Архив патологии
2023, т. 85, №4, с. 32-38
https://doi.org/10.17116/patol20238504132

Russian Journal of Archive of Patology =
Arkhiv patologii 2023, vol. 85, no 4, pp. 32-38
https://doi.org/10.17116/patol20238504132

Адренокортикальный рак: современные представления о морфологической диагностике и классификации

© Л.С. УРУСОВА[1], И.С. КЛЕЦКАЯ[2], Э.Э. ПОРУБАЕВА[3], Д.Г. БЕЛЬЦЕВИЧ[1]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[3]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В 2022 г. опубликовано 5-е издание Классификации эндокринных и нейроэндокринных органов ВОЗ, в котором изложены современные представления об адренокортикальном раке, полученные в результате междисциплинарных исследований последнего десятилетия. Настоящая статья освещает новые положения классификации по морфологической диагностике адренокортикального рака.

Ключевые слова: *адренокортикальный рак, морфологическая диагностика, классификация ВОЗ.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Урусова Л.С. — https://orcid.org/0000-0001-6891-0009
Клецкая И.С. — https://orcid.org/0000-0002-8552-7682
Порубаева Э.Э. — https://orcid.org/0000-0002-2611-9320
Бельцевич Д.Г. — https://orcid.org/0000-0001-7098-4584
Автор, ответственный за переписку: Урусова Л.С. — e-mail: liselivanova89@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Урусова Л.С., Клецкая И.С., Порубаева Э.Э., Бельцевич Д.Г. Адренокортикальный рак: современные представления о морфологической диагностике и классификации. *Архив патологии*. 2023;85(4):32–38. https://doi.org/10.17116/patol20238504132

Adrenocortical carcinoma: modern concepts of morphological diagnosis and classification

© L.S. URUSOVA[1], I.S. KLETSKAYA[2], E.E. PORUBAYEVA[3], D.G. BELTSEVICH[1]

[1]National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia;
[2]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[3]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

In 2022, the 5th edition of the of the WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs was published, which outlines the current understanding of adrenocortical cancer (ACC), resulting from interdisciplinary research over the past decade. This article highlights the new provisions of the WHO classification for the morphological diagnosis of ACC.

Keywords: *adrenocortical cancer, morphological diagnostics, WHO classification.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Urusova L.S. — https://orcid.org/0000-0001-6891-0009
Kletskaya I.S. — https://orcid.org/0000-0002-8552-7682
Porubayeva E.E. — https://orcid.org/0000-0002-2611-9320
Beltsevich D.G. — https://orcid.org/0000-0001-7098-4584
Corresponding author: Urusova L.S. — e-mail: liselivanova89@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Urusova LS, Kletskaya IS, Porubayeva EE, Beltsevich DG. Adrenocortical carcinoma: modern concepts of morphological diagnosis and classification. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2023;85(4):32–38. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/patol20238504132

Адренокортикальный рак (АКР) представляет собой злокачественную эпителиальную опухоль коры надпочечника [1]. Орфанный характер заболевания не позволяет проводить масштабные проспективные клинические исследования, стандартизировать морфологическую диагностику и прогностическую стратификацию. Так,

дифференциальная диагностика АКР и аденомы коры надпочечников остается одной из самых сложных задач прижизненной гистологической диагностики. Тем не менее 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 для практикующего врача-патоморфолога в соответствии с новой классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2022 г.

Классификация и стадирование

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

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 (T/pT). Критерий T отражает распространенность первичной опухоли и содержит следующие градации:

Tx: первичная опухоль не может быть оценена;

T0: нет данных о наличии первичной опухоли;

T1: размер опухоли 5 см и менее;

T2: размер опухоли 5 см и более;

T3: опухоль любого размера с локальной инвазией, без вовлечения окружающих органов*;

T4: опухоль любого размера с инвазией опухоли в окружающие органы и/или тромбоз нижней полой вены, и/или тромбоз почечной вены. (Окружающими органами являются: почка, диафрагма, крупные сосуды, поджелудочная железа, печень.)

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

Nx: регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены;

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

Table 1. **WHO classification of adrenocortical tumors, 2022 [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.

N0: отсутствие метастатического поражения лимфатических узлов;

N1: метастатическое поражение лимфатических узлов.

Регионарными считаются лимфатические узлы 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.

Морфологическая диагностика

Диагноз АКР основывается на обнаружении совокупности критериев: инвазивного роста (например, инвазия в сосуды, капсулу, местная макроскопическая инвазия), повышенной пролиферативной активности и сочетания цитологических и архитектурных особенностей [1].

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

Table 2. **Staging of ACC according to the TNM classification of AJCC/UICC (8th revision), and ENSAT**

Стадия	Критерии стадирования TNM по AJCC/UICC 8-го пересмотра			Критерии стадирования по ENSAT
1	T1	N0	M0	Так же, как в AJCC/UICC TNM 8
2	T2	N0	M0	Так же, как в AJCC/UICC TNM 8
3	T1/T2	N1	M0	Опухоль:
	T3/T4	N0/N1	M0	— с метастазами в лимфатических узлах, — с распространением инфильтрации за пределы надпочечника, — с опухолевым тромбозом нижней полой или почечной вены
4	T1-4	N1-4	M1	Любая опухоль с отдаленными метастазами

Таблица 3. **Протокол исследования опухолей надпочечника**

Table 3. **Protocol for the examination of adrenal tumors**

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 макроскопической идентификации опухоли в крае резекции — R2. При этом важно учитывать, что R2-критерий применяется только к непосредственному присутствию опухоли в крае резекции и не указывается, если узел покрыт капсулой и лишь просматривается с поверхности.
7. Состояние лимфатических узлов.
8. Гистологическая верификация наличия или отсутствия метастазов.

Макроскопическое исследование

Во время вырезки операционного материала опухоли надпочечника в ряде случаев удается проследить ход надпочечниковой вены, расположенной центрально в надпочечнике при рассечении его перпендикулярно продольной оси. Блок ткани с веной следует забрать для микроскопического исследования на предмет обнаружения венозной инвазии и наличия опухолевого тромба [4]. Особое внимание нужно уделить обнаружению лимфатических узлов, каждый из которых забирается для гистологического исследования [4]. Следует отметить, что при адреналэктомии довольно редко лимфатические узлы расположены непосредственно в окружающей клетчатке и могут быть присланы хирургом в виде отдельных фрагментов. При эндоскопических вмешательствах препараты надпочечника часто фрагментированы, что может привести к затруднению при морфологической оценке размеров опухолевого узла, врастания опухоли в капсулу надпочечника, кровеносные сосуды, радикальности удаления опухоли и т.д. При фрагментарном удалении надпочечника необходимо иметь информацию клиницистов относительно точных размеров и других характеристик опухоли, определенных на дооперационном этапе (МРТ, МСКТ, УЗИ), а также в ходе операции. Важным является точное определение массы адренокортикальных опухолей [5]. Несмотря на то что этот параметр сам по себе не является определяющим критерием злокачественности, опухоли надпочечника массой менее 50 г чаще являются доброкачественными, в то время как масса адренокортикальных карцином у взрослых обычно превышает 100 г. При оценке по системе Weinike злокачественного потенциала адренокортикальных опухолей у детей масса опухоли более 400 г считается одним из критериев злокачественности [6].

При формировании блоков для гистологической проводки опухоли размером до 30 мм в диаметре должны забираться на исследование полностью [4]. В случае более крупных образований блоки формируются из расчета как минимум 1 дополнительный блок на каждые дополнительные 10 мм опухоли. При этом ориентация блоков должна учитывать необходимость последующей микроскопической оценки не только собственно ткани опухоли (некрозы, кисты, кровоизлияния), но и расположение опухоли относительно крупных сосудов, прилежащей ткани надпочечника, его капсулы и окружающих тканей и органов [4]. Протокол исследования опухолей надпочечника представлен в **табл. 3** [4].

Микроскопическое исследование

Гистологические признаки обычно оцениваются с помощью одного из нескольких принятых многофакторных алгоритмов/балльных систем [1, 7]. К ним относятся шкала Weiss, система Lin—Weiss—Bisceglia, ретикулиновый алгоритм и система Helsinki [8—11]. На данном этапе ни одна из систем не была признана чувствительной или специфичной для всех клинических ситуаций.

Система балльной оценки злокачественного потенциала опухоли Weiss, разработанная в 1984 г. (Weiss-шкала) [8] и модифицированная в 1989 г. [12], продолжает использоваться для классификации классического варианта 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.

С учетом того что онкоцитарные новообразования состоят из клеток с эозинофильной цитоплазмой, высоким ядерным полиморфизмом и почти всегда с диффузным характером роста, в случае онкоцитарного варианта АКР применяется система Lin—Weiss—Bisceglia **(табл. 5)** [9].

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 другие большие и малые критерии, онкоцитарная опухоль считается доброкачественной. Следует учитывать, что онкоцитарные элементы должны составлять более 90% площади опухоли для того, чтобы ее можно было рассматривать как полностью (pure) онкоцитарное новообразование коры надпочечников. В противном случае необходимо применять критерии, используемые для диагностики классического варианта АКР.

Миксоидный вариант АКР характеризуется наличием внеклеточного муцина, составляющего более 20% площади опухоли [1]. Миксоидные опухоли также отличаются наличием мелких или средних по размеру мономорфных клеток со слабо или умеренно выраженной ядерной атипией, небольшим количеством слабоэозинофильной цитоплазмы [13].

Саркоматоидный вариант АКР характеризуется потерей кортикальной дифференцировки или может быть мозаичным с наличием типичных дифференцированных участков [13].

Таблица 4. **Система балльной оценки злокачественного потенциала опухолей коры надпочечника Weiss**

Table 4. **The Weiss scoring system for the assessment of malignant potential of adrenocortical tumors**

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**

Table 5. **The Lin-Weiss-Bisceglia scoring system for the assessment of malignant potential of oncocytic adrenocortical tumor**

Критерии	Описание
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

При диагностике классических, онкоцитарных и миксоидных новообразований коры надпочечников также могут быть использованы ретикулиновый алгоритм [10] и система Helsinki [11]. 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:

— количество митозов более 5 на 10 мм^2 (50 полей зрения при увеличении микроскопа в 400 раз);

— наличие опухолевого некроза;

— инвазия сосудов.

Система Helsinki базируется на применении параметров системы Weiss, использует пошаговый регрессионный анализ и предлагает следующую формулу: 3 · (митотическая активность более 5 фигур митоза в 50 полях зрения при большом увеличении микроскопа) + 5 · (наличие опухолевого некроза) + 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 было разработано при исследовании опухолей исключительно взрослых пациентов. Использование этих систем с целью определения злокачественного потенциала адренокортикальных опухолей у детей приводит к гипердиагностике АКР [6]. Для определения злокачественного потенциала адренокортикальных опухолей у детей и взрослых моложе 20 лет применяются критерии Wieneke **(табл. 6)** [14].

Иммуногистохимическое исследование

АКР — злокачественная опухоль, управляемая пролиферацией, что подтверждается многочисленными геномными исследованиями. Поэтому оценка пролиферативной активности с помощью подсчета митозов и индекса Ki-67 является важным этапом диагностики и определения прогноза [1, 7, 15, 16].

Высокая митотическая активность — более 5 митозов на 10 мм^2 (50 полей зрения при увеличении микроскопа в 400 раз) — является частью всех диагностических

Таблица 6. **Критерии Wieneke для определения злокачественности опухолей коры надпочечника у детей (возраст младше 20 лет) [14]**

Table 6. **Wieneke criteria for the assessment of malignancy of adrenocortical tumors in children (less than 20 years old) [14]**

1. Масса опухоли более 400 г.
2. Размер опухоли более 10,5 см.
3. Локальная инвазия и/или распространение в прилежащие органы.
4. Инвазия полой вены.
5. Венозная инвазия.
6. Инвазия капсулы.
7. Наличие опухолевого некроза.
8. Более15 митозов на 20 полей зрения при увеличении в 400 раз.
9. Присутствие атипичных митозов.

Каждый из представленных критериев оценивается как: 0 — отсутствует, 1 — присутствует. Суммарное количество баллов трактуется следующим образом: 0 — 2 — доброкачественная опухоль, благоприятный прогноз; 3 — опухоль неопределенного злокачественного потенциала; более 3 — злокачественная опухоль, неблагоприятный прогноз.

алгоритмов. Количество митозов подсчитывается в участках с наибольшей плотностью, так как в АКР может наблюдаться пролиферативная гетерогенность. Облегчить идентификацию фигур митоза в опухолях с низкой митотической активностью может иммуногистохимическое исследование с антителами к фосфогистону H3 (PHH3) [17]. Важный критерий — атипичные фигуры митоза, которые указывают на аномальное содержание хромосом (анеуплоидию). Разделение адренокортикальных карцином на low-grade (20 митозов и менее на 10 мм^2) и high-grade (более 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], обусловливающим необходимость назначения адъювантной терапии митотаном [19].

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 [19].

SF-1 имеет наибольшую чувствительность и специфичность [19], у других маркеров гетерогенный тип реактивности, они экспрессируются только в части случаев и могут быть использованы совместно в панели маркеров. Следует учитывать, что синаптофизин и ингибин-альфа могут экспрессироваться в феохромоцитомах, но экспрессия эпителиальных маркеров (цитокератин, EMA, CEA) при этом обычно отсутствует. Иммуногистохимическое исследование с антимитохондриальными антителами, а именно наличие сильного диффузного окрашивания эозинофильной гранулярной цитоплазмы, способствует идентификации онкоцитарной дифференцировки опухоли.

High-grade-карциномы коры надпочечников или опухоли с инвазивным ростом часто не представляют диагностических трудностей, однако дифференциальная диагностика low-grade-опухолей, ограниченных надпочечником, и опухолей с аденомоподобными участками может потребовать использования дополнительных биомаркеров [16, 19, 20]. Так, парануклеарная иммунореактивность IGF2 была признана наиболее информативным маркером для определения злокачественного потенциала опухоли вне зависимости от степени дифференцировки опухоли или гистологических характеристик [15]. Диагноз злокачественной опухоли может быть подтвержден с помощью других молекулярных инструментов, однако молекулярные исследования не используются в качестве стандарта клинической практики [1].

Прогностические факторы

Помимо дифференциальной диагностики АКР существует проблема определения его прогностических параметров, которые могут быть использованы для выбора наиболее эффективной терапевтической стратегии. В настоящий момент нет единой общепризнанной системы прогностической стратификации АКР. В качестве важнейших прогностических факторов рассматриваются 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 [1].

Пятилетняя 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 [21].

В соответствии с последними данными [16, 22] уровень пролиферативной активности по экспрессии Ki-67 более 15% является убедительным предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с АКР.

Иммуногистохимические маркеры p53 и бета-катенин могут использоваться при стратификации риска в дополнение к индексу Ki-67 и количеству митозов [19, 20]. Молекулярные исследования подчеркнули прогностическую ценность этих маркеров, так как большинство адренокортикальных карцином, относящихся к неблагоприятным молекулярным кластерам, как правило, демонстрируют ядерную экспрессию бета-катенина и/или аберрантное окрашивание p53 (гиперэкспрессия или глобальная потеря).

Рассматривается применение иммуногистохимического маркера MMR для скрининга случаев АКР, ассоциированных с синдромом Линча [19, 20, 23]; совместное использование MMR и PDL1 также может определить целесообразность иммунотерапии у отдельных пациентов [24, 25]. Было предложено несколько потенциальных предикторов ответа на митотан (например, RRM1 и CYP2W1) [26, 27], но ни один из них на данный момент не был валидирован для использования в клинической практике.

В соответствии с результатами транскриптомных [28, 29] и пангеномных [30] исследований приобретает значение молекулярная стратификация риска при АКР. С прогнозом ассоциировалась экспрессия генов *BUB1B* и *PINK1* [28]. Дисрегуляции микро-РНК [31, 32] и специфические паттерны метилирования также могут быть предикторами клинических исходов [33]. Гиперметилирование гена *G0S2* (G_0—G_1 Switch 2) в группе карцином CIMP-высокого уровня ассоциировано с неблагоприятным

исходом [34]. Несмотря на то что мутации промотора TERT редко обнаруживаются в АКР, аберрантное метилирование промотора TERT может быть маркером для выявления групп пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания.

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 патолого-анатомического исследования операционного материала по протоколу, включающему как минимум следующие данные: инвазия опухоли в капсулу, окружающие ткани, кровеносные сосуды, полнота 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 и митотической активности.

Участие авторов:

Сбор и обработка материала — Л.С. Урусова, Э.Э. Порубаева, И.С. Клецкая, Д.Г. Бельцевич

Написание текста — Л.С. Урусова, Э.Э. Порубаева

Редактирование — Л.С. Урусова, И.С. Клецкая, Д.Г. Бельцевич

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours. *Endocrine tumours.* 5th ed. Lyon: IARC; 2022.
2. Adrenal Cortex. Ch. 10. In: Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *TNM classification of malignant tumours.* 8th ed. Oxford, UK: Wiley Blackwell; 2017;211-214.
3. Fassnacht M, Dekkers O, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger R, 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):1-46. https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608
4. Криволапов Ю.А., ред. *Макроскопическое исследование биопсийного и операционного материала.* Руководство для врачей-патологоанатомов. М.: Практическая медицина; 2020;352. Krivolapov JuA, ed. *Makroskopicheskoe issledovanie biopsiinogo i operatsionnogo materiala.* Rukovodstvo dlya vrachei-patologoanatomov. M.: Prakticheskaya meditsina; 2020;352. (In Russ.).
5. Medeiros LJ, Weiss LM. New developments in the pathologic diagnosis of adrenal cortical neoplasms. A review. *Am J Clin Pathol.* 1992;97(1):73-83. https://doi.org/10.1093/ajcp/97.1.73
6. Dehner LP, Hill DA. Adrenal cortical neoplasms in children: why so many carcinomas and yet so many survivors? *Pediatr Dev Pathol.* 2009;12(4):284-291. https://doi.org/10.2350/08-06-0489.1
7. Giordano TJ, Berney D, de Krijger RR, Erickson L, Fassnacht M, Mete O, Papathomas T, Papotti M, Sasano H, Thompson LDR, et al. 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
8. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol.* 1984;8(3):163-169. https://doi.org/10.1097/00000478-198403000-00001
9. 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(3):231-243. https://doi.org/10.1177/106689690401200304
10. Duregon E, Fassina A, Volante M, Nesi G, Santi R, Gatti G, Cappellesso R, Dalino Ciaramella P, Ventura L, Gambacorta M, et al. The reticulin algorithm for adrenocortical tumor diagnosis: a multicentric validation study on 245 unpublished cases. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(9):1433-1440. https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31828d387b
11. 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):404-410. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2014.11.015
12. 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):1612-1619. https://doi.org/10.1097/00000478-200212000-00009
13. Ткачук А.В., Тертычный А.С., Бельцевич Д.Г., Рослякова А.А., Белоусов П.В., Селиванова Л.С. Адренокортикальный рак: морфологические варианты, иммуногистохимическая характеристика. *Архив патологии.* 2021;83(3):10-18. Tkachuk AV, Tertychnyi AS, Bel'tsevich DG, Roslyakova AA, Belousov PV, Selivanova LS. Adrenocortical cancer: morphological variants, immunohistochemical characteristics. *Arkhiv Patologii.* 2021;83(3):10-18. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/patol20218302110
14. 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):867-881. https://doi.org/10.1097/00000478-200307000-00001
15. 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
16. Martins-Filho SN, Almeida MQ, Soares I, Wakamatsu A, Alves VAF, Fragoso MCBV, Zerbini MCBN. 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
17. 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):1246-1254. https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.230

18. Beuschlein F, Weigel J, Saeger W, Kroiss M, Wild V, Daffara F, Libé R, Ardito A, Al Ghuzlan A, Quinkler M, et al. Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):841-849. https://doi.org/10.1210/jc.2014-3182
19. 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
20. 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
21. 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 адренокортикального рака. *Архив патологии*. 2019; 81(5):92-96.
Selivanova LS, Roslyakova AA, Bogolyubova AV, Tertychnyi AS, Bel'tsevich DG, Abrosimov AJu, Mel'nichenko 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
22. Picard C, Orbach D, Carton M, Brugieres L, Renaudin K, Aubert S, Berrebi D, Galmiche L, Dujardin F, Leblond P, et al. 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
23. Domènech M, Grau E, Solanes A, Izquierdo A, Del Valle J, Carrato C, Pineda M, Dueñas N, Pujol M, Lázaro C, et al. Characteristics of adrenocortical carcinoma associated with Lynch syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(2):318-325. https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa833
24. 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. *Biomedicines*. 2021;9(3):304. https://doi.org/10.3390/biomedicines9030304
25. Georgantzoglou N, Kokkali S, Tsourouflis G, Theocharis S. Tumor microenvironment in adrenocortical carcinoma: barrier to immunotherapy success? *Cancers (Basel)*. 2021;13(8):1798. https://doi.org/10.3390/cancers13081798
26. Volante M, Terzolo M, Fassnacht M, Rapa I, Germano A, Sbiera S, Daffara F, Sperone P, Scagliotti G, Allolio B, et al. Ribonucleotide reductase large subunit (RRM1) gene expression may predict efficacy of adjuvant mitotane in adrenocortical cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18(12):3452-3461. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2692
27. Ronchi CL, Sbiera S, Volante M, Steinhauer S, Scott-Wild V, Altieri B, Kroiss M, Bala M, Papotti M, Deutschbein T, et al. 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
28. de Reyniès A, Assié G, Rickman DS, Tissier F, Groussin L, René-Corail F, Dousset B, Bertagna X, Clauser E, Bertherat J. Gene expression profiling reveals a new classification of adrenocortical tumors and identifies molecular predictors of malignancy and survival. *J Clin Oncol.* 2009;27(7):1108-1115. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.5678
29. Giordano TJ, Kuick R, Else T, Gauger PG, Vinco M, Bauersfeld J, Sanders D, Thomas DG, Doherty G, Hammer G. Molecular classification and prognostication of adrenocortical tumors by transcriptome profiling. *Clin Cancer Res*. 2009;15(2):668-676. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1067
30. Assié G, Letouzé E, Fassnacht M, Jouinot A, Luscap W, Barreau O, Omeiri H, Rodriguez S, Perlemoine K, René-Corail F, et al. Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma. *Nat Genet.* 2014;46(6):607-612. https://doi.org/10.1038/ng.2953
31. Chabre O, Libé R, Assie G, Barreau O, Bertherat J, Bertagna X, Feige JJ, Cherradi N. Serum miR-483-5p and miR-195 are predictive of recurrence risk in adrenocortical cancer patients. *Endocr Relat Cancer.* 2013;20(4):579-594. https://doi.org/10.1530/ERC-13-0051
32. Soon PS, Tacon LJ, Gill AJ, Bambach CP, Sywak MS, Campbell PR, Yeh MW, Wong SG, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG, et al. miR-195 and miR-483-5p identified as predictors of poor prognosis in adrenocortical cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15(24):7684-7692. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1587
33. Barreau O, Assié G, Wilmot-Roussel H, Ragazzon B, Baudry C, Perlemoine K, René-Corail F, Bertagna X, Dousset B, Hamzaoui N, et al. Identification of a CpG island methylator phenotype in adrenocortical carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(1):174-184. https://doi.org/10.1210/jc.2012-2993
34. Mohan DR, Lerario AM, Else T, Mukherjee B, Almeida MQ, Vinco M, Rege J, Mariani BMP, Zerbini MCN, Mendonca BB, et al. Targeted assessment of *G0S2* methylation identifies a rapidly recurrent, routinely fatal molecular subtype of adrenocortical carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2019;25(11):3276-3288. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2693

Поступила 07.02.2023
Received 07.02.2023
Принята в печать 19.03.2023
Accepted 19.03.2023