Adrenokortikal Onkositik Karsinom: Olgu Sunumu ve Histopatolojik Tanı Kriterlerinin Gözden Geçirilmesi

Adrenocortical Oncocytic Carcinoma: A Case Report and Review of the Histopathologic Diagnostic Criteria

Deniz ARIK, Funda CANAZ, Emine DÜNDAR

Department of Pathology, Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, ESKİŞEHİR, TURKEY

Çalışma 21. Ulusal Patoloji Kongresi/İzmir 2011'de poster bildirisi olarak sunulmuştur.

ÖZ

Onkositik tümörler adrenal glandda nadir görülür. Malignite için kesin tanı kriterlerinin bulunmaması nedeniyle adrenokortikal karsinomların histopatolojik tanısı zordur. Yan ağrısı şikayeti ile hastanemize başvuran 44 yaşındaki erkek hastada, radyolojik tetkiklerle sol sürrenal lojunda kitle saptanmıştır. Kitlenin eksizeyonu ve histopatolojik incelemesi sonrasında adrenokortikal onkositik karsinom tanısı verilmiştir. Adrenokortikal tümörlerde malignite kriteri olarak 50 büyük büyütme alanında 5'ten fazla mitoz, atipik mitotik figür ve venöz invazyon kriterlerinden en az birinin bulunması gerektiği bildirilmektedir. Büyük boyut (>10 cm veya >200 gr), nekroz varlığı, kapsül veya sinüzoidal invazyon gibi minör kriterlerinden birden fazlasının saptandığı tümörlerin ise malignite potansiyeli belirsiz olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Adrenal gland tümörleri, Adrenokortikal karsinom, Oksifilik hücreler

ABSTRACT

Oncocytic tumors are rare in the adrenal gland. The histopathological diagnosis of adrenocortical carcinoma is difficult due to the lack of precise diagnostic criteria for malignancy. A 44-year-old man was admitted to our hospital with left flank pain. Radiologically an adrenal mass was detected. After the excision and histopathologic evaluation of the mass, a diagnosis of adrenocortical oncocytic carcinoma was made. At least one of the features of more than 5 mitoses in 50 high power fields, atypical mitotic figures or venous invasion is required for the diagnosis of malignancy in adrenocortical tumors. It has been suggested that tumors that have more than one of the minor criteria of large size (>10 cm or >200 gr), necrosis, capsular or sinusoidal invasion, should be evaluated as having uncertain malignant potential.

Key Words: Adrenal gland neoplasms, Adrenocortical carcinoma, Oxyphil cells

GİRİŞ

Adrenokortikal karsinomlar insidansı 1 milyonda bir olan nadir tümörlerdir. Daha çok kadınlarda görülür. Görülme yaşı erken çocukluk döneminde ve 60'lı yaşlarda olmak üzere iki pik yapar. Tanı sırasında tümörün uzak metastaz yapmış olma olasılığı olup, ortalama yaşam süresi 3 yıldan azdır (1).

Adrenokortikal karsinomlarda malignite tanısında en çok kabul gören kriter tümörün ağırlığı ve boyutlarıdır. 50 gram ve 6,5 cm sınır değerleri malign davranışta sırasıyla %91 ve %100 sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Son dönemde kullanılan tanısal parametreler yapısal ve sitolojik özellikler ile tümörün invaziv karakterine dayanmaktadır. Weiss sisteminde yapısal özelliklerden koyu sitoplazma, diffüz patern ve nekroz bulunmaktadır. Sitolojik özelliklerden

mitoz sayısı, atipik mitoz ve nükleer atipi yer alırken, invaziv karakterlerden sinüzoidal, kapsüler ve venöz invazyon bulunmaktadır. Bu kriterlerden 3 veya daha fazlasının saptanması malign davranış ile yüksek oranda ilişkilidir (2).

Onkositik tümörler ise geniş, koyu eozinofilik, mitokondriden zengin sitoplazmaya sahip hücrelerden oluşur (3). Koyu sitoplazma, yüksek nükleer grade ve diffüz büyüme paterni gibi özellikler onkositik karsinomlarda doğası gereği mevcuttur. Bu nedenle konvansiyonel adrenokortikal karsinomlardaki klasik kriterlerin onkositik tümörlerde malignite tanısı için kullanılması tanıda aşırıya neden olabilir. Weiss kriterlerinden sadece bazılarının (mitotik aktivite, nekroz, vasküler ve kapsüler invazyon) onkositik tümörlerde değerlendirilmeye alınması gerektiği belirtilmektedir (1). Onkositik adrenal tümörler ile ilgili

(*Türk Patoloji Derg* 2016, 32:211-215)

Received : 18.01.2012 Accepted : 29.09.2012

Correspondence: Deniz ARIK

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı,
26480 Meşelik Yerleşkesi, ESKİŞEHİR, TURKEY
E-mail: denarik@hotmail.com Phone: +90 222 239 29 79/4537

son çalışmada majör kriterlerden (>5/50 BBA mitoz, atipik mitoz ve venöz invazyon) sadece birinin varlığı malignite için yeterli kabul edilmektedir. Eğer sadece minör kriterler (>10 cm boyut, >200 gram ağırlık, nekroz, kapsüller veya sinüzoidal invazyon) varsa tümör malignite potansiyeli belirsiz olarak değerlendirilmelidir (4).

OLGU SUNUMU

Sol yan ağrısı şikayeti ile başvuran 44 yaşındaki erkek hastanın fizik muayenesinde özellik yoktu. Radyolojik olarak sol sürrenal lojunda kitle saptanan hastaya sol sürrenalektomi yapıldı. Materyal 12x9x5,5 cm boyutlarında, yumuşak kıvamlı, kahverengi ve kanamalı görünümdeydi. Periferinde ince bir çatı şeklinde sürrenal gland seçilebiliyordu. Mikroskopik incelemede adrenal korteksten ince fibröz bir kapsül ile ayrılan tümöral lezyon gözlemlendi. Tümör hücreleri iri-veziküler, pleomorfik nükleuslu, bazıları belirgin nükleollü, geniş onkositik sitoplazmalıydı (Şekil 1,2). Arada bizaar görünümde hücreler vardı. Tümör diffüz büyüme paternindeydi. Bir odakta tümör nekrozu dikkati çekti. Sürrenal korteks içinde, kapsülde ve kapsüldeki venöz yapılar da tümöral infiltrasyonlar izlendi (Şekil 3,4). Bir alanda tümöral hücre sitoplazmasında kahverengi pigment mevcuttu. Mitotik aktivite fokal odaklarda artış göstermekte, 50 büyük büyütme alanında 8'e ulaşmaktaydı. İmmünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde vimentin, melan A, sinaptofizin, NSE, inhibin, kalretinin pozitifliği (Şekil 5,6). EMA, S-100, keratin, RCC, CD10, kromogranin ise negatifti. Ki-67 proliferasyon indeksi yaklaşık %5 olarak değerlendirildi. Olguya adrenokortikal onkositik tümör tanısı verildi ve bulguların öncelikle adrenokortikal onkositik karsinom yönünde değerlendirildiği belirtildi.

TARTIŞMA

Adrenokortikal onkositik tümörler nadir görülür. Bu tümörlerin biyolojik davranışını belirlemede kullanılabilecek genel kabul gören histopatolojik özellikler olmaması nedeniyle malignite tanısı zordur. Günümüze kadar 50 adrenokortikal onkositik tümör olgusu yayınlanmıştır. Bu olgulardan 24'ü onkositik karsinomdur (1,5-10).

Onkositik adrenokortikal karsinomlar ve konvansiyonel adrenokortikal karsinomların klinikopatolojik özelliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya (8) göre onkositik karsinomların tanı yaşı 52,8 iken konvansiyonel karsinomların 47,7'dir. Konvansiyonel adrenokortikal karsinomların tersine onkositik karsinomlarda seyrek mitoz izlenir, atipik mitoz yoktur ve sinüzoidal invazyon bulunmaz. Benzer şekilde malignite kriteri olarak kullanılan parametrelerin onkositik karsinomlarda görülme oranı daha azdır. Onkositik karsi-

Şekil 1: Onkositik sitoplazmalı hücrelerden oluşan tümör dokusu gözlenmektedir (H&E; x200).

Şekil 2: Tümörde tripolar atipik mitotik figür izlenmektedir (H&E; x400).

nomlarda bizaar hücreler ve immünohistokimyasal olarak sinaptofizin ekspresyonu daha sıktır. Her iki grupta da kromogranin negatifdir. Konvansiyonel karsinomlarda Ki-67 indeksi %5-10 arasında değişmektedir. Bu oran onkositik tümörlerde %5'in altındadır (Tablo I). Benzer şekilde olgumuzda bizaar hücreler sıkça görülüyordu. Mitoz fokal bir alanda yüksek oranda görülüyordu. Sinüzoidal invazyon izlenmedi. Ki-67 proliferasyon indeksi %5'ti.

Non-onkositik tümörlerde Weiss sistemi (Tablo II) sıklıkla kullanılmaktadır. Bu sistemin onkositik adrenal tümörlerde de klinik davranışını belirlemede uygun olup olmadığını araştıran çalışmalar mevcuttur (5-8,10,11). Lin ve ark. çalışmasında yüksek mitotik aktivite, nekroz, kapsül veya damar invazyonu olmayan adrenal onkositik karsinomların

değerlendirilmesinde konservatif davranılması gerektiğini belirtmiştir (6). Başka bir çalışmada şüphe götürmeyen malignite kriteri metastaz veya kapsül/damar invazyonudur (11). Hoang ayrıca cerrahi olarak çıkarılabilirlik ve büyük boyutun malignite kriterlerine eklenmesi gerektiğini belirtmiştir (7). Othake ve ark. ise doğası gereği berrak hücre içermemesi, diffüz büyüme paterni göstermesi ve belirgin nükleer atipi bulunması nedeniyle onkositik adrenal tümörlerde konvansiyonel adrenokortikal tümörlerden farklı olarak Weiss sisteminin kullanışlı olmadığını belirtmiştir (10). Benzer düşünceyi savunan Bisceglia ve ark. bu tümörleri üç kategoriye ayırmıştır (5). Buna göre >5/50 BBA mitoz, atipik mitoz ve venöz invazyon kriterlerinden en az birini içerenler malign olarak değerlendirilir. Malignite kriterlerini içermeyen, >10 cm

boyut ve/veya >200 gram ağırlık, nekroz, kapsüller ve/veya sinüzoidal invazyonu kriterlerinden en az birini içerenler ise malignite potansiyeli belirsiz olarak sınıflandırılır (Tablo III). Bu kriterlerden hiçbirini taşımayanlar benign onkositik tümörlerdir (5). Olgumuzda Bisceglia ve ark. majör kriterlerinden yüksek mitotik indeks (11/50 BBA) ve venöz invazyon mevcuttu. Minör kriterlerinden nekroz ve kapsül invazyonu bulunuyordu. Her iki sisteme göre olgumuz malignite kriterlerini sağlıyordu.

Proliferasyon indeksi ve yüksek p53 ekspresyonu adrenokortikal tümörlerde potansiyel prognostik parametre olarak ileri sürülmüştür (12,13). Bisceglia'nın sonuçlarına göre onkositik karsinomlar ve konvansiyonel adrenal kortikal karsinomların Ki-67 proliferasyon indeksleri uyumludur. Ancak literatürde p53 eksprese eden sadece

Tablo I: Onkositik ve konvansiyonel adrenokortikal karsinomların klinikopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması (5)

	Onkositik adrenokortikal karsinom	Konvansiyonel adrenokortikal karsinom
Erkek/kadın	6/5	8/4
Yaş	52,8 (35-74) y	47,7 (32-75) y
Lokalizasyon, sol/sağ	8/3	10/2
Boyut	12,3 (8-17) cm	13,3 (6,5-24) cm
Ağırlık (gr)	626,3 (100-1220)	692,8 (109-2200)
>5/50 BBA mitoz	%0	%66,7
Atipik mitoz	%0	%41,7
>%75 Eozinofilik tümör hücreleri	%100	%33,3
Diffüz büyüme paterni	%100	%100
Nekroz	%80	%91,7
Venöz invazyon	%40	%75
Sinüzoidal invazyon	%0	%66,7
Kapsüler invazyon	%70	%100
Fibrozis	%11,1	%83,3

Tablo II: Adrenokortikal tümörlerde Weiss kriterleri

1- Yüksek nükleer grade (Fuhrman grade 3-4)
2- >5/50 BBA mitoz
3- Atipik mitotik figür
4- Hücrelerinin %25'ten daha azı berrak sitoplazmalı
5- Tümörün en az 1/3'ü diffüz büyüme paterninde
6- Nekroz
7- Venöz invazyon (duvarda düz kas var)
8- Sinüzoidal invazyon (duvarda düz kas yok)
9- Kapsüler invazyon
Bu kriterlerden 3 veya daha fazlası malign davranış ile ilişkilidir.

Tablo III: Bisceglia kriterleri (Onkositik adrenokortikal tümörler için Weiss sisteminden modifiye edilmiştir)

Majör kriterler	1- Yüksek mitotik indeks (>5/50 BBA)
	2- Atipik mitotik figür
	3- Venöz invazyon
Minör kriterler	1- Büyük boyut (>10 cm, >200 gr)
	2- Nekroz
	3- Kapsüler/sinüzoidal invazyon
- Bir majör kriter maligniteyi gösterir - Majör kriter yoksa, bir veya daha fazla minör kriter varsa malignite potansiyeli belirsizdir. - Majör veya minör kriterleri taşııyorsa benign olarak değerlendirilir.	

Şekil 3: Adrenal parankim içerisinde tümöral hücre grupları mevcuttur (H&E; x200). **Şekil 4:** Tümöral hücreler vasküler lümende ve duvara tutunmuş olarak gözlenmektedir (H&E; x400). **Şekil 5:** İnhibin ile fokal olarak tümör hücrelerinde sitoplazmik membran boyanması izlenmektedir (Inhibin; x200). **Şekil 6:** Tümörde yaygın kalretinin ekspresyonu mevcuttur (Kalretinin; x100).

bir onkositik karsinom olgusu raporlanmıştır (7). Bununla birlikte son dönemde Ki-67 proliferasyon indeksi ve p53 ekspresyonunun adrenal onkositik tümörlerde biyolojik davranışı belirlemede önemli olmadığı yönündeki yayınlar öne çıkmaktadır (6-8,11). Olgumuzda Ki-67 proliferasyon indeksi çok yüksek değildi (%5).

Malign ve benign onkositik adrenal tümörlerin immünohistokimyasal profili farklı değildir. Keratin ekspresyonu benign tümörlerde daha fazla görülebilir. İnhibin α , S-100, p53, vimentin pozitifliği her iki grupta da görülür. Adrenokortikal tümörler kromogranin eksprese etmez (8).

Sonuç olarak onkositik adrenal neoplazmlarda biyolojik davranışı belirlemede Weiss sistemi kullanışlı değildir çünkü onkositik tümörler doğası gereği kriterlerden birkaçını zaten taşımaktadır. Bisceglia tarafından modifiye edilen sistem onkositik tümörler için uygun görünmektedir. Onkositik adrenal neoplazmlar değerlendirilirken primer tümör yanısıra metastaz olasılığı da unutulmamalıdır. Metastaz olasılığı klinik, radyolojik ve immünohistokimyasal bulgularla ekarte edildikten sonra skorlama sistemlerinden uygun olanı ile biyolojik davranış belirlenmeye çalışılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Volante M, Buttiglieri C, Greco E, Berruti A, Papotti M. Pathological and molecular features of adrenocortical carcinoma: An update. *J Clin Pathol*. 2008;61:787-93.
2. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL Jr. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989;13:202-6.
3. Kakimoto S, Yushita Y, Sanefuji T, Kondo A, Fujishima N, Kishikawa M, Matsumoto K. Non-hormonal adrenocortical adenoma with oncocytoma-like appearances. *Hinyokika Kyo*. 1986;32:757-63.
4. Blanes A, Diaz-Cano SJ. Histologic criteria for adrenocortical proliferative lesions: Value of mitotic figure variability. *Am J Clin Pathol*. 2007;127:398-408.
5. Bisceglia M, Ludovico O, Di Mattia A, Ben-Dor D, Sandbank J, Pasquinelli G, Lau SK, Weiss LM. Adrenocortical oncocytic tumors: Report of 10 cases and review of the literature. *Int J Surg Pathol*. 2004;12:231-43.
6. Lin BT, Bonsib SM, Mierau GW, Weiss LM, Medeiros LJ. Oncocytic adrenocortical neoplasms: A report of seven cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 1998;22:603-14.
7. Hoang MP, Ayala AG, Albores-Saavedra J: Oncocytic adrenocortical carcinoma: A morphologic, immunohistochemical and ultrastructural study of four cases. *Mod Pathol*. 2002;15: 973-78.
8. Song SY, Park S, Kim SR, Suh YL. Oncocytic adrenocortical carcinomas: A pathological and immunohistochemical study of four cases in comparison with conventional adrenocortical carcinomas. *Pathol Int*. 2004;54:603-10.
9. Argyriou P, Zisis C, Alevizopoulos N, Kefaloyannis EM, Gennatas C, Petraki CD. Adrenocortical oncocytic carcinoma with recurrent metastases: A case report and review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2008;6:134.
10. Ohtake H, Kawamura H, Matsuzaki M, Yokoyama E, Kitajima M, Onizuka S, Yamakawa M: Oncocytic adrenocortical carcinoma. *Ann Diagn Pathol*. 2010;14:204-8.
11. Krishnamurthy S, Ordóñez NG, Shelton TO, Ayala AG, Sneige N. Fine-needle aspiration cytology of a case of oncocytic adrenocortical carcinoma. *Diagn Cytopathol*. 2000;22:299-303.
12. Vargas MP, Vargas HI, Kleiner DE, Merino MJ. Adrenocortical neoplasms: Role of prognostic markers MIB-1, P53, and RB. *Am J Surg Pathol*. 1997;21:556-62.
13. Goldblum JR, Shannon R, Kaldjian EP, Thiny M, Davenport R, Thompson N, Lloyd RV. Immunohistochemical assessment of proliferative activity in adrenocortical neoplasms. *Mod Pathol*. 1993;6:663-8.