



Современные диагностические критерии аденокортикальных опухолей: от морфологии к молекулярной классификации

Д. В. Буланов, Ф. М. Колзин, С. А. Дадаян, Е. Ю. Бердюгина, И. И. Полубков✉

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
✉ van.polubkov@gmail.com

Аннотация

Диагностика аденокортикальных опухолей существенно улучшилась за последнее время благодаря внедрению воспроизводимых морфологических шкал в сочетании с валидированными иммуногистохимическими и молекулярными маркерами. Изменения в классификации аденокортикальных опухолей WHO-2025, консенсусы ICCR и современные клинические рекомендации усилили требования к стандартам морфологической диагностики, определению ИГХ-профиля и интерпретации полученных результатов.

Цель исследования. Систематизировать современные морфологические, иммуногистохимические и молекулярные критерии аденокортикальных опухолей и представить практический алгоритм их поэтапного применения в патологоанатомической диагностике.

Материалы и методы. Аналитический обзор публикаций 2021–2025 гг. по патологической анатомии и молекулярной онкоэндокринологии аденокортикальных опухолей, включая WHO-2025, наборы данных ICCR, обновления европейских рекомендаций и многоцентровые когорты.

Результаты. Классические морфологические критерии, которые включают в себя оценку митотической активности, капсулярной и сосудистой инвазии, а также признаки клеточной атипичности, остаются одними из основных при диагностике аденокортикальных опухолей. В обзоре систематизированы ключевые морфологические инструменты: критерии Weiss/модифицированные, Helsinki-score, ретикулиновый алгоритм; уточнены диагностические особенности онкоцитарных (Lin-Weiss-Bisceglia), миксоидных и педиатрических вариантов аденокортикальных опухолей. Обобщены данные о роли SF-1 как высокоспецифичного маркера коркового происхождения; высокого индекса Ki-67 – как важнейшего диагностического и прогностического показателя злокачественности новообразований (с учетом порогов и строгих требований к методике подсчета); повышенной экспрессии IGF2 – как дополнительного маркера злокачественности. Представлена обобщенная сводная характеристика молекулярных драйверов (*TP53*, *CTNNB1/β*-катенин, *ZNRF3*, *TERT*-promoter), метилируемые подписи и сигнатуры miRNA (miR-483), а также вклад одноядерной/пространственной транскриптомики и неинвазивных биомаркеров (стероидный метаболит, жидкая биопсия).

Заключение. Переход к интегральной морфомолекулярной стратификации повышает диагностическую и прогностическую точность при аденокортикальных опухолях, обеспечивает сопоставимость отчетов и облегчает отбор пациентов для наблюдения и терапии.

Ключевые слова: аденокортикальная карцинома, надпочечник, корковое вещество, критерии Weiss, Helsinki-score, ретикулиновый алгоритм, Ki-67, SF-1, IGF2, *TERT*-promoter

Для цитирования: Буланов Д. В., Колзин Ф. М., Дадаян С. А., Бердюгина Е. Ю., Полубков И. И. Современные диагностические критерии аденокортикальных опухолей: от морфологии к молекулярной классификации. *Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине)*. 2026; 13(2): 121-130. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-2-9> EDN: DCKSJQ

Для корреспонденции: Полубков Иван Игоревич – студент ФGAOU ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 117513, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
E-mail: van.polubkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5865-4203>

Contemporary diagnostic criteria for adrenocortical neoplasms: from morphology to molecular classification

D. V. Bulanov, F. M. Kolzin, S. A. Dadayan, E. Yu. Berdyugina, I. I. Polubkov✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

✉ van.polubkov@gmail.com

Abstract

The diagnosis of adrenocortical tumors has undergone substantial changes in recent years owing to the introduction of reproducible morphological scoring systems combined with validated immunohistochemical and molecular markers. Updates to the WHO Classification of Endocrine and Neuroendocrine Tumours (2025), ICCR datasets, and contemporary clinical guidelines have strengthened requirements for morphological diagnostic standards, immunohistochemical profiling, and interpretation of pathological findings.

Purpose of the study. To systematize contemporary morphological, immunohistochemical, and molecular criteria for adrenocortical tumors and to provide a practical algorithm for their stepwise application in pathological diagnosis.

Materials and methods. An analytical review of publications from 2021 to 2025 on the pathology and molecular oncoendocrinology of adrenocortical tumors was performed, including the WHO-2025 classification, ICCR datasets, updates to European clinical guidelines, and multicenter studies.

Results. Classical morphological criteria, including assessment of mitotic activity, capsular and vascular invasion, and cytological atypia, remain fundamental for the diagnosis of adrenocortical tumors. The review systematizes the principal morphological tools, including the Weiss criteria and their modifications, the Helsinki score, and the reticulin algorithm. Diagnostic features of oncocytic (Lin–Weiss–Bisceglia), myxoid, and pediatric variants of adrenocortical tumors are discussed. Current evidence regarding the role of SF-1 as a highly specific marker of adrenocortical origin is summarized, together with the significance of a high Ki-67 index as one of the most important diagnostic and prognostic indicators of malignancy, taking into account established threshold values and strict counting methodology. Increased IGF2 expression is also highlighted as an additional marker of malignancy. Furthermore, the review provides a comprehensive overview of major molecular drivers, including *TP53*, *CTNNB1*/ β -catenin, *ZNRF3*, and *TERT*-promoter alterations, as well as DNA methylation signatures and microRNA profiles (miR-483). The contribution of single-cell and spatial transcriptomics and emerging noninvasive biomarkers, including steroid metabolomics and liquid biopsy, is also discussed.

Conclusion. The transition toward integrated morphomolecular stratification improves diagnostic and prognostic accuracy in adrenocortical tumors, enhances the comparability of pathology reports, and facilitates patient selection for surveillance and treatment.

Keywords: adrenocortical carcinoma, adrenal gland, adrenal cortex, Weiss criteria, Helsinki score, reticulin algorithm, Ki-67, SF-1, IGF2, *TERT*-promoter

For citation: Bulanov D. V., Kolzin F. M., Dadayan S. A., Berdyugina E. Yu., Polubkov I. I. Contemporary diagnostic criteria for adrenocortical neoplasms: from morphology to molecular classification. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2026; 13(2): 121-130. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-2-9> EDN: DCKSJQ

For correspondence: Ivan I. Polubkov – student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Address: 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russian Federation

E-mail: van.polubkov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5865-4203>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Аденокортикальная карцинома – редкая, но высокоагрессивная злокачественная опухоль коры надпочечника с оценочной ежегодной заболеваемостью 0,5–2,0 случая на миллион населения [1–5]. В практической онкоэндокринной патологии одной из основных задач является достоверное разграничение доброкачественных аденокортикальных аденом и аденокортикальных карцином, поскольку диагностическая ошибка напрямую влияет на тактику лечения, объем хирургического вмешательства, показания к адъювантной терапии и прогноз [2, 3, 6, 7]. Неблагоприятные клинические исходы при аденокортикальных карциномах (медиана выживаемости около 27 мес.) подчеркивают критическую важность объективной, воспроизводимой и стандартизированной диагностики уже на первичном морфологическом этапе [8]. Исторически верификация аденокортикальных карцином основана преимущественно на оценке морфологических признаков, которые систематизированы в классических критериях Weiss L. M. (1984) [4, 9, 10]. Однако исключительно морфологическая парадигма диагностики имеет ряд ограничений: межнаблюдательная вариабельность оценок, неизбежная доля субъективной интерпретации отдельных признаков и диагностическая неопределенность в пограничных случаях и особых морфологических вариантах (онкоцитарный, миксоидный, педиатрические опухоли) [6, 11, 12]. Это обусловило постепенный переход от сугубо морфологического подхода к интегрированным диагностическим платформам, где морфология дополняется валидированными иммуногистохимическими и молекулярными маркерами, а заключение оформляется в синоптическом формате [10, 13, 14]. Обновленная классификация ВОЗ (2025) стала концептуальной вехой: она формализовала роль «якорных» маркеров коркового происхождения (например, SF-1), акцентировала специфические диагностические алгоритмы для отдельных вариантов и поддержала использование количественной оценки пролиферации (Ki-67) и структурных критериев (ретикулиновый каркас) в сочетании с отчетностью по стандартам ICCR [10, 15–18]. Параллельно усилилось значение молекулярных характеристик (изменения *TP53*, *CTNNB1/β*-катенин, *ZNRF3*, *TERT*-promoter; метилируемые подписи; сигнатуры miRNA) [19], а также новых источников доказательств (однойядерная/пространственная транскриптомика, неинвазивные биомаркеры – стероидный метаболит, «жидкая биопсия») [5, 20–27].

Цель исследования: систематизировать современные морфологические, иммуногистохимические и молекулярные критерии аденокортикальных

опухолей и представить практический алгоритм их поэтапного применения в патологоанатомической диагностике.

Методология поиска данных

Анализ литературных источников проводили в базе «PubMed», ограничиваясь датой публикации с 2021 по 2025 г. Ключевыми словами для поиска являлись: «аденокортикальная карцинома», «надпочечник», «корковое вещество», «критерии Weiss», «Helsinki score», «ретикулиновый алгоритм», «Ki-67», «SF-1», «IGF2», «*TERT*-promoter», «WHO-2025», «ICCR». Противоречивые и субъективные мнения авторов исключали из скрининга.

Историческая эволюция диагностических критериев

Основы современного морфологического диагноза аденокортикальных карцином были заложены системой Weiss L. M. (1984), включающей стандартизированный «контрольный список» из девяти признаков: высокая ядерная атипия опухолевых клеток, повышенная митотическая активность, атипичные митозы, доля светлых клеток, диффузная архитектура, очаговый/коагуляционный некроз, венозная инвазия, синусоидальная инвазия и капсулярная инвазия [4, 10]. Порог ≥ 3 критериев трактовался в пользу злокачественности. В рамках Weiss-системы высокая ядерная степень обычно трактуется по 4-уровневой шкале ISUP/WHO, аналогичной применяемой при почечно-клеточном раке: grade 1–2 расцениваются как низкая ядерная степень, grade 3–4 – как высокая. Этот подход быстро получил широкое распространение благодаря относительной простоте и возможности сравнимой оценки в условиях рутинной практики. В последующие годы предпринимались попытки увеличить воспроизводимость и снизить «серую зону» интерпретации за счет модификаций исходной шкалы (сокращение числа параметров, пересмотр значений отдельных признаков) и уточнения операциональных определений [7, 28]. Несмотря на несомненную практическую ценность, именно в эту «классическую» эпоху проявились ключевые ограничения подхода, основанного только на оценке морфологических характеристик опухоли:

- межнаблюдательная вариабельность. Наибольшие расхождения отмечались при оценке признаков с субъективной компонентой – «процент светлых клеток», «диффузная архитектура», «грубость» ядерной атипии [6, 29]. Это снижало воспроизводимость в пограничных случаях и при небольших биопсийных объемах;
- недостаточная чувствительность к особым вариантам. Онкоцитарные и миксоидные опухоли демон-

стрировали несоответствие между биологическим поведением и «балльной» оценкой по Weiss; часть подтвержденных аденокортикальных карцином не достигала порогового признакового уровня [4, 30];

- проблемы стандартизации методики. Отсутствие жестко регламентированных протоколов подсчета митозов (поля зрения, «горячие точки»), трактовки атипичных митозов и количественных порогов для «светлых клеток» приводило к значимой вариативности межлабораторных результатов [14, 31];
- ограниченная применимость в педиатрии. У детей морфологические критерии взрослого типа демонстрировали меньшую прогностическую валидность и требовали адаптации с учетом клинико-генетических особенностей [12].

Появление специализированных систем (2004–2015)

Ограничения шкалы Weiss привели к формированию более тонких, фенотип-специфичных инструментов, способных уловить реальные архитектурные и поведенческие различия аденокортикальных новообразований [4, 6]. Для онкоцитарных опухолей была разработана система Lin–Weiss–Bisceglia, устраняющая систематические ошибки универсальных критериев за счет иной иерархии признаков и более точной калибровки злокачественности [4, 32].

Одним из следующих шагов стало внедрение ретикулинового алгоритма: оценка целостности стромально-архитектурного каркаса коры надпочечников на серебрении выявила, что для аденокортикальной карциномы характерны разрывы и дезорганизация сетчатого остова на существенной площади опухоли [18, 33].

Практически значимый порог – поражение не менее одной трети объема – позволил добиться диагностической точности при безупречной специфичности и высокой чувствительности. Алгоритм оказался особенно полезным в случаях, когда классические балльные системы оказывались недостаточно точными: в онкоцитарных и миксоидных вариантах, а также в педиатрической практике [12, 32].

Наконец, Хельсинкская система предложила принципиально важное дополнение – интеграцию маркера пролиферации Ki-67 в суммарную шкалу вместе с митозами и некрозом [17, 33]. Helsinki-score рассчитывается по формуле: $3 \times [\text{митозы} > 5/50 \text{ HPF}] + 5 \times [\text{некроз}] + \text{Ki-67} (\%)$. Значение $> 8,5$ поддерживает диагноз аденокортикальной карциномы; значение > 17 ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [17, 33]. Этот сдвиг к количественной оценке пролиферации не только повысил прогностическую информативность, но и подтолкнул лаборатории к стандартизации подсчета [10, 34]. В совокупности ретикулин, система Lin–Weiss–Bisceglia и Helsinki-score существенно расширили возможности метода Weiss, заложив основу для следующего этапа – молекулярной интеграции [7, 10] (табл. 1).

Эра молекулярной интеграции (2015 – настоящее время)

С середины 2010-х годов диагностика аденокортикальных опухолей становится многомерной [5, 10, 35–38]. Морфология дополняется молекулярными, эпигенетическими и транскриптомными срезами, что позволяет не только точнее различать аденомы и карциномы, но и выделять биологически обоснованные подтипы с разным прогнозом и потенциальной чувствительностью к терапии.

Таблица 1. Анализ эффективности систем

Table 1. Comparative analysis of diagnostic systems

Метод / Method	AUC	Специфичность / Specificity	Чувствительность / Sensitivity	Воспроизводимость / Reproducibility	Сложность / Complexity
Weiss	0,78–0,85	85–95 %	75–85 %	Умеренная / Moderate	Высокая / High
Модифицированный Weiss / Modified Weiss criteria	0,80–0,88	90–98 %	80–90 %	Умеренная / Moderate	Высокая / High
Helsinki score	0,94+	99,4 %	90–95 %	Высокая / High	Умеренная / Moderate
Ретикулин / Reticulin algorithm	0,929	100 %	85,7 %	Отличная / Excellent	Низкая / Low
Ki-67 (>5 %)	0,909	98–100 %	82–85 %	Высокая / High	Низкая / Low
IGF2 (юкстануклеарный) / IGF2 (juxtanclear staining pattern)	0,732	100 %	46,4 %	Умеренная / Moderate	Умеренная / Moderate

В фокусе оказываются нарушения *TP53*, активация Wnt/ β -катенина через *CTNNB1* и утраты *ZNRF3*, изменения промотора *TERT* [22, 39]. Метилируемые подписи уточняют стратификацию риска [23, 40]; одноядерная и пространственная транскриптомика описывают конкурентные программы пролиферации и стероидогенеза, а также иммунные подтипы с различной микросредой [20, 21, 41–43]. Эти методы выявляют клеточную гетерогенность аденокортикальных карцином на уровне отдельных субпопуляций, недостижимом при стандартных подходах [21].

Классификация

В практическом заключении целесообразно указывать примененную систему оценки злокачественного потенциала, выбранную с учетом морфологического варианта опухоли и возраста пациента; при этом отдельные морфологические параметры должны быть представлены прозрачно и воспроизводимо [6, 10]. Речь идет не просто о перечне признаков, а о согласованной системе, где каждый блок – морфология, структурные тесты, ИГХ, молекулярные маркеры – имеет свою зону ответственности; вместе они формируют воспроизводимый, клинически управляемый диагноз. Акцент – разделение отчетных параметров на «обязательные» и «дополнительные» и требование прозрачной методологии (регламент холодовой ишемии и фиксации, стандартизация ретикулина, четко описанный подсчет Ki-67) [14, 34].

Не менее важно, что ВОЗ-2025 гармонизирована с синоптическими наборами ICCR: структурированный отчет с фиксированными полями (размер и масса, тип и статус края, некроз, митотические показатели, инвазии, оценка по выбранной системе, методика Ki-67, стадия ENSAT и пр.) обеспечивает сопоставимость заключений между центрами и облегчает коммуникацию с клиницистами [9, 14, 44, 45].

На практике эта система реализуется через триаду – «система → стратификация признаков → SOP/QA». Только при ее соблюдении морфологический отчет становится действительно управляемым для клинициста и воспроизводимым между центрами. В рамках этой системы признаки получают иерархию значимости: к «основным» относят те, что определяют сам факт злокачественности и клинический риск; «желательные» расширяют интерпретацию, повышая уверенность без утраты строгости. Таким образом, ВОЗ-2025 смещает акцент от изолированного описания морфологических признаков к стандартизированному заключению, в котором диагностические критерии, методика их оценки и клинически значимые параметры представлены в единой структуре.

Современные иммуногистохимические и молекулярные биомаркеры

В многоуровневой модели диагностики иммуногистохимические и молекулярные маркеры выступают усилителями доказательности (табл. 1). На стороне иммуногистохимии закрепляются «якорные» маркеры: SF-1 как признак коркового происхождения [16], Ki-67 как диагностико-прогностический индикатор [17, 34], IGF2 как поддержка злокачественности [23].

Ki-67 – наиболее клинически валидированный одиночный биомаркер в диагностике аденокортикальных карцином [17, 34]. При пороге > 5 % достигается исключительно высокая специфичность (~ 98–100 %) при хорошей чувствительности (~ 82–85,7 %) и AUC ~ 0,91, что соответствует отличной диагностической точности [17]. Ключ к воспроизводимости – поиск «горячих точек», достаточный объем подсчета (не менее 500–2000 клеток) и максимально прозрачная стандартизация (по возможности оценка всей опухоли, использование цифровой автоматизации) [10, 14]. В прогнозе ориентиры таковы: Ki-67 > 5 % является сильным аргументом в пользу аденокортикальной карциномы в соответствующем морфологическом контексте, но не должен использоваться как самостоятельный абсолютный диагностический критерий; > 15 % – категория повышенного риска; > 30 % – индикатор явно неблагоприятного течения [17, 23]. При этом следует помнить о гетерогенности (часть аденокортикальных карцином остается с Ki-67 < 5 %) и межлабораторной вариабельности, что требует неизменного описания методики в отчете [6, 7].

Имуногистохимическая оценка IGF2 особенно полезна при неоднозначности морфологических и пролиферативных метрик [17, 23]. Различают юкстануклеарный гранулярный паттерн (наиболее специфичен для аденокортикальной карциномы), диффузно цитоплазматический (менее специфичен, возможен при аденомах) и смешанный [23]. Квантификация проводится полуколичественными шкалами (0–4), по площади позитивных зон (ориентир > 27,1 %) или посредством H-score (0–300) [17, 23]. В сумме данные демонстрируют специфичность ~ 95,5–100 %, чувствительность ~ 46,4–78 % и AUC 0,73–0,86 [17]. Особенно показателен комбинированный подход: IGF2-позитивность + Ki-67 > 5 % в ряде серий обеспечивает специфичность 100 % при чувствительности до ~ 95 % [17]. Основные сложности – разнотипные схемы оценки, требовательность к протоколам анти-IGF2 (часто высокие разведения вплоть до 1: 4000) и возможная зависимость экспрессии от гормонального статуса [23, 44].

Ретикулин

Ретикулиновый алгоритм предполагает первичную оценку нарушения ретикулинового каркаса; при наличии его выраженного нарушения диагноз адренокортикальной карциномы поддерживается выявлением по крайней мере одного дополнительного признака: некроза, митотической активности > 5/50 HPF или венозной инвазии. Само по себе нарушение ретикулинового каркаса не должно трактоваться как самостоятельный абсолютный критерий злокачественности без морфологического контекста [18, 33].

Дополнительные маркеры

β -катенин: ядерная экспрессия – признак высокой специфичности, однако чувствительность невелика (~ 32 %); положительность усиливает вывод о злокачественности, отрицание не исключает адренокортикальную карциному [22, 23]. p53: гиперэкспрессия встречается примерно у ~ 14 % карцином, ассоциирована с худшими исходами в части серий, но диагностическая чувствительность невысока [22, 23]. CYP11B1: как правило, снижен при адренокортикальной карциноме по сравнению с аденомами (диагностическая ценность умеренная, AUC ~ 0,61), что делает его маркером поддержки [44]. Melan-A: снижение/утрата экспрессии нередко при адренокортикальной карциноме; полезен для верификации линии, но не как самостоятельный дискриминатор [4, 23].

Особые клинические ситуации

В пограничных опухолях (Weiss 2–3 балла) максимальную ценность дает сочетание Ki-67 и IGF2, тогда как ретикулин выступает высокоточной альтернативой или дополнением; решение всегда принимают с учетом клинко-радиологического контекста [6, 17]. В онкоцитарных вариантах первична система Lin–Weiss–Bisceglia – она устраняет систематические ошибки универсальных критериев за счет иной иерархии признаков и более точной калибровки злокачественности [4, 32]; пара «ретикулин + Ki-67» повышает надежность, а IGF2 добавляет информативность исследования [4, 32]. Именно система Lin–Weiss–Bisceglia становится основным диагностическим инструментом для онкоцитарного фенотипа, тогда как Weiss и его модификации выполняют роль вспомогательных ориентиров.

В педиатрической практике ориентируются на критерии Wieneke, в сочетании с гистохимическим окрашиванием опухоли ретикулином; «взрослые» пороги применяются с осторожностью и только вместе с клиникой и результатами молекулярно-генетического исследования [4, 12]. У детей морфологические критерии взрослого типа демонстрировали меньшую

прогностическую валидность и требовали адаптации с учетом клинко-генетических особенностей [12].

Для миксоидных и саркоматоидных вариантов оптимальна комбинированная тактика: ретикулин + Ki-67 + расширенная ИГХ-панель с прицельной молекулярной верификацией при необходимости [4, 30, 32].

Молекулярные драйверы, эпигенетика: от онтологии опухоли к клиническому применению

Каркас злокачественного фенотипа адренокортикальной карциномы складывается из нескольких взаимосвязанных осей, где генетические драйверы, эпигенетические «подписи» и транскриптомные программы образуют иерархию причинно-следственных связей [5, 45]. Инактивация TP53 лежит в основе геномной нестабильности, снимая ограничения на пролиферацию и репарацию, порождая спектр вторичных событий и ускоряя клональную эволюцию [22, 38]. На другом полюсе – ось Wnt/ β -катенина, где мутации CTNNB1 (часто в экзоне 3) стабилизируют β -катенин и переводят его в ядро, запускаящую транскрипционную программу роста и ремоделирования [22, 45]. Нередко этот путь активируется альтернативно – через утраты/инактивацию ZNRF3, отрицательного регулятора рецепторов Wnt; такие события частично взаимоисключаемы, но фенотипически конвергентны: усиливают пролиферацию, меняют архитектуру и «перекраивают» стероидогенез [5, 39]. TERT-promoter завершает триаду ключевых драйверов, обеспечивая неограниченный пролиферативный потенциал за счет активации теломеразы; это событие часто «прирастает» к уже сформированной опухолевой экосистеме, повышая устойчивость к стрессу и терапевтическому давлению [5, 39]. Эпигенетические механизмы образуют второй регуляторный уровень злокачественного фенотипа. Метилируемые подписи разделяют адренокортикальные опухоли на классы с различной агрессивностью и прогнозом: гиперметилованные фенотипы, как правило, сопряжены с худшими исходами и активными программами пролиферации [23, 40]. Эти «эпигенетические паспорта» нередко объясняют то, что не укладывается в рамки одной лишь морфологии: почему две гистологически схожие опухоли ведут себя диаметрально по-разному. Завершающей осью каркаса злокачественного фенотипа является уровень – микроРНК. Сигнатуры miRNA добавляют разрешение к молекулярному «портрету», а miR-483, тесно связанная с локусом IGF2, служит характерным маркером злокачественной корковой опухоли [23, 25]. Ко-экспрессия IGF2/miR-483 не только помогает в дифференциальной диагностике, но и отражает фундаментальный сдвиг в регуляции

роста – от локальных сигналов к автономной аутокринной стимуляции опухолевого роста.

В клинико-диагностическом отношении эти молекулярные оси не заменяют морфологическую оценку, а уточняют ее прогностическое значение. Изменения *TP53*, *CTNNB1*/β-катенина, *ZNRF3* и *TERT*-promoter целесообразно рассматривать как маркеры биологической агрессивности и основания для более точной стратификации риска, особенно в случаях, где морфологические и иммуногистохимические признаки дают пограничную или неоднозначную картину [5, 10, 22, 39, 43]. Метилированные сигнатуры и miRNA-профили выступают дополнительным уровнем классификации, позволяющим объяснить различия в поведении морфологически сходных опухолей [23, 25, 40].

Новейшие методы – одноядерная и пространственная транскриптомика – показывают внутреннюю механику этих процессов [20, 21]. На картах нормальной коры различимы зоны стероидогенеза, а в АКК – их злокачественные «пересборки»: соседство транскрипционных программ пролиферации и стероидного биосинтеза, мозаика клеточных субклонов, вариабельность экспрессии маркеров, которая не видна при усредненном анализе [21]. Наконец, жидкая биопсия (cfDNA, CTC, циркулирующие miRNA) позволяет следить за минимальной остаточной болезнью и за циркулирующими miRNA [25, 26]. Эти технологии требуют стандартизации, но их потенциальная ценность динамического контроля и раннего клинического вмешательства уже очевидна [7].

Алгоритм диагностики аденокортикальных опухолей

Этап 1. Подтверждение коркового происхождения опухоли. Оценить морфологию, клинико-рентгенологический контекст и ИГХ-подтверждение линии дифференцировки. SF-1 следует рассматривать как основной маркер коркового происхождения; Melan-A – как дополнительный маркер с меньшей специфичностью.

Этап 2. Базовая морфологическая стратификация. В заключении необходимо отразить размер, массу, некроз, митотическую активность, атипичные митозы, капсулярную, венозную и синусоидальную инвазию, статус краев резекции, распространение за пределы надпочечника и стадию.

Этап 3. Выбор системы оценки по фенотипу. Для обычных опухолей взрослых – Weiss или modified Weiss; для онкоцитарных – Lin-Weiss-Bisceglia; для педиатрических – Wieneke/AFIP; для сложных вариантов – сочетание морфологии, ретикулина, Ki-67 и экспертной оценки.

Этап 4. Ретикулиновый алгоритм. Использовать не как изолированный тест, а как структурный алгоритм:

нарушение ретикулина плюс некроз, высокая митотическая активность или венозная инвазия.

Этап 5. Ki-67. Указывать фактический процент, области наибольшей пролиферативной активности («горячие точки»), метод подсчета, число подсчитанных клеток и, желательнее, клон антитела. Не использовать Ki-67 как единственный критерий злокачественности.

Этап 6. Дополнительные ИГХ-маркеры. IGF2, β-катенин, p53, CYP11B1/CYP11B2 и другие маркеры применять как поддерживающие, а не самостоятельные дискриминаторы.

Этап 7. Молекулярное тестирование. *TP53*, *CTNNB1*, *TERT*-promoter, *ZNRF3*, метилирование и miRNA-профили описывать как перспективные/дополнительные инструменты для экспертной диагностики, прогностической стратификации и клинических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная диагностика аденокортикальных новообразований не ограничивается только морфологическим исследованием [6, 10] и строится на интеграции структурных тестов (серебрение ретикулина) [18], количественных индикаторов пролиферации (Ki-67 с обязательным описанием методики подсчета) [17, 34], фенотипических маркеров коркового происхождения (SF-1) [16] и молекулярных индикаторов (IGF2, ключевые драйверы канцерогенеза) [22, 23], что обеспечивает более точное и воспроизводимое разграничение аденом и карцином, усиливает их прогностическую клиническую стратификацию риска [4, 7].

Предложенный алгоритм предполагает поэтапную оценку аденокортикальных опухолей: первичную морфологическую стратификацию с применением валидированной системы, уточнение структурных и пролиферативных показателей, иммуногистохимическое подтверждение коркового происхождения опухоли и применение молекулярных тестов в диагностически спорных или прогностически неблагоприятных случаях [10, 14, 43]. Такой порядок позволяет не расширять диагностическую панель механически, а выбирать необходимые методы в зависимости от морфологического варианта, клинического контекста и степени диагностической неопределенности.

Вектор дальнейшего развития диагностики данной группы новообразований очевиден и практико-ориентирован [7, 43]. Требуются многоцентровые проспективные валидации унифицированных порогов Ki-67 и количественных метрик ретикулина [10, 14], стандартизация метилируе-

мых «классов» и компактных транскриптомных панелей, пригодных для рутинной лаборатории [40, 44], а также внедрение алгоритмов цифровой патологии и искусственного интеллекта для оценки пролиферации и архитектурных нарушений [4, 28]. В совокупности интегрированный

морфо-молекулярный подход – это стандартизация и последовательность диагностических методов исследования, которые позволяют применять заключение патолога как инструмент принятия клинических решений, напрямую влияющий на исходы заболевания [10, 14, 43, 45].

Список источников / References

1. Sigala S, Rossini E, Abate A, Tamburello M, Bornstein SR, Hantel C. An update on adrenocortical cell lines of human origin. *Endocrine*. 2022 Sep;77(3):432–437. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03112-w>
2. Fassnacht M, Puglisi S, Kimpel O, Terzolo M. Adrenocortical carcinoma: a practical guide for clinicians. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025 May;13(5):438–452. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00378-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00378-4)
3. Libé R, Huillard O. Adrenocortical carcinoma: Diagnosis, prognostic classification and treatment of localized and advanced disease. *Cancer Treat Res Commun*. 2023;37:100759. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2023.100759>
4. Lam AK. Adrenocortical Carcinoma: Updates of Clinical and Pathological Features after Renewed World Health Organisation Classification and Pathology Staging. *Biomedicine*. 2021 Feb 10;9(2):175. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9020175>
5. Lerario AM, Mohan DR, Hammer GD. Update on Biology and Genomics of Adrenocortical Carcinomas: Rationale for Emerging Therapies. *Endocr Rev*. 2022 Nov 25;43(6):1051–1073. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac012>
6. Viëtor CL, Creemers SG, van Kemenade FJ, van Ginhoven TM, Hofland LJ, Feelders RA. How to Differentiate Benign from Malignant Adrenocortical Tumors? *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 30;13(17):4383. <https://doi.org/10.3390/cancers13174383>
7. Shariq OA, McKenzie TJ. Adrenocortical carcinoma: current state of the art, ongoing controversies, and future directions in diagnosis and treatment. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021 Jul 20; 12:20406223211033103. <https://doi.org/10.1177/20406223211033103>
8. Daher M, Varghese J, Gruschkus SK, Jimenez C, Waguespack SG, Bedrose S, et al. Temporal Trends in Outcomes in Patients With Adrenocortical Carcinoma: A Multidisciplinary Referral-center Experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Apr 19;107(5):1239–1246. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac046>
9. Puglisi S, Calabrese A, Ferrà F, Violi MA, Laganà M, Grisanti S, et al. New Findings on Presentation and Outcome of Patients With Adrenocortical Cancer: Results From a National Cohort Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023 Sep 18;108(10):2517–2525. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad199>
10. Mete O, Erickson LA, Juhlin CC, de Krijger RR, Sasano H, Volante M, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Adrenal Cortical Tumors. *Endocrine Pathology*. 2022 Mar; 33(1):155–196. <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09710-8>
11. Chen J, He Y, Zeng X, Zhu S, Li F. Distinguishing between metastatic and benign adrenal masses: a clinical update. *Frontiers in Endocrinology*. 2022 Sep 23; 13:978730. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.978730>
12. Lopez-Nunez O, Virgone C, Kletskaia IS, Santoro L, Giuliani S, Okoye B, et al. Diagnostic Utility of a Modified Reticulin Algorithm in Pediatric Adrenocortical Neoplasms. *American Journal of Surgical Pathology*. 2024 Mar 1; 48(3):309–316. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000002174>
13. Yamazaki Y, Tezuka Y, Ono Y, Satoh F, Sasano H, Suzuki T. Updates on WHO 5th edition classification, molecular profiling and differential diagnosis of adrenocortical tumors. *Endocrine Journal*. 2025 Mar 3; 72(3):243–257. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ24-0466>
14. Giordano TJ, Berney D, de Krijger RR, Erickson L, Fassnacht M, Mete O., 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. *Human Pathology*. 2021 Apr; 110:50–61. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.10.001>
15. Juhlin CC. The road ahead: a brief guide to navigating the 2022 WHO classification of endocrine and neuroendocrine tumours. *Journal of Clinical Pathology*. 2024 Dec 18; 78(1):1–10. <https://doi.org/10.1136/jcp-2023-209060>
16. Relav L, Doghman-Bouguerra M, Ruggiero C, Muzzi JCD, Figueiredo BC, Lalli E. Steroidogenic Factor 1, a Goldilocks Transcription Factor from Adrenocortical Organogenesis to Malignancy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Feb 10; 24(4):3585. <https://doi.org/10.3390/ijms24043585>
17. Oliveira SB, Machado MQ, Sousa D, Pereira SS, Pignatelli D. The differential diagnosis of adrenocortical tumors: systematic review of Ki-67 and IGF2 and meta-analysis of Ki-67. *Rev Endocr Metab Disord*. 2025 Apr; 26(2):261–278. <https://doi.org/10.1007/s11154-025-09945-w>
18. Yesodharan J, Benchamin J, Rajamma BM. Utility of reticulin algorithm in diagnosis of adrenocortical tumors: a re-visit. *World J Endoc Surg*. 2024 Apr 20; 15(3):63–66. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10002-1462>
19. Arakawa Y, Elloumi F, Varma S, Khandagale P, Jo U, Kumar S, et al. Database Tool Integrating Genomic and Pharmacologic Data from Adrenocortical Carcinoma Cell Lines, PDX, and Patient Samples. *Cancer Res Commun*. 2024 Sep 1;4(9):2384–2398. <https://doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-24-0100>

20. Altieri B, Secener AK, Sai S, Fischer C, Sbiera S, Arampatzi P, et al. Single-nucleus and spatial transcriptome reveal adrenal homeostasis in normal and tumoural adrenal glands. *Clin Transl Med*. 2024 Aug;14(8):e1798. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1798>
21. Tourigny DS, Altieri B, Secener KA, Sbiera S, Schauer MP, Arampatzi P, et al. Cellular landscape of adrenocortical carcinoma at single-nuclei resolution. *Mol Cell Endocrinol*. 2024 Sep 1; 590:112272. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2024.112272>
22. Michael N, Nilubol N. Bridging the Scientific Gaps to Identify Effective Treatments in Adrenocortical Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022 Oct 26;14(21):5245. <https://doi.org/10.3390/cancers14215245>
23. Kerdivel G, Amrouche F, Calmejane MA, Carallis F, Hamroune J, Hantel C, et al. DNA hypermethylation driven by DNMT1 and DNMT3A favors tumor immune escape contributing to the aggressiveness of adrenocortical carcinoma. *Clin Epigenetics*. 2023 Aug 2;15(1):121. <https://doi.org/10.1186/s13148-023-01534-5>
24. Vogg N, Müller T, Floren A, Dandekar T, Riester A, Dischinger U, et al. Simplified urinary steroid profiling by LC-MS as diagnostic tool for malignancy in adrenocortical tumors. *Clin Chim Acta*. 2023 Mar 15;543:117301. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117301>
25. Cheng Y, Cheng Y, Kou W, Zhu D, Yu X, Zhu Y. Novel non-invasive biomarkers of ACC: microRNAs, steroid metabolomics, CTCs. *Frontiers in Endocrinology*. 2022 Feb 1;12:811293. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.811293>
26. Lippert J, Smith G, Appenzeller S, Landwehr LS, Prete A, Steinhauer S, et al. Circulating cell-free DNA-based biomarkers for prognosis and disease monitoring in adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2024 Mar 2;190(3):234–247. <https://doi.org/10.1093/ajendo/lvae022>
27. Sun J, Huai J, Zhang W, Zhao T, Shi R, Wang X, et al. Therapeutic strategies for adrenocortical carcinoma: integrating genomic insights, molecular targeting, and immunotherapy. *Front Immunol*. 2025 Mar 12; 16:1545012. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1545012>
28. Wang R, Solomon B, Luen SJ, Prall OWJ, Khoo C, Gill AJ et al. Pitfalls and progress in adrenocortical carcinoma diagnosis: the utility of a multidisciplinary approach, immunohistochemistry and genomics. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2022 Jan 1; 2022:21-0081. <https://doi.org/10.1530/EDM-21-0081>
29. Gan W, Han X, Gong Y, Yang Y, Wang C, Zhang Z. Diagnostic and prognostic assessments of adrenocortical carcinomas by pathological features, immunohistochemical markers and reticular histochemistry staining. *Diagn Pathol*. 2024 May 27;19(1):71. <https://doi.org/10.1186/s13000-024-01496-z>
30. Rizkalla CN, Tretiakova M. What's new in adrenal gland pathology: WHO 5th edition for adrenal cortex. *J Pathol Transl Med*. 2024 Jul;58(4):201–204. <https://doi.org/10.4132/jptm.2024.06.07>
31. Urusova L, Porubayeva E, Pachuashvili N, Elfimova A, Beltsevich D, Mokrysheva N. The new histological system for the diagnosis of adrenocortical cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jul 24; 14:1218686. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1218686>
32. Wu S, Tan W, Yang P, Zhang Y, Huang M, Cao Y. The diagnostic significance of reticulin stain in biopsy of adrenocortical carcinoma. *Diagnostic Pathology*. 2022 Jul 14;7(1):288. <https://doi.org/10.17629/www.diagnosticpathology.eu-2022-7:288>
33. De Filipo G, Mannelli M, Canu L. Adrenocortical carcinoma: current treatment options. *Curr Opin Oncol*. 2021 Jan;33(1):16–22. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000695>
34. Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, Tabarin A, Sahdev A, Newell-Price J, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2023 Jul 20;189(1):G1–G42. <https://doi.org/10.1093/ajendo/lvad066>
35. Luconi M, Cantini G, van Leeuwen RS, Roebaar R, Fei L, Propato AP, et al. Prognostic Value of Microscopic Tumor Necrosis in Adrenal Cortical Carcinoma. *Endocr Pathol*. 2023 Jun;34(2):224–233. <https://doi.org/10.1007/s12022-023-09760-6>
36. Chung R, Garratt J, Remer EM, Navin P, Blake MA, Taffel MT, et al. Adrenal Neoplasms: Lessons from Adrenal Multidisciplinary Tumor Boards. *Radiographics*. 2023 Jul;43(7):e220191. <https://doi.org/10.1148/rg.220191>
37. Ambrosini R, Bertagna F, Dondi F, D'Amario A, Falcone T, Grazioli L. Imaging in ACC and mimics: implications for pathology–radiology correlation. In: *Adrenal Tumors*. Springer; 2024:89–118. https://doi.org/10.1007/978-3-031-62301-1_5
38. Sun-Zhang A, Juhlin CC, Carling T, Scholl U, Schott M, Larsson C, et al. Comprehensive genomic analysis of adrenocortical carcinoma reveals genetic profiles associated with patient survival. *ESMO Open*. 2024 Jul;9(7):103617. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103617>
39. Guan Y, Yue S, Chen Y, Pan Y, An L, Du H, et al. Molecular Cluster Mining of Adrenocortical Carcinoma via Multi-Omics Data Analysis Aids Precise Clinical Therapy. *Cells*. 2022 Nov 26;11(23):3784. <https://doi.org/10.3390/cells11233784>
40. Lu Q, Nie R, Luo J, Wang X, You L. Identifying Immune-Specific Subtypes of Adrenocortical Carcinoma Based on Immunogenomic Profiling. *Biomolecules*. 2023 Jan 4;13(1):104. <https://doi.org/10.3390/biom13010104>
41. Lai G, Liu H, Deng J, Li K, Zhang C, Zhong X, Xie B. The Characteristics of Tumor Microenvironment Predict Survival and Response to Immunotherapy in Adrenocortical Carcinomas. *Cells*. 2023 Feb 27;12(5):755. <https://doi.org/10.3390/cells12050755>
42. Lippert J, Fassnacht M, Ronchi CL. The role of molecular profiling in adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022 Oct;97(4):460–472. <https://doi.org/10.1111/cen.14629>
43. Pan LH, Yen CC, Huang CJ, Ng XN, Lin LY. Prognostic predictors of adrenocortical carcinoma: A single-center thirty-year experience. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 10;14:1134643. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1134643>

44. Mizdrak M, Tičinović Kurir T, Božić J. The Role of Biomarkers in Adrenocortical Carcinoma: A Review of Current Evidence and Future Perspectives. *Biomedicines*. 2021 Feb 10;9(2):174. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020174>
45. Grisanti S, Romani C, Lagana M, Cosentini D. Genetics and Molecular Biology of Adrenocortical Carcinoma. In: Tiberio GAM, editor. *Primary Adrenal Malignancies*. Cham: Springer; 2025. p. 15-21. doi:10.1007/978-3-031-62301-1_3. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-62301-1_3

Информация об авторах:

Буланов Дмитрий Владимирович – к.м.н., врач-патологоанатом, доцент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии Института биологии и патологии человека ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3772-6643>, SPIN: 2641-6658, AuthorID: 1102049, Scopus Author ID: 57189492346, Web of Science ResearcherID: KVY-3412-2024

Колзин Фёдор Михайлович – студент ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3340-6456>

Дадаян Станислав Армоевич – студент ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3397-1856>

Бердюгина Елизавета Юрьевна – студент ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1190-1712>

Полубков Иван Игоревич ✉ – студент ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5865-4203>

Information about authors:

Dmitriy V. Bulanov – Cand. Sci. (Medicine), Pathologist, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, Institute of Human Biology and Pathology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3772-6643>, SPIN: 2641-6658, AuthorID: 1102049, Scopus Author ID: 57189492346, Web of Science ResearcherID: KVY-3412-2024

Fedor M. Kolzin – student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3340-6456>

Stanislav A. Dadayan – student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3397-1856>

Elizaveta Yu. Berdyugina – student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1190-1712>

Ivan I. Polubkov ✉ – student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5865-4203>

Участие авторов:

Буланов Д. В. – одобрение окончательной версии;
Колзин Ф. М. – анализ и интерпретация данных;
Дадаян С. А. – концепция и дизайн исследования;
Бердюгина Е. Ю. – написание текста;
Полубков И. И. – поиск и отбор литературы;
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Bulanov D. V. – approval of the final version of the manuscript;
Kolzin F. M. – data analysis and interpretation;
Dadayan S. A. – study conception and design;
Berdyugina E. Yu. – manuscript drafting;
Polubkov I. I. – literature search and selection.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Conflict of interest: the authors state that there are no conflicts of interest to disclose.

Funding: this work was not funded.

Статья поступила в редакцию 15.01.2026; одобрена после рецензирования 08.06.2026; принята к публикации 10.06.2026 г.

The article was submitted 15.01.2026; approved after reviewing 08.06.2026; accepted for publication 10.06.2026.