylactic abdominal ultrasound examination. Biochemical tests did not reveal increased aldosterone and cortisol secretion. A CT confirmed a left adrenal mass of 95 mm in diameter with features of regional diseases (T4, N1, M0; MacFarlane III). During the operation and pathological examination, a lower stage of the tumour was diagnosed. The number of points according to Weiss was 7. The patient received mitotane for 2 years. There have been no features of disease recurrence during a 44 month long follow up period.

Case 3 — a 75 year old male with abdominal pain and features of cachexia. An abdominal CT revealed a 80 mm large tumour of the left adrenal gland with features of local disease (T3, N1, M0; MacFarlane III). During surgery, the adrenal tumour was removed together



Rycina 7. Obraz tomografii komputerowej pierwotnej zmiany i przerzutu w obrębie wątroby u chorego z rakiem kory nadnercza. Dzięki uprzejmości dr Jolanty Zuziak-Pruska (Górnośląskie Centrum Medyczne w Katowicach)

Figure 7. CT image of primary tumour and metastatic liver lesion in patient with adrenocortical cancer. Courtesy of Dr Jolanta Zuziak-Pruska (Upper Silesian Medical Centre in Katowice)



Rycina 8. Obraz tomografii komputerowej pierwotnego raka kory nadnercza. Dzięki uprzejmości dr Barbary Strządała (Szpital Wojewódzki w Rybniku)

Figure 8. CT image of primary adrenocortical cancer. Courtesy of Dr Barbara Strządała (Provincial Hospital in Rybnik)



Rycina 9. Obraz tomografii komputerowej wznowy miejscowej raka kory nadnercza. Dzięki uprzejmości dr Katarzyny Lipka (Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii)

Figure 9. CT image of local recurrence. Courtesy of Dr Katarzyna Lipka (Centre of Paediatrics and Oncology in Chorzów)

Przypadek 6 — chory lat 57 lat, z zespołem Cushinga oraz potwierdzoną biochemicznie hiperkortyzolemią i hiperandrogenemią. Na podstawie badań obrazowych USG, CT oraz badania śródoperacyjnego stwierdzono regionalnie zaawansowany guz prawego nadnercza o średnicy 70 mm (T4, N1, M0; stopień II wg klasyfikacji MacFarlane'a). W badaniu histopatologicznym guz wykazywał wszystkie cechy złośliwości według klasyfikacji Weissa. Po operacji obserwowano cechy przetrwałej hiperkortyzolemii. W trakcie pooperacyjnej chemioterapii (2 cykle etopozydu i cisplatyny) wystąpiła posocznica i obustronne zapalenie płuc. W wykonanym po 5 miesiącach badania CT odnotowano wznowę miejscową o największym wymiarze 70 mm oraz liczne przerzuty w węzłach chłonnych jamy brzusznej. Próba terapii mitotanem nie powiodła się ze względu na nasilone działania niepożądane po leku (trójjądrowa depresja szpiku). Chory zmarł po 7 miesiącach od przeprowadzenia operacji.

Przypadek 7 — chora lat 64, z guzem nadnercza prawego rozpoznany przypadkowo w trakcie diagnostyki

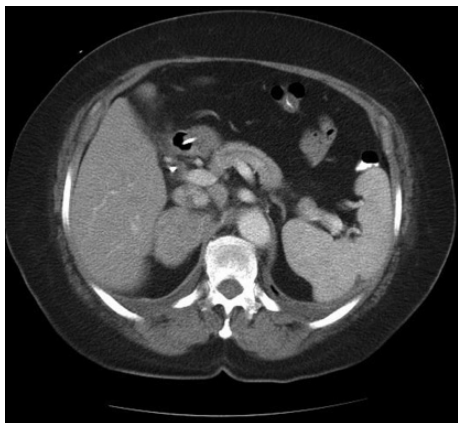
with a kidney and the spleen due to massive infiltration of these organs. Diagnosed during pathological examination, this adrenal cancer scored 9 points according to the Weiss scale. The patient died 5 months later due to dissemination of the disease without adjuvant treatment.

Case 4 — a 58 year old male diagnosed due to rapidly increasing symptoms of Conn's syndrome and biochemically confirmed primary hyperaldosteronism, hypercortisolemia and hyperandrogenemia. In diagnostic imaging (US and CT), a metastatic stage of adrenocortical cancer of the right adrenal gland was diagnosed (T4, N1, M1; MacFarlane IV) (Fig. 7), which in a postoperative pathological examination possessed all features of malignancy according to the Weiss scale. In postoperative diagnostic imaging further progression of the diseases was observed with lung, mediastinal and probable right kidney metastases. The patient died 3 months after surgery despite attempts at mitotane treatment.

Case 5 — a 75 year old male, diagnosed with lumbar pain, without clinical features of hypercortisolemia and hyperaldosteronism. An ultrasound examination and CT revealed 100 mm large adrenal mass with features of regional disease (T4, N0, M0; MacFarlane III) (Fig. 8). A pathological examination confirmed a diagnosis of adrenocortical cancer with 9 points according to the Weiss scale. The patient died 7 months after surgery due to CT confirmed dissemination of the disease (Fig. 9), without adjuvant treatment.

Case 6 — a 57 year old male with Cushing's syndrome and hypercortisolemia and hyperandrogenemia, confirmed by biochemical tests. A preoperative US and CT as well as intraoperative examination revealed a large right adrenal tumour, 70 mm in size, with features of regional disease (T4, N1, M0; MacFarlane III). In a pathological examination, all the features of malignancy according to the Weiss scale were present. Postoperatively features of persistent hypercortisolemia were observed. During postoperative chemotherapy (2 cycles of etoposide and cis-platinum) sepsis and bilateral pneumonia developed. A CT examination performed 5 months after surgery revealed 70 mm large local recurrence and numerous metastases in the abdominal lymph nodes. An attempt at mitotane therapy failed due to the intense side-effects of the drug (trisystemic bone marrow depression). The patient died 7 months after surgery.

Case 7 — a 64 year old female with right adrenal mass found accidentally during diagnostics for chronic pancreatitis, suffering additionally from coronary disease and arterial hypertension, with no clinical and biochemical features of excessive endocrine activity of the tumour. A local mass, 74 mm large (T4, N1, M0; MacFarlane III), was revealed in US, CT and MRI tests (Fig. 10). Diagnosed in a pathological examination, this adrenocortical cancer scored 7 points according to the Weiss scale. Mitotane treatment was begun 5 months after surgery. Although the patient's drug tolerance was not very good, it allowed for further administration. A CT examination, performed 6 months after surgery, revealed a local recurrence (diameter of the tumour 80 mm). During relaparotomy the tumour was found to be inoperable and micronodular



Rycina 10. Obraz tomografii komputerowej zmian przerzutowych w obrębie węzłów chłonnych u chorej z rakiem kory nadnercza. Dzięki uprzejmości dr. Marka Konopka (Śląskie Centrum Diagnostyki Obrazowej HELIMED w Katowicach)

Figure 10. CT of metastatic lymph nodes in patient with adrenocortical cancer. Courtesy of Dr Marek Konopka (Silesian Centre of Diagnostic Imaging HELIMED in Katowice)

przewlekłego zapalenia trzustki, obciążona dodatkowo chorobą wieńcową i nadciśnieniem tętniczym, bez cech klinicznych i biochemicznych nadmiernej czynności hormonalnej guza. Na podstawie badań USG, CT i NMR stwierdzono regionalnie zaawansowaną zmianę o średnicy 74 mm (T4, N1, M0; stopień III wg klasyfikacji MacFarlane'a) (ryc. 10). W badaniu histopatologicznym w rozpoznanym raku kory nadnercza określono 7 punktów w klasyfikacji Weissa. Mitotan podano chorej 5 miesięcy po operacji; tolerancja leku nie była zbyt dobra, pozwalała jednak na dalszą terapię. W wykonanym po 6 miesiącach od przeprowadzenia operacji badaniu CT zaobserwowano wznowę miejscową (średnica guza 80 mm). Wykonana relaparotmia wykazała nieoperacyjny charakter zmiany oraz potwierdzony badaniem histopatologicznym drobnoguzkowy rozsiew w obrębie jamy otrzewnej. Chora zmarła w 8 miesiącu od wykonania operacji z powodów niezwiązanych z nowotworem, przed włączeniem planowanej chemioterapii.

Wyniki oceny śródoperacyjnej oraz wyniki badań histopatologicznych z uwzględnieniem kryteriów zaproponowanych przez Weissa przedstawiono w tabelach I i II.

Dyskusja

W analizowanej grupie chorych raki nadnercza wykryto przypadkowo u 2 pacjentów. U jednego z nich (przypadek 7) zmianę rozpoznano w trakcie diagnostyki przewlekłego zapalenia trzustki: w badaniu CT wykonanym 2 lata przed rozpoznaniem guza nadnercza nie stwierdzono zmian patologicznych w obrębie nadnerczy, co dowodzi dużej dynamiki procesu nowotworowego. W badaniu Kasperlik-Zafuskiej i wsp. przypadkowo wykryty rak stanowił 29% wszystkich raków kory nadnerczy [12]. Gwałtownie narastająca hiperkortyzolemia w przebiegu raka nadnerczy występuje w około połowie przypadków

dissemination in abdominal cavity was confirmed by a pathological examination. The patient died 8 months postoperatively due to reasons not related to the tumour, before introduction of planned chemotherapy.

The results of intraoperative examinations as well as results of pathological examinations concerning the criteria proposed by Weiss are presented in Tables I and II.

Discussion

In the analysed groups of patients with adrenal cancer the tumour was found accidentally in 2 of them. In 1 patient (patient 7) the tumour was visualised during diagnostics for chronic pancreatitis. An abdominal CT performed 2 years before adrenal tumour diagnosis did not show any pathological lesion in the adrenal glands which proves the high dynamic levels of neoplastic process in these patients. In patients analysed by Kasperlik-Zafuska *et al.*, accidentally-found adrenal cancer makes up 29% all adrenocortical cancers [12]. Rapidly increasing hypercortisolemia in adrenal cancer is a symptom that appears in almost half of the patients [2, 13, 14], and hyperaldosteronism is rare [3]. In the above-analysed patient with hyperaldosteronism (patient 4) the level of potassium in blood serum had decreased to 2.0 mmol/l and there were severe problems with its intravenous supplementation. Among our patients uncharacteristic pain did not dominate in local complaints. Virilisation, ginecomasty, acromegaly and pathologic fractures may belong to other symptoms of adrenocortical carcinoma [13, 14].

Because of the lack of early symptoms, adrenocortical cancer is usually diagnosed at an advanced stage of the disease (Fig. 11). During an intraoperative examination of 1 patient, liver metastases were observed. This classified the tumour at Stage IV according to the MacFarlane scale and at the Metastatic stage according to the National Health Institute in Bethesda, USA. Moreover, in 4 patients the tumour had infiltrated surrounding organs and lymph nodes and metastases were present, which classified tumours to Stage III and the regional stage, respectively. A high percentage of patients, at 38–40%, with metastatic disease has also been observed by other authors, although it is lower in accidentally found adrenocortical cancer compared to symptomatic tumours [11–13].

Local disease (Stage II according to the MacFarlane scale) was observed in only 2 patients (patients 1 and 2). In one of them the tumour was accidentally diagnosed during an abdominal ultrasound. In the other case it was symptomatic, but presenting only 4 points according to the Weiss scale, which may suggest lower malignancy of the tumour. A low percentage of patients with local disease has also been reported by Kasperlik-Zafuska *et al.* [13].

An analysis of tumour morphology as regards the criteria proposed by Weiss showed a large number of elements suggesting malignancy of the lesions. Only in one patient were 4 features of malignancy observed while in

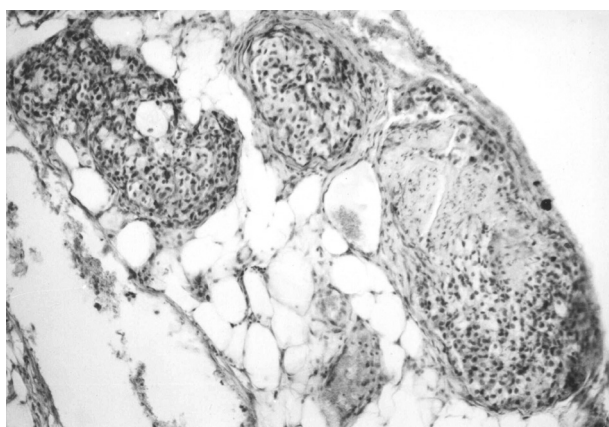
Tabela II. Wyniki badania histopatologicznego usuniętych guzów z uwzględnieniem kryteriów zaproponowanych przez Weissa
Table II. Results of histopathological examination of excised tumours concerning criteria proposed by Weiss

Przypadek Patient No.	Atypia jądrowa Nuclear grade atypia	Liczba mitoz/ /50 HPF Mitoses/ /50 HPF	Atypowe mitozy Atypical mitoses	Jasna cytoplazma (%) Clear cytoplasm (%)	Architektonika guza Tumour architecture	Martwica Necrosis	Inwazja naczyń Vessel infiltration	Inwazja torebki Capsular infiltration	Inwazja zatok Sinusoid infiltration	Skala Weissa Weiss scale
1	IV	6–10		0–25	Rozlana Diffuse					4
2	III	6–10	Obecne Present	0–25	Rozlana Diffuse	Obecna Present			Obecna Present	7
3	III	> 50	Obecne Present	0–25	Rozlana Diffuse	Obecna Present	Obecna Present	Obecna Present	Obecna Present	9
4	III	> 50	Obecne Present	0–25	Rozlana Diffuse	Obecna Present	Obecna Present	Obecna Present	Obecna Present	9
5	III	> 50	Obecne Present	0–25	Rozlana Diffuse	Obecna Present	Obecna Present	Obecna Present	Obecna Present	9
6	III	> 50	Obecne Present	0–25	Rozlana Diffuse	Obecna Present	Obecna Present	Obecna Present	Obecna Present	9
7	II	> 50	Obecne Present	0–25	Rozlana Diffuse		Obecna Present	Obecna Present	Obecna Present	7

HPF, high power fields

[2, 13, 14], natomiast rzadko odnotowuje się hiperaldosteronizm [3]. U chorego (przypadek 4) z pierwotnym hiperaldosteronizmem stężenie potasu w osoczu krwi było obniżone do 2,0 mmol/l i występowały duże trudności z jego suplementacją dożylną. W objawach miejscowych w analizowanych przypadkach dominowały niecharakterystyczne dolegliwości bólowe. Do innych objawów raka kory nadnerczy mogą należeć: wirylizacja, ginekomastia, akromegalia i złamania patologiczne [13, 14].

Ze względu na brak wczesnych objawów rak nadnercza jest zwykle rozpoznawany w zaawansowanym stadium choroby (ryc. 11). W badaniu śródoperacyjnym u jednego pacjenta stwierdzono przerzuty do wątroby, co klasyfikowało nowotwór do IV stopnia w skali MacFarlane'a i postaci przerzutowej według Narodowego Instytutu Zdrowia w Bethesda (Stany Zjednoczone); u 4 chorych guz naciekały sąsiadujące narządy i występowały przerzuty do węzłów chłonnych, co klasyfikowało no-



Rycina 11. Rozsiew nowotworowy — ogniska nowotworowe w tkance tłuszczowej okofonadnerczowej, H-E, 130 ×
Figure 11. Neoplastic dissemination — nests of cancer in perirenal fat tissue, H-E, 130 ×

other patients it varied from 7 to 9 features. However, Weiss, in his analysis of malignant lesions, also observed large number of tumours fulfilling 4–6 criteria [7]. In our material, the high number of scored points resulted in a poor prognosis for the patients analysed above.

Among pathological features that possess prognostic values, Harrison *et al.* rate tumour size > 120 mm, necrosis, haemorrhage and the mitotic rate > 6/50 HPF [10] as significant. Stojadinovic *et al.* rate not only mitotic rate > 5/50HPF and necrosis among prognostic factors, but also atypical mitoses, capsule and venous invasion, as well as infiltration of the surrounding organs [11]. Kendrick *et al.* rate the low stage of the tumour (I or II) and a low number of mitoses among these [15].

Among 7 analysed malignant tumours, the maximal diameter of 2 of them exceeded 120 mm, surrounding organ infiltration was present in 5 patients, mitotic rate > 5/50 HPF was observed in all cases, atypical mitoses in 6, necrosis in 5, capsule infiltration in 5, and vessels infiltration in 5 (haemorrhage in the tumour was not analysed). In 2 patients without tumour recurrence, there were only mitoses 6–10/50 HPF without other poor prognostic factors in one of them (patient 1) presenting a tumour 120 mm large. In the other (patient 2) presenting a tumour 85 mm large, many poor prognostic factors were present. However, in neither of these patients was infiltration of the surrounding organs observed.

All patients with surrounding tissue infiltration, with several of the above-mentioned poor prognostic factors, developed local recurrence with dissemination of the process and died. Because of the rapid progress of the disease, repeated surgical treatment was not undertaken in these cases. According to Ahlman *et al.* and Kendrick *et al.* this kind of aggressive surgical procedure may increase life span in some patients with adrenocortical cancer [14, 15]. An unfavourable course of the disease was observed also in patients in which postoperative mitotane

wotwór do III stopnia w skali MacFarlane'a i do postaci regionalnej. Na wysoki odsetek (38–40%) pacjentów z przerzutową postacią zwracają również uwagę inni autorzy, z zastrzeżeniem, że jest on niższy u osób z guzami wykrytymi przypadkowo niż ze zmianami objawowymi [11–13].

Postać miejscową nowotworu (II stopień w skali MacFarlane'a) odnotowano tylko u 2 chorych (przypadek 1 i 2): u pierwszego z nich guz wykryto w trakcie przypadkowego badania jamy brzusznej, u drugiego była to zmiana objawowa, którą oceniono jedynie na 4 punkty w skali Weissa, co może sugerować mniejszą złośliwość guza. Niski odsetek (33%) pacjentów z chorobą o charakterze zlokalizowanym potwierdzają Kasperlik-Zaluska i wsp. [13].

Analizując morfologię guzów pod kątem kryteriów zaproponowanych przez Weissa, stwierdzono dużą ekspresję elementów wskazujących na złośliwy charakter zmian. Jedynie u 1 pacjentki odnotowano 4 cechy złośliwości — u pozostałych wynosiła 7–9 punktów. Natomiast Weiss w swojej analizie zmian złośliwych obserwował liczne guzy spełniające również 4–6 kryteriów [7]. W badaniu przedstawianym w niniejszym artykule wysoka punktacja w zakresie omawianych guzów wiązała się ze złym rokowaniem u pacjentów.

Do cech patologicznych o znaczeniu prognostycznym, obok wymiaru guza > 120 mm, Harrison i wsp. zaliczają ogniska martwicy, krwawienia do guza i współczynnik mitoz > 6/50 HPF [10]. Stojadinovic i wsp. do czynników prognostycznych włączają, obok współczynnika mitotycznego > 5/50 HPF i nekrozy, takie cechy, jak nietypowe mitozy, inwazję torebki i naczyń żylnych oraz naciekanie sąsiednich narządów [11]. Kendrick i wsp. obok niskiego stopnia zaawansowania nowotworu (I lub II) uwzględnia małą liczbę mitoz [15].

Pośród 7 omawianych guzów złośliwych maksymalny wymiar 2 przekroczył 120 mm, a naciekanie sąsiednich narządów występowało u 5 chorych; liczbę mitoz powyżej 5/50 HPF stwierdzono we wszystkich przypadkach, nietypowe mitozy — u 6, ogniska martwicy — u 5, inwazję torebki — u 5, inwazję naczyń — u 5 (nie oceniano obecności krwawienia do guza). U 2 pacjentów, u których nie odnotowano wznowy nowotworu, w przypadku 1 (guz o wymiarze 120 mm) występowały jedynie mitozy w liczbie 6–10/50 HPF bez pozostałych negatywnych czynników rokowniczych, a w przypadku 2 (guz o wymiarze 85 mm) były obecne liczne negatywne czynniki prognostyczne, natomiast u żadnego z nich nie odnotowano naciekania sąsiednich narządów.

U wszystkich chorych z naciekiem sąsiadujących tkanek, z licznymi wymienionymi powyżej negatywnymi czynnikami rokowniczymi, wystąpiła wznowa miejscowa, rozsiew nowotworowy i w konsekwencji — zgon. Ze względu na szybki postęp choroby nie podejmowano u nich kolejnych prób leczenia chirurgicznego. Zdaniem Ahlmana i wsp. oraz Kendricka i wsp. tego typu agresywne postępowanie chirurgiczne może przedłużyć życie części pacjentów z rakiem nadnercza [14, 15]. Niekorzystny przebieg choroby obserwowano również u chorych, u których włączono pooperacyjne leczenie mitotanem czy chemioterapię. Dane te są zgodne z obserwacjami innych

treatment or chemotherapy was introduced. These data are consistent with observations of other authors, who confirm the beneficial effect of adjuvant pharmacological treatment only in a certain number of patients [13, 14].

Conclusions

Adrenocortical carcinoma is a tumour of high malignancy, diagnosed usually in an advanced stage which results in a poor prognosis for patients suffering from this disease.

autorów, którzy potwierdzają korzystny efekt uzupełniającego leczenia farmakologicznego jedynie u niektórych osób [13, 14].

Wnioski

Rak nadnercza jest nowotworem o dużej złośliwości, rozpoznawanym zwykle w znacznym stopniu zaawansowania, czego konsekwencją jest złe rokowanie u pacjentów obciążonych tą chorobą.

Piśmiennictwo (References)

1. Tołłoczko T. Nowotwory nadnercza. W: Szawłowski AW, Szmidt J. Zasady diagnostyki i chirurgicznego leczenia nowotworów w Polsce. Fundacja Polski Przegląd Chirurgiczny, Warszawa 2003, 143–151.
2. Schteingart DE. Adrenal Cancer. W: De Groot LJ. Endocrinology 2001; 2: 1767–1771.
3. Edwards CRW. Primary mineralocorticoid excess syndromes. W: De Groot LJ. Endocrinology 2001; 3: 1820–1844.
4. Ziaja J, Hartel M, Król R *et al.* Rak kory nadnerczy w przedoperacyjnych badaniach obrazowych. Pol J Radiol. 2006 (w druku).
5. Hough A, Hollfield J, Page D *et al.* Prognostic factors in adrenal cortical tumors. Am J Clin Pathol. 1979; 72: 390–399.
6. Van Slooten H, Schaberg A, Smeenk D *et al.* Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors. Cancer 1985; 55: 766–773.
7. Weiss L. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. Am J Surg Pathol. 1984; 8: 163–169.
8. Saeger W, Fassnacht M, Chita R *et al.* High diagnostic accuracy of adrenal core biopsy: results of the German and Austrian Adrenal Network Multicenter Trial in 220 consecutive patients. Hum Pathol. 2003; 34: 180–186.
9. Kajor M, Ziaja J, Król R *et al.* Analiza morfologii guzów kory nadnerczy pod względem ich struktury i potencjalnej złośliwości. Pol J Endocrinol. 2006; 2 (57): 136–142.
10. Harrison L, Gaudin P, Brennan MF. Pathologic features of prognostic significance for adrenocortical carcinoma after curative resection. Arch Surg. 1999; 134: 181–185.
11. Stojadinovic A, Ghossein R, Hoos A *et al.* Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic, and molecular characterisation. J Clin Oncol. 2002; 20: 941–950.
12. Kasperlik-Zaluska AA, Migdalska BM, Makowska AM. Incidentally found adrenocortical carcinoma. A study of 21 patients. Eur J Cancer 1998; 34: 1721–1724.

13. Kasperlik-Zaluska A, Migdalska B, Zgliczyński S *et al.* Adrenocortical carcinoma. A clinical study and treatment of 52 patients. *Cancer* 1995; 75: 2587–2591.
14. Ahlman H, Jansson S, Wangberg B *et al.* Adrenocortical carcinoma — diagnostic and therapeutic implications. *Eur J Surg*. 1993; 159: 149–158.
15. Kendrick ML, Lloyd R, Erickson L *et al.* Adrenocortical carcinoma. Surgical progress or Status Quo? *Arch Surg*. 2001; 136: 543–549.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

Dr med. Jacek Ziąca
ul. Francuska 20–24, 40–027 Katowice
tel. kom. 603–680–860, faks: (032) 255–50–52
e-mail: ziacek@mp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 02.06.2006 r.