

*Originalni rad/
Original article*

PATOHISTOLOŠKA TIPIZACIJA I ANALIZA
RAZLIČITIH LEZIJA NADBUBREŽNE
ŽLEZDE NAKON TOTALNE
ADRENEKTOMIJE

PATHOHISTOLOGICAL TYPING AND
ANALYSIS OF DIFFERENT LESION OF THE
ADRENAL GLAND AFTER TOTAL
ADRENALECTOMY

Correspondence to:

prof. dr **Sandra Trivunić Dajko**,
Centar za patologiju i histologiju,
Klinički centar Vojvodine
Hajduk Veljkova 1-3,
21 000 Novi Sad, Srbija
sandra.trivunic-dajko@mf.uns.ac.rs

Sandra Trivunić Dajko^{1,2}, Dunja Popović²,
Željka Vrekić², Milena Vasiljević^{1,2}, Matilda Đolai^{2,3}

¹ Katedra za patologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

² Centar za patologiju i histologiju, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija

³ Katedra za histologiju i embriologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

Ključne reči

Nadbubreg, adenom, feohromocitom,
Weiss skor, PASS skor

Key words

Adrenal, adenoma, pheochromocytoma,
Weiss score, PASS score

Sažetak

Uvod: Nadbubrežna žlezda je ishodište različitih patoloških procesa, a definitivna dijagnoza lezije je moguća samo patohistološkom analizom. Morfološkom analizom materijala nakon totalne adrenektomije patolog najčešće postavlja dijagnozu adrenokortikalnog adenoma. **Cilj:** patohistološka tipizacija i analiza zastupljenosti različitih lezija nakon totalne adrenektomije. **Materijal i metode:** Studija je obuhvatila 170 nadbubrežnih žlezda, koje su totalno uklonjene laparoskopski ili otvorenim hirurškim pristupom i nakon toga patohistološki analizirane u Centru za patologiju i histologiju Kliničkog centra Vojvodine. **Rezultati:** Najveći broj slučajeva činili su tumori (82,36%), a netumorske lezije su imale značajno manju zastupljenost (16,48%), među kojima je hiperplazija najučestalija netumorska dijagnoza (8,82%). Od neoplazija najmnogobrojni su bili adrenokortikalni adenomi (37,65%) sa vrednostima Weissa 0-2, mahom kod ženskih ispitanika. Čak 10% tumora korteksa klasifikovano je kao adrenokortikalni tumor, neoplazma nejasnog biološkog ponašanja, sa vrednostima Weiss skora 0-6. Feohromocitomi su bili najčešći tumor medule (13,53%) sa vrednostima PASS skora 0-3 kod 86,95% ispitanika. Metastatski tumori su dijagnostikovani kod 12,35% pacijenata. **Zaključak:** najčešća patohistološka lezija nakon adrenektomije su adrenokortikalni adenomi. Kod izvesnog broja adrenokortikalnih tumora neophodna je upotreba "Weiss scoring" sistema u cilju predikcije biološkog ponašanja i smernica kliničaru za dalji tretman pacijenta, jer se ne može izvršiti precizna patohistološka tipizacija samo na osnovu morfologije tumora. Feohromocitom je najčešći medularni tumor sa vrednostima PASS skora koji bi ukazivali na benigno biološko ponašanje. Od netumorskih lezija najzastupljenije nakon totalne adrenektomije su hiperplazije.

UVOD

Nadbubrežna žlezda je ishodište različitih patoloških procesa, a definitivna dijagnoza lezije je moguća samo patohistološkom analizom. Morfološkom analizom materijala nakon totalne adrenektomije patolog najčešće postavlja dijagnozu adrenokortikalnog adenoma. Četvrto izdanje Klasifikacije endokrinih tumora, Svetske zdravstvene organizacije iz 2017. godine, uvelo je neke novine, zasnovane pre svega na genetskim istraživanjima, u odnosu na prethodnu iz 2004. godine, kada govorimo i o tumorima nad-

bubrežne žlezde. Cilj naše studije je bio patohistološka tipizacija i analiza zastupljenosti različitih lezija nadbubrežne žlezde, nakon totalne adrenektomije.

MATERIJAL I METODE:

Studija je bila retrospektivna, tokom osam godina u Centru za patologiju i histologiju patohistološki je analizirano 170 nadbubrežnih žlezda, dobijenih totalnom adrenektomijom, laparoskopskim ili otvorenim hirurškim pristupom.

Nakon prijema operativnog materijala, određena je težina žlezde sa promenom u gramima, a zatim veličina žlezde i promena u centimetrima, Zatim je opisan izgled materijala, uzorkovani isečci, koji su fiksirani u 4% puferizovanom formalinu, a nakon toga su kalupljeni u parafinske blokove, sečeni na rezove debljine 4-5 mikrona i standardno bojani hematoksilin-eosin (HE) metodom. Izvestan broj operisanih žlezda je primljen fragmentisan, posebno nakon laparoskopskog pristupa, pa nije bilo moguće odrediti precizne dimenzije žlezde, kao ni same promene, pre svega tumora.

Pojedini tumori su i imunohistohemijski bojani u slučaju deferentovanja kortikalnog od medularnog tumora ili primarne od metastatske naoplazme. Najčešće korištene imunohistohemijske metode bojenja: Melan A, Inhibin α , Calretinin, Vimentin, Synaptophysin, Chromogranin A, S-100, GFAP, CD56, bcl-2, NSE, EMA, Ki-67, PAX-8, HMB-45, TTF-1, AE1-AE3, CK7, beta catenin i Napsin A.

Za definitivnu dijagnostiku primarnih kortikalnih tumora i tumora medule (feohromocitoma) korištena su i dva sistema bodovanja: „Weiss scoring system”, preporučen od strane Svetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2017. godine za diferentovanje kortikalnih adenoma od karcinoma i “PASS scoring system” za diferentovanje nemetastazirajućeg od metastazirajućeg feohromocitoma.

REZULTATI

Od 170 pacijenata, najmlađi je imao 13 godina, najstariji 78, a prosečna starost ispitanika je bila 54.78 ± 12.99 . Odnos žena i muškaraca je bio 1,6:1, tj. 105 ispitanika su činile osobe ženskog pola, a 65 muškog. Poređenjem oboljenja i pola pacijenata, korišćen je hi-kvadrat test i dobijene vrednosti takođe ukazuju na statistički značajnu veću zastupljenost ženskog pola u analiziranoj grupi ($\chi^2=9,947$, $df=1$, $p=0,002$).

Dostupni podaci o lateralizaciji uklonjene nadbubrežne žlezde su skoro izjednačeni, desnih je bilo 71 (42%), levih 74 (43.8%), a u 25 slučajeva je nedostajao klinički podatak o strani operisane žlezde.

Takođe dostupni podaci o lateralizaciji tumora govore da je tumor leve nadbubrežne žlezde registrovan kod 45 pacijenta (48,39%), a desne nadbubrežne žlezde kod 48 pacijenata (51,61%).

Prosečna težina operisanih žlezda sa promenom je bila 80 ± 104.7 grama i kretala se u rasponu 6 do 480 grama.

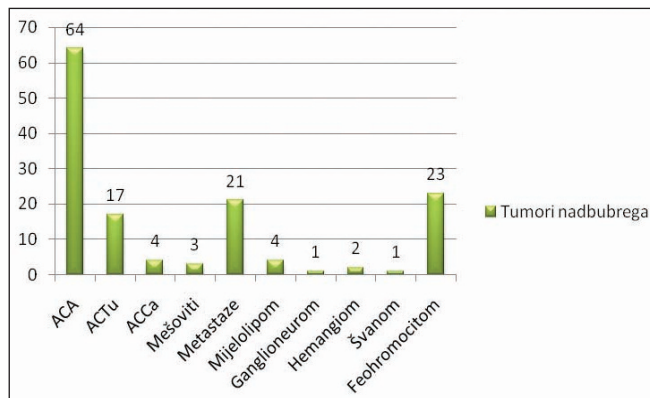
Najveći dijametar žlezde sa promenom imao je srednje vrednosti $6,6 \pm 2.4$ cm, tj. najmanja operisana žlezda je bila prečnika od 1cm, a najveća 15 cm. Prosečna veličina samog tumorskog čvora iznosila je 4,1cm.

Nakon patohistološke analize, dijagnoza tumora je bila najzastupljenija, kod 82,36% ispitanika (140), netumorske lezije su dijagnostikovane kod 16,48% pacijenata (28), a kod 2 ispitanika, nije postavljena definitivna dijagnoza. Najučestaliji su bili tumori korteksa, 93 neoplazme (64 adenoma, 17 tumora korteksa nejasnog biološkog ponašanja, 4 adrenokortikalna karcinoma, 4 mijelolipoma, 2 hemangioma i 1 švanom). Tumori medule registruju se kod 24 pacijenta, sa najvećim učešćem feohromocitoma kod 23 operisane osobe, a dijagnostikuje se samo jedan ganglioneurom. Kod 3 slučajeva uočeni su kolizioni, mešoviti tumori (feohromocitomi i kortikalne neoplazme). Metastaski tumori u nadbu-

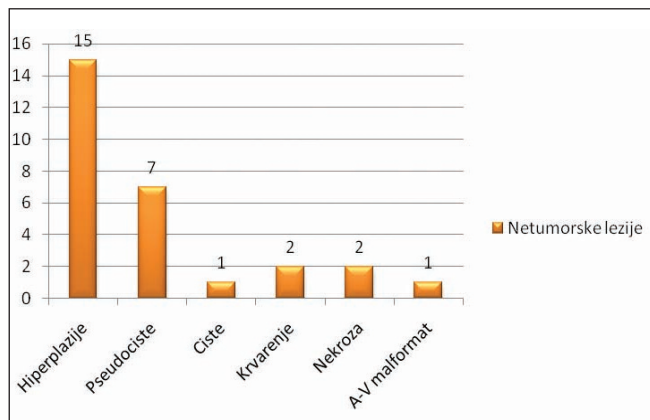
brežnu žlezdu uočeni su kod 21 (10%) ispitanika. Grafikon 1 i slika 1 prikazuju morfološke karakteristike najčešćih i najznačajnijih tumora nadbubrežne žlezde.

Među 28 netumorskih lezija (16,48% pacijenata) hiperplazije zauzimaju prvo mesto (15), slede pseudociste (7), krvarenje (2), nekroza (2) i ciste (1), (grafikon 1).

Hormonski aktivne lezije nadbubrežne žlezde klinički su bile ispoljene u vidu dva sindroma: Conn-ovog kod 13 ispitanika (7,7%), i Cushing-ovog kod 29 (17.2%). Najveći broj



Grafikon 1. Zastupljenost različitih histoloških tipova tumora nadbubrežne žlezde nakon totalne adrenektomije.



Grafikon 2. Zastupljenost različitih histoloških netumorskih lezija nadbubrežne žlezde nakon totalne adrenektomije.

lezija nadbubrežne žlezde (75,1%) nije davao kliničke simptome endokrinog tipa.

Upotrebom “Weiss scoring” sistema kod analiziranih kortikalnih neoplazmi, svi adenomi su imali vrednosti skora 0-2. Od 17 tumora korteksa nejasne morfološke slike i biološkog ponašanja (tipizovani kao adrenokortikalni tumori) skor 0-2 procenjen je kod 13 ispitanika, a 3-6 kod 4 pacijenta, dok vrednosti skora >6 nisu uočene kod ove grupe ispitanika. Tabela 1 prikazuje procenjivane morfološke parametre u okviru “Weiss scoring” sistema.

Adrenokortikalni karcinom je dijagnostikovao kod 4 pacijenta (2,35%), 3 osobe ženskog pola i 1 osobe muškog pola. Vrednost “Weiss scoring” sistema je kod svih ispitanika bila >6 . Prosečna starost pacijenta sa adrenokortikalnim karcinomom je veća nego kod ostalih tumora i iznosi $67,25 \pm 7,93$ godine.

Od 23 dijagnostikovana feohromocitoma vrednosti PASS skora su kod 20 tumora (86,95%) bile 0-3 (benigni), a kod 3 slučajeva (13,05%) ≥ 4 (agresivno biološko ponašanje).

Tabela 2 prikazuje morfološke parametre koji su procenjavani u okviru "PASS scoring" sistema.

DISKUSIJA

Patohistološke laboratorije širom sveta registruju porast operisanih nadbubrežnih žlezda, što se može obrazložiti razvojem i primenom novih, senzitivnijih radioloških, imidžing metoda. Najčešće patohistološka dijagnoza nakon totalne adrenektomije je kortikalni adenom, koji se i u drugim istaživanjima registruje kao najčešća lezija, ali i kao najčešći tumor nadbubrežne žlezde.^(1,2)

Netumorske lezije registrovane su kod 16,48% ispitanika naše studije, kojima je načinjena totalna adrenektomija, najbrojnije su bile hiperplazije, a slede: ciste, pseudociste, krvarenje i nekroza, što korelira sa literaturnim navodima.^(1,2)

Kliničke sindrome tipa Kušinga i Kona ispoljilo je samo oko 24,9% pacijenta, što govori da je najveći broj lezija, pa i tumora nadbubrežne žlezde asimptomatski i obično su slučajni nalaz u toku radiološke dijagnostike drugih bolesti.^(1,3)

U odnosu na očekivano bimodalno pojavljivanje, pre svega tumora nadbubrežne žlezde, u prvoj i petoj deceniji života, naša studija registruje odstupanje. Najveći broj pacijenata naše studije bio nešto stariji, nalazio se u šestoj deceniji života. Žene su češće bile podvrgnute adrenektomiji od muškaraca, odnos žena i muškaraca je bio 1,6:1, u prilog čega govore i rezultati drugih istraživača.^(1,4,5)

Polna distribucija tumora nadbubrežne žlezde naše studije ide u prilog žena, tumor nadbubrega je registrovan kod 105 osoba ženskog pola (61,76%) i kod 35 osobe muškog pola (38,24%), što korelira sa rezultatima drugih studija.⁽¹⁻⁴⁾

Posmatrajući lateralizaciju dijagnostikovanih tumora u analiziranom periodu, zapažena je mala razlika u lateralizaciji tumora. Učestalost tumora u desnoj i levoj strani je skoro izjednačena, tumor leve nadbubrežne žlezde registrovan je kod 45 pacijenta (48,39%), a tumor desne nadbubrežne žlezde kod 48 pacijenata (51,61%). U pojedinim dostupnim publikacijama navodi se da se tumorske mase u 50-60% slučajeva javljaju u desnoj nadbubrežnoj žlezdi, a u 30-40% slučajeva u levoj nadbubrežnoj žlezdi.⁽¹⁻⁶⁾

Prosečna veličina nadbubrežne žlezde u našem uzorku iznosi $6,6 \pm 2,4$ cm. Uočava se odstupanje u odnosu na navode iz dostupne literature, gde je srednja prosečna veličina nadbubrežne žlezde 5cm. Navedene veće vrednosti promera žlezde sa promenom, u sklopu našeg istraživanja, mogu se obrazložiti najvećom zastupljenosti tumora u našoj studiji (82,36%) i prisutvom regresivnih promena unutar dijagnostikovanih tumora, poput krvarenja, fibroza, kalcifikacije itd., što utiče na porast veličine neoplazme.⁽¹⁾ Prosečna veličina samog tumorskog čvora iznosi 4,1cm, što je veličina karakteristična za mahom benigne tumore⁽⁸⁾, adenome, kao dominantno dijagnostikovane lezije i u našem radu (37,65%).

Od svih tumorskih promena koje su registrovane u ovom osmogodišnjem periodu, najveću učestalost imaju adrenokortikalni adenomi nadbubrežne žlezde (37,65%). Češća incidenca javljanja zapažena je kod žena, odnosno 55 osoba je bilo ženskog pola (85,94%), a samo 9 pacijenata muškog pola (14,06%). Dobijeni podaci su u saglasnosti sa drugim autorima, koji takođe navode adenome kao najčešće patohis-

tološke tipove tumora nadbubrežne žlezde sa većom učestalošću u ženskoj populaciji.⁽¹⁻⁵⁾

Adrenokortikalni karcinom je veoma retka neoplazma nadbubrega sa lošim tokom i prognozom, a dijagnostikovali smo je kod samo 4 pacijenta (2,35%) i to kod 3 osobe ženskog pola, što ide u prilog gore navedene tvrdnje da je adrenokortikalni karcinom nadbubrežne žlezde redak tumor sa većom učestalošću u ženskoj populaciji. Prosečna starost ispitanika sa adrenokortikalnim karcinomom je bila veća nego kod ostalih tumora, pre svega korteksa.⁽¹⁻⁸⁾

Kortikalne neoplazme nejasnog biološkog ponašanja, tipizovane kao adrenokortikalni tumori registrovane su kod 10% ispitanika, a zahtevale su proširenu patohistološku dijagnostiku, jer se samo na osnovu morfološke slike ne mogu precizno tipizovati. Patolozi čiji je polje interesovanja i dijagnostike patologija nadbubrežne žlezde najčešće koriste u svakodnevnoj dijagnostici „Weiss scoring system“, preporučen od strane Svetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2017. godine, kao specifičan vodič za diferencijaciju adrenokortikalnih adenoma od adrenokortikalnog karcinoma. Ovaj sistem ima i ulogu da izvrši predikciju biološkog ponašanja tumora, koje se ne može proceniti samo na osnovu građe neoplazme, već je potrebno i bodovanje izvesnih morfoloških parametara. Čak 13/17 slučajeva adrenokortikalnih tumora je imalo vrednosti Weiss skora 0-2, što bi ukazalo na benigno biološko ponašanje, a kod 4/17 slučajeva skor je bio 3-6, tj. što znači da su suspekti na malignitet. Među ovom grupom ispitanika nije bilo onih sa vrednostima skora >6, što su uobičajene vrednosti za adrenokortikalni karcinom.^(4-6, 9-13)

Od 24 (14,12%) tumora medule, čak njih 23 su feohromocitomi, a samo jedan ganglioneurom, što je i očekivano obzirom da je feohromocitom najčešći tumor medule nadbubrežne žlezde.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾

Feohromocitom se u ovom radu skoro podjednako registruje kod oba pola, kod 12 muškaraca, (52,17%) i 11 žena (47,83%), što je i u skladu sa pojedinim publikacijama, koje navode jednakost među polovima, kada je u pitanju obolevanje od ovog tipa tumora.^(1, 3, 14-17)

Svi dijagnostikovani feohromocitomi su dodatno analizirani uz pomoć „PASS scoring“ sistema. Navedeni sistem bodovanja nije predložen za upotrebu od strane SZO, ali ga patolozi koriste u svakodnevnoj dijagnostici, ali u i brojnim studijama. Kod 20/23 tumora PASS skor je imao vrednosti 0-3, što ide u prilog tzv. nemetastazirajućeg feohromocitoma, a kod 3 slučaja skor je bio ≥ 4 , što bi ukazivalo na maligno biološko ponašanje, tj. moguću pojavu metastaza, tzv. metastazirajući feohromocitom. Dobijeni rezultati su u skladu sa očekivanim vrednostima, jer je samo 5-10% svih feohromocitoma malignog, metastazirajućeg biološkog potencijala, a 90-95% ima indolentno, benigno biološko ponašanje, ne daje metastaze. Međutim uvek treba imati na umu da su metastaze i dalje jedini sigurni pokazatelj malignog biološkog ponašanja ovog tipa tumora.^(1, 15-17)

Metastatski tumori nadbubrežne žlezde registrovani su kod 21 pacijenata (12,35%). Kod 5 registrovanih slučajeva radilo se o metastatskim depozitima adenokarcinoma pluća, koji je inače naveden kao najčešći tumor sa metastazama u nadbubrežnu žlezdu. Pored adenokarcinoma pluća, u analiziranom uzorku registrovane su metastaze malignog

melanoma, karcinoma bubrega itd. U nedavnoj studiji Aleksića i sar. na 50 pacijenata bilo je 50% adenoma, 16% feohromocitoma, kod po 12% pacijenata karcinom kore nadbubrežne žlezde i metastaze različitog porekla (dojke, bubrega, kože, dok je u preostalih 2% nađen ganglioneurom, hemangiom, mijelolipom, hiperplazija medule i pseudocista medule.⁽¹⁸⁾

ZAKLJUČCI

Ispitanici nakon totalne adrenektomije su mahom žene i u šestoj dekadi života.

Veličina odstranjene nadbubrežne žlezde nakon adrenektomije je 6,6 cm, a težina 80 grama.

Kušingov i Konov sindrom se ispoljavaju kod oko 24,9% ispitanika, a čak 75,1% pacijenta nema klinički sindrom.

Najčešća patohistološka dijagnoza nakon totalne adrenektomije je kortikalni adenom, a od netumorskih lezija je hiperplazija.

Adrenokortikalni adenomi su najčešći tumori nadbubrežne žlezde i imaju vrednosti Weiss skora 0-2.

Adrenokortikalni tumori morfološki nejasnog biološkog

Tabela 1. "Weiss scoring system" preporučen od strane SZO iz 2017. godine (deferntovanje adrenokortikalnog adenoma od karcinoma).

1	visoki jedarni gradus (baziran na Fuhrman kriterijumima)
2	<25% svetlih ćelija
3	difuzna arhitektonika
4	>5 mitozna na 50 polja najvećeg uveličanja
5	atipične mitotske figure
6	venska invazija
7	nekroze
8	invazija sinusoida
9	invazija kapsule

*tumori sa benignim ponašanjem, adrenokortikalni adenomi (Weiss's score 0-2), suspektno maligno ponašanje tumora (3-6) i maligno ponašanje, adrenokortikalni karcinom (Weiss's score >6).

ponašanja imaju vrednosti Weiss skora 0-6, što može ukazati na njihovo benigno ili suspektno maligno biološko ponašanje.

Adrenokortikalni karcinomi su retke neoplazme nadbubrežne žlezde sa vrednostima Weiss skora >6 i u većem procentu od njih obolevaju žene.

Feohromocitomi su najčešći tumori medule, podjednako zastupljeni kod pacijenta oba pola, koji su mahom u sedmoj deceniji života.

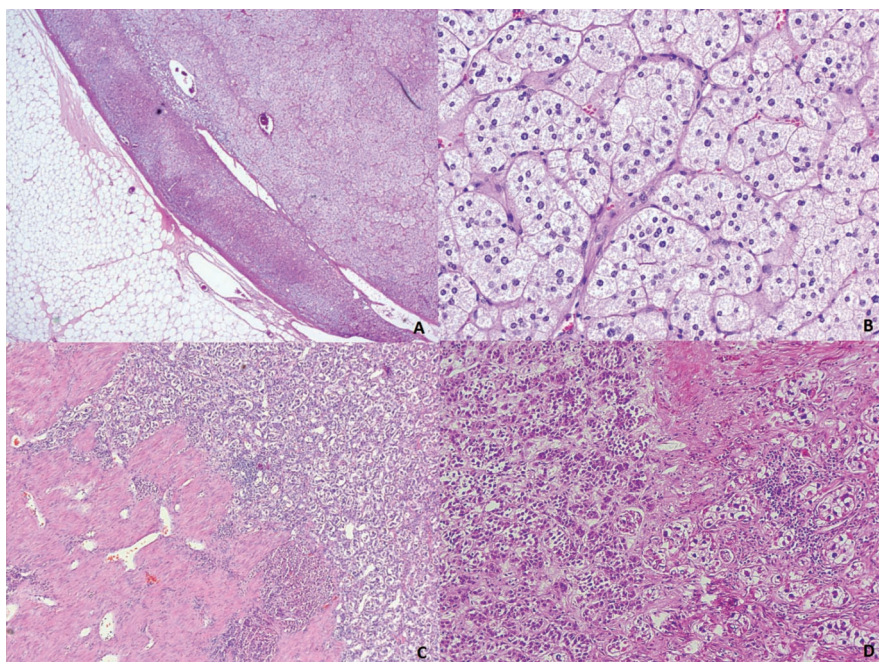
Kod najvećeg broja feohromocitoma (86%) PASS skor je <4, što bi ukazivalo na indoletno biološko ponašanje, tzv. nemetastazirajući feohromocitom.

Metastaze su i dalje jedini sigurni pokazatelj malignog biološkog ponašanja feohromocitoma.

Tabela 2. "PASS scoring system" (morfološki parametri za procenu biološkog ponašanja feohromocitoma).

1	invazija kapsule
2	vaskularna invazija
3	širenje u periadrenalno masno tkivo
4	prisutvo velikih polja difuznog rasta (>10% tumorskog volumena)
5	visoka celularnost
6	vretenaste, izdužne ćelije više nego fokalno zastupljene
7	ćelijska monotonija
8	povećanje broja mitotskih figura (>3/10 polja najvećeg uveličanja)
9	atipične mitotske figure
10	naglašen jedarni pleomorfizam
11	jedarna hiperhromazija
12	nekroza

*"Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS scoring system)" ima cilj da razdvoji feohromocitome potencijano agresivnog biološkog ponašanja (PASS ≥4) od tumora koji se ponašaju benigno (PASS <4).



Slika 1. Adrenokortikalni adenom, adrenokortikalni karcinom i feohromocitom (A: nadbubrežna žlezda sa jasno ograničenim i inkapsulisanim adrenokortikalnim adenomom, standardno HE bojenje, uveličanje x2,5; B: "Lipid rich cells" adrenokortikalnog adenoma standardno HE bojenje, uveličanje x40; C: Infiltracija kapsule nadbubrežne žlezde tumorskim ćelijama feohromocitoma, standardno HE bojenje, uveličanje x5; D: Infiltrativni rast adrenokortikalnog karcinoma u tkivo nadbubrežne žlezde, standardno HE bojenje, uveličanje x10).

Abstract

Introduction: Various pathological conditions originate from adrenal gland, so the definite diagnosis of the lesion is possible only by pathohistological analysis. By analyzing the morphological features of the material obtained after total adrenalectomy, the pathologist often gives the diagnose of adrenocortical adenoma. **Aim:** Pathohistological typing and analysis of the incidence of different adrenal lesions after total adrenalectomy. **Material and Methods:** This study included 170 cases of adrenal glands removed by laparoscopic approach or open surgical procedure. The material obtained after the surgical resection was analyzed in the Center for Pathology and Histology, Clinical Center of Vojvodina. **Results:** The majority of cases were tumors (82.36%). Non-tumor lesions had lower incidence (16.48%), with hyperplasia being the most common non-tumor diagnosis (8.82%). Among neoplasia, adrenocortical adenomas were diagnosed most often (37.65%) with the Weiss score values 0-2, mostly in women. Ten percent of cortical tumors were classified as adrenocortical tumor of unclear biological behavior, with the Weiss score values 0-6. Pheochromocytoma was the most frequent tumor of the adrenal medulla (13.53%), with the PASS score values 0-3 in 86.95% of patients. Metastatic tumors were diagnosed in 12.35% of all cases. **Conclusion:** The most frequent lesion diagnosed after total adrenalectomy is adrenocortical adenoma. In certain number of cases, the use of Weiss scoring system is necessary in predicting biological behavior of adrenocortical tumors and important for the further treatment of patients, as morphological features of tumors are not sufficient. Pheochromocytoma is the most common medullary tumor with the PASS score values indicative of benign biological behavior. Hyperplasia is the diagnosis most commonly given in the group of non-tumor lesions after total adrenalectomy.

LITERATURA

- Lam AK. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. *Endocr Pathol.* 2017; 28(3):213-227.
- Lack EE, Wieneke J, Tumors of the Adrenal Gland. Fletcher C, Diagnostic Histopathology of Tumors. 4th edition. New York: Elsevier Inc, 2013. p. 1294-325.
- Atanacković M, et al. Patologija. Beograd: NBS-ZIN, 2003. p. 539-46.
- Lau SK, Weiss LM. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. *Human Pathology.* 2009; 40:757-768.
- Loughrey MB, Coghlin CL. Adrenal Gland. In: Allen DC, Cameron RI. *Histopathology Specimens.* 3rd edition. Cham: Springer International Publishing, 2017. p. 405-415.
- Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *European Journal of Endocrinology* 2003;149:273-85.
- Jančić-Zguricas M. Patologija endokrinog sistema i dojke. Beograd: BIGZ, 1994. p.125-71.
- Lončar Z. Kliničke i imunohistoheмиjske karakteristike karcinoma kore nadbubrežne žlezde i njihov uticaj na preživljavanje. Doktorska disertacija, Univerzitet Beograd Medicinski fakultet, Beograd., 2015.
- Papotti M, Libè R, Duregon E, Volante M, Bertherat J, Tissier F. The Weiss score and beyond—histopathology for adrenocortical carcinoma. *Horm Cancer.* 2011; (6):333-40.
- Jain M, Kapoor S, Mishra A, Gupta S, Agarwal A. Weiss criteria in large adrenocortical tumors: a validation study. *Indian J Pathol Microbiol.* 2010; 53(2):222-6.
- Mondal SK, Dasgupta S, Jain P, Mandal PK, Sinha SK. Histopathological study of adrenocortical carcinoma with special reference to the Weiss system and TNM staging and the role of immunohistochemistry to differentiate it from renal cell carcinoma. *Journal of Cancer Research and Therapeutics.* July-September 2013;9(3):436-441.
- Duregon E, Fassina A, Volante M, Nesi G, Santi R, Gatti G, Cappellesso R, Dalino Ciaramella P, Ventura L, Gambacorta M, Dei Tos AP, Loli P, Mannelli M, Mantero F, Berruti A, Terzolo M, Papotti M. The reticulin algorithm for adrenocortical tumor diagnosis: a multicentric validation study on 245 unpublished cases. *J SurgPathol.* 2013; 37(9):1433-40.
- de Wailly P, Oragano L, Radé F, Beaulieu A, Arnault V, Arnault P, et al. Malignant pheochromocytoma: new malignancy criteria. *Langenbecks Arch Surg.* 2012; 397:239-246.
- Maithili MK, Siddhi GSK, Sanjay DD, Karekar RR, Vandana LG, Avinash RJ, Mrunal V K, Shelke RR. Malignant pheochromocytoma: new malignancy criteria 2012. *Langenbecks Arch Surg.* 2012; 397(2):239-46.
- Maithili MK, Siddhi GSK, Sanjay DD, Karekar RR, Vandana LG, Avinash RJ, Mrunal VK, Shelke RR. Risk stratification in paraganglioma with PASS (Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score). *Journal of Clinical and Diagnostic Research [serial online]* 2016 [cited:2017 Feb 18] 09 EC01 - EC04.
- Wang Y, Li M, Deng H, Pang Y, Liu L, Guan X. The systems of metastatic potential prediction in pheochromocytoma and paraganglioma. *Am J Cancer Rev.* 2020, 1;10(3):769-780.
- Aleksić P, Bančević V, Filipović J. Komplikacije hirurškog lečenja nadbubrežnih žlezda. *MD-Medical Data* 2020;12(1): 007-010.

■ The paper was received / Rad primljen: 01.09.2020.
Accepted / Rad prihvaćen: 14.09.2020.