

## Innehållsförteckning

1	Kategorisering av tumören .....	1
1.1	Patologins roll i den diagnosiska processen .....	1
1.2	Anvisningar för provtagarens hantering av provet.....	2
1.3	Anamnestisk remissinformation .....	2
1.4	Klassificering av tumören .....	3
2	Bilaga 1 Kvalitetsdokument för patologi.....	5
2.1	Patologins roll i den diagnosiska processen .....	5
2.2	Klassificering av tumören .....	6
2.3	Utskärningsanvisningar.....	6
2.4	Analyser.....	7
2.5	Information i remissens svarsdel .....	8
2.5.1	Makroskopisk beskrivning.....	8
2.5.2	Mikroskopiutlåtande.....	8
2.6	Koder och beteckningar .....	13
2.7	Kvalitetsarbete för patologin.....	14
2.8	Referenser .....	14

## 1 Kategorisering av tumören

### 1.1 Patologins roll i den diagnosiska processen

Patologens bedömning av lesioner i binjuren är en sammansatt process som innefattar såväl makroskopiska, mikroskopiska och molekyllära analyser. Till skillnad från många andra organsystem så finns en kliniskt accepterad gråzon avseende tumörernas malignitetspotential. I avsaknad av definitiva bevis för en elakartad tumör (såsom fjärrmetastaser) bygger patologens bedömning istället på en sammanvägning av en rad ”riskkriterier”. Detta, i kombination med låga patientvolymen gör att binjuretumörer bör göras av ett mindre antal subspecialiserade patologer.

Vidare ingår klinisk, biokemisk och radiologisk information i den sammantagna bedömningen av patientens diagnos. Exempel på detta är underliggande genetiskt syndrom vid pheochromocytom och abdominella paragangliom, där fynd av två separata tumörhärdar kan representera dubbla primära tumörer snarare än en primärtumör med metastas. Likaså är radiologiska fynd (såsom misstänkt tumöröversväxt, potentiella fjärrmetastaser och regional lymfadenopati) av vikt för patologens bedömning. Patientens hormonproduktion vid pheochromocytom och paragangliom är av värde för bedömning av tumörens malignitetspotential. Det är därför av stort värde att inremittentens text behandlar dessa faktorer.

Den makroskopiska bedömningen av resektaten är viktig, inte minst vid distinktionen mellan ett adrenokortikalt adenom och hyperplasi. Här behöver patologen genomskära preparatet på jakt efter minimala barkupppdrivningar som kan indikera hyperplasi. En postoperativ incision av binjuren av operatören försvårar därför patologens bedömning. På samma sätt kan bedömningen av ett eventuellt kapselgenomgrott hos en binjuretumör försvåras av genomskärning på operationsavdelningen. Det är därför önskvärt att resektaten skickas till patologen i orört tillstånd.

Genetisk typning kan vara av stort värde vid utredning av binjuretumörer. Adrenokortikala carcinom i pediatrika populationer bör föranleda remiss till klinisk genetik för vidare utredning (t.ex. Li-Fraumenis syndrom, Beckwith- Wiedemanns syndrom, Lynch syndrom)<sup>1</sup>. En stor andel av patienter med pheochromocytom och abdominella paragangliom har också ärftlig form av sjukdomen<sup>1</sup>. Konstitutionella mutationer i ett femtontal gener har visat sig innebära ökad risk för utveckling av dessa tumörer. WHO 2017 rekommenderar således att samtliga patienter med pheochromocytom och abdominella paragangliom skall utredas genetiskt<sup>1</sup>.

## 1.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Preparatkärl skall vara adekvat märkta med patientens namn, personnummer samt preparatets natur.

Mellannålsbiopsier och mindre vävnads-px fixeras i 10% neutral buffrad formalin (4% formaldehyd). Orientering av biopsierna är inte nödvändig.

Operationspreparatet hanteras enligt lokal överenskommelse mellan patologiafdelning och opererande klinik. Om det är praktiskt möjligt bör resektat från binjure och abdominella paragangliom skickas färskt till ansvarig patologavdelning för makroskopisk bedömning och eventuell biobankning av ofixerad tumörvävnad. Preparatet fixeras därefter i 10% neutral buffrad formalin (4% formaldehyd). Preparatets orientering behöver i regel ej markeras, om inte speciella omständigheter uppmärksammade av operatören kräver en mer ingående kartläggning av makroskopiska förhållanden – exempelvis minimala misstänkta metastaser, multifokal tumörbörda, eventuell kapselruptur och/eller inväxt i större kärl.

## 1.3 Anamnestisk remissinformation

Inremittenten anger indikation för provtagningen/resektionen (kortfattad sjukhistoria, frågeställning). Eventuella hormonella symptom och förhöjda hormonnivåer, samt eventuell ärftlighet för endokrina tumörsjukdomar anges. Underliggande genetiska syndrom är särskilt viktig information för patologen vid makro- och mikroskopisk bedömning av pheochromocytom och paragangliom, då dessa patienter inte sällan ses med multifokal tumörbörda. Relevanta radiologiska undersökningar och eventuella tidigare cytologiska/histologiska undersökningar anges. Här är exempelvis en ev.

lateralisering vid binjurevenskaterisering mycket viktig information vid bedömning av hormonproducerande binjurebarktumörer. Typ av ingrepp (biopsitagnig, operation), liksom lokalisation, utseende och storlek på tumör(er) anges. Av särskild betydelse för korrekt bedömning är den specifika hormonprofilen vid pheochromocytom eller paragangliom (vilket påverkar prognostiseringen när riskprofilen skall utvärderas).

#### 1.4 Klassificering av tumören

En utförlig beskrivning av de ingående analysmetoder och histologiska algoritmer som ligger till grund för diagnostisering och prognostisering av binjuretumörer finns beskrivet i Bilaga 1 (Kvalitetsdokument för patologi). Binjuretumörer klassificeras enligt WHO 2017 och stadielindelas enligt TNM, AJCC's 8:e upplaga från 2017<sup>1,6</sup>.

I korthet kan sägas att ett fullständigt PAD bör innefatta en grundläggande histologisk beskrivning av tumörens utseende, en immunhistokemisk verifikation av tumörens ursprung och bedömning av radikalitet. Adrenokortikala tumörer poängsätts via histologiska algoritmer för att skatta malignitetspotential<sup>1-3</sup>, de s.k. Weiss- och Lin-Weiss-Bisceglia-klassifikationerna. För pheochromocytom och paragangliom finns ingen konsensus kring malignitetsstratifiering, även om WHO tar upp två separata klassifikationsmodeller<sup>1, 4-5</sup> - ”Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score” (PASS) och ”The Grading system for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma” (GAPP)<sup>4,5</sup>. Notera dock att dessa algoritmer är omdiskuterade och enbart ger en fingervisning om tumörernas malignitetspotential.

Den histologiska distinktionen mellan adrenokortikala adenom och hyperplasi kan vara svår. Kommersiellt tillgängliga antikroppar riktade mot CYP11B1 och CYP11B2 (enzymerna som katalyserar bildandet av kortisol-respektive aldosteron) har tilläggsvärde vid särskiljande mellan dessa entiteter när det preoperativt finns en lateraliserad hormonproduktion. Studier har visat att förmodade adenom ibland visat sig vara icke-producerande alternativt kortisolproducerande. Istället har den sanna aldosteronproduktionen härstammat från ett flertal minimala intelligande noduli, dvs. lesionen har utgjorts av en aldosteronproducerande hyperplasi som visualiserats via CYP11B2-immunhistokemi<sup>7</sup>. Antalet patologlaboratorier som i dagsläget erbjuder denna tilläggsanalys är få. Skulle denna analys bedömas nödvändig kan fallet skickas till Karolinska Universitetssjukhuset i Solna där immunhistokemisk analys finns uppsatt för kliniskt bruk.

**Tabell 1. pTNM för adrenokortikal cancer enligt AJCC version 8 2017<sup>6</sup>**

Primärtumör (T)

TX	Primärtumören kan inte utvärderas.
T0	Ingen primärtumör kan återfinnas.
T1	Tumören ≤ 5 cm i största dimension, ingen extraadrenal invasion.
T2	Tumören > 5 cm, ingen extraadrenal invasion.

T3	Tumör oavsett storlek med extraadrenal invasion, men ej infiltrativt i andra organ
T4	Tumör oavsett storlek som invaderar närliggande organ (njure, diafragma, pankreas, mjälte, lever) eller stora blodkärl (v. renalis, v. cava inferior).

## Regionala lymfkörtlar (N)

NX	Regionala lymfkörtlar kan inte utvärderas.
N0	Inga regionala lymfkörtelmetastaser.
N1	Förekomst av regionala lymfkörtelmetastaser.

## Fjärrmetastaser (M)

M0	Inga fjärrmetastaser.
M1	Förekomst av fjärrmetastaser.

Denna pTNM-klassifikation för adrenokortikal cancer är stadigrundande, och nedan följer en översättning till stadiindelningen enligt European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT), som är helt kongruent med AJCCs egna stadiindelning<sup>6</sup>.

**Tabell 2. ENSAT's stadiindelning av adrenokortikal cancer**

ENSAT-stadium	Korresponderande TNM
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T1-2, N1, M0 <i>eller</i> T3-4, N0-1, M0
IV	T1-4, N0-1, M1

**Tabell 3. pTNM för pheochromocytom och abdominella paragangliom enligt AJCC version 8 2017<sup>6</sup>**

## Primärtumör (T)

TX	Primärtumören kan inte utvärderas.
T0	Ingen primärtumör kan återfinnas.
T1	Pheochromocytom < 5 cm i största dimension, ingen extraadrenal invasion.
T2	Pheochromocytom ≥ 5 cm eller hormonproducerande paragangliom oavsett storlek, ingen extraadrenal invasion.

T3	Tumör oavsett storlek som invaderar närliggande vävnader (njure, pankreas, mjälte, lever).
----	--

#### Regionala lymfkörtlar (N)

NX	Regionala lymfkörtlar kan inte utvärderas.
N0	Inga regionala lymfkörtelmetastaser.
N1	Förekomst av regionala lymfkörtelmetastaser.

#### Fjärrmetastaser (M)

M0	Inga fjärrmetastaser.
M1	Förekomst av fjärrmetastaser.
M1a	Fjärrmetastas till enbart skelett.
M1b	Fjärrmetastas till enbart lymfkörtlar, lever eller lunga.
M1c	Fjärrmetastas till skelett PLUS multipla andra lokaler.

## 2 Bilaga 1 Kvalitetsdokument för patologi

### 2.1 Patologins roll i den diagnosiska processen

Patologens bedömning av lesioner i binjuren är en sammansatt process som innefattar såväl makroskopiska, mikroskopiska och molekylära analyser. Till skillnad från många andra organsystem så finns en kliniskt accepterad gråzon avseende tumörernas malignitetspotential. I avsaknad av definitiva bevis för en elakartad tumör (såsom fjärrmetastaser) bygger patologens bedömning istället på en sammanvägning av en rad ”riskkriterier”. Detta, i kombination med låga patientvolymen gör att binjuretumörer bör diagnostiseras av ett mindre antal subspecialiserade patologer.

### 2.2 Klassificering av tumören

Binjuretumörer klassificeras enligt WHO 2017<sup>1</sup>. Binjurebarkscancer, feokromocytom och paragangliom ska även stadiindelade enligt TNM (AJCC’s 8:e upplaga 2017)<sup>6</sup>.

### 2.3 Utskärningsanvisningar

Biopsier mäts och bäddas i sin helhet. Operationspreparat (resektat) skärs ut enligt följande:

För operationspreparat från binjure och paragangliom anges: preparatvikt (gram), primärtumörens(ernas) lokalisering, storlek i tre dimensioner (millimeter) och avstånd till närmsta resektionsrand.

Makroskopiskt anges eventuell multifokalitet, tumörens snittyta, färgton, eventuell nekros, synbara tecken till kapselbrott eller extraadrenal extension i angränsande fettvävnad, liksom direkt inväxt i vena cava inferior. För patienter med kända ärftliga syndrom (med konstitutionella mutationer i framför allt NF1, MEN2, VHL, SDHx) bör stor noggrannhet fästas vid eventuell multifokalitet samt breddökning av märgskiktet (adrenomedullär hyperplasi/AMH), där binjuremärgen upptar mer än 1/3 av binjurens totala tjocklek i tvärsnitt. Därtill bör förekomst av makroskopiskt synlig märgvävnad i binjurevingarna noteras, vilket också indikerar AMH.

För binjurebark-lesioner är bedömning av antal patologiskt synbara barknoduli viktigt för differentialdiagnos av adenom respektive hyperplasi. Alla uppdrivningar i binjurebarken utöver huvudlesionen bör beskrivas och fraktioneras till mikroskopi. Kortisolproducerande lesioner tenderar att vara brandgula i färgtonen medan aldosteronproducerande noduli ofta uppvisar en klassisk ”kanariefågel-gul” snittyta.

Skivor tas från tumör(er), närmaste resektionsrand och eventuellt förekommande regionala lymfkörtlar. Storsnitt kan vara av värde vid större lesioner med multifokala expansioner mot kapseln, men delar av tumören bör finnas tillgänglig i konventionella kassetter för immunhistokemisk utredning.

Alla lymfkörtlar i vidhängande vävnad bäddas.

## 2.4 Analyser

Biopsier och utskurna vävnadsblock paraffinbäddas, snittas och färgas med hematoxylin-eosin. Malignitetssuspekta tumörer skall färgas immunhistokemiskt för att säkerställadiagnos och ursprung.

Malignitetssuspekta lesioner i binjurebark bör verifieras med antikroppar mot barkmarkörer, ex. Melan A, Inhibin-alfa, SF1 och calretinin. Därtill bör åtminstone Chromogranin A undersökas för att utesluta pheochromocytom. Synaptofysin är i detta avseende en olämplig färgning då denna markör ofta är positiv även i barklesioner. Keratinmarkörer är generellt negativa i barktumörer. Ki-67 (MIB1) bör undersökas för angivande av proliferationsindex. Endotelcellsmarkörer (CD31, CD34 och/eller ERG) är av värde vid utredning avseende misstänkta foci med kärlinvasion, och Van Gieson-histokemi kan vara till hjälp vid bedömning av kapselbrott.

För pheochromocytom och paragangliom bör immunhistokemi inkludera chromogranin A, synaptofysin, CD56, S100 och Ki-67 (MIB1). S100 används för att identifiera s.k. satellitceller/sustentacular cells, stödjeceller i utkanten av de klassiska Zellballen-strukturerna (tumörnästen). Observera

att en undergrupp av pheochromocytom och paragangliom även kan färga in nukleärt för S100. Färgning mot tyrosin-hydroxylas (TH) är oftast positiv i funktionella pheochromocytom och sympatiska paragangliom. Även dopamin- $\beta$ -hydroxylas är en användbar markör i sammanhanget, eftersom vissa icke-funktionella feokromocytom och sympatiska paragangliom kan sakna TH-immunoreaktivitet.

Beroende på klinisk frågeställning, tumörlokalisering och mikroskopiska fynd, kan ytterligare immunhistokemiska analyser utföras. SDHB-immunohistokemi har visat sig korrelera till underliggande mutation i *SHDx*-isoformer, och kan således vara av värde vid utvärdering av framför allt paragangliom för att selektera fall för närmare genetisk utredning.

För ovanliga diagnoser (ganglioneurinom, myelolipom samt schwannom) kan tilläggsanalyser med diagnos-specifika antikroppar nyttjas.

Vid metastatisk tumörsjukdom (förekomst av kromaffina celler utanför binjuremärg /paraganglier) kan färgning för chromogranin A, synaptofysin, CD56 samt GATA3 ge viss vägledning om metastaserande pheochromocytom. Observera att här finns en stor likhet i den aktuella profilen jämfört med andra neuroendokrina tumörer (NET), och således bör en biopsiverifierad metastas av pheochromocytom och paragangliom om möjligt även inkludera information avseende epitelial markör (AE1/AE3), CDX2, serotonin (tunntarms-NET), PDX1 (NET från pankreas/övre GI) samt TTF1 (lunga, thyroidea). Keratinmarkörer är i regel negativa i pheochromocytom och paragangliom, och ett positivt utfall kan indikera neuroendokrin tumör med annan primäritet än binjuremärg/paraganglier.

Vid misstanke om metastas till binjuren från primärtumör i annat organ bör immunhistokemi dels inkludera ett mindre antal bark- och märgmarkörer enligt ovan för att säkert utesluta ursprung på platsen, och dels inrikta sig på att verifiera primärtumörens ursprung. Vanligast är metastaserande njurcancer av klarcellig typ samt adenocarcinom från lunga och således brukar en panel bestående av en eller flera njur- (EMA, vimentin, CD10, PAX8, RCC) samt lung-markörer (TTF1, CK7 Napsin A) vara heltäckande. Övriga metastaser färgas med sedvanligt organspecifika markörer som är kända enligt gängse litteratur.

I de fall laboratoriet saknar rekommenderade antikroppar bör fallet skickas för konsultation. Endokrinpatologer med tillgång till dessa färgningar finns tillgängliga på Karolinska Universitetssjukhuset i Solna samt Akademiska sjukhuset i Uppsala.

## **2.5 Information i remissens svarsdelen**

### **2.5.1 Makroskopisk beskrivning**

Makrobeskrivningen följer utskärningsanvisningarna ovan.

### **2.5.2 Mikroskopiutlåtande**

## Lesioner i binjurebark

Binjurebark-lesioner utgörs oftast av adrenokortikala adenom alternativt adrenokortikal hyperplasi, medan adrenokortikal cancer är ovanligt förekommande. Distinktionen mellan benigna och maligna barktumörer är i många fall svår, och i vissa fall kan man få ledtrådar via tumörens storlek (adrenokortikal cancer oftast >4 cm) och/eller förekomst av preoperativt avgjord radiologisk misstanke om tumörspridning (inväxt i vena cava inferior och/eller lokal lymfadenopati).

Ett mikroskopiutlåtande för adrenokortikala lesioner skall innefatta de parametrar som krävs för en korrekt uppskattning av lesionens maligna potential enligt specifika Weiss- eller Lin-Weiss-Bisceglia-kriterier<sup>2-3</sup>:

1. Förekomst av multicentricitet.
2. En generell histologisk beskrivning av lesionen/ernas utseende såsom växtmönster och cytologiska attribut där fördelningen mellan a) fascikulata-liknande celler med låg kärn/cytoplasma-ratio och lipidrik cytoplasma och b) reticularis-liknande eosinofila celler kan ge utslag på den s.k. Weiss-skalan. Vidare kommenteras eventuell förekomst av oxyfila celler, pleomorfism, mitostal, äkta tumörnekros.
3. Förekomst av tumörkapsel.
4. Förekomst av kapselinfiltration.
5. Förekomst av blodkärlsinvasion inom kapselplan samt sinusoidalt.
6. Förekomst av extraadrenal extension (oftast fettväv).
7. Weiss-klassifikation eller Lin-Weiss-Bisceglia (oxyfila tumörer).
8. Förekomst av tumörväxt i resektionscytor.
9. Relevanta patologiska förändringar i icke-tumoröst parenkym (adrenomedullär hyperplasi, inflammation etc.)
10. I förekommande fall antal medföljande lymfkörtlar och deras status.
11. I fall med lymfkörtelmetastaser, den största metastasens storlek, samt förekomst av paraglandulär växt.

### Stratifiering av malign potential i binjurebark-tumörer

Den ursprungliga versionen av Weiss-klassifikationen är enligt WHO 2017 den rekommenderade histologiska algoritmen som skall appliceras vid bedömning av adrenokortikala tumörer och dess maligna potential<sup>1-2</sup>. En omarbetad version ("modified Weiss") existerar, men har inte rönt lika stort genomslag<sup>1</sup>.

Om lesionen är övervägande oxyfil (>75% av tumörcellsandelen) används istället den alternativa klassifikationsmodellen enligt Lin-Weiss-Bisceglia, eftersom dessa tumörer, benigna som maligna, alltid genom sin oxyfila karaktär erhåller tre poäng i Weiss-klassifikationen (för nukleär atypi, <25% klara celler och diffust växtmönster)<sup>1,3</sup>. Den nyligen publicerade Helsingfors-modellen (som även inkluderar proliferations-index med Ki-67-antikropp) är lovande, men inte upptagen i senaste WHO-klassifikationen, och utelämnas därför här. Det bör nämnas att ovanliga subtyper av adrenokortikala tumörer existerar, t. ex. myxoida varianter.



Huruvida dessa tumörer kan klassificeras via en konventionell Weiss-gradering är inte känt.

Weiss-klassifikationen utgår från nio histologiska parametrar, där förekomst av varje enskild parameter ger ett poäng på Weiss-skalan. Tre eller fler poäng indikerar malign potential.

**Tabell 1. Den ursprungliga Weiss-klassifikationen**

Histologisk parameter	Poäng
Nukelär atypi (Fuhrman-grad III eller IV)	1 poäng
>5 mitoser/50 high power field	1 poäng
Förekomst av atypiska mitoser	1 poäng
Klara/vakuolförande celler utgör <25% av tumören	1 poäng
Kompakt växtsätt (diffus arkitektur) i >30% av tumören*	1 poäng
Förekomst av tumörnekros	1 poäng
Venös invasion (enbart i eller utanför kapselplan)	1 poäng
Sinusoidal invasion (inom tumören)	1 poäng
Kapselinvasion	1 poäng

*3 poäng eller mer indikerar malign potential.*

*\*Kan faciliteras via retikelfärgning (Gordon-Sweet).*

Lin-Weiss-Bisceglia-klassifikationen skall enbart utföras om lesionen är oxyfildifferentierad. Hit räknas inte adrenokortikala lesioner med antytt eosinofil cytoplasma (retikularis-liknande celler), utan cellerna måste uppvisa stor, bulkig och i varierande grad granulerad cytoplasma. Klassifikationen är uppbyggd kring ”major criteria” (översättes till ”huvudsakliga kriterier”) och ”minor criteria” (översättes till ”mindre kriterier”) enligt nedan:

**Tabell 2. Lin-Weiss-Bisceglia-klassifikationen för oxyfila adrenokortikala tumörer**

<b>Huvudsakliga kriterier</b>
>5 mitoser/50 high power fields
Förekomst av atypiska mitoser
Venös invasion (enbart i eller utanför kapselplan)
<b>Mindre kriterier</b>
Tumör >10 cm eller >200 gram
Förekomst av tumörnekros
Sinusoidal invasion (inom tumören)
Kapselinvasion

*Förekomst av minst ett av de huvudsakliga kriterierna är förenligt med onkocytär adrenokortikal cancer.*

*Om enbart mindre kriterier (ett eller flera) uppfylls utgörs tumören av en onkocytär adrenokortikal tumör med oklar malign potential.*

### **Distinktion mellan adrenokortikalt adenom och hyperplasi**

Binjurelesioner med en preoperativt fastställd lateraliserad hormonproduktion (oftast aldosteron- eller kortisolproduktion) samt låg Weiss score kan, om lateraliseringen är korrekt, i princip endast utgöras av ett hormonproducerande adrenokortikalt adenom eller adrenokortikal hyperplasi. Att särskilja dessa tillstånd har en prognostisk betydelse, där adenompatienter oftast botas med adrenalektomi och avskrivs från uppföljning, medan hyperplasi-patienter har en risk för framtida återfall i den kontralaterala binjuren och således skall följas. Detta innebär att en felaktig diagnos kan skapa onödig uppföljning av botade patienter, alternativt prematur avskrivning av patienter som är betjänta av vidare uppföljning.

Fynd av en solitär nodulus indikerar adenom, medan hyperplasi-diagnos kräver multifokala lesioner med likartad morfologi. Detta innebär att den makroskopiska bedömningen är avgörande för differentialdiagnostiken. Oavsett diagnos ser lesionerna ofta likartade ut rent histologiskt. De kan ses med eller utan omgivande kapsel, men är oftast avgränsade från övrig binjurebark av ett någorlunda nodulärt arrangemang av celler med fascikulata-liknande celler med låg kärn/cytoplasma-ratio och lipidrik cytoplasma samt tillblandning av reticularis-liknande eosinofila celler.

Den histologiska distinktionen mellan adrenokortikala adenom och hyperplasi kan vara svår. Kommersiellt tillgängliga antikroppar riktade mot CYP11B1 och CYP11B2 (enzymmer som katalyserar bildandet av kortisol-respektive aldosteron) har tilläggsvärde vid särskiljande mellan dessa entiteter när det preoperativt finns en lateraliserad hormonproduktion. Studier har visat att förmodade adenom ibland visat sig vara icke-producerande alternativt kortisolproducerande. Istället har den sanna aldosteronproduktionen härstammat från ett flertal minimala intilliggande noduli, dvs. en hyperplasi<sup>7</sup>. Antalet patologlaboratorium som i dagsläget erbjuder denna tilläggsanalys är få. Skulle denna analys bedömas nödvändig kan fallet skickas till Karolinska Universitetssjukhuset i Solna där immunhistokemisk analys finns uppsatt för kliniskt bruk.

### **Pheochromocytom samt abdominella paragangliom**

Alla pheochromocytom och abdominella paragangliom är potentiellt maligna enligt WHO 2017<sup>1</sup>. Det enda säkra kriteriet för malignitet är metastasering, och klassificering i kategorierna metastatiskt respektive icke-metastatiskt pheochromocytom/paragangliom rekommenderas. Man bör dock ha i åtanke att återfall på platsen efter tidigare kirurgi av ett abdominellt paragangliom kan tekniskt utgöra asynkron, multifokal

tumörbörda till följd av nedärvd mutation i predisponerande gen, och bör inte användas som bevis för en elakartad sjukdom *per se*.

WHO 2017 skiljer på sympatiska (i huvudsak abdominella) och parasympatiska (i huvudsak huvud/hals) paragangliom<sup>1</sup>. Det bör noteras att parasympatiska/huvud-hals-paragangliom inte stadiindelade enligt TNM-systemet, och den histopatologiska riskbedömningen beskriven nedan ska inte tillämpas på dessa tumörer.

Två histologiska scoring-system har beskrivits och visats kunna predicera malignt beteende i vissa studier, men inte i andra<sup>1,4-5</sup>. I WHO 2017 sammanfattas att "...there is no consensus on the use of any scoring system for pheochromocytoma or paraganglioma". WHO listar dock ett antal riskkriterier som hämtas från respektive scoring-systems originalpublikationer<sup>4-5</sup>. Det är lämpligt att i PAD notera dessa histopatologiska riskkriterier inför värdering av tumörens riskprofil på multidisciplinär rond, även om dessa faktorer enskilt har visat sig ha suboptimala prediktiva värden:

- Invasion (av kärl, kapsel eller periadrenal mjukvävnad)
- Växtmönster (oregelbundna, förstörade och konfluerande cellnästen)
- Cellbild (spolcellighet, småcellighet, hög cellulär densitet, monotoni, pleomorfism)
- Nekros (fokal eller konfluerande, komedonekros)
- Proliferativ aktivitet (förhöjt mitostal, atypiska mitoser, förhöjt Ki-67-index)

Det huvudsakliga klassifikationssystem som tas upp i WHO avseende pheochromocytom; PASS (Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score) tar upp samtliga av dessa faktorer förutom småcelligheten, och har därtill en ytterligare faktor att beakta, nämligen nukleär hyperkromasi (se detaljerat schema nedan)<sup>4</sup>. PASS publicerades första gången 2002 och har sedan dess reproducerats vetenskapligt i flertalet studier, men inte i andra. Denna algoritm bygger på identifikation av 12 histologiska parametrar, där förekomst av varje enskild parameter ger ett eller två poäng. 4 poäng eller mer indikerar potential för aggressivt kliniskt förlopp i form av framtida metastasering. PASS-modellen har visat sig ha bristande reproducerbarhet i vissa studier, främst pga. dålig konkordans mellan olika patologer. Detta tros ha sin grund i att original-publicationen var något vag i definitionen av de olika innefattande parametrarna, och således lämnar utrymme för subjektiv bedömning. Värdet av en poängsättning är i första hand kopplat till PASS-algoritmens höga negativa prediktiva värde, där en låg PASS-poäng indikerar pheochromocytom utan risk för framtida metastasering.

Ett senare klassifikationssystem; GAPP (The Grading system for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma), publicerades 2014<sup>5</sup>. GAPP är ett derivat av PASS med tillägg i form av proliferationsindex samt biokemi, och samtliga histologiska parametrar från GAPP ingår även i PASS.

Paragangliom associerade till *SDHB*-mutation har hög risk för framtida metastasering, upp till en tredjedel av patienterna med denna mutation uppvisar spridd sjukdom. *SDHB*-immunhistokemi har visat sig korrelera till underliggande mutationsstatus, där avsaknad av immunoreaktivitet kan indikera underliggande mutation i denna gen, alternativt annan gen inom *SDHx*-familjen (*SDHA*, *SDHC*, *SDHD*).

Pheochromocytom kan uppkomma i komposita varianter som blandformer med andra ovanliga primärtumörer i binjuren, såsom ganglioneurom och neuroblastom. Dessa komposita varianter ger sig oftast tillkännas genom sin distinkta histomorfologi, och dessa entiteter listas i en separat del av dokumentet nedan.

Ett heltäckande mikroskopiutlåtande avseende pheochromocytom och abdominella paragangliom skall innefatta följande parametrar:

1. Förekomst av multicentricitet.
2. En generell histologisk beskrivning av lesionen/ernas utseende (växtmönster, pleomorfism, hyperkromasi, ökad cellularitet, monomorf, mitostal, atypiska mitoser, äkta tumörnekros, småcellighet, fokal spolcellighet.)
3. Förekomst av komposit tumörform (ganglioneurom, ganglioneuroblastom, neuroblastom, perifer nervskidetumör).
4. Förekomst av tumörkapsel.
5. Förekomst av kapselinfiltration.
6. Förekomst av blodkärlsinvasion inom kapselplan.
7. Förekomst av extraadrenal extension (oftast fettväv).
8. Förekomst av tumörväxt i resektionscytor.
9. Relevanta patologiska förändringar i icke-tumoröst parenkym (adrenomedullär hyperplasi, patologiska barknoduli, inflammation etc.)
10. I förekommande fall antal medföljande lymfkörtlar och deras status.
11. I fall med lymfkörtelmetastaser, den största metastasens storlek, samt förekomst av periglandulär växt.

**Tabell 3. Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score<sup>4</sup>**

Stora nästen/kompakt växtmönster	2 p
Tumörnekros	2 p
Hög cellularitet	2 p
Cellulär monotoni	2 p
Spolcellighet (även fokal)	2 p
>3 mitoser/10 high power fields	2 p
Atypiska mitoser	2 p
Periadrenal fettvävsinfiltration	2 p
Kärlinvasion	1 p
Kapselinvasion	1 p
Nukleär pleomorfism	1 p
Nukleär hyperkromasi	1 p

20 poäng totalt. Färre än 4 poäng indikerar liten risk för framtida metastasering. Algoritmen har visat sig ha suboptimal reproducerbarhet.

## Andra primärdiagnoser att beakta

### *Myelolipom*

En välvävsgränsad, benign tumör uppbyggd av fettväv och benmärgskomponent. Förkalkning och osseös metaplasi kan ses. Näst vanligaste tumören i adrenalakortex. Kan förekomma i samband med adrenokortikal adenom.

### *Schwannom*

Benign tumör med nervskide-differentiering. Ovanligt, ca. 60 fall rapporterade. Uppvisar klassisk histologi med spolceller arrangerade i Antoni A- (cellulära) och Antoni B- (löst organiserade) mönster. Positiv S100- samt SOX10-färgning indikerar diagnosen.

### *Perifera neuroblastiska tumörer*

En grupp tumörer utgående från neuralrörets celler längs med sympatiska gränssträngen och binjuremärgen. Innefattar ganglioneurom, ganglioneuroblastom och neuroblastom. Histologiskt ses vid ganglioneurom en blandning av mogna ganglieceller och schwannceller, medan ganglioneuroblastom uppvisar neuroblastiska celler tillblandat med ganglioneuronal vävnad. Neuroblastom är framförallt en pediatrik diagnos, och ses uppbyggd av neuroblastiska celler utan schwannomlikt stroma. Kan vara odifferentierade, lågt differentierade och differentierade beroende på graden av neuropil.

### *Gonadal stromal tumör (innefattandes granulosa cellstumör och Leydig celltumör)*

Mycket ovanliga tumörformer, enbart sex fallrapporter existerar, alla dessa patienter har varit postmenopausala kvinnor. Histologiskt identiska med korresponderande diagnos i ovarium. Immunhistokemiskt ses positivitet för binjurebarkmarkörer såsom SF1, Melan-A, Calretinin och Inhibin alfa.

### *Adenomatoid tumör*

Benign mesotelial tumör som förmodligen uppkommer från mesoteliala rester. Histologiskt ses adenoida kännetecken i form av tubulära strukturer med varierande storlek och form som invändigt är beklädda med epiteloidea till tillplattade endotelcellsliga celler. Tumören är immunoreaktiv mot mesotelcellsmarkörer men ej mot barkmarkörer.

## 2.6 Koder och beteckningar

### SNOMED-koder

Adrenokortikalt adenom	M83700
Adrenokortikalt carcinom	M83703

Adrenokortikal hyperplasi	M72030
Gonadal stromal tumör	M85901
Myelolipom	M88700
Schwannom	M95600
Neuroblastom	
M95003	
Ganglioneuroblastom	M94903
Ganglioneurom	M94900
Pheochromocytom	M87003
Paragangliom	
M86803	

## 2.7 Kvalitetsarbete för patologin

### Kompetenskrav

För att säkerställa diagnostisk kvalitet bör binjuretumörer handläggas av specialister med särskild kompetens och erfarenhet av denna tumörgrupp. Läkare under utbildning kan handlägga dessa fall efter delegering av medicinskt ansvarig patolog.

## 2.8 Referenser

1. Weltgesundheitsorganisation, Lloyd RV, Osamura RY, *et al.*, eds. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
2. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol*. 1984 Mar;8(3):163-9.
3. 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 Jul;12(3):231-43.
4. Thompson LDR. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 551-566.
5. Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, *et al.* Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21: 405-414
6. AJCC Cancer Staging Manual, 8<sup>th</sup> Edition. Amin MB *et al.*, eds. ISBN 978-3-319-40617-6
7. Volpe C, Höög A, Ogishima T, Mukai K, Lu M, Thorén M, Hamberger B. Immunohistochemistry improves histopathologic

diagnosis in primary aldosteronism. *J Clin Pathol.* 2013  
Apr;66(4):351-4. doi: 10.1136/jclinpath-2012-201287.