

DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-2-42-57



# Молекулярно-генетические аспекты аденокортикального рака

Д.П. Яшина<sup>1,2</sup>, З.А. Афанасьева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, Республика Татарстан, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 36;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан; Россия, Республика Татарстан, 420029 Казань, ул. Сибирский тракт, 29

**Контакты:** Дарья Петровна Яшина [darya.nikulina.94@list.ru](mailto:darya.nikulina.94@list.ru)

Аденокортикальный рак – редко встречаемая опухоль, происходящая из кортикальных клеток надпочечников, характеризующаяся агрессивным потенциалом, быстро прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Сложность ранней диагностики заболевания обусловлена несколькими факторами: вариативностью клинических проявлений, связанной с изначальным мультирегуляторным влиянием стероидных гормонов на гомеостаз организма, а также редкостью опухоли и, как следствие, малоизученностью молекулярных механизмов ее канцерогенеза. Возросший за последние годы интерес онкологов и эндокринологов к пониманию фундаментальных и клинических аспектов аденокортикального рака и поиск потенциальных мишеней для новых лекарственных препаратов привели к детальному изучению клеточных и молекулярно-генетических механизмов, участвующих в нормальном онтогенезе надпочечников, и их роли в опухолевой трансформации. В данном обзоре представлены известные на настоящий момент молекулярно-генетические процессы и опосредующие их ауто-, пара- и эндокринные факторы, задействованные в нормальном надпочечниковом онтогенезе и канцерогенезе. В работе проанализированы результаты исследований, опубликованных в зарубежных и отечественных журналах по молекулярной онкологии и эндокринологии, представленных в базах данных PubMed, CyberLeninka, Web of Science, Science Direct и eLIBRARY.

**Ключевые слова:** аденокортикальный рак, онтогенез надпочечников, опухолевая трансформация, сигнальные пути, стероидный фактор 1, Sonic Hedgehog, сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -катенин, сигнальный путь SMAD, факторы роста, инсулиноподобный фактор роста 2, трансформирующий фактор роста  $\beta$ , miRNA

**Для цитирования:** Яшина Д.П., Афанасьева З.А. Молекулярно-генетические аспекты аденокортикального рака. Успехи молекулярной онкологии 2023;10(2):42–57. DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-2-42-57

## Molecular genetic aspects of adrenocortical cancer

D.P. Yashina<sup>1,2</sup>, Z.A. Afanasyeva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine, Kazan State Medical Academy — branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; 36 Butlerova St., Kazan 420012, Republic of Tatarstan, Russia;

<sup>2</sup>Republican Clinical Oncological Dispansary, Ministry of Health of Republic of Tatarstan; 29 Sibirskii Tract, Kazan 420029, Republic of Tatarstan, Russia

**Contacts:** Darya Petrovna Yashina [darya.nikulina.94@list.ru](mailto:darya.nikulina.94@list.ru)

Adrenocortical cancer is a rare tumor originating from cortical adrenal cells, endowed with aggressive potential, a rapidly progressing course and an unfavorable prognosis. The complexity of early diagnosis of the disease is due to several factors: the variability of clinical manifestations associated with the initial multiregulatory influence of steroid hormones on the body's homeostasis, the rare occurrence of the tumor and, as a result, the lack of understanding of the molecular mechanisms of its carcinogenesis.

The increased interest in recent years among oncologists and endocrinologists in understanding the fundamental and clinical aspects of adrenocortical cancer and the search for potential targets for new drugs has led to a detailed study of the cellular and molecular genetic mechanisms involved in normal adrenal ontogenesis and their role in tumor transformation. This review presents the currently known molecular genetic processes and their mediating auto-, para-, endocrine factors involved in normal adrenal ontogenesis and carcinogenesis. The paper analyzes results of trials published in international and Russian journals on molecular oncology and endocrinology indexed in the PubMed, CyberLeninka, Web of Science, Science Direct and eLIBRARY databases.

**Keywords:** adrenocortical cancer, adrenal ontogenesis, tumor transformation, signaling pathways, steroidogenic factor 1, Sonic Hedgehog, signaling pathways Wnt/ $\beta$ -catenin, signaling pathway SMAD, growth factors, insulin-like growth factor 2, transforming growth factor  $\beta$ , miRNA

**For citation:** Yashina D.P., Afanasyeva Z.A. Molecular genetic aspects of adrenocortical cancer. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2023;10(2):42–57. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-2-42-57

## ВВЕДЕНИЕ

Адренокортикальный рак (АКР) — редкая опухоль (0,5–2 случая на 1 млн населения в год), происходящая из клеток коркового слоя надпочечников и характеризующаяся агрессивным и быстро прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом [1, 2]. Заболевание встречается в 2 вариантах: АКР, ассоциированный с опухолями других локализаций, с формированием наследственных синдромов (превалирует в педиатрической практике), спорадический случай, наиболее распространенный среди взрослых. Это, по-видимому, объясняет бимодальный характер возрастного распределения заболевания, первый пик которого наблюдается в детской популяции в возрасте от 3 до 5 лет, а второй приходится на 4–5-е десятилетия жизни [2, 3].

В стратегии лечения пациентов с АКР, включающей хирургический и химиотерапевтический методы, наибольшее значение имеет хирургическое удаление опухоли [1, 4, 5]. Однако из-за трудностей ранней диагностики, связанных с вариабельностью клинических проявлений, мультирегуляторным влиянием стероидных гормонов на гомеостаз организма, редкой встречаемостью опухоли заболевание обнаруживается на поздних стадиях [5, 6]. В связи с этим АКР зачастую нерезектабелен, пациенты неоперабельны. Вышесказанное обуславливает актуальность поиска биомаркеров ранней диагностики и прогноза, а также молекулярных мишеней для эффективных лекарственных препаратов, для чего необходимо детальное изучение молекулярно-генетических процессов, опосредующих нормальное развитие коры надпочечника и ее опухолевую трансформацию.

## НОРМАЛЬНЫЙ ОНТОГЕНЕЗ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Надпочечники — это парная эндокринная железа, представленная 2 разными гистогенетическими и функциональными слоями [5–7]. Их развитие опосредовано последовательными процессами пролиферации, морфофункциональной дифференцировки и миграции клеток, направление которых модулируется как локально экспрессируемыми сигнальными молекулами, так и эндокринными факторами. Физиологический и биологический смысл данных процессов изменяется в зависимости от периода онтогенеза. Так, в эмбриональном периоде итогом последовательной перестройки стволовых клеток становятся образование эмбрионального надпочечника и последующее его развитие с формированием тканевого субстрата для бу-

дущего «взрослого надпочечника». После рождения за счет аналогичных процессов происходит только обновление клеточной популяции, лежащей в основе поддержания тканевого надпочечникового гомеостаза [8–10].

В эмбриональном периоде образование надпочечника имеет 2 критических порога, определяющих судьбу клеток адренокортикальной линии. Формирование надпочечника начинается с образования адреногенитального зачатка (AGP) к 3–4-й неделям гестации. Он представлен смешанной популяцией клеток-предшественников адренокортикальной ткани и гонад, происходящей из целомического эпителия уrogenитального тракта промежуточной мезодермы. Последующее «расслаивание» AGP с образованием 2 самостоятельных зачатков (адренокортикального и гонадного) зависит от экспрессии клетками стероидного фактора 1 (SF-1) [7, 8–10]. И это становится первым критическим моментом адренокортикальной судьбы. Стероидный фактор 1 представляет собой транскрипционный фактор ядерного рецептора (ген *NR5A1*) с мультинаправленной регуляторной способностью в отношении транскрипции генов, кодирующих ключевые ферменты биосинтеза стероидных гормонов, а также клеточный цикл, апоптоз и адгезию клеток к внеклеточному матриксу, т. е. опосредует пролиферацию, морфофункциональную дифференцировку и выживаемость стероидогенных клеток. Пролиферация пула клеток адренокортикального зачатка, положительно зависящая от SF-1, приводит к образованию зоны плода (FZ) [8–13]. Свой стероидогенный потенциал клетки FZ реализуют посредством экспрессии фермента цитохрома P450 *CYP17 $\alpha$* , совмещающего в себе активность *CYP11A* (20,22-десмолаза) и *CYP17* (17 $\alpha$ -гидроксилаза) и способствующего превращению холестерина в дегидроэпиандростерон (DHEA) и дегидроэпиандростерон-сульфат (DHEA-S), метаболизируемые плацентой в эстрогены, которые поддерживают гестацию [9, 10].

Одновременно с формированием FZ происходят 2 значимых процесса: миграция в центр FZ клеток-предшественников хромоаффинной ткани (мозговое вещество), происходящих из нервного гребня, и появление дефинитивной зоны (DZ), представленной активно пролиферирующими, положительными в отношении экспрессии SF-1 клетками [11–13].

В итоге такой последовательной перестройки и миграции клеток промежуточной мезодермы (корковое вещество) и нервного гребня (мозговое вещество) к 8-й неделе гестации образуется инкапсулированный (эмбриональный) надпочечник [8, 9].

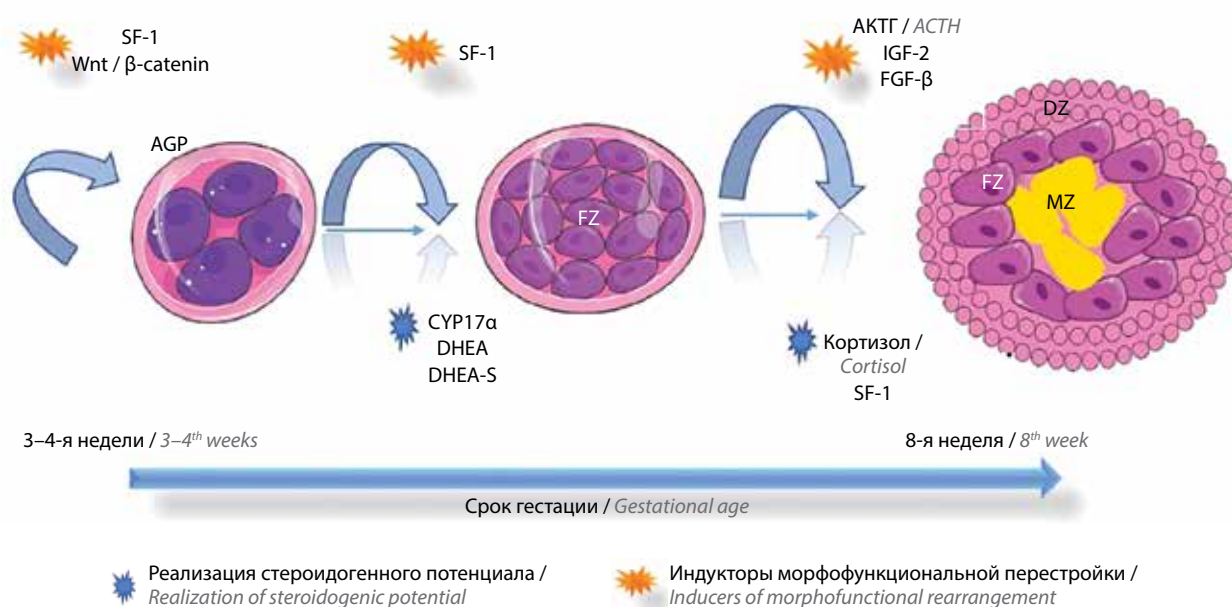
Еще одной сигнальной молекулой, важной для развития адренокортикальной ткани и секретируемой в раннем эмбриогенезе, является Wnt. Лиганд Wnt, используя в качестве трансдукции канонический сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -catenin, активирует пролиферацию недифференцированных/стволовых клеток эмбрионального надпочечника, т. е. поддерживает выживаемость эмбриональных клеток [8, 9, 14, 15].

По мере увеличения срока гестации наблюдается рост эмбрионального надпочечника, преимущественно за счет расширения DZ. Клетки DZ активно пролиферируют и приобретают стероидогенный потенциал, реализуемый возможностью синтезировать и секретировать кортизол. Индуцируют рост DZ факторы роста – инсулиноподобный фактор роста 2 (insulin-like growth factor 2, IGF-2), трансформирующий фактор роста  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ) – и адренокортикотропный гормон гипофиза (АКТГ).

Клеточный ответ на действие АКТГ реализуется после его связывания с трансмембранным специфическим рецептором меланокортина 2 (MC2R) на клетках DZ с последующей активацией цАМФ-зависимой (цАМФ – циклический аденозинмонофосфат) протеинкиназы А (сАМР/РКА). Результатом передачи сигнала становится активация генов, кодирующих ключевые ферменты синтеза кортизола, и коэкспрессия SF-1. Еще один путь АКТГ-индуцированного роста DZ опосредован его костимулирующим влиянием на экспрессию IGF-2 [8–17]. Схема пренатального адренокортикального онтогенеза представлена на рис. 1.

После рождения эмбриональный надпочечник подвергается значительному ремоделированию, включающему регрессию FZ (апоптоз клеток) и трехуровневое зональное «расслаивание» DZ в зависимости от морфологической и функциональной принадлежности клеток на корковую/гломерулозную (ZG), пучковую/фасцикулярную (ZF), сетчатую/ретикулярную (ZR) зоны, окончательно формирующиеся в пубертатном периоде. Далее, на протяжении всей жизни, зональное распределение поддерживается за счет непрерывного обновления адренокортикальной клеточной популяции в зависимости от физиологической потребности организма в стероидных гормонах. Такой принцип лежит в основе тканевого кортикального гомеостаза [8–10, 16, 18].

Обновление адренокортикальных клеток и их зонирование подчиняются центростремительной модели развития, предполагающей перемещение от капсулы (через все слои коры) до кортико-медуллярной границы с последующим апоптозом старых клеток. Точкой приложения для модулированного сигнальными молекулами запуска самообновления служит ниша стволовых/прогениторных клеток, образованных субпопуляциями капсульных и субкапсульных клеток. Они представлены недифференцированными клетками, наделенными свойством мультипотентности и пролиферативным потенциалом, но ограничены в биосинтезе стероидов [16, 18]. Между субпопуляциями стволовых клеток имеются сложные взаиморегуляторные отношения. Так, клетки субкапсулы экспрессируют



**Рис. 1.** Схема пренатального адренокортикального онтогенеза. SF-1 – стероидный фактор; АКТГ – адренокортикотропный гормон; IGF-2 – инсулиноподобный фактор роста 2; TGF- $\beta$  – трансформирующий фактор роста  $\beta$ ; AGP – адреногенитальный зачаток; FZ – зона плода; MZ – зона хромаффинных клеток; CYP17 $\alpha$  – фермент цитохрома P450; DHEA – дегидроэпиандростерон; DHEA-S – дегидроэпиандростерон-сульфат  
 Fig. 1. Scheme of prenatal adrenocortical ontogenesis. SF-1 – steroid factor; ATHC – adrenocorticotrophic hormone; IGF-2 – insulin-like growth factor 2; FGF- $\beta$  – transforming growth factor  $\beta$ ; AGP – adrenogonadal primordium; FZ – fetal zone; MZ – zone of chromaffin cells; CYP17 $\alpha$  – cytochrome P450 enzyme; DHEA – dehydroepiandrosterone; DHEA-S – dehydroepiandrosterone sulfate

гликопротеин Sonic Hedgehog (SHH), паракринно стимулирующий пролиферацию капсульных стволовых клеток. В некоторых источниках описывается также коэкспрессирующее влияние сигнального лиганда на экспрессию SF-1. Важно отметить, что пролиферирующие клетки теряют чувствительность к действию SHH, а его экспрессия строго ограничена субкапсулой. Последующее «расслаивание» морфологически зрелых, но лишенных стероидогенной функции клеток модулируется АКТГ и ангиотензином II. Функциональная принадлежность клеток каждой зоны определяется наличием специфичных внутриклеточных ферментов биосинтеза соответствующих стероидов. Так, например, фермент конечного этапа синтеза альдостерона, альдостеронсинтаза, экспрессируется строго в клубочковой зоне. Принцип центростремительной модели клеточного обновления соблюдается за счет конверсии клеток ZG в клетки ZF. Это возможно за счет антагонистичности в отношении друг друга сигнальных путей эндокринных факторов, поддерживающих функциональную дифференцировку [8, 9, 19, 20]. «Взрослый» надпочечник представлен на рис. 2. Действие паракринных и эндокринных факторов на адренокортикальные клетки детально описано в тексте, а также представлено на рис. 3.

Гормон ангиотензин II посредством сигнальной молекулы Wnt и ее канонического сигнального Wnt/ $\beta$ -catenin запускает транскрипцию гена, кодирующего фермент альдостеронсинтазу. Формирование пучковой зоны регулируется АКТГ-сигналингом, который реализуется тем же путем, что и в эмбриональном надпочечнике. Время действия гормона ограничено петлей обратной связи, подчиняющейся канонической схеме

гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Интересно, что «молекулярная связка» Wnt/ $\beta$ -catenin поддерживает выживаемость гломерулярных клеток, при этом ингибируя передачу сигнала пути cAMP/PKA, используемого АКТГ. Аналогичным путем ингибируется путь Wnt/ $\beta$ -catenin при активировании сигнального каскада cAMP/PKA [8, 9, 17, 20]. В физиологическом смысле такой принцип необходим для обеспечения равномерной зональной дифференцировки и адренокортикальной архитектоники (см. рис. 3).

Таким образом, онтогенез надпочечников складывается из эмбрионального органогенеза и постнатального гомеостаза.

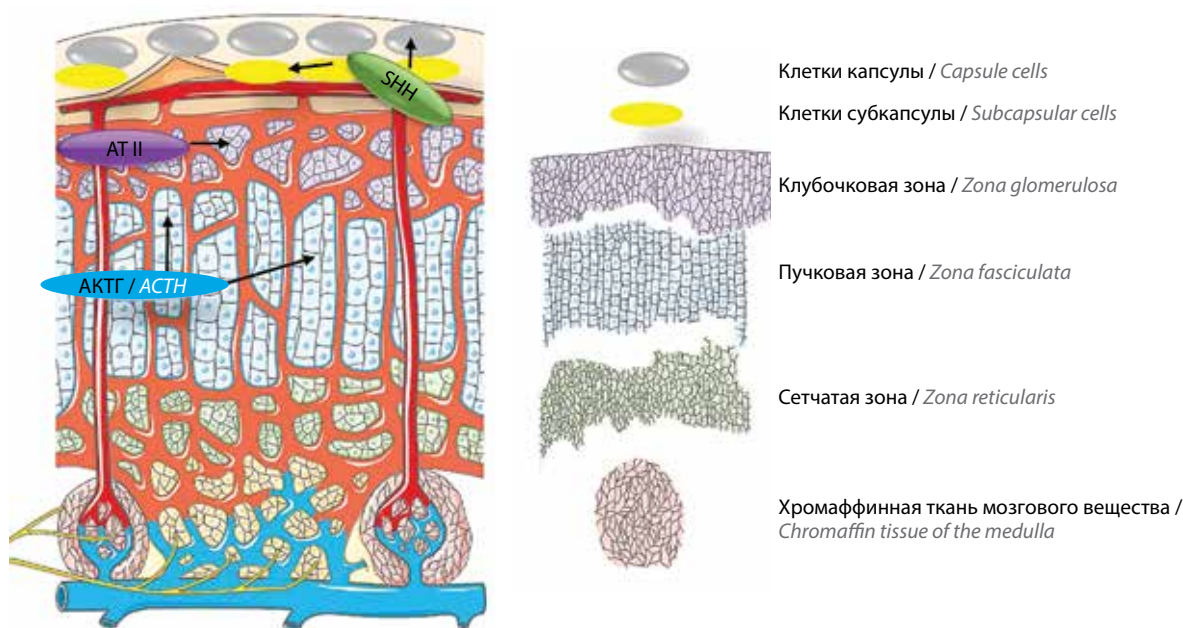
### АДРЕНОКОРТИКАЛЬНЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Понимание молекулярно-генетических механизмов, поддерживающих нормальное адренокортикальное развитие и тканевой гомеостаз на протяжении жизни, позволяет предположить пути опухолевой трансформации адренокортикальных клеток, механизмы их выживания, инвазии и метастазирования, выявить биомаркеры ранней диагностики и рецидива, определить потенциальные терапевтические мишени, а также прогностическую ценность. Наиболее значимые в адренокортикальной судьбе сигнальные молекулы и ростовые факторы детально описаны ниже. На рис. 4 наглядно представлены сигнальные пути передачи регуляторных молекул и факторов.

### СТЕРОИДНЫЙ ФАКТОР 1

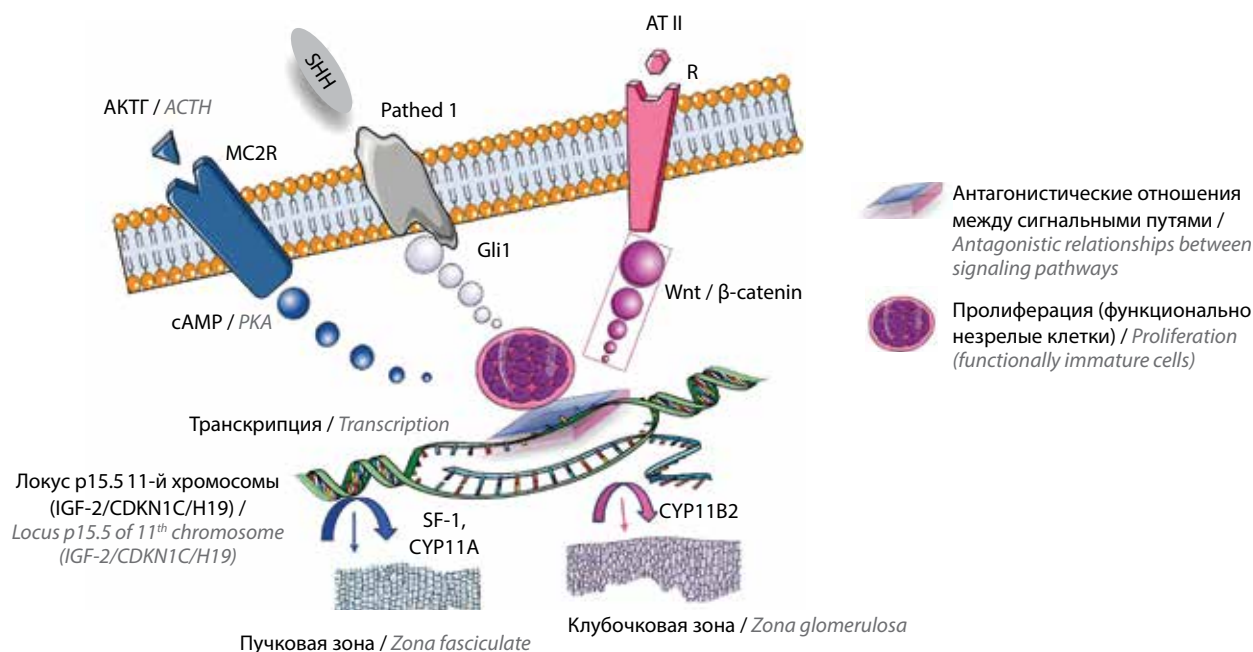
#### В АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОМ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Стероидный фактор 1 представляет собой критически важный фактор, регулирующий развитие



**Рис. 2.** Строение «взрослого» надпочечника. SHH – Sonic Hedgehog; АКТГ – адренокортикотропный гормон; AT II – ангиотензин II  
**Fig. 2.** The structure of the «adult» adrenal gland. SHH – Sonic Hedgehog; ACTH – adrenocorticotrophic hormone; AT II – angiotensin II





**Рис. 3.** Сигнальные пути эндокринных факторов. Конверсия клеток. АКТГ – аденокортикотропный гормон; MC2R – рецептор меланокортина 2; cAMP/PKA – цАМФ-зависимая протеинкиназа A; SHH – Sonic Hedgehog; Pathed 1 – рецептор SHH; Gli1 – транскрипционный фактор сигнального пути SHH; AT II – ангиотензин II; R – рецептор ангиотензина II; SF-1 – стероидный фактор 1; CYP11A – фермент биосинтеза стероидов; CYP11B2 – альдостеронсинтаза; IGF-2 – инсулиноподобный фактор роста 2; CDKN1C – циклинзависимый ингибитор киназы IC  
Fig. 3. Signaling pathways of endocrine factors. Cell conversion. ACTH – adrenocorticotrophic hormone; MC2R – melanocortin receptor 2; cAMP/PKA – cAMP-dependent protein kinase A; SHH – Sonic Hedgehog; Pathed 1 – receptor of SHH; Gli1 – SHH signaling pathway transcription factor; AT II – angiotensin II; R – angiotensin II receptor; SF-1 – steroid factor 1; CYP11A – enzyme of steroid biosynthesis; CYP11B2 – aldosterone synthase; IGF-2 – insulin-like growth factor 2; CDKN1C – cyclin-dependent kinase 1C inhibitor

аденокортикальной ткани на всех этапах ее онтогенеза. В раннем эмбриогенезе «расслаивание» клеток аденогонадного зачатка строго ограничено экспрессией SF-1 и становится критическим моментом, определяющим возможность дальнейшего аденокортикального онтогенеза. В ряде экспериментов было показано, что в случае потери SF-1 в эмбриональном периоде наблюдается агенезия коры надпочечников и половых желез, а при повышенной экспрессии SF-1 – избыточная пролиферация и, как результат, увеличение аденокортекса за счет пучковой зоны [8, 9, 20, 21].

Регуляция экспрессии SF-1 имеет сложный, многоэлементный механизм и включает энхансер плода FAdE, белки транскрипционного комплекса, состоящего из гомеобоксного белка PKNOX1 (Prep1), гомеобоксного гена 9b (*Hox9b*) и фактора транскрипции пре-B-клеточной лейкемии 1 (PBX1). Однако стоит отметить, что активаторы транскрипции SF-1 имеют строго зонозависимую ограниченность. Так, энхансер FAdE-опосредованная экспрессия SF-1 локализована в FZ и имеет ауторегуляторный активирующий механизм. В клетках DZ, по-видимому, присутствует иной механизм экспрессии фактора, остающийся на данный момент неизвестным. Кроме того, в ряде экспериментов была подтверждена связь между SF-1-положительными эмбриональными клетками DZ и капсульными стволовыми клетками, которые, вероятно, являются их потомками [20, 21].

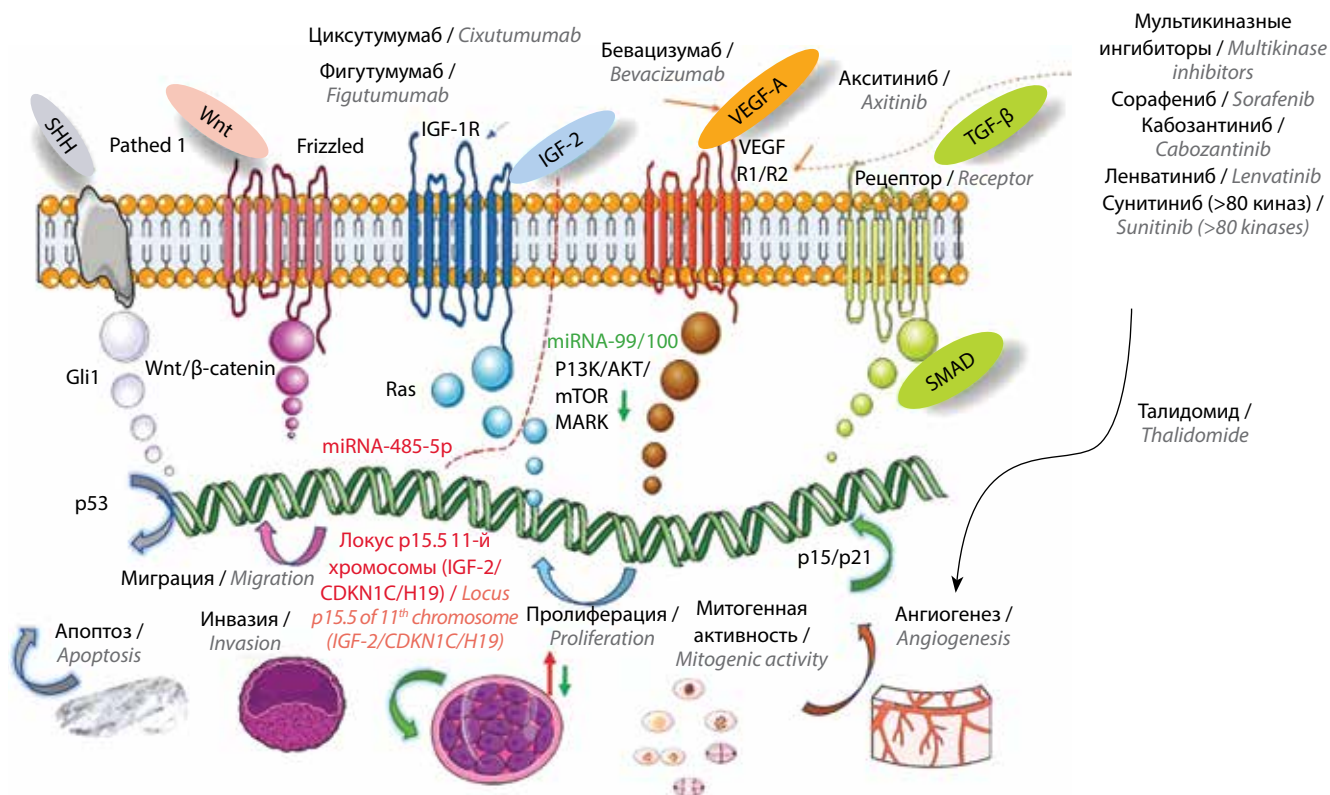
Естественным ингибитором транскрипционных последствий SF-1 является бесхозный ядерный рецептор DAX-1. Механизм его репрессорного действия связан с блокированием SF-1-опосредованной транскрипции генов. Экспрессия DAX-1 находится под контролем самого SF-1, что формирует обратный регуляторный контур Wnt/β-catenin-сигналинга и ингибина [11, 21].

Среди нарушений, вызывающих повышенную экспрессию SF-1, наблюдаются амплификация и мутация кодирующего гена, а также нарушение регуляторных взаимоотношений между SF-1 и DAX-1. Итогом такой сверхэкспрессии становятся усиленная пролиферация и функциональная дифференцировка аденокортикальных клеток, а также угнетение апоптоза. Наиболее часто данный механизм кортикальной неоплазии с развитием аденом и карцином надпочечника наблюдается в педиатрической практике и коррелирует с плохим прогнозом [21–24].

Также предполагается роль SF-1 как предиктора ответа на системную терапию аденолитиком митотаном; определение его экспрессии в опухолевых клетках может прогнозировать ответ на терапию при метастатическом варианте АКР [25].

### СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ АДЕНОКОРТИКАЛЬНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

**Sonic Hedgehog.** Sonic Hedgehog представляет собой гликопротеин из семейства Hedgehog, представители



**Рис. 4.** Сигнальные пути в клетках аденокортикальной карциномы. Дисфункциональные молекулярные пути при аденокортикальном канцерогенезе описаны в тексте. Цветом обозначены передача сигнала от регуляторного фактора до его ядерной реализации и клеточный ответ. Стрелки указывают на соответствующие изменения эффектов в зависимости от сверхэкспрессии каждого фактора. Эпигенетическая регуляция представлена miRNA-485-5p (онкогенный эффект) и miRNA-99/100 (онкосупрессивный эффект). P13K/AKT/mTOR – фосфоинозитид-3-киназа/протеинкиназа В/мишень рапамицина млекопитающих; MARK – митоген-активируемая протеинкиназа; SHH – Sonic Hedgehog; IGF-1R – рецептор инсулиноподобного фактора роста 1; IGF-2 – инсулиноподобный фактор роста 2; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; VEGF-A – фактор роста эндотелия сосудов А; R1/R2 – рецепторы фактора роста эндотелия сосудов; TGF-β – трансформирующий фактор роста β; Pathed 1 – рецептор SHH; Gli1 – транскрипционный фактор сигнального пути SHH

**Fig. 4.** Signaling pathways in adrenocortical carcinoma cells. Dysfunctional molecular pathways in adrenocortical carcinogenesis are described in the text. The color scheme depicts signal transduction from the regulatory factor to its nuclear implementation and cellular response. The direction of the arrows indicates the corresponding changes in effects depending on the overexpression of each factor. Epigenetic regulation is represented by miRNA-485-5p (oncogenic effect) and miRNA-99/100 (oncosuppressive effect). P13K/AKT/mTOR – phosphoinositide 3-kinases/protein kinase B/mammalian target of rapamycin; MARK – mitogen-activated protein kinase; SHH – Sonic Hedgehog; IGF-1R – insulin-like growth factor 1 receptor; IGF-2 – insulin-like growth factor 2; VEGF – vascular endothelial growth factor; VEGF-A – vascular endothelial growth factor A; R1/R2 – vascular endothelial growth factor receptors; TGF-β – transforming growth factor β; Pathed 1 – receptor of SHH; Gli1 – SHH signaling pathway transcription factor

которого вовлечены в развитие и поддержание клеточных популяций многих тканей организма, в том числе аденокортикальной. Он экспрессируется субкапсульными стволовыми клетками и паракринным путем активирует пролиферацию капсульных клеток. Для своей трансдукции данный гликопротеин использует одноименный сигнальный путь. Полипептидная молекула SHH связывается с трансмембранным рецептором Pathed 1 (PTCH) с образованием лиганд-рецепторного комплекса, снимая «блок» с цитоплазматического транскрипционного фактора Gli1. Разблокированный транскрипционный фактор транслоцируется в ядро клетки, где активирует экспрессию многих генов, в том числе ответственных за пролиферацию недифференцированных стволовых клеток капсулы, и угнетает транскрипцию гена *p53*, ответственного за апоптоз. Пролиферирующие клетки выступают морфологическим субстратом для последующей конверсии в клетки ZG. Это

и составляет основу анатомической и функциональной регенерации коркового вещества [8–10, 26].

Изменение активирующего влияния SHH на стволовые клетки с образованием клеток ZG может наблюдаться в 2 случаях: при блокировании основного транскрипционного фактора, транслокации Gli1 или изменении экспрессии самого гликопротеина. Увеличение экспрессии SHH субкапсульными клетками может наблюдаться при органическом повреждении надпочечника или его функциональном истощении. Например, матриксные металлопротеазы 2,9, продуцируемые клетками в очаге воспаления, могут послужить стимулом для активации синтеза этого гликопротеина [26].

На способность транслокации транскрипционного фактора Gli1 влияет ряд других сигнальных путей. Положительное влияние оказывают белок Ras, сигнальные пути SMAD, PI3K (фосфоинозитид-3-киназа)/

АКТ (протеинкиназа В, протеинкиназа С $\alpha$ ), а негативное — белок р53, продукт одноименного гена, и протеинкиназа А. Отметим, что данные молекулярные посредники являются сигнальными путями IGF-2, TGF- $\beta$ 2, и других факторов роста, а также гормона АКТГ [8–10, 19, 27].

В ряде экспериментов при потере SHH наблюдались полная аплазия коры надпочечников плода и атрофия клубочковой зоны «взрослого» надпочечника вследствие снижения репаративной способности клеток при повреждении или хроническом воспалении в ткани [26].

Повышенная экспрессия SHH наблюдается при АКР у взрослых, в то время как в педиатрической практике, наоборот, встречается снижение экспрессии этого гликопротеина [8–10].

**Сигнальный путь Wnt.** Роль лиганда Wnt и его канонического сигнального пути Wnt/ $\beta$ -catenin в развитии и поддержании аденокортикальных клеток варьирует в зависимости от периода онтогенеза. В раннем эмбриогенезе секретируемый субкапсульными клетками надпочечника плода Wnt паракринным путем стимулирует пролиферацию недифференцированных клеток и тем самым поддерживает выживаемость пула стволовых клеток. В постнатальном периоде Wnt принимает участие в поддержании выживаемости клеток ZG и стероидогенезе путем регуляции экспрессии гена, кодирующего фермент синтеза альдостерона, а также посредством инактивации конверсии клеток в клетки пучковой зоны [8–10, 13–15].

Секретируемые молекулы Wnt связываются с рецепторами Frizzled на поверхности морфологически зрелых клеток с образованием лиганд-рецепторного комплекса. Этот комплекс способен инактивировать «блокирующий комплекс» цитоплазматического белка  $\beta$ -catenin. «Молекулярная связка» Wnt/ $\beta$ -catenin — это канонический путь трансдукции сигнала лиганда Wnt. Разблокированный  $\beta$ -catenin связывается с ядерным рецептором TCF/LEF, активируя транскрипцию генов, ответственных за ангиогенез, клеточный цикл, адгезию клеток к внеклеточному матриксу, апоптоз [14].

В комплекс «блокирующих белков»  $\beta$ -catenin входит продукт гена-онкосупрессора APC (adenomatosis polyposis coli). Интересно, что в случае мутации этого гена наблюдается инактивация блокирующего комплекса. Это приводит к избыточной активации  $\beta$ -catenin, итогом чего становится повышенная пролиферация клеток. Такой механизм онкогенеза лежит в основе синдрома Гарднера, характеризующегося многочисленными колоректальными полипами и карциномами в сочетании с АКР в некоторых случаях. Также избыточная активность  $\beta$ -catenin наблюдалась в случае мутации кодирующего его гена, что, по некоторым данным, составляет около 16 % случаев АКР [14].

В экспериментах на мышах показано, что нарушение канонической передачи сигнала приводит к развитию аплазии надпочечника плода и атрофии «взрослого»

надпочечника, которая гистологически характеризуется надпочечниковой недостаточностью [8–10].

Подобные мутации, влияющие на активность Wnt/ $\beta$ -catenin, часто встречаются в аденокортикальных карциномах и коррелируют с неблагоприятным прогнозом.

## РОЛЬ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ

### В АДЕНОКОРТИКАЛЬНОМ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

**Инсулиноподобный фактор роста 2.** Это полипептид, представитель семейства инсулиноподобных факторов роста. Свое название IGF-2 получил из-за структурного и функционального сходства с молекулой инсулина. Этот фактор играет решающую роль в регуляции роста, миграции и выживания эмбриональных клеток, выступая в качестве сильного митогенного стимула. В норме его наибольшая концентрация наблюдается именно в эмбриональном периоде, а после рождения значительно снижается. Свои эффекты на клетку IGF-2 реализует после связывания с несколькими рецепторами — рецепторами инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R) и 2 (IGF-2R), к которым он имеет разную аффинность, и активирует 2 сигнальных пути: PI3K/АКТ и MAPK (mitogen-activated protein kinase, митоген-активируемая протеинкиназа). Рецепторы IGF экспрессируются во всех зонах надпочечников, однако наиболее обогащенной IGF-1R областью является субкапсула. Сигнальный путь PI3K/АКТ транскрибирует целевые гены, продукты которых способствуют усиленному поглощению глюкозы клетками. Другому сигнальному пути — MAPK — отводится роль активации транскрипции генов, участвующих в митозе [5, 8–10, 27–29].

Ген, кодирующий IGF-2, находится в локусе p15.5 11-й хромосомы и включает в себя также CDKN1C, который кодирует циклинзависимый ингибитор киназы 1C (также известный как p57Kip2) и H19, который транскрибируется в нетранслируемую РНК [6–10]. Мутации в данном гене сопряжены с развитием синдрома Беквита—Видемана, включающего АКР, а также макроклоссию, гемигипертрофию и эмбриональные опухоли (нефро- и гепатобластому) [1, 5, 6, 8–10].

В случае спорадического АКР гиперэкспрессия IGF-2 может быть связана с увеличением его синтеза гепатоцитами, эпителиальными клетками мозговых оболочек и церебральным сосудистым сплетением. Усиливают синтез ростового фактора половые гормоны (эстрогены и андрогены), инсулин, тиреоидные гормоны, а угнетают — глюкокортикостероиды. По-видимому, некоторые препараты, влияющие на синтетическую функцию печени, косвенно могут стать причиной опухолей надпочечников.

Значимость определения IGF-2 в настоящий момент сводится к прогностической ценности и ранней выявляемости АКР [1, 5].

**Трансформирующий фактор роста  $\beta$ .** Это цитокин, представитель суперсемейства трансформирующих



факторов роста, в число которых входят 3 изоформы TGF- $\beta$ , ингибины, активины, костный морфологический белок (BMP), глиальный нейротрофический фактор и т.д. [30, 31]. Данный фактор роста обладает мультинаправленностью в отношении контроля клеточных функций. Клеточный ответ на воздействие TGF- $\beta$  зависит от типа клеток и цикла их развития. Так, например, в мезенхимальных клетках он выступает стимулятором клеточного деления, активируя пролиферацию фибробластов, а в отношении эпителиальных, гемопоэтических, нервных и иммунных клеток — мощным ингибитором.

Синтез белков подсемейства TGF- $\beta$  начинается с образования в разных типах клеток его неактивного предшественника, затем путем протеолитического действия ферментов образуется активный ростовой фактор. Однако во внеклеточном матриксе этот фактор роста находится в ассоциированном состоянии со связывающим белком, образуя таким образом латентную форму. Реализовывать свои эффекты в клетках TGF- $\beta$  может после образования своей активной формы — комплекса лиганд — рецептор. Диссоциацию латентного TGF- $\beta$  способны вызвать некоторые протеазы, такие как плазмин, матриксные металлопротеазы 2 и 9, тромбоспондин 1, активные формы кислоты, кислая среда (pH <6,0) [31, 32].

Свои эффекты на клетку TGF- $\beta$  реализует путем активации белков SMAD. Белки этой системы по своей функциональной принадлежности подразделяются на 3 группы: регулируемые рецептором (R-SMAD), которые включает в себя SMAD1, SMAD2, SMAD3, SMAD5, SMAD8; общие SMAD (Co-SMAD), представленные SMAD4; ингибирующие SMAD (I-SMAD), включающие SMAD6 и SMAD7. Выбор направления активации пути зависит от типа рецептора, с которым связывается лиганд [5, 7].

Активация сигнального пути SMAD начинается с фосфорилирования SMAD2 и/или SMAD3 рецепторной киназой, в конце образуется комплекс с SMAD4, который впоследствии транспортируется в ядро, где он связывается со специфическими факторами транскрипции и индуцирует транскрипцию TGF- $\beta$ -зависимых генов. Транскрипция генов-мишеней, таких как p15 и p21, продуктом которых являются одноименные белки, приводит к остановке клеточного цикла в фазе G1 за счет подавления CDK (cyclin-dependent kinase, циклинзависимые киназы) и ингибирования экспрессии с-Мус [30, 31]. Таким образом опосредуются противоопухолевый и антипролиферативный эффекты TGF- $\beta$ .

Важно отметить, что в механизме опухолевой трансформации, приводящей к развитию АКР, имеется определенная взаимосвязь IGF-2 и TGF- $\beta$ . Поскольку данные факторы роста оказывают антагонистическое действие на аденокортикальные клетки, логично, что их сигнальные пути могут взаимно ингибировать друг друга. Ингибирующее влияние реализу-

ется на посттранскрипционном уровне при участии микроРНК (miRNA). Они представляют собой короткие некодирующие участки РНК, способные изменять экспрессию белков на посттранскрипционном уровне. МикроРНК — уникальные кандидаты для таргетной терапии, так как обладают возможностью воздействовать на многие молекулы одного сигнального пути.

Ген *IGF-2*, расположенный в локусе p15.5 11-й хромосомы, содержит интроны с информацией о miRNA-485p. Данная miRNA способна угнетать трансляцию матричной РНК (мРНК), несущую в себе закодированную последовательность о SMAD4. Как следствие, при снижении уровня SMAD4 — посредника передачи сигнала TGF- $\beta$  — наблюдается снижение его антипролиферативного эффекта на аденокортикальные клетки [2, 5, 6].

**Фактор роста эндотелия сосудов.** Этот фактор роста обеспечивает ангиогенез в нормальных тканях, а также при патологических процессах. Лиганд реализует свои клеточные эффекты путем связывания с одноименными рецепторами VEGFR-1, VEGFR-2 с последующей трансдукцией сигнала через активацию PI3K/АКТ и MAPK, а также фосфолипазу C [33], обеспечивая таким образом миграцию, пролиферацию и выживание клеток. В нормальных аденокортикальных клетках плода наибольшая концентрация VEGF-A выявлена в областях капсулы и субкапсулы, т.е. в зоне активной пролиферации [33, 34]. В клетках коры надпочечника взрослого человека уровень экспрессии VEGF-A и его рецепторов высок и обеспечивает поддержание развитой сосудистой сети [34]. В клетках аденокортикальной карциномы повышение экспрессии VEGF-A было продемонстрировано в 8 из 9 исследований. При этом сверхэкспрессия наблюдалась в аденокортикальных карциномах (по сравнению с нормальными надпочечниками и аденомами), а также среди функционально активных карцином (по сравнению с нефункционирующими карциномами) [35–40].

Таким образом, модуляторы выступают в качестве ключевых факторов, предопределяющих судьбу клеток аденокортикальной линии, и включают гетерогенную группу сигнальных молекул: транскрипционный фактор SF-1 и регуляторы его экспрессии, локально экспрессируемые сигнальные молекулы, их пути трансдукции (SHH, Wnt/ $\beta$ -catenin), факторы роста (IGF-2, TGF- $\beta$ ) и эндокринные факторы (АКТГ, ангиотензин II). Повреждение генов, кодирующих компоненты путей, участвующих в развитии и поддержании аденокортикальных клеток в онтогенезе, может приводить к изменению дифференцировки клеток и их усиленной пролиферации.

### ОМИКСНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Омиксные исследования — технологии, основанные на достижениях геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики и метилома. Они предполагают изучение генома и продуктов его реализации



в целом, а не отдельных генов, молекул мРНК, клеточных белков и метаболитов [41]. Такой подход целостного исследования молекулярно-генетических патологических механизмов аденокортикального онкогенеза позволяет выявить новые биомаркеры дооперационной диагностики, создать прогностическую кластеризацию АКР с учетом биологического поведения опухолевых клеток [42, 43].

**Эпигенетические изменения в клетках аденокортикальной карциномы.** Эпигенетика — раздел генетики, изучающий изменение активных генов во время роста и деления клеток. Эпигенетическое наследование представляет собой изменение синтеза белков, вызванных механизмами, не нарушающими последовательность и целостность ДНК. Эпигенетические механизмы регуляции могут сохраняться в ряде митотических делений соматических клеток с последующей передачей новым поколениям. Выделяют 2 эпигенетические модификации, приводящие к изменению экспрессии генов при раке: дифференциальную экспрессию miRNA и изменение статуса метилирования CpG-островков ДНК [2, 5, 6, 43].

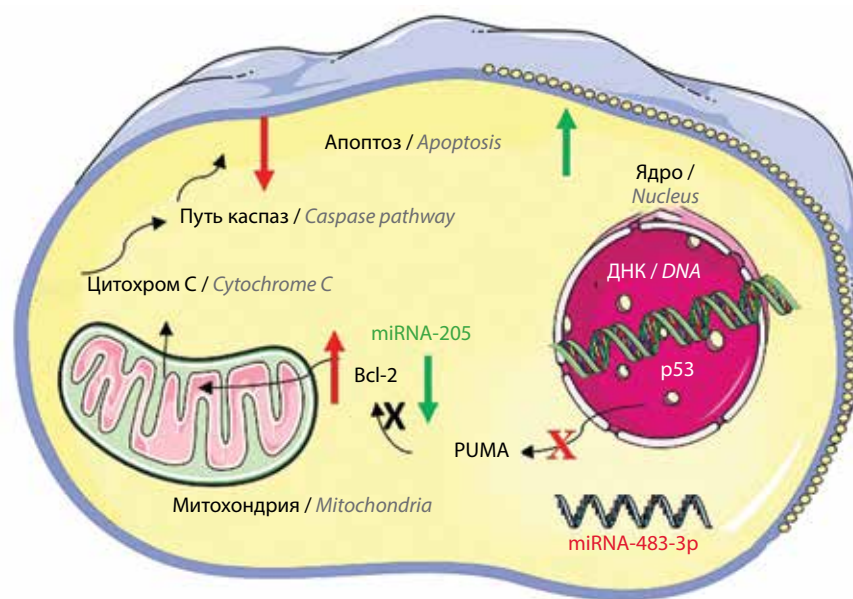
**Метиллом ДНК.** Метилирование определенного участка ДНК — один из механизмов регуляции экспрессии генов. CpG-островки (CIMP) гена представляют собой неметилированные динуклеотиды, которые присутствуют в регуляторных областях генов. Изменение статуса метилирования CpG-островков (гиперметилирование одних участков и гипометилирование других) может модулировать экспрессию генов. Например, гиперметилирование H19 (участок в локусе 11p15, ингибирующий экспрессию IGF-2) может приводить к сверхэкспрессии ростового фактора. По уровню метилирования в клетках АКР выделяют 2 подгруппы CIMP: высокого (CIMP-high) и низкого (CIMP-low) уровней метилирования, которые тесно связаны с выживаемостью и биологическим поведением опухоли [43].

**Некодирующие молекулы РНК.** Некодирующие молекулы РНК, или микроРНК, представляют собой молекулы РНК, которые не кодируют белки, но участвуют в регуляции экспрессии генов путем модуляции трансдукции сигнала в разных молекулярных путях, в основном на посттранскрипционном уровне. МикроРНК включает 18–25 нуклеотидов. Являясь частью эпигенетического аппарата, клетки микроРНК участвуют в физиологических процессах, регулируют клеточный цикл, пролиферацию клеток и апоптоз [43–45]. В настоящий момент существуют данные о примерно 200 микроРНК, изменение регуляторного влияния которых может быть задействовано в патогенезе различных заболеваний, включая онкологические. МикроРНК плейотропны по своей природе. Они могут выступать в качестве как онкосупрессора (в физиологических концентрациях), так и онкогена (при сверхэкспрессии). Направление клеточного эффекта зависит от ткани: в каком-то типе ткани одна и та же

микроРНК может выступать в качестве онкогена, а в каком-то — в качестве онкосупрессора (свойство тканеспецифичности). В связи с этим изменение экспрессии конкретной некодирующей РНК и ее верификация путем исследования методом полимеразной цепной реакции, микрочипов и секвенирования нового поколения могут быть полезны при определении гистогенетической принадлежности опухоли в спорных случаях. В клетках аденокортикальной карциномы miRNA-483-3p и miRNA-485-5p наиболее изучены. Их сверхэкспрессия обеспечивает повышенную пролиферацию и угнетение апоптоза. Сверхэкспрессия miRNA-483-3p угнетает проапоптотическую мРНК p53-активируемого модулятора апоптоза PUMA (рис. 5). В свою очередь, miRNA-485-5p способствует пролиферации клеток и не влияет на апоптоз за счет регуляции экспрессии IGF-2. Противоопухолевая активность связана с miRNA-195, нацеленной на ZNF367 (белок цинковых пальцев 367), обеспечивающих клеточную инвазию. Подавленная экспрессия miRNA-195 коррелирует с повышенной клеточной инвазией и пролиферацией в опухолевых клетках. Экспрессия miRNA-205 и miRNA-99/100 регулирует экспрессию Bcl-2, IGF-2 и mTOR (mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина млекопитающих) соответственно, выступая в качестве онкосупрессора, путем инициирования апоптоза и блокирования пролиферации клеток [46–50]. Эпигенетическая регуляция представлена на рис. 4 и 5.

Также важно отметить, что микроРНК циркулируют в разных биологических жидкостях и, следовательно, могут быть использованы для неинвазивной дифференциальной и ранней диагностики АКР и его рецидива. Уровень содержания определенных микроРНК может быть применен в целях стратификации риска и прогноза. На данный момент микроРНК с учетом их эпигенетического регуляторного потенциала могут быть рассмотрены как уникальные мишени для таргетной терапии. Сегодня представлены доклинические исследования, сосредоточенные на прогностической значимости и биологическом поведении аденокортикальных карцином в зависимости от изменения экспрессии различных микроРНК. В ряде работ показано влияние изменений экспрессии на модулирование чувствительности и устойчивости к цитостатику цисплатину, входящему в схему лечения метастатических и местно-распространенных форм АКР [49, 50].

**Метаболизма стероидных гормонов в опухолевых аденокортикальных клетках.** Аденокортикальные карциномы в 60–70 % случаев являются функционально активными образованиями [1]. Даже при невыраженной клинической симптоматике и отсутствии лабораторного биохимического повышения уровня 3 основных стероидных гормонов не исключается избыточная стероидопроизводящая способность карцином. Как правило, это предшественники и метаболиты промежуточного этапа биосинтеза стероидов,



**Рис. 5.** Эпигенетическая регуляция апоптоза. Черным крестиком обозначено блокирование антиапоптотического комплекса Bcl-2, красным — блокирование матричной РНК проапоптотического белка PUMA, активируемого p53. Черными стрелками отмечен физиологический путь PUMA-индуцированного апоптоза. Красными стрелками обозначен онкогенный эффект miRNA-483-3p, зелеными — онкосупрессивный эффект miRNA-205. Fig. 5. Epigenetic regulation of apoptosis. The black cross indicates the blocking of the anti-apoptotic complex Bcl-2, the red one indicates the blocking of the matrix RNA of the proapoptotic protein PUMA activated by p53. The black arrows indicate the physiological pathway of PUMA induced apoptosis. The red arrows indicate the oncogenic effect of miRNA-483-3p, the green ones indicate the oncosuppressive effect of miRNA-205

идентификация которых затруднена при применении рутинных методов клинической биохимии [51].

Поскольку окончательный синтез стероидных гормонов зависит от зоноспецифичной экспрессии ферментов, то логично, что в незрелых дедифференцированных адренокортикальных клетках наблюдается снижение экспрессии «зрелых» ферментов биосинтеза. Несовершенный стероидогенез в опухолевых клетках был экспериментально доказан путем иммуногистохимического исследования [52]. Авторы изучили паттерн экспрессии основных ферментов стероидного каскада: альдостеронсинтазы (CYP11B2), 11 $\beta$ -гидроксилазы (CYP11B1, кортизол-синтезирующего фермента), 3 $\beta$ -гидроксистероида HSD-дегидрогеназы (3 $\beta$ -гидроксистероид-HSD-дегидрогеназы — фермента для CYP11B2 и CYP11B1) и 17 $\alpha$ -гидроксилазы/C17—20 лиазы (CYP17 — вышестоящего фермента для CYP11B1, но не для CYP11B2). По данным исследования, в нормальных адренокортикальных клетках и доброкачественных аденомах стероидогенез был скоординирован, в то время как в адренокортикальной карциноме выявлена нескоординированная экспрессия ферментов. В опухолевых клетках присутствовала экспрессия CYP17 во всех участках и одновременная хаотичная экспрессия CYP11B2 и CYP11B1.

Ранее в аналогичном иммуногистохимическом исследовании описывались схожие результаты [53]. Так, в ходе такого исследования в опухоли могла обнаружиться экспрессия фермента 3 $\beta$ -гидроксистероид HSD-дегидрогеназы, но отсутствовала экспрессия нижежащего более «зрелого» фермента CYP21. Последующие работы имели схожие результаты [51, 52, 54].

Наличие дезорганизованного стероидогенеза в опухолевых клетках объясняет фенотипические различия карцином в клинической практике.

Исследование метаболома стероидов в биологических жидкостях (плазме крови, моче, слюне и др.) стало новым диагностически значимым направлением дооперационного определения злокачественного потенциала новообразования и установления рецидива. Профилирование стероидов в моче наиболее предпочтительно в связи с суточным колебанием в сыроворотке крови секреции гормонов. Долгие годы, начиная с 60-х годов XX в., исследование метаболома стероидов осуществлялось посредством иммунного анализа, что ограничивало обнаружение всех метаболитов. Однако появление в начале XXI в. таких методов омиксных исследований, как газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрией, и других видов хроматографии позволило преодолеть ограничения в определении стероидного профиля [55–59].

В ходе проспективного валидационного многоцентрового исследования EURINE-ACT, направленного на изучение профилирования стероидов в моче с целью дооперационного определения злокачественности («злокачественного отпечатка») новообразования при помощи газовой хромато-масс-спектрометрии, было выявлено, что чувствительность и специфичность этого метода составили 90 %, в то время как при рутинном биохимическом исследовании избыток стероидов наблюдался в 73 % случаев. К «злокачественным стероидным отпечаткам» можно отнести этиохоланолон, прегнентриол, прегнендиол, прегнандиол, 17-гидроксипрегнанолон, прегнантриол

и тетрагидро-11-дезоксикортизол [60]. Схема нормального стероидогенеза и «злокачественных стероидных отпечатков» в клетках аденокортикальной карциномы представлена на рис. 6.

Таким образом, исследование метаболома стероидов в моче у пациентов с АКР с помощью новых омиксных технологий является эффективной и неинвазивной диагностической процедурой, доказавшей свой диагностический потенциал, особенно в клинических ситуациях, когда определение злокачественного новообразования или рецидива ограничено визуальными методами диагностики [55, 60].

### СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА

Предпочтительным методом лечения пациентов с АКР по-прежнему остается радикальная хирургическая резекция. Однако такой подход эффективен в отношении локализованных форм заболевания. Системная терапия используется в качестве адъюванта в ситуациях неполной хирургической резекции (R1), а также при Ki-67 >10 %. При прогрессировании или первично-распространенном варианте АКР данная терапия остается единственным вариантом. Ее 1-я линия включает аденолитический препарат митотан в сочетании с доксорубицином, цисплатином и этопозидом (EDP-M), однако ответ на лечение составляет только 23 % [61, 62].

С учетом достижений в изучении молекулярных сигнатур в клетках аденокортикальной карциномы, произошедших в последние десятилетия, логичным является определение целевой мишени для создания таргетных препаратов. Первое крупное рандомизированное проспективное исследование было завершено в 2012 г. (FIRM-ACT). Его целью было сравнение 2 схем химиотерапии – EDP-M и митотан + стрептозицин, а также их влияния на опухолевый ответ и общую выживаемость. Исследование продемонстрировало лучшие показатели в группе EDP-M, что обусловило применение этой схемы лечения. В настоящий момент продолжается крупное проспективное исследование ADIUVO-2, в ходе которого проводится сравнение EDP-M и монотерапии митотаном [60, 63]. Также актуальным направлением является определение эффективности комбинации митотана с цитостатическими и таргетными препаратами с целью преодоления химиорезистентности [62, 64–76]. Иммуноterapia – одно из ведущих направлений в лечении онкологических заболеваний, однако, согласно данным исследований, при АКР она не очень эффективна [77–79]. Ген-кандидатный подход, нацеленный на ростовые факторы и их сигнальные пути, в настоящий момент не дал положительных результатов, в связи с чем ни один препарат не может быть рекомендован к использованию в системной терапии АКР [62]. Прицельное описание механизмов лекарственных препаратов

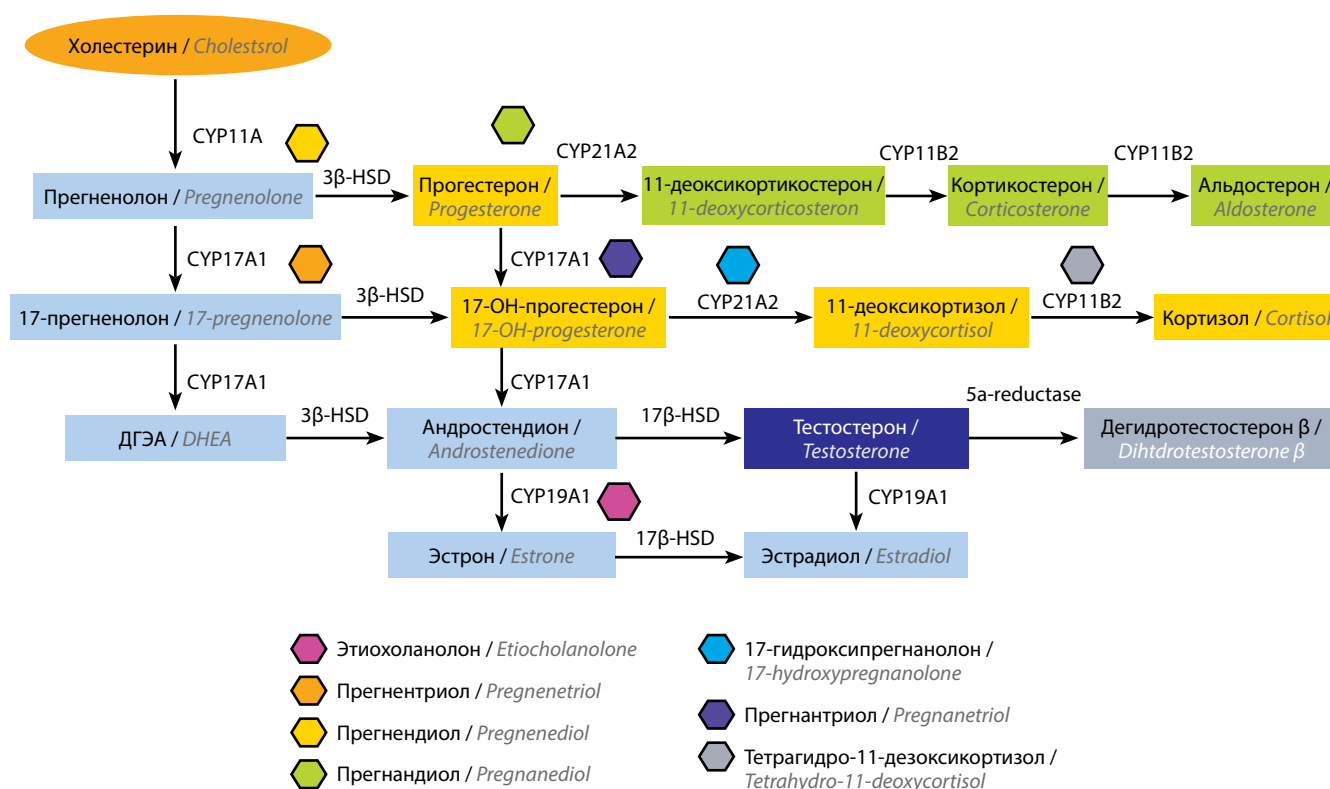


Рис. 6. Нормальный стероидогенез и «злокачественный стероидный отпечаток» в клетках аденокортикальной карциномы  
Fig. 6. Normal steroidogenesis and «malignant steroid imprint» in adrenocortical carcinoma cells



Наиболее значимые клинические исследования, посвященные оценке эффективности системной и таргетной терапии при адренокортикальной карциноме

The most important clinical trials of systemic chemotherapy and targeted therapy in adrenocortical carcinoma

Направление химиотерапии Direction of chemotherapy	Количество исследований Number of studies	Фаза испытаний Study type	Дизайн исследования Study design	Препарат Drug	Источники References
Ингибиторы IGF-2 и его рецепторы Inhibitors of IGF-2 and its receptors	3	II–III	Рандомизированное II фазы проспективное Phase II randomized prospective	Циксутумумаб + митотан Cixutumumab + mitotan Линситиниб Linsitinib Фигутумумаб Figutumumab	[64–66]
Мультикиназные ингибиторы Multikinase inhibitors	4	II	Рандомизированное II фазы однокрупное открытое Phase II randomized single-arm open label clinical trial Обсервационное ретроспективное когортное Observational retrospective cohort	Сунитиниб Sunitinib Сорафениб Sorafenib Кабозантиниб Cabozantinib Ленватиниб (+ пембролизумаб) Lenvatinib (+ pembrolizumab)	[67–70, 74]
VEGF-A: селективные ингибиторы VEGFR-1, -2, -3 selective inhibitor of VEGFR-1, -2, -3 иммуномодулирующий агент immunomodulatory agent моноклональное антитело против VEGF monoclonal anti-VEGF antibody	3	II	II фазы однокрупное открытое клиническое Phase II, single-arm, open label clinical trial Обсервационное ретроспективное когортное Observational retrospective cohort	Акситиниб Axitinib  Талидомид Thalidomide  Бевацизумаб (+ капецитабин) Bevacizumab (+ capecitabine)	[71–73]
Иммунотерапия: PD-1  PD-L1	3	II  Ib	Рандомизированное проспективное Randomized prospective	Пембролизумаб Pembrolizumab Ниволумаб Nivolumab Авелумаб Avelumab	[70, 75, 77, 78]
ADIUVO-2 (сравнение монотерапии митотаном и его комбинации с цитостатиками) ADIUVO-2 (comparison of mitotane monotherapy and its combination with cytostatics)	1	III	Проспективное рандомизированное открытое параллельное исследование у пациентов с адренокортикальной карциномой I–III стадии и высоким риском развития рецидива Prospective randomized open-label parallel study in patients with stage ACC I–III at high risk of recurrence	Цисплатин, этопозид, митотан + монотерапия митотаном/ Cisplatin, etoposide, mitotan + mitotane monotherapy	[63]
Цитостатик таксанового ряда Cytostatic of the taxane series	1	II	Проспективное нерандомизированное открытое однокрупное исследование Prospective, non-randomized, open-label, single-arm study	Кабазитаксел Cabazitaxel	[74]

и фармакологических исследований выходит за рамки данного обзора. Однако с целью ознакомления в таблице приведены наиболее значимые клинические исследования, посвященные оценке эффективности системной и таргетной терапии при аденокортикальной карциноме. Точки приложения таргетных препаратов представлены на рис. 4.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание молекулярно-генетических механизмов аденокортикального онтогенеза, гомеостаза и онкогенеза существенно расширилось за последние десятилетия. На основе полученных результатов появились представления о биологическом потенциале клеток аденокортикальных карцином, что позволило выделить потенциальные биомаркеры ранней диагно-

стики этого заболевания, прогностические факторы и потенциальные мишени для таргетной терапии. Однако, несмотря на достигнутые успехи, АКР остается агрессивной эндокринной опухолью, характеризующейся поздней выявляемостью и неблагоприятным исходом. По-видимому, гетерогенный ландшафт молекулярных и генетических изменений формирует более сложный механизм, который не позволяет достичь значительного терапевтического прорыва. Пангеномные исследования, возможные в связи с внедрением омиксных технологий, являются перспективными и многообещающими для освоения новой и сложной фазы аденокортикального канцерогенеза. Анализ взаимосвязанных генетических изменений на разных уровнях регуляции может привести к интересным заключениям.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Else T., Kim A.C., Sabolch A. et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocrine Rev* 2014;35(2):282–326. DOI: 10.1210/er.2013-1029
- Pittaway J., Guasti L. Pathobiology and genetics of adrenocortical carcinoma. *Mol Endocrinol* 2020;62(2):105–19. DOI: 10.1530/JME-18-0122
- Doghman M., Karpova T., Rodrigues G. et al. Increased steroidogenic factor-1 dosage triggers adrenocortical cell proliferation and cancer. *Mol Endocrinol* 2007;21(12):2968–987. DOI: 10.1210/me.2007-01204
- Bronswijk M.J.H., Laenen A., Bechter O.E. Clinical presentation, treatment modalities and outcome in patients with adrenocortical carcinoma: a single center experience. *Neoplasma* 2020;67(1):209–3. DOI: 10.4149/neo\_2019\_190105N17
- Ettaieb M., Kerkhofs T., van Engeland M., Haak H. Past, present and future of epigenetics in adrenocortical carcinoma. *Cancers (Basel)* 2020;13(5):1218. DOI: 10.3390/cancers12051218
- Mizdrak M., Tičinović Kurir T., Božić J. The role of biomarkers in adrenocortical carcinoma: a review of current evidence and future perspectives. *Biomedicines* 2021;9(2):174. DOI: 10.3390/biomedicines9020174
- Кроненберг Г.М., Рид Л., Полонский К. и др. Эндокринология по Вильямсу. Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 208 с. Kronenberg H., Reed L., Polonsky K. et al. *Williams textbook of Endocrinology*. Moscow: GEOTAR-media, 2010. 208 p. (In Russ.).
- Simon D.P., Hammer G.D. Adrenocortical stem and progenitor cells: implications for adrenocortical carcinoma. *Mol Cell Endocrinol* 2012;351(1):2–11. DOI: 10.1016/j.mce.2011.12.006
- Walczak E.M., Hammer G.D. Regulation of the adrenocortical stem cell niche: implications for disease. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11(1):14–28. DOI: 10.1016/j.mce.2011.12.006
- Xing Y., Lerario A.M., Rainey W., Hammer G.D. Development of adrenal cortex zonation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44(2):243–74. DOI: 10.1016/j.ecl.2015.02.001
- Gummow B.M., Sheys J.O., Canselli V.R. et al. Reciprocal regulation of a glucocorticoid receptor-steroidogenic factor-1 transcription complex on the *Dax-1* promoter by glucocorticoids and adrenocorticotrophic hormone in the adrenal cortex. *Mol Endocrinol* 2006;20(11):2711–23. DOI: 10.1210/me.2005-0461
- Gut P., Huber K., Lohr J. et al. Lack of an adrenal cortex in Sf1 mutant mice is compatible with the generation and differentiation of chromaffin cells. *Development* 2005;132(20):4611–9. DOI: 10.1242/dev.02052
- Bland M., Fowkes R.C., Ingraham H.A. Differential requirement for steroidogenic factor-1 gene dosage in adrenal development versus endocrine function. *Mol Endocrinol* 2004;18(4):941–52. DOI: 10.1210/me.2003-0333
- Walczak E.M., Kuick R., Finco I. et al. Wnt signaling inhibits adrenal steroidogenesis by cell-autonomous and non-cell-autonomous mechanisms. *Mol Endocrinol* 2014;28(9):1471–86. DOI: 10.1210/me.2014-1060
- Исаева А.В., Зима А.П., Шабалова И.П. и др. β-катенин: структура, функции и роль в опухолевой трансформации эпителиальных клеток. *Вестник РАМН* 2015;70(4):475–83. DOI: 10.15690/vramn
- Isaeva A.V., Zima A.P., Shabalova I.P. et al. β-catenin: structure, function and role in malignant transformation of epithelial cells. *Vestnik RAMN = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2015;70(4):475–83. (In Russ.).
- Hazell G., Horn G., Lightman S.L. et al. Dynamics of ACTH-mediated regulation of gene transcription in ATC1 and ATC7 adrenal zona fasciculata cell lines. *Endocrinology* 2019;160(3):587–604. DOI: 10.1210/en.2018-00840
- Pitsava G., Maria A.G., Faucz F.R. Disorders of the adrenal cortex: genetic and molecular aspects. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:931389. DOI: 10.3389/fendo.2022.931389
- Belogorsky A., Baquedano M.S., Guercio G. et al. Adrenarche: postnatal adrenal zonation and hormonal and metabolic regulation. *Horm Res* 2008;70:257–67. DOI: 10.1159/000157871
- King P., Paul A., Laufer E. SHH signaling regulates adrenocortical development and identifies progenitors of steroidogenic lineages. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(50):21185–90. DOI: 10.1073/pnas.0909471106
- Finco I., Lerario A.M., Hammer G.D. Sonic hedgehog and WNT signaling promote adrenal gland regeneration in male mice. *Endocrinology* 2018;159(2):579–96. DOI: 10.1210/en.2017-03061
- Gummow B.M., Scheys J.O., Cancelli V.R. et al. Reciprocal regulation of a glucocorticoid receptor-steroidogenic factor-1 transcription complex on the *Dax-1* promoter by glucocorticoids and adrenocorticotrophic hormone in the adrenal cortex. *Mol Endocrinol* 2006;20(11):2711–23. DOI: 10.1210/me.2005-0461
- Abou Nader N., Zamberlam G., Boyer A. Transgenic mouse models to study the development and maintenance of the adrenal cortex. *Int J Mol Sci* 2022;23(22):14388. DOI: 10.3390/ijms232214388

23. Maity P, Mondal A., Das R. et al. Diagnostic and prognostic utility of SF-1 in adrenal cortical tumours. *Indian J Pathol Microbiol* 2022;65(4):814–20. DOI: 10.4103/ijpm.ijpm\_153\_21
24. Muzzi J.C.D., Magno J.M., Souza J.S. et al. Comprehensive characterization of the regulatory landscape of adrenocortical carcinoma: novel transcription factors and targets associated with prognosis. *Cancers (Basel)* 2022;14(21):5279. DOI: 10.3390/cancers14215279
25. Ткачук А.В., Бельцевич Д.Г., Порубаева Э.Э., Урусова Л.С. Морфологические предикторы эффективности терапии митотаном при аденокортикальном раке. *Проблемы эндокринологии* 2022;68(6):76–88. DOI: 10.14341/probl13172  
Tkachuk A.V., Beltsevich D.G., Porubayeva E.E., Urusova L.S. Morphological predictors of the efficacy of mitotane therapy in adrenocortical cancer. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology* 2023;68(6):76–88. (In Russ.). DOI: 10.14341/probl13172
26. Черепанов С.А., Баклаушев В.П., Габашвили А.Н. и др. Hedgehog-сигналинг и его роль в патогенезе нейроонкологических заболеваний. *Биомедицинская химия* 2015;61(3):332–42. DOI: 10.18097/PBMC20156103332  
Cherepanov S.A., Baklaushev V.P., Gabashvili A.N. et al. Hedgehog signaling in the pathogenesis of neuro-oncology diseases. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry* 2015;61(3):332–42. (In Russ.).
27. Бяхова М.М., Воронкова И.А., Кривошеев А.В. Молекулярно-генетические характеристики аденокортикального рака. *Русский медицинский журнал* 2017;22:1651–3.  
Byakhova M.M., Voronkova I.A., Krivosheev A.B. Molecular and genetic characteristics of adrenocortical cancer. *Russkij medicinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2017;22:1651–3. (In Russ.).
28. Геннадиник А.Г., Нелаева А.А. Роль инсулиноподобного фактора роста-I в метаболизме, регуляции клеточного обновления и процессах старения. *Ожирение и метаболизм* 2010; 2:10–6.  
Gennadinik A.G., Nelaeva A.A. Role insulin-like growth factor-I in metabolism, regulation of cellular renewal and aging processes. *Ozhirenie i metabolism = Obesity and metabolism* 2010;2:10–6. (In Russ.).
29. Костылева О.И., Герштейн Е.С., Ермилова В.Д. и др. Инсулиноподобные факторы роста I и II в сыворотке крови больных раком молочной железы. *Вестник ТГУ* 2014;19(1):16–20.  
Kostyleva O.I., Gershteyn E.S., Yermilova V.D. et al. Insulin-like growth factor in blood serum of breast cancer patients. *Vestnik TGU = TGU Bulletin* 2014;19(1):16–20. (In Russ.).
30. Шевченко В.Е., Брюховецкий И.С., Никифорова З.Н. и др. Трансформирующий фактор роста бета-1 в онкогенезе аденокарциномы легкого человека. *Успехи молекулярной онкологии* 2017;4(4):67–74. DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-67-74  
Shevchenko V.E., Bryukhovetskiy I.S., Nikiforova Z.N. et al. The transforming growth factor beta-1 in the oncogenesis of human lung adenocarcinoma. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2017;4(4):67–74. DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-67-74 (In Russ.).
31. Neel J.Ch., Humbert L., Lebrun J.J. et al. The dual role of TGF  $\beta$  in human cancer: from tumor suppression to cancer metastasis. *ISRN Mol Biol* 2012;2012:381428. DOI: 10.5402/2012/381428
32. Pereira S.S., Oliveira S., Monteiro M.P., Pignatelli D. Angiogenesis in the normal adrenal fetal cortex and adrenocortical tumors. *Cancers (Basel)* 2021;13(5):1030. DOI: 10.3390/cancers13051030
33. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) signaling in angiogenesis: a crucial target for anti- and pro-angiogenic therapies. *Genes Cancer* 2011;2(12):1097–105. DOI: 10.1177/1947601911423031
34. Liggins G.C. Adrenocortical-related maturational events in the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126(7):93141. DOI: 10.1016/0002-9378(76)90680-3
35. Kolomecki K., Stepien H., Bartos M., Kuzdak K. Usefulness of VEGF, MMP-2, MMP-3 and TIMP-2 serum level evaluation in patients with adrenal tumours. *Endocr Regul* 2001;35(1):9–16.
36. Zacharieva S., Atanassova I., Orbetzova M. et al. Circulating vascular endothelial growth factor and active renin concentrations and prostaglandin E2 urinary excretion in patients with adrenal tumours. *Eur J Endocrinol* 2004;150(3):345–9. DOI: 10.1530/eje.0.1500345
37. Bernini G.P., Moretti A., Bonadio A.G. et al. Angiogenesis in human normal and pathologic adrenal cortex. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(11):4961–5. DOI: 10.1210/jc.2001-011799
38. Kroiss M., Reuss M., Kühner D. et al. Sunitinib inhibits cell proliferation and alters steroidogenesis by down-regulation of HSD3B2 in adrenocortical carcinoma cells. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2011;2:27. DOI: 10.3389/fendo.2011.00027
39. De Fraipont F., El Atifi M., Gicquel C. et al. Expression of the angiogenesis markers vascular endothelial growth factor-A, thrombospondin-1, and platelet-derived endothelial cell growth factor in human sporadic adrenocortical tumors: correlation with genotypic alterations. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(12):4734–41. DOI: 10.1210/jcem.85.12.7012
40. Xu Y.Z., Zhu Y., Shen Z.J. et al. Significance of heparanase-1 and vascular endothelial growth factor in adrenocortical carcinoma angiogenesis: potential for therapy. *Endocrine* 2011;40(3):445–51. DOI: 10.1007/s12020-011-9502-1
41. Pozdnyev N., Fishbein L., Gay L.M. et al. Targeted genomic analysis of 364 adrenocortical carcinomas. *Endocr Relat Cancer* 2021;28(10):671–81. DOI: 10.1530/ERC-21-0040
42. Silvestri E., Lombardi A., De Lange P. et al. Studies of complex biological systems with applications in molecular medicine: the need for integration of transcriptomic and proteomic approaches. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:810242.
43. Detomas M., Pivonello C., Pellegrini B. et al. MicroRNAs and long non-coding RNAs in adrenocortical carcinoma. *Cells* 2022;11(14):2234. DOI: 10.3390/cells11142234
44. Decmann A., Perge P., Turai P.I. et al. Non-coding RNAs in adrenocortical cancer: from pathogenesis to diagnosis. *Cancers* 2020;12(2):461. DOI: 10.3390/cancers12020461
45. Koperski Ł., Kotlarek M., Świerniak M. et al. Next-generation sequencing reveals microRNA markers of adrenocortical tumors malignancy. *Oncotarget* 2017;8(30):49191–200.
46. Kwok G.T.Y., Zhao J.T., Glover A.R. et al. microRNA-431 as a chemosensitizer and potentiator of drug activity in adrenocortical carcinoma. *Oncologist* 2019;24(6):e241–50. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0849
47. Wang S., Li M.Y., Liu Y. et al. The role of microRNA in cisplatin resistance or sensitivity. *Expert Opin Ther Targets* 2020;24:885–97. DOI: 10.1080/14728222.2020.1785431
48. Turai P.I., Herold Z., Nyirő G. et al. Tissue miRNA combinations for the differential diagnosis of adrenocortical carcinoma and adenoma established by artificial intelligence. *Cancers (Basel)* 2022;14(4):895. DOI: 10.3390/cancers14040895
49. Ye B., Shi J., Kang H. et al. Advancing pan-cancer gene expression survival analysis by inclusion of non-coding RNA. *RNA Biol* 2020;17(11):1666–73. DOI: 10.1080/15476286.2019
50. Darabi S., Braxton D.R., Eisenberg B.L., Demeure M.J. Molecular genomic profiling of adrenocortical cancers in clinical practice. *Surgery* 2021;169(1):138–44. DOI: 10.1016/j.surg.2020.05.039
51. Arlt W., Biehl M., Taylor A.E. et al. Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(12):3775–84. DOI: 10.1210/jc.2011-1565
52. Uchida T., Nishimoto K., Fukumura Y. et al. Disorganized steroidogenesis in adrenocortical carcinoma, a case study. *Endocr Pathol* 2017;28(1):27–35. DOI: 10.1007/s12022-016-9441-8
53. Sasano H., Miyazaki S., Sawai T. et al. Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD): immunohistochemical and in situ hybridization analysis of steroidogenic enzymes in eight cases. *Mod Pathol* 1992;5(1):23–9.
54. Hou Y., Gao Y., Guo S. et al. Applications of spatially resolved omics in the field of endocrine tumors. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;13:993081. DOI: 10.3389/fendo.2022.993081



55. Bothou C., Penton D., Abate A. et al. A comprehensive investigation of steroidogenic signaling in classical and new experimental cell models of adrenocortical carcinoma. *Cells* 2022;11(9):1439. DOI: 10.3390/cells11091439
56. Kerkhofs T.M., Kerstens M.N., Kema I.P. et al. Diagnostic value of urinary steroid profiling in the evaluation of adrenal tumors. *Horm Cancer* 2015;6(4):168–75. DOI: 10.1007/s12672-015-0224-3
57. Шафигуллина З.Р., Великанова Л.И., Ворохобина Н.В. и др. Диагностическое значение стероидных профилей биологических жидкостей больных синдромом Кушинга. *Проблемы эндокринологии* 2015;61(4):4–8. DOI: 10.14341/probl20156144-8
58. Velikanova L.I., Shafigullina Z.R., Lisitsin A.A. et al. Different types of urinary steroid profiling obtained by high-performance liquid chromatography and gas chromatography-mass spectrometry in patients with adrenocortical carcinoma. *Horm Cancer* 2016;7(56):327–35. DOI: 10.1007/s12672-016-0267-0
59. Schweitzer S., Kunz M., Kurlbaum M. et al. Plasma steroid metabolome profiling for the diagnosis of adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2019;180(2):117–25. DOI: 10.1530/EJE-18-0782
60. Bancos I., Taylor A.E., Chortis V. et al. Urinary steroid metabolomics for the differential diagnosis of adrenal incidentalomas in the EURINE-ACT trial: a prospective validation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:773–81. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30218-7
61. Paragliola R.M., Corsello A., Locantore P. et al. Medical approaches in adrenocortical carcinoma. *Biomedicines* 2020;8(12):551. DOI: 10.3390/biomedicines8120551
62. Lam A.K. Adrenocortical carcinoma: updates of clinical and pathological features after renewed World Health Organisation classification and pathology staging. *Biomedicines* 2021;9(2):175. DOI: 10.3390/biomedicines9020175
63. Terzolo M., Fassnacht M., Perotti P. et al. Results of the ADIUVO study, the first randomized trial on adjuvant mitotane in adrenocortical carcinoma patients. *J Endoc Soc* 2021;5(Suppl. 1): A166–7. DOI: 10.1210/jendso/bvab048.336
64. Haluska P., Worden F., Olmos D. et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the anti-IGF-1R monoclonal antibody figitumumab in patients with refractory adrenocortical carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;65:765–73. DOI: 10.1007/s00280-009-1083-9
65. Lerario A.M., Worden F.P., Ramm C.A. et al. The combination of insulin-like growth factor receptor 1 (IGF1R) antibody cixutumumab and mitotane as a first-line therapy for patients with recurrent/metastatic adrenocortical carcinoma: a multi-institutional nci-sponsored trial. *Horm Cancer* 2014;5:232–9. DOI: 10.1007/s12672-014-0182-1
66. Fassnacht M., Berruti A., Baudin E. et al. Linsitinib (OSI-906) versus placebo for patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(4):426–35. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70081-1
67. Kroiss M., Quinkler M. et al. Sunitinib in refractory adrenocortical carcinoma: a phase ii, single-arm, open-label trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(10):3495–503. DOI: 10.1210/jc.2012-1419
68. Berruti A., Sperone P., Ferrero A. et al. Phase II study of weekly paclitaxel and sorafenib as second/third-line therapy in patients with adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2012;166(3): 451–8. DOI: 10.1530/EJE-11-0918
69. Bedrose S., Miller K.C., Altameemi L. et al. Combined lenvatinib and pembrolizumab as salvage therapy in advanced adrenal cortical carcinoma. *J Immunother Cancer* 2020;8:e001009. DOI: 10.1136/jitc-2020-001009
70. Kroiss M., Megerle F., Kurlbaum M. et al. Objective response and prolonged disease control of advanced adrenocortical carcinoma with cabozantinib. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(5):14618. DOI: 10.1210/clinem/dgz318
71. O'Sullivan C., Ederly M., Velarde M. et al. The VEGF inhibitor axitinib has limited effectiveness as a therapy for adrenocortical cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(4):1291–7. DOI: 10.1210/jc.2013-2298
72. Kroiss M., Deutschbein T., Schlötelburg W. et al. Treatment of refractory adrenocortical carcinoma with thalidomide: analysis of 27 patients from the European Network for the Study of Adrenal Tumours Registry. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019;127(9): 578–84. DOI: 10.1055/a-0747-5571
73. Wortmann S., Quinkler M., Ritter C. et al. Bevacizumab plus capecitabine as a salvage therapy in advanced adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2010;162(2):349–56. DOI: 10.1530/EJE-09-0804
74. Laganà M., Grisanti S., Ambrosini R. et al. Phase II study of cabazitaxel as second-third line treatment in patients with metastatic adrenocortical carcinoma. *ESMO Open* 2022;7(2):100422. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100422
75. Berruti A., Sperone P., Bellini E. et al. Metronomic therapy concepts in the management of adrenocortical carcinoma. *Horm Cancer* 2011;2(6):378–84. DOI: 10.1007/s12672-011-0087-1
76. Uchiyama M., Tanioka M., Kojima Y. et al. Clinical management and outcomes associated with etoposide, doxorubicin, and cisplatin plus mitotane treatment in metastatic adrenocortical carcinoma: a single institute experience. *Int J Clin Oncol* 2021;26(12):2275–81. DOI: 10.1007/s10147-021-02021-8
77. Carneiro B.A., Konda B., Costa R.B. et al. Nivolumab in metastatic adrenocortical carcinoma: results of a phase 2 trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:6193–200. DOI: 10.1210/jc.2019-00600
78. Le Tourneau C., Hoimes C., Zarwan C. et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic adrenocortical carcinoma: phase 1b results from the javelin solid tumor trial. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):111. DOI: 10.1186/s40425-018-0424-9
79. Alyateem G., Nilubol N. Current status and future targeted therapy in adrenocortical cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:613248. DOI: 10.3389/fendo.2021.613248

#### Благодарность

В рисунках использованы элементы шаблонов Servier Medical Art, предоставленные компанией Servier с лицензией Creative Commons Attribution 3.0.

#### Acknowledgment

Figure was partially generated using Servier Medical Art provided by Servier, licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 non-ported license.

#### Вклад авторов

Д.П. Яшина: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала и таблицы;  
З.А. Афанасьева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

#### Authors' contribution

D.P. Yashina: review of publications on the topic of the article, article writing, preparation of illustrative material and tables;  
Z.A. Afanasyeva: review of publications on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.П. Яшина / D.P. Yashina: <https://orcid.org/0000-0003-2746-8837>

З.А. Афанасьева / Z.A. Afanasyeva: <https://orcid.org/0000-0002-6187-2983>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование выполнено без финансовой поддержки.

**Funding.** The study was done without financial support.