



Адренокортикальный рак: принципы морфологической диагностики для эндокринолога

Порубаева Э. Э., Пачуашвили Н. В., Урусова Л. С.

Государственный научный центр Российской Федерации федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адренокортикальный рак (АКР) – редкое злокачественное эндокринное новообразование из клеток коры надпочечника. Несмотря на орфанный характер заболевания, увеличение случаев инциденталом в современной клинической практике требует осведомленности эндокринолога о принципах диагностики и тактики ведения пациента с этим заболеванием, отличающимся крайне варибельным биологическим поведением. Эта особенность АКР обуславливает необходимость персонализированного подхода для каждого клинического случая, который должен обеспечиваться не только междисциплинарным взаимодействием специалистов онкологов, хирургов, эндокринологов, но и анализом патоморфологических особенностей каждой опухоли. Настоящая статья освещает современные представления о морфологической диагностике АКР, полученные в результате исследований последнего десятилетия, которые необходимо учитывать эндокринологу.

Ключевые слова: адренокортикальный рак, АКР, морфологическая диагностика, персонализированный подход.

Для цитирования: Порубаева Э. Э., Пачуашвили Н. В., Урусова Л. С. Адренокортикальный рак: принципы морфологической диагностики для эндокринолога. *FOCUS Эндокринология*. 2024; 1(5): 52–58. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-07



Adrenocortical cancer: principles of morphological diagnostics for the endocrinologist

Porubayeva E. E., Pachuashvili N. V., Urusova L. S.

Endocrinology research center, Moscow, Russia

Adrenocortical cancer (ACC) is a rare malignant endocrine neoplasm from adrenocortical cells. Despite the orphan character of the disease, the increase of incidentalomas in modern clinical practice requires endocrinologist's awareness of the principles of diagnostics and tactics of patient management. This disease is characterized by highly variable biological behavior. This peculiarity of ACC necessitates a personalized approach for each clinical case, which should be ensured not only by interdisciplinary interaction between oncologists, surgeons and endocrinologists, but also by analysis of the pathomorphological features of each tumor. The present article highlights the current views on the morphological diagnosis of ACC, obtained as a result of research in the last decade, which should be taken into account by the endocrinologist.

Keywords: adrenocortical cancer, ACC, morphologic diagnostics, personalized approach.

For citation: Porubayeva E. E., Pachuashvili N. V., Urusova L. S. Adrenocortical cancer: principles of morphological diagnostics for the endocrinologist. *FOCUS Endocrinology*. 2024; 1(5): 52–58. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-07

Введение

Адренокортикальный рак (АКР) представляет собой злокачественную эпителиальную опухоль коры надпочечника [1]. Орфанный характер заболевания обуславливает низкую осведомленность специалистов медицинского профиля, что ведет к значительным трудностям и ошибкам в диагностике и лечении новообразований надпочечника. Накопленный в последние годы опыт ведения пациентов с этим редким заболеванием, результаты исследований с использованием рутинных методов и новейших технологий позволили глубже понять

патогенез, усовершенствовать диагностику и оценить прогноз АКР. В настоящей статье представлены актуальные данные по проблеме морфологической диагностики АКР, в соответствии с новой классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2022 года, которые необходимо учитывать врачу-эндокринологу.

Классификация и стадирование

Согласно Международной гистологической классификации ВОЗ, 5-е издание, 2022 г., АКР имеет код ICD-O 8370/3 (табл. 1) [1].

Таблица 1.
Классификация ВОЗ опухолей коры надпочечников, 2022 г. [1]

Эктопическая ткань надпочечника (адренокортикальные остатки)
Кисты надпочечника
Миелолипома код 8870/0
Адренокортикальные опухоли
Врожденная гиперплазия коры надпочечников
Адренокортикальная нодулярная болезнь
Адренокортикальный рак код 8370/3
Адренокортикальная аденома код 8370/0
Опухоли стромы полового тяжа и прочие опухоли
Опухоли стромы полового тяжа код 8590/1
Аденоматоидная опухоль код 9054/0
Меланома код 8720/3

Морфологические коды приведены в соответствии с Международной классификацией онкологических заболеваний (ICD-O):

/0 – доброкачественная опухоль,
/1 – опухоль с неуточненным, пограничным или неопределенным злокачественным потенциалом,
/2 – carcinoma in situ или интраэпителиальная неоплазия высокой степени злокачественности (grade 3),
/3 – злокачественная опухоль.

Стадирование АКР проводят по классификации TNM Американского объединенного комитета по раку (AJCC)/Союза международного контроля над раком (UICC) 8-го пересмотра (2017 г.) и по классификации Европейской рабочей группы по изучению опухолей надпочечников (ENSAT, European Network for the Study of Adrenal Tumors) [2,3].

Клиническое стадирование АКР осуществляется на предоперационном этапе на основании результатов визуализирующих диагностических методов. После проведения хирургического лечения для надлежащего стадирования АКР необходимо гистологическое подтверждение (pTNM).

Первичная опухоль (Т/рТ). Критерий Т отражает распространенность первичной опухоли и содержит следующие градации:

Тх: первичная опухоль не может быть оценена.

Т0: нет данных о наличии первичной опухоли.

Т1: размер опухоли ≤ 5 см.

Т2: размер опухоли > 5 см.

Т3: опухоль любого размера с локальной инвазией, без вовлечения окружающих органов*.

Т4: опухоль любого размера с инвазией опухоли в окружающие органы и/или тромбоз нижней полой вены (НПВ) и/или тромбоз почечной вены.

Регионарные лимфатические узлы (N/pN). Критерий N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах

Nx: регионарные лимфоузлы не могут быть оценены.

N0: отсутствие метастатического поражения лимфоузлов.

N1: метастатическое поражение лимфоузлов.

Регионарными считаются лимфоузлы ворот почки, парааортальные и паракавальные. Сторона поражения надпочечника не учитывается.

Отдаленные метастазы (M). Критерий M характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов:

M0: отдаленные метастазы отсутствуют.

M1: отдаленные метастазы присутствуют.

Группировка критериев TNM для определения стадии АКР по UICC и ENSAT представлена в табл. 2. Критерии установления стадии АКР идентичны как для UICC, так и для ENSAT.

Таблица 2.
Стадирование АКР
по TNM AJCC/UICC 8-го пересмотра и ENSAT

Стадия по AJCC/UICC 8-го пересмотра и ENSAT	Критерии стадирования TNM по AJCC/UICC 8			ENSAT
Стадия 1	T1	N0	M0	Как в UICC TNM 8
Стадия 2	T2	N0	M0	Как в UICC TNM 8
Стадия 3	T1/T2 T3/T4	N1 N0/ N1	M0	Опухоль с • метастазами в лимфоузлы • распространением инфильтрации за пределы надпочечника • опухолевым тромбозом НПВ или почечной вены
Стадия 4	T1–4	N1–4	M1	Любая опухоль с отдаленными метастазами

Морфологическая диагностика

Дифференциальная диагностика новообразований надпочечника требует от патоморфолога решения трех основных задач. Во-первых, необходимо подтвердить, что опухоль надпочечника не является вторичной, то есть исключить метастатическое поражение. Во-вторых, определить гистогенез новообразования надпочечника, то есть его происхождение из коркового или мозгового вещества надпочечника. И, наконец, нужно определить злокачественный потенциал опухоли и предполагаемый прогноз для пациента.

Таким образом, дифференциальная диагностика заболеваний надпочечника может осуществляться только при применении сочетания различных патоморфологических методов. **Первым этапом** является макроскопическое исследование, которое выполняется во время вырезки операционного материала. Протокол исследования осуществляется по определенным правилам и включает в себя параметры, перечисленные в табл. 3.

Карциномы коры надпочечников обычно представляют собой крупные солитарные опухоли массой более 100 г. Поверхность разреза может иметь желтовато-коричневый пестрый вид с узловой поверхностью. Тем не менее, как размер, так и макроскопический вид опухолей могут значительно различаться (рис. 1). Это обусловлено выраженной гетерогенностью заболевания, в соответствии с чем выделяют 4 гистологических подтипа АКР: классический, онкоцитарный, миксоидный и саркоматоидный.

* Окружающими органами являются: почка, диафрагма, крупные сосуды, поджелудочная железа, печень.

Таблица 3.
Схема протокола исследования макропрепарата
опухолей надпочечника

1. Характер присланного материала (анатомическое обозначение объектов операционного препарата).
2. Тип операции.
3. Максимальный размер опухоли.
4. Масса опухоли.
5. Инвазия опухоли в капсулу, окружающие ткани, кровеносные сосуды.
6. Степень полноты резекции и состояние краев резекции. При отсутствии элементов опухолевого роста в краях резекции указывают значение R0 в pTNM-стадии, при микроскопической идентификации опухоли в крае резекции – R1, при макрокопической идентификации опухоли в крае резекции – R2.
7. Состояние лимфатических узлов.

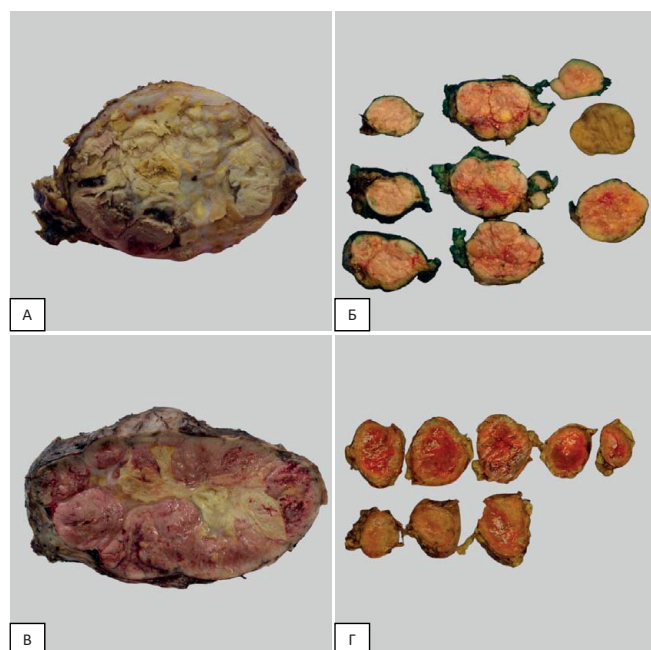


Рисунок 1. Макроскопические препараты АКР. А) Классический подтип, поверхность разреза. Б) Классический подтип на разрезе. В) Онкоцитарный подтип, поверхность разреза. Г) Онкоцитарный подтип на разрезе

Аденомы надпочечников значительно отличаются от адренокортикальных карцином даже при макрокопическом исследовании. Доброкачественные новообразования коры надпочечника обычно представляют собой одиночные, четко отграниченные опухоли размером ≤ 50 мм и массой < 50 –100 г. Аденомы, продуцирующие альдостерон, обычно охряно-желтого цвета из-за обилия клеток типа пучковой зоны с высоким содержанием липидов (рис. 2А). Кортизол-продуцирующие аденомы коричневого цвета, с атрофией коры прилежащего надпочечника (толщина ≤ 2 мм), обусловленной избытком глюкокортикоидов. Аденомы онкоцитарного строения на разрезе выглядят оранжево-коричневыми (рис. 2Б).

На *втором этапе* осуществляется микроскопическое исследование опухоли, по результатам которого возможно установить наиболее вероятное происхож-

дение опухоли и оценить некоторые из важнейших параметров, необходимых для определения злокачественного потенциала и стратификации риска.



Рисунок 2. А) Альдостерон-продуцирующая адренокортикальная аденома, поверхность среза. Б) Адренокортикальная онкоцитарная аденома, поверхность среза

Диагноз АКР основывается на обнаружении совокупности критериев: инвазивного роста (например, инвазии в сосуды, капсулу, местной макрокопической инвазии), повышенной пролиферативной активности и сочетании цитологических и архитектурных особенностей [1]. Гистологические признаки обычно оцениваются с помощью одного из нескольких принятых многофакторных алгоритмов/балльных систем [1,4]. К ним относятся шкала Weiss, система Lin-Weiss-Bisceglia, ретикулиновый алгоритм и система Helsinki [5–8]. Проблема заключается в том, что в настоящее время ни одна из повсеместно принятых систем не может быть использована во всех клинических случаях. Подробнее о причинах не универсальности различных шкал сообщается в работе Urusova и соавт. 2023 года [9]. Далее приводятся диагностические алгоритмы, с которыми эндокринолог и специалисты смежных специальностей могут встретиться в заключениях патоморфологов и то, в каких случаях они применяются.

Система балльной оценки злокачественного потенциала опухоли Weiss, разработанная в 1984 году (Weiss-шкала) [5] и модифицированная в 1989 [10], используется для классификации классического и миксоидного подтипов АКР у взрослых (табл. 4).

Каждый из 9 критериев оценивается в 1 балл. При наборе 3 баллов и более по Weiss-шкале подтверждается высокий злокачественный потенциал опухоли и ставится диагноз АКР.

Онкоцитарные новообразования состоят из клеток с эозинофильной цитоплазмой, высоким ядерным полиморфизмом и почти всегда с диффузным характером роста. В этой связи Weiss-шкала не применима в случае диагностики онкоцитарного варианта АКР, так как изначально присваивает опухоли 3 балла, что предполагает ее злокачественный потенциал. Именно поэтому при оценке злокачественного потенциала онкоцитарного новообразования применяется система Lin-Weiss-Bisceglia (табл. 5) [6].

Таблица 4.

Система балльной оценки злокачественного потенциала опухолей коры надпочечника Weiss

Критерий шкалы Weiss	Описание
Высокий ядерный индекс (основан на критериях Fuhrman – grade III или IV)	Увеличенные, овальные или сегментированные ядра с крупнозернистым, гиперхромным хроматином и легко различимыми ядрышками.
Количество митозов более 5 на 50 полей зрения при большом увеличении	Оценка в 10 полях при большом увеличении, в зоне наибольшей митотической активности в каждом из 5 стекол, что в общей сложности составляет 50 полей зрения.
Патологические митозы	Атипичное распределение хромосом или избыточное количество митотических веретен деления с мультиполярной морфологической структурой.
Менее 25% клеток со светлой цитоплазмой	Светлые клетки, богатые липидами, с вакуолизированной цитоплазмой, напоминающие клетки пучковой зоны надпочечника.
Диффузный характер роста более 1/3 опухолевой ткани	Неструктурированные пласты клеток, занимающие более 1/3 опухолевой ткани.
Участки некроза опухоли	Сливающиеся участки некроза. Изолированный некроз отдельных клеток выявляется редко.
Венозная инвазия	Опухоль в виде слепков сосудов или полиповидных выступов в просвете сосуда, покрытых слоем эндотелиальных клеток. Необходимо отличать последние от свободно «плавающих» опухолевых клеток, которые могут быть артефактами.
Инвазия опухоли в синусоиды	Сосуды, выстланные эндотелием, без гладкомышечной стенки.
Инвазия в капсулу	Опухоль врастает или пенетрирует капсулу при наличии ассоциированной стромальной реакции.

Таблица 5.

Система балльной оценки злокачественного потенциала онкоцитарной опухоли коры надпочечника Lin-Weiss-Bisceglia

Определяющие критерии для включения опухоли в группу онкоцитарных	- Преобладание клеток с эозинофильной гранулярной цитоплазмой. - Высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение. - Диффузный характер роста.
Большие критерии	- Митотическая активность более 5 митозов в 50 полях зрения. - Атипичные митозы. - Венозная инвазия.
Малые критерии	- Размер более 10 см и/или масса более 200 г. - Некроз. - Инвазия синусоидов. - Инвазия капсулы.

Онкоцитарный вариант АКР диагностируется при наличии как минимум одного «большого критерия», онкоцитарная адренокортикальная опухоль с пограничным злокачественным потенциалом – при наличии как минимум одного «малого критерия», если отсутствуют все большие и малые критерии, онкоцитарная опухоль считается доброкачественной.

При диагностике классических, онкоцитарных и миксоидных новообразований коры надпочечников также могут быть использованы ретикулиновый алгоритм [7] и система Helsinki [8]. В первом случае злокачественный характер новообразования подтверждается, когда нарушение организации ретикулиновых волокон, выявленное при импрегнации солями серебра (гистохимическое исследование), сочетается с одним из следующих параметров: (1) количество митозов >5 на 10 мм^2 (50 полей зрения при увеличении микроскопа $\times 400$), (2) наличие опухолевого некроза или (3) инвазия сосудов (ангиоинвазия). Система Helsinki базируется на применении параметров системы Weiss, использует пошаговый регрессионный анализ и предлагает следующую

формулу: $3 \times (\text{митотическая активность} > 5/50 \text{ HPF}) + 5 \times (\text{наличие опухолевого некроза}) + \text{уровень пролиферативной активности по Ki-67}$. Критерии «митотическая активность более 5 фигур митоза в 50 полях зрения при большом увеличении микроскопа» и «наличие некроза опухоли» соответствуют 1 баллу, при этом «митотическая активность менее 5 фигур митоза в 50 полях зрения при большом увеличении микроскопа» и «отсутствие некроза опухоли» соответствуют 0. Сумма параметров более 8,5 ассоциируется с высоким метастатическим потенциалом и неблагоприятным прогнозом (соответствует АКР).

Большинство стандартных систем критериев оценки были разработаны с участием материала исключительно взрослых пациентов. Их использование с целью определения злокачественного потенциала педиатрических адренокортикальных опухолей приводит к гипердиагностике АКР [11]. Для определения злокачественного потенциала адренокортикальных опухолей у детей применяются критерии Wieneke/Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) (табл. 6) [12].

Таблица 6.

Критерии Wieneke для определения злокачественности опухолей коры надпочечника у детей (возраст <20 лет) [12]

1. Масса опухоли >400 г.
2. Размер опухоли >10.5 см.
3. Локальная инвазия и/или распространение в прилежащие органы.
4. Инвазия полых вен.
5. Венозная инвазия.
6. Инвазия капсулы.
7. Наличие опухолевого некроза.
8. >15 митозов на 20 полей зрения при увеличении $\times 400$.
9. Присутствие атипичных митозов.

Сумма в баллах по каждому из представленных критериев (0 – отсутствует; 1 – присутствует) оценивается следующим образом: 0–2 – доброкачественная опухоль, благоприятный прогноз; 3 – опухоль неопределенного злокачественного потенциала; более 3 – злокачественная опухоль, неблагоприятный прогноз.

В 2023 году нашей научно-исследовательской группой разработана новая система морфологической оценки злокачественного потенциала аденокортикальных опухолей [9]. Алгоритм представляет собой диагностически значимый комплекс показателей используемой в настоящее время шкалы Weiss, включает индекс Ki-67, а также параметры, оцениваемые при макроскопическом исследовании. С помощью предложенной системы диагно-

стика осуществляется в 3 этапа (рис. 3). Ее главное преимущество состоит в возможности применения для всех морфологических подтипов АКР. В настоящее время система проходит валидацию на большей выборке пациентов ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Разработан интерфейс программы, осуществляющей автоматический подсчет результата по введенным параметрам (рис. 4).

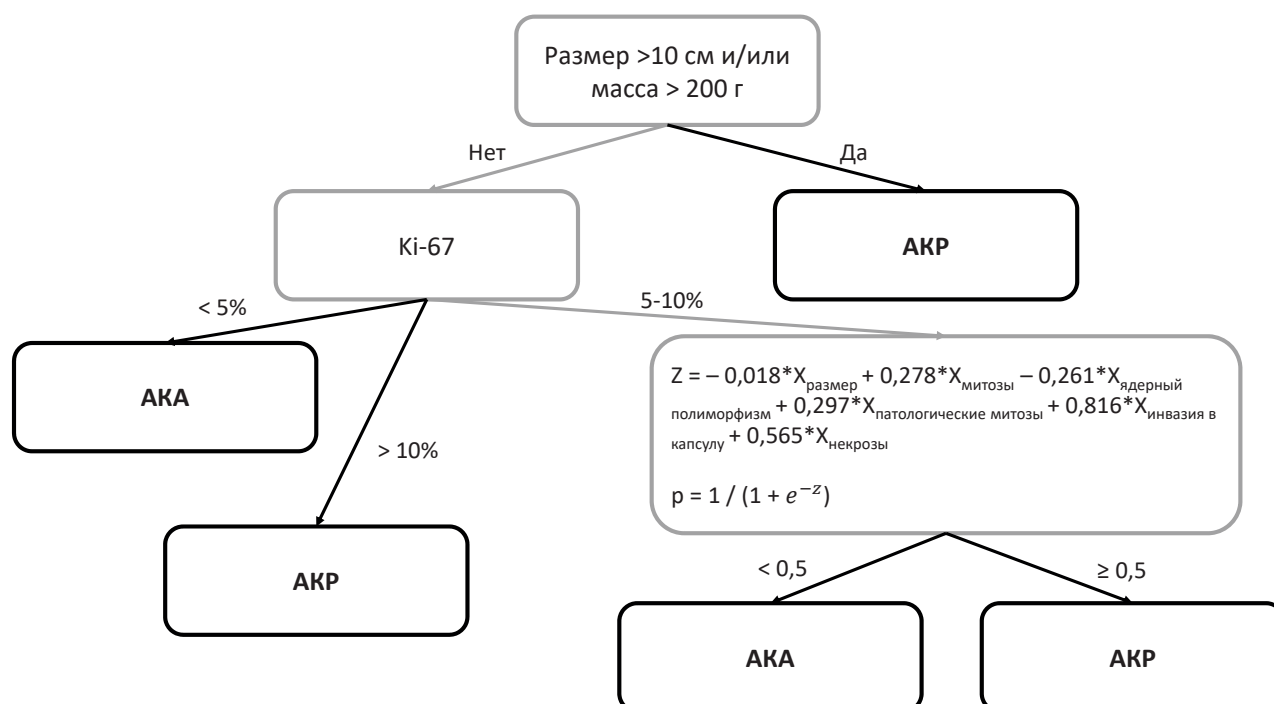


Рисунок 3. Алгоритм морфологической оценки злокачественности аденокортикальных опухолей

ЭНЦ

Размер опухоли: 6 см

Масса опухоли: 94 г

Ki-67: 7 %

☐ Митозы

☒ Ядерный полиморфизм

☐ Патологические митозы

☒ Инвазия в капсулу

☐ Некрозы

Диагноз: Аденокортикальный рак

Рассчитать заново

Рисунок 4. Интерфейс калькулятора для оценки злокачественности аденокортикальных опухолей

Дальнейшим этапом является иммуногистохимическое исследование, которое необходимо для окончательного подтверждения гистогенеза и злокачественного потенциала новообразования, а также прогностической стратификации.

Новообразования коры надпочечников экспрессируют маркеры, специфичные для стероидпродуцирующих клеток: SF-1 и ингибин-альфа, а также маркеры, характерные для опухолей других типов: мелан-А, кальретинин, синаптофизин [13]. SF-1 имеет наибольшую чувствительность и специфичность [13], другие маркеры имеют гетерогенный тип реактивности, экспрессируются только в части случаев. Поэтому для установления происхождения новообразования из клеток коры надпочечника необходимо использовать панель маркеров [14]. Для исключения медуллярной дифференцировки используется хромогранин А и синаптофизин. Однако, следует учитывать, что синаптофизин и ингибин-альфа могут экспрессироваться в феохромоцитомах. Иммуногистохимическое исследование с антимитохондриальными антителами позволяет подтвердить онкоцитарную дифференцировку опухоли.

Важным этапом диагностики и определения прогноза является также оценка пролиферативной активности с помощью подсчета митозов и индекса Ki-67 [1,4,15,16].

Высокая митотическая активность, определяемая как >5 митозов на 10 мм^2 (50 полей зрения при увеличении микроскопа $\times 400$), является частью всех диагностических алгоритмов. Облегчить идентификацию фигур митоза в опухолях с низкой митотической активностью может иммуногистохимическое исследование с антителами к фосфогистону H3 (PHH3) [17]. Классификация адренокортикальных карцином на low-grade (≤ 20 митозов на 10 мм^2) и high-grade (> 20 митозов на 10 мм^2) имеет прогностическое значение [15].

В соответствии с результатами многочисленных исследований для большинства адренокортикальных карцином характерно значение индекса пролиферативной активности Ki-67 более 5% [1,15]. Ki-67 является также прогностически значимым маркером [15–18], обуславливающим необходимость назначения адъювантной терапии митотаном [13].

Помимо дифференциальной диагностики АКР возникает проблема определения его прогностических параметров, которые могут быть использованы для выбора наиболее эффективной терапевтической стратегии. В настоящий момент не существует единой общепризнанной системы прогностической стратификации АКР. Продвинутая стадия опухоли, идентификация элементов опухолевого роста в краях резекции, ангиоинвазия, high-grade опухоли, высокие значения индекса пролиферации Ki-67, а также некоторые молекулярные характеристики рассматриваются в качестве важнейших прогностических факторов [1].

5-летняя общая выживаемость при АКР составляет 37–47% [1]. Вместе с тем известно много случаев благоприятного течения этого крайне агрессивного заболевания с поздним метастазированием и более длительной продолжительностью жизни. Предполагается, что вариабельность прогноза при АКР обусловлена его выраженной морфологической, пролиферативной и молекулярной гетерогенностью [19].

В соответствии с последними данными уровень пролиферативной активности по экспрессии Ki67 более 15% является надежным предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с АКР [16,20].

Иммуногистохимические маркеры p53 и бета-катенин могут использоваться при стратификации риска в дополнение к индексу Ki-67 и количеству митозов [13,21]. Молекулярные исследования подчеркнули прогностическую ценность данных маркеров, так как большинство адренокортикальных карцином, относящихся к неблагоприятным молекулярным кластерам, как правило, демонстрируют ядерную экспрессию бета-катенина и/или aberrантное окрашивание p53 (гиперэкспрессия или глобальная потеря).

Рассматривается применение иммуногистохимического маркера MMR для скрининга случаев АКР, ассоциированных с синдромом Линча [13,21,22]; совместное использование MMR и PDL1 также может определить целесообразность иммунотерапии у отдельных пациентов [23,24]. Было предложено несколько потенциальных предикторов ответа на митотан (например, RRM1 и CYP2W1) [25,26], но ни один из них на данный момент не был валидирован для использования в клинической практике.

Заключение

Таким образом, установление диагноза АКР требует морфологического и иммуногистохимического подтверждения адренокортикального гистогенеза и злокачественного потенциала опухоли, которое обычно основывается на мультипараметрических алгоритмах и результатах иммуногистохимического исследования [1]. С целью установления диагноза АКР и прогностической стратификации всем пациентам с новообразованием надпочечника рекомендуется проведение патологоанатомического исследования операционного материала по протоколу, включающему, как минимум, следующие данные: инвазия опухоли в капсулу, окружающие ткани, кровеносные сосуды, степень полноты резекции и состояние краев резекции, состояние лимфатических узлов, количество баллов по одной из принятых систем балльной оценки злокачественного потенциала опухоли, иммуногистохимическое окрашивание антителами к SF-1, Ki-67, оценка индекса пролиферативной активности и митотической активности.

Литература/References

- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 10).
- Adrenal Cortical Carcinoma. In: Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. TNM Classification of Malignant Tumours (8th edition). Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2017.
- Fassnacht M, Dekkers O, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger RR, Haak HR, Mihai R, Assie G, Terzolo M. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the Management of Adrenocortical Carcinoma in Adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(4): G1-G46. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608>.
- Giordano TJ, Berney D, de Krijger RR, Erickson L, Fassnacht M, Mete O, Papathomas T, Papotti M, Sasano H, Thompson LDR, Volante M, Gill AJ. Data set for reporting of carcinoma of the adrenal cortex: explanations and recommendations of the guidelines from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Hum Pathol*. 2021;110:50–61. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.10.001>.
- Weiss L. M. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumor. *American Journal of Surgical Pathology*. 1984;8(3):163–169.
- Bisceglia M, Ludovico O, Di Mattia A, Ben-Dor D, Sandbank J, Pasquinelli G, Lau SK, Weiss LM. Adrenocortical oncocyctic tumors: report of 10 cases and review of the literature. *Int J Surg Pathol*. 2004;12(3):231–43. <https://doi.org/10.1177/106689690401200304>.
- 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. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(9):1433–40. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31828d387b>.
- Pennanen M, Heiskanen I, Sane T, Remes S, Mustonen H, Haglund C, Arola J. Helsinki score—a novel model for prediction of metastases in adrenocortical carcinomas. *Hum Pathol*. 2015;46(3):404–10. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2014.11.015>.
- Urusova L, Porubayeva E, Pachushvili N, Elfimova A, Beltsevich D, Mokrysheva N. The new histological system for the diagnosis of adrenocortical cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1218686. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1218686>.
- Aubert S, Wacrenier A, Leroy X, Devos P, Carnaille B, Proye C, Wemeau JL, Lecomte-Houcke M, Leteurtre E. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(12):1612–9. <https://doi.org/10.1097/00000478-200212000-00009>.
- Dehner LP, Hill DA. Adrenal cortical neoplasms in children: why so many carcinomas and yet so many survivors? *Pediatr Dev Pathol*. 2009;12(4):284–91. <https://doi.org/10.2350/08-06-0489.1>.
- Wieneke JA, Thompson LD, Heffess CS. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(7):867–81. <https://doi.org/10.1097/00000478-200307000-00001>.
- Mete O, Asa SL, Giordano TJ, Papotti M, Sasano H, Volante M. Immunohistochemical Biomarkers of Adrenal Cortical Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2018;29(2):137–149. <https://doi.org/10.1007/s12022-018-9525-8>.
- Ткачук А. В., Тертычный А. С., Бельцевич Д. Г., Рослякова А. А., Белоусов П. В., Селиванова Л. С. Аденокортикальный рак: морфологические варианты, иммуногистохимическая характеристика. *Архив патологии*. 2021; 83(3):10–18. [Tkachuk AV, Tertychny AS, Beltsevich DG, Roslyakova AA, Belousov PV, Selivanova LS. Adrenocortical cancer: morphological variants, immunohistochemical characteristics. *Arkh Patol*. 2021;83(3):10–18. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/patol20218302110>.
- Mete O, Gucer H, Kefeli M, Asa SL. Diagnostic and Prognostic Biomarkers of Adrenal Cortical Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(2):201–213. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000943>.
- Martins-Filho SN, Almeida MQ, Soares I, Wakamatsu A, Alves VAF, Fragoso MCBV, Zerbini MCN. Clinical Impact of Pathological Features Including the Ki-67 Labeling Index on Diagnosis and Prognosis of Adult and Pediatric Adrenocortical Tumors. *Endocr Pathol*. 2021;32(2):288–300. <https://doi.org/10.1007/s12022-020-09654-x>.
- Duregon E, Molinaro L, Volante M, Ventura L, Righi L, Bolla S, Terzolo M, Sapino A, Papotti MG. Comparative diagnostic and prognostic performances of the hematoxylin-eosin and phospho-histone H3 mitotic count and Ki-67 index in adrenocortical carcinoma. *Mod Pathol*. 2014;27(9):1246–54. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.230>.
- Beuschlein F, Weigel J, Saeger W, Kroiss M, Wild V, Daffara F, Libé R, Ardito A, Al Ghuzian A, Quinkler M, Obwald A, Ronchi CL, de Krijger R, Feelders RA, Waldmann J, Willenberg HS, Deutschbein T, Stell A, Reincke M, Papotti M, Baudin E, Tissier F, Haak HR, Loli P, Terzolo M, Allolio B, Müller HH, Fassnacht M. Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):841–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3182>.
- Селиванова Л. С., Рослякова А. А., Боголюбова А. В., Тертычный А. С., Бельцевич Д. Г., Абросимов А. Ю., Мельниченко Г. А. Молекулярно-генетические маркеры и критерии прогноза аденокортикального рака. *Архив патологии*. 2019;81(5):92–96. [Selivanova LS, Roslyakova AA, Bogolyubova AV, Tertychny AS, Bel'tsevich DG, Abrosimov Alu, Melnichenko GA. Molecular genetic markers and criteria for the prediction of adrenocortical carcinoma. *Arkhiv Patologii*. 2019;81(5):92–96. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/patol20198105192>.
- Picard C, Orbach D, Carton M, Brugieres L, Renaudin K, Aubert S, Berrebi D, Galmiche L, Dujardin F, Leblond P, Thomas-Teinturier C, Dijoud F. Revisiting the role of the pathological grading in pediatric adrenal cortical tumors: results from a national cohort study with pathological review. *Mod Pathol*. 2019;32(4):546–559. <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0174-8>.
- Juhlin CC, Bertherat J, Giordano TJ, Hammer GD, Sasano H, Mete O. What Did We Learn from the Molecular Biology of Adrenal Cortical Neoplasia? From Histopathology to Translational Genomics. *Endocr Pathol*. 2021;32(1):102–133. <https://doi.org/10.1007/s12022-021-09667-0>.
- Domènech M, Grau E, Solanes A, Izquierdo A, Del Valle J, Carrato C, Pineda M, Dueñas N, Pujol M, Lázaro C, Capellà G, Brunet J, Navarro M. Characteristics of Adrenocortical Carcinoma Associated With Lynch Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(2):318–325. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa833>.
- Araujo-Castro M, Pascual-Corrales E, Molina-Cerrillo J, Alonso-Gordoa T. Immunotherapy in Adrenocortical Carcinoma: Predictors of Response, Efficacy, Safety, and Mechanisms of Resistance. *Biomedicine*. 2021;9(3):304. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9030304>.
- Georgantzoglou N, Kokkali S, Tsourouffis G, Theocharis S. Tumor Microenvironment in Adrenocortical Carcinoma: Barrier to Immunotherapy Success? *Cancers (Basel)*. 2021;13(8):1798. <https://doi.org/10.3390/cancers13081798>.
- Volante M, Terzolo M, Fassnacht M, Rapa I, Germano A, Sbiera S, Daffara F, Sperone P, Scagliotti G, Allolio B, Papotti M, Berruti A. Ribonucleotide reductase large subunit (RRM1) gene expression may predict efficacy of adjuvant mitotane in adrenocortical cancer. *Clin Cancer Res*. 2012;18(12):3452–61. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2692>.
- Ronchi CL, Sbiera S, Volante M, Steinhauer S, Scott-Wild V, Altieri B, Kroiss M, Bala M, Papotti M, Deutschbein T, Terzolo M, Fassnacht M, Allolio B. CYP2W1 is highly expressed in adrenal glands and is positively associated with the response to mitotane in adrenocortical carcinoma. *PLoS One*. 2014;9(8): e105855. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105855>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Порубаева Эрика Эдуардовна — младший научный сотрудник, ординатор. Адрес: 117036, г. Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11. E-mail: porubaeva.erika@bk.ru. ORCID: 0000-0002-2611-9320

Пачуашвили Нано Владимировна — младший научный сотрудник, ординатор. Адрес: 117036, г. Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11. E-mail: npachushvili@bk.ru. ORCID: 0000-0002-8136-0117

Урусова Лилия Сергеевна — к.м.н., заведующая Отделом фундаментальной патоморфологии, ведущий научный сотрудник. Адрес: 117036, г. Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11. E-mail: liselivanova89@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6891-0009

*Автор, ответственный за контакт с редакцией: E-mail: porubaeva.erika@bk.ru

Рукопись получена 13.01.2024. Рецензия получена 20.02.2024. Принята к публикации 19.03.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

*Erica E. Porubaeva — Junior Researcher, resident, Endocrinology research center, Moscow. E-mail: porubaeva.erika@bk.ru. ORCID: 0000-0002-2611-9320

Nano V. Pachushvili — Junior Researcher, resident, Endocrinology research center, Moscow. ORCID: 0000-0002-8136-0117

Lilia S. Urusova, Can. Sci. (Med.), Head of the Department of Fundamental Pathomorphology, Leading Researcher. Endocrinology research center, Moscow. ORCID: 0000-0001-6891-0009

*Corresponding author: porubaeva.erika@bk.ru

Received: 13.01.2024. Revision Received: 20.02.2024. Accepted: 19.03.2024.