

Влияние молекулярно-генетических факторов на прогноз локализованного и местно-распространенного аденокортикального рака у детей

А.С. Тёмный, А.П. Казанцев

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Александр Сергеевич Тёмный krooyk93@gmail.com

Введение. Аденокортикальный рак (АКР) у детей – редкая высокозлокачественная опухоль, исходящая из коркового слоя надпочечника, заболеваемость которой составляет 0,2 случая на 1 млн детей в год, а ее доля от всех злокачественных новообразований у детей и подростков – около 0,2 %. Молекулярно-генетические исследования показали влияние мутаций в гене-супрессоре TP53 и гене инсулиноподобного фактора роста-2 (IGF-2) на течение и потенциально на прогноз локализованных форм АКР.

Цель исследования – выявить молекулярно-генетические факторы неблагоприятного прогноза у детей с локализованным и местно-распространенным АКР и их взаимосвязь с другими биологическими и клиническими факторами.

Материалы и методы. В исследование были включены 18 образцов пациентов с АКР I–III стадий, получивших лечение с 2003 по 2021 г. Проанализированы образцы от 6 (33 %) больных с I стадией, 5 (28 %) пациентов со II стадией и 7 (39 %) – с III стадией АКР. Средний возраст больных – 61,6 (12–216) месяца. Выделены 4 подгруппы пациентов: с изолированной мутацией в гене TP-53, с изолированной мутацией в гене IGF-2, с одновременными мутациями в генах TP-53 и IGF-2 и отсутствием мутаций в изучаемых генах.

Результаты. В 12 (67 %) из 18 исследуемых образцов были выявлены мутации в генах TP-53 и IGF-2 и их комбинация. Мутация в гене TP-53 присутствовала у 8 пациентов, в гене IGF-2 – у 8 и комбинация TP-53 + IGF-2 – у 4 больных. Пятилетняя общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость в группах пациентов с наличием мутаций в TP-53 и/или IGF-2 составили 45,5 % и 41,6 % соответственно против 83,3 % и 83,3 % соответственно в группе без мутаций ($p = 0,15$ и $p = 0,18$ соответственно). Пятилетняя ОВ и БРВ в группе TP-53 по сравнению с группой без мутации составила 50 % и 50 % соответственно против 62,2 % и 66,7 % соответственно ($p = 0,6$ и $p = 0,5$ соответственно). Пятилетняя ОВ и БРВ в группе IGF-2 по сравнению с группой без мутации составили 14,3 % и 0 % соответственно против 90 % и 90 % соответственно ($p = 0,001$ и $p = 0,0009$ соответственно). Пятилетняя ОВ и БРВ в группе, в которой присутствовала комбинация мутаций в генах TP-53 + IGF-2 по сравнению с пациентами без комбинации данных мутаций составили 0 % против 75,2 % и 76,9 % соответственно ($p = 0,002$ и $p = 0,003$ соответственно).

Выводы. Наличие мутированного гена IGF-2 сочетается с высоким индексом Ki-67 и является фактором плохого прогноза у детей с локализованными формами АКР. Одновременное наличие в опухоли мутаций в генах TP-53 и IGF-2 также достоверно негативно сказывается на показателях выживаемости. Для подтверждения данных и выработки тактики в отношении этой группы пациентов необходимы дальнейшие проспективные исследования.

Ключевые слова: аденокортикальный рак, ген TP53, ген IGF-2, дети, выживаемость

Для цитирования: Тёмный А.С., Казанцев А.П. Влияние молекулярно-генетических факторов на прогноз локализованного и местно-распространенного аденокортикального рака у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(2):39–45.

Информация об авторах

А.С. Тёмный: врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: krooyk93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9774-80392>

А.П. Казанцев: д.м.н., заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>

Вклад автора

А.С. Тёмный: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, написание текста рукописи, научное редактирование статьи, редактирование текста рукописи, составление резюме

Influence of molecular genetic factors on the prognosis of localized and locally advanced adrenocortical cancer in children

A.S. Temnyy, A.P. Kazantsev

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Introduction. Adrenocortical cancer (ACC) in children is a rare high-grade tumor originating from the adrenal cortex, the incidence of which is 0.2 cases per 1 million children per year, and its share of all malignant neoplasms in children and adolescents is about 0.2 %. Molecular genetic studies have shown the effect of mutations in the TP53 suppressor gene and the insulin-like growth factor-2 (IGF-2) gene on the course and, potentially, the prognosis of localized forms of ACC.

The aim of the study – to identify molecular genetic factors of poor prognosis in children with localized and locally advanced ACC and their relationship with other biological and clinical factors.

Materials and methods. The study included 18 samples of patients with ACC stages I–III who received treatment from 2003 to 2021. Samples from 6 (33 %) patients with stage I, 5 (28 %) patients with stage II, and 7 (39 %) patients with stage III ACC were analyzed. The average age of patients is 61.6 (12–216) months. Four subgroups of patients were identified: with an isolated mutation in the TP-53 gene, with an isolated mutation in the IGF-2 gene, with simultaneous mutations in the TP-53 and IGF-2 genes and no mutations in the studied genes.

Results. In 12 out of 18 (67 %) of the studied samples, mutations in the TP-53 and IGF-2 genes and their combination were detected. A mutation in the TP-53 gene was present in 8 patients, in the IGF-2 gene in 8 patients, and a combination of TP-53 + IGF-2 in 4 patients. The five-year OS and DFS in the groups of patients with mutations in TP-53 and/or IGF-2 were 45.5 % and 41.6 % versus 83.3 % and 83.3 % in the group without mutations ($p = 0.15$ and $p = 0.18$, respectively). The five-year overall (OS) and disease-free (DFS) survival in the TP-53 group compared with the group without the mutation was 50 % and 50 % versus 62.2 % and 66.7 % ($p = 0.6$ and $p = 0.5$, respectively). The five-year OS and DFS in the IGF-2 group compared with the group without mutation was 14.3 % and 0 % versus 90 % and 90 % ($p = 0.001$ and $p = 0.0009$, respectively). The five-year OS and DFS in the group in which the combination of mutations in the TP-53 + IGF-2 genes was present compared with patients without the combination of these mutations was 0 % vs. 75.2 % and 76.9 % ($p = 0.002$ and $p = 0.003$, respectively).

Conclusion. The presence of a mutated IGF-2 gene is combined with a high Ki-67 index and is a factor in poor prognosis in children with localized forms of ACC. The simultaneous presence of mutations in the TP-53 and IGF-2 genes in the tumor also significantly negatively affects survival rates. Further prospective studies are needed to confirm the data and develop tactics for this group of patients.

Key words: adrenocortical cancer, TP53 gene, IGF-2 gene, children, survival

For citation: Temnyy A.S., Kazantsev A.P. Influence of molecular genetic factors on the prognosis of localized and locally advanced adrenocortical cancer in children. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(2):39–45.

Information about the author

A.S. Temnyy: Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department of Surgical Methods of Treatment with Chemotherapy No. 2 (Tumors of Thoracoabdominal Localization) of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: krooyk93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>

A.P. Kazantsev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the of Pediatric Oncology Department of Surgical Methods of Treatment with Chemotherapy No. 2 (Tumors of Thoracoabdominal Localization) of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>

Authors' contribution

A.S. Temnyy, A.P. Kazantsev: article design development, review of publications on the topic of the article, analysis of scientific material, data collection, analysis of the data obtained, writing the text of the article, scientific edition of the article, editing the text of the article, composing a resume

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Адренкортикальный рак (АКР) у детей до 18 лет – редкая высокозлокачественная опухоль, исходящая из коркового слоя надпочечника, заболеваемость которой составляет 0,2 случая на 1 млн детей в год, а ее доля от всех злокачественных новообразований у детей и подростков составляет около 0,2 % [1–4]. Несмотря на невысокую частоту АКР среди всех опухолей надпочечников, его вклад в общей структуре онкологической смертности колеблется от 0,04 до 0,2 %, что делает актуальным выявление факторов его риска в целях разработки персонализированных подходов терапии [5, 6]. Исследования туморогенеза для АКР затруднены в связи с редкостью опухоли и малым количеством материала. Молекулярно-генетические исследования последних лет, в том числе в рамках генетических наследственных синдромов, при которых развивается данный вид опухоли, привели к открытию основных дисфункциональных сигнальных путей, связанных с геном-супрессором опухолевого роста (TP53), инсулиноподобным фактором роста-2 (IGF-2) и путем Wnt [6]. Анализ экспрессии генов показал, что IGF-2, выполняющий функцию гормона роста в период внутриутробного развития и локализующийся в локусе 11p15, активируется и сверхэкспрессируется в клетках АКР. Экспрессия же гена H19, располагающегося в этом же локусе и ответственного за ингибирование IGF-2, напротив, резко снижена в клетках опухоли [7, 8]. Также было показано, что высокая частота раз-

вития АКР у детей в возрасте до 10 лет, наблюдаемая в южных регионах Бразилии, может быть связана с высокой частотой мутации зародышевой линии гена TP53 (R337H) [9, 10].

В данной работе мы представляем анализ влияния генетического профиля, обнаруживаемого в клетках АКР у детей с локализованными и местно-распространенными стадиями опухоли, на результаты лечения и прогноз. Нами также рассматривается взаимосвязь такого прогностически значимого фактора, как индекс Ki-67, с изменениями в генах TP53 и IGF-2.

Цель нашего исследования – выявить молекулярно-генетические факторы неблагоприятного прогноза у детей с локализованным и местно-распространенным АКР и их взаимосвязь с другими биологическими и клиническими факторами.

Материалы и методы

В исследование были включены 18 образцов пациентов с АКР I–III стадий, получивших лечение в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2003 по 2021 г. Проанализированы образцы от 6 (33 %) пациентов с I стадией, 5 (28 %) больных со II стадией и 7 (39 %) пациентов с III стадией АКР. Средний возраст пациентов – 61,6 (12–216) месяца. Средний объем удаленной опухоли – 222 (3,6–1608) см³, максимальный средний размер по длиннику – 6,8 (2,2–17) см, средний вес удаленной опухоли – 230

(48–710) г. У 5 (28 %) пациентов наблюдался клинический синдром Кушинга. Опухолевый материал для анализа был получен после проведенного хирургического вмешательства на первичной опухоли. Микроскопически полная резекция (R0) проведена у 13 (72 %) больных, резекции R1 и R2 – у 16 (89 %) и 2 (11 %) соответственно. Среднее значение индекса Ki-67 составило 12,1 (1–45) и в 7 (39 %) случаях он был ≥ 15 .

На базе изучения мутаций в генах *TP-53* и *IGF-2* выделены 4 подгруппы пациентов. Первая подгруппа (группа TP-53) – в клетках присутствует изолированная мутация в гене *TP-53*, без мутаций в гене *IGF-2*. Допускается наличие изменений в других генах. Вторая подгруппа (группа IGF-2) – в клетках присутствует изолированная мутация в гене *IGF-2*, без мутаций в гене *TP-53*. Допускается наличие изменений в других генах. Третья подгруппа (группа TP-53 + IGF-2) – в клетках присутствуют одновременно мутации в генах *TP-53* и *IGF-2*. Допускается наличие изменений в других генах. Четвертая подгруппа (группа «Прочие») – отсутствуют мутации в генах *TP-53* и *IGF-2*. Допускается наличие изменений в других генах.

Выделение нуклеиновых кислот из парафиновых срезов проводилось с помощью набора PureLink FFPE Total RNA Isolation Kit (Thermo Fisher Scientific) по протоколу производителя. Выделение РНК выполнялось с помощью ДНКазы I (Thermo Fisher Scientific), количественная оценка проводилась с использованием Qubit RNA BR Assay Kit (Thermo Fisher Scientific). Полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени проводилась на приборе “CFX96 Real-Time PCR. Detection System” (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) с использованием стандартного протокола производителя. Подбор праймеров осуществлялся с помощью геномного браузера Ensembl (www.ensembl.org). Оценка результатов проводилась по наличию специфичной кривой амплификации с последующим секвенированием по Сэнгеру продукта ПЦР.

Статистические методы обработки результатов

Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета SPSS-23.0. Корреляционный анализ выполнен с использованием метода кросстабуляции. Кривые выживаемости построены по методу Каплана–Майера. Оценка параметрических данных проводилась с использованием критерия Стьюдента, непараметрических – по критерию χ^2 Пирсона при помощи построения таблиц сопряженности признаков. Достоверность различий между кривыми выживаемости оценивалась по методу log-rank. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

Молекулярно-генетические результаты и подгруппы

В 12 (67 %) из 18 исследуемых образцов были выявлены мутации в генах *TP-53* и *IGF-2* и их комбинация. Мутация в гене *TP-53* присутствовала у 8 пациентов,

в гене *IGF-2* – у 8 больных и комбинация *TP-53* + *IGF-2* – у 4. В 6 (33 %) образцах мутации выявлены не были. Подробно данные по подгруппам представлены в табл. 1.

В группе пациентов с изменениями в генах *TP-53* и/или *IGF-2* выявлено большее число больных с III стадией АКР по сравнению с группой без мутаций (6 (50 %) против 1 (17 %)), достоверно больший максимальный размер опухоли по длиннику (7,9 см против 5 см; $p = 0,02$) и достоверно большее значение индекса Ki-67 (14,2 против 2,8; $p = 0,006$).

В группу TP-53 вошли 4 (22 %) пациента (2 (50 %) с I, 1 (25 %) со II и 1 (25 %) с III стадиями опухоли), средний возраст – 67,5 (12–216) месяца. Средний объем удаленной опухоли составил 142,3 (36–253) см³, а индекс Ki-67 – 4,5 (1–8). У 2 пациентов в этой группе наблюдался синдром Кушинга.

В группу IGF-2 вошли 4 (22 %) пациента (1 (25 %) с I, 1 (25 %) со II и 2 (50 %) с III стадиями опухоли), средний возраст – 86,3 (12–156) месяца. Средний объем удаленной опухоли в группе составил 193 (50–455) см³, а индекс Ki-67 – 22 (8–45), у 3 (75 %) пациентов индекс Ki-67 был ≥ 15 . Синдром Кушинга в этой группе не наблюдался ни у одного больного.

В группу TP-53 + IGF-2 вошли 4 (22 %) пациента (1 (25 %) со II и 3 (75 %) с III стадиями опухоли), средний возраст – 55,5 (36–108) месяца. Средний объем удаленной опухоли в группе составил 572,5 (93–1608) см³, а индекс Ki-67 – 16 (12–20), у 3 (75 %) пациентов индекс Ki-67 был ≥ 15 . У 2 больных в этой группе наблюдался синдром Кушинга.

В группу «Прочие» вошли 6 (34 %) пациентов (3 (50 %) с I, 2 (33 %) со II и 1 (17 %) с III стадиями опухоли), средний возраст – 45,2 (12–180) месяца. Средний объем удаленной опухоли в группе составил 60,7 (3,6–140,4) см³, а индекс Ki-67 – 7,2 (1–25), у 1 (17 %) пациента индекс Ki-67 был ≥ 15 . У 1 больного в этой группе наблюдался синдром Кушинга.

Группы достоверно не отличались по числу пациентов, возрасту, наличию эндокринной патологии, средней массе и объему удаленной опухоли, несмотря на разницу в абсолютных показателях в подгруппе TP-53 + IGF-2, длительности интервала от диагноза до операции. Имелся некоторый тренд ($p = 0,08$) в пользу большего размера опухоли по длиннику в подгруппе IGF-2 по сравнению с подгруппой «Прочие» и тренд в пользу большего числа микроскопически полных резекций в подгруппах TP-53 и «Прочие» по сравнению с подгруппой TP-53 + IGF-2 ($p = 0,06$ в обоих случаях). Подробные данные представлены в табл. 2.

Индекс Ki-67 был достоверно выше в подгруппах IGF-2 и TP-53 + IGF-2 по сравнению с подгруппой TP-53 ($p = 0,04$ и $p = 0,002$ соответственно). При этом различий по этому показателю между другими подгруппами не наблюдалось.

Выживаемость

В группе TP-53 не наблюдалось рецидивов, живы без признаков болезни 4 (100 %) пациента. В группе IGF-2 наблюдалось 2 (50 %) рецидива, из них 1 локальный и 1 комбинированный с поражением лег-

Таблица 1. Характеристика пациентов с I–III стадиями АКР, которым был выполнен молекулярно-генетический анализ

Table 1. Characteristics of patients with stages I–III ACC who underwent molecular genetic analysis

Показатели <i>Indicators</i>	Группа генетических исследований <i>Genetic research group</i>	Наличие мутаций в генах TP-53 и/или IGF-2 <i>Presence of mutations in the TP-53 and/or IGF-2 genes</i>		
		есть мутации <i>there are mutations</i>	нет мутаций <i>no mutations</i>	<i>p</i>
Число больных (мальчики/девочки) <i>Number of patients (male/female)</i>	18 (9/9)	12 (5/7)	6 (4/2)	
Средний возраст, месяцы <i>Average age, months</i>	61,6 (12–216)	70 (12–213)	45 (12–180)	0,6
Стадии <i>Stages</i>				
I	6 (33 %)	3 (25 %)	3 (50 %)	
II	5 (28 %)	3 (25 %)	2 (33 %)	
III	7 (39 %)	6 (50 %)	1 (17 %)	
Отсрочка от диагноза до операции, мес <i>Delay from diagnosis to surgery, months</i>	4,4 (1–8)	4,8 (2–8)	4 (1–6)	0,24
Объем удаленной опухоли (средний, см ³) <i>The volume of the removed tumor (average, cm³)</i>	222 (3,6–1608)	303 (36–1608)	61 (3,6–140)	0,08
Максимальный размер опухоли (средний, см) <i>Maximum tumor size (average, cm)</i>	6,8 (2,2–17)	7,9 (4,6–17)	5 (2,2–7,5)	0,02
Вес удаленной опухоли (средний, г) <i>Weight of the removed tumor (average, g)</i>	230 (48–710)	261,3 (61–710)	176 (48–328)	0,4
Синдром Кушинга <i>Cushing's syndrome</i>	5 (28 %)	4 (25 %)	1 (17 %)	0,46
Резекция полная <i>Resection complete</i>				
макроскопическая <i>macroscopic</i>	16	10	6	
микроскопическая <i>microscopic</i>	13	8 (66,7 %)	5 (83,3 %)	
неполная <i>incomplete</i>	2	2	–	
Терапия послеоперационная <i>Therapy in the postoperative period</i>				
митоган <i>mitotane</i>	3	3	–	
EDP-M	2	2	–	
Ki-67, среднее <i>Ki-67, mean</i>	12,1 (1–45)	14,2 (1–45)	2,8 (1–5)	0,006
≥ 15	7 (39 %)	6 (50 %)	1 (17 %)	
Рецидив <i>Relapse</i>				
метастатический <i>metastatic</i>	1	1 (II стадия/ <i>stage</i>)	–	
локальный <i>local</i>	4	3 (1 – II стадия/ <i>stage</i> , 2 – III стадия/ <i>stage</i>)	1 (III стадия/ <i>stage</i>)	0,16
комбинированный <i>combined</i>	2	2 (2 – III стадия/ <i>stage</i>)	–	
Срок от диагноза до рецидива, мес <i>Deadline from setting diagnosis before relapse, months</i>	13,7 (9,3–15,9)	13,9 (9,3–15,9)	13,1	
Срок от операции до рецидива, мес <i>Deadline from surgery before relapse, months</i>	9,1 (4,3–11,2)	9,3 (4,3–11,2)	8,1	
Живы <i>Alive</i>	11 (61 %)	7 (58 %)	4 (80 %)	

Таблица 2. Сравнительная оценка групп пациентов в зависимости от выявленных генетических аномалий
Table 2. Comparative evaluation of patient groups depending on the identified genetic abnormalities

Показатели Indicators	Подгруппы в зависимости от генетических мутаций, p Subgroups depending on genetic mutations, p					
	TP53 vs IGF2	TP53 vs TP53 + IGF2	TP53 vs Прочие/Other	IGF2 vs TP53 + IGF2	IGF2 vs Прочие/Other	TP53 + IGF2 vs Прочие/Other
Средний возраст, мес Average age, months	0,8	0,8	0,7	0,5	0,39	0,76
Средний размер по длиннику, см Average length, cm	0,6	0,3	0,15	0,4	0,08	0,12
Средний объем опухоли, см ³ Average tumor volume, cm ³	0,6	0,3	0,2	0,4	0,2	0,25
Средний вес опухоли, г Average tumor weight, g	0,9	0,7	0,8	0,6	0,9	0,5
Средний индекс Ki-67 Average index Ki-67	0,04	0,002	0,6	0,5	0,17	0,13
Интервал до операции, мес Interval before surgery, months	0,7	0,4	0,16	0,87	0,5	0,4
Микроскопически полная резекция Microscopic complete resection	0,4	0,06	—	0,2	0,4	0,06

ких. Живы без признаков заболевания 2 (50 %) пациента. В группе TP-53 + IGF-2 наблюдалось 4 (100 %) рецидива, из них 2 локальных, 1 комбинированный и 1 метастатический с поражением легких и костей. Жив с признаками болезни на момент анализа 1 пациент с III стадией. В группе «Прочие» 1 (17 %) больной с III стадией рецидивировал в ложе удаленной опухоли и погиб от прогрессирования заболевания. Остальные 5 пациентов живы.

Пятилетняя общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость в группах пациентов с наличием мутаций в исследуемых генах TP-53 и/или IGF-2 составили 45,5 % и 41,6 % соответственно при средних сроках наблюдения 79,2 ± 17,5 мес и 73,1 ± 11,9 мес соответственно против 83,3 % и 83,3 % соответственно в группе без мутаций в вышеуказанных генах при среднем сроке наблюдения 112,4 ± 16,5 соответственно и 111,2 ± 17,6 мес соответственно ($p = 0,15$ и $p = 0,18$ соответственно) (рис. 1).

Пятилетняя ОВ и БРВ в группе TP-53 ($n = 8$) составили 50 % и 50 % соответственно при средних сроках

наблюдения 87,2 ± 20,4 мес и 79 ± 23 мес соответственно. В группах больных, где мутация в гене TP-53 отсутствовала, 5-летняя ОВ и БРВ составили 62,2 % и 66,7 % соответственно при средних сроках наблюдения 94 ± 17 мес и 91,6 ± 18 мес соответственно. Разница между группами не была достоверна ($p = 0,6$ и $p = 0,5$ соответственно) (рис. 2).

Пятилетняя ОВ и БРВ в группе IGF-2 ($n = 8$) составили 14,3 % и 0 % соответственно при средних сроках наблюдения 33,1 ± 3,6 мес и 16,2 ± 2,7 мес соответственно. В группах больных, где мутация в гене IGF-2 отсутствовала, 5-летняя ОВ и БРВ составили 90 % и 90 % соответственно при средних сроках наблюдения 132,4 ± 11,7 мес и 131 ± 12,3 мес соответственно (рис. 3). Разница между группами была достоверна ($p = 0,001$ и $p = 0,0009$ соответственно).

Пятилетняя ОВ и БРВ в группе, в которой присутствовала комбинация мутаций в генах TP-53 и IGF-2 ($n = 4$), составили 0 % при средних сроках наблюдения 29,8 ± 3,8 мес и 13,4 ± 1,5 мес соответственно. В группах больных, где комбинация мутаций TP-53 и IGF-2

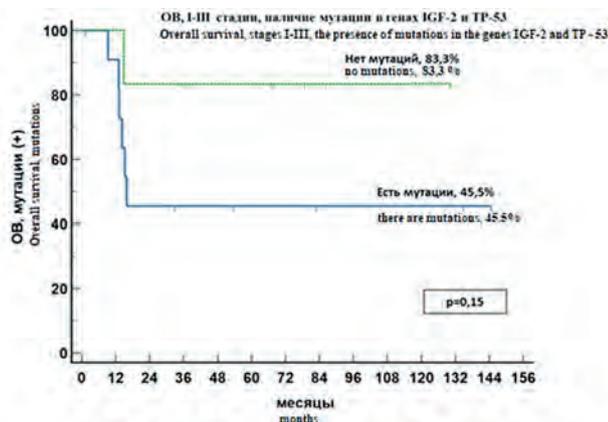


Рис. 1. Пятилетняя ОВ у пациентов с I–III стадиями при наличии мутаций в исследуемых генах TP-53 и/или IGF-2

Fig. 1. Five-year OS in patients with stages I–III in the presence of mutations in the studied TP-53 and/or IGF-2 genes

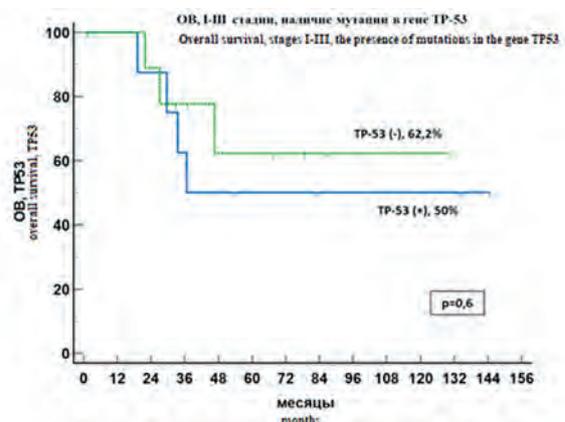


Рис. 2. Пятилетняя ОВ у пациентов с мутацией в гене TP-53 ($n = 8$) по сравнению с пациентами с другими мутациями ($n = 10$)

Fig. 2. Five-year OS in patients with a mutation in the TP-53 gene ($n = 8$) compared with patients with other mutations ($n = 10$)

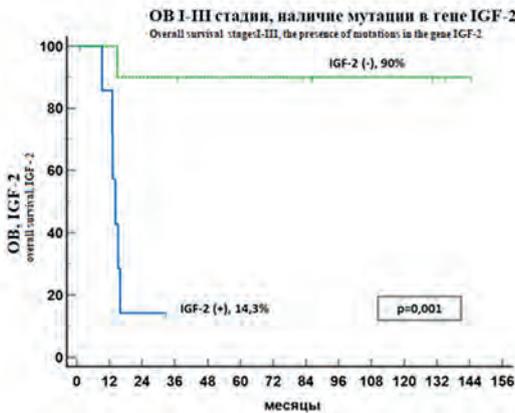


Рис. 3. Пятилетняя ОВ у пациентов с мутацией в гене *IGF-2* ($n = 8$) по сравнению с пациентами с другими мутациями ($n = 10$)

Fig. 3. Five-year OS in patients with a mutation in the *IGF-2* gene ($n = 8$) compared with patients with other mutations ($n = 10$)

отсутствовала, 5-летняя ОВ и БРВ составили 75,2 % и 76,9 % соответственно при средних сроках наблюдения $117,4 \pm 14$ мес и $114,6 \pm 15,3$ мес соответственно. Разница между группами была достоверна ($p = 0,002$ и $p = 0,003$ соответственно) (рис. 4).

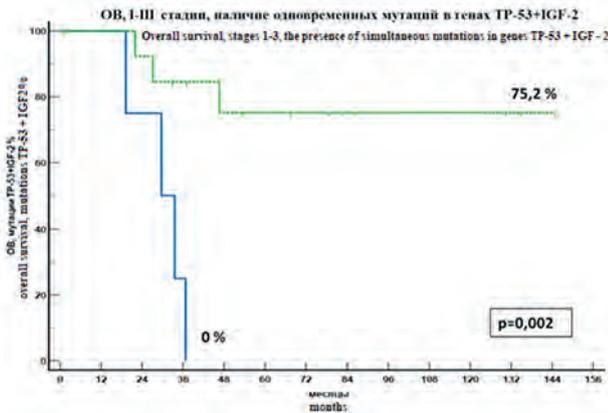


Рис. 4. Пятилетняя ОВ у пациентов с комбинированной мутацией в генах *TP-53* и *IGF-2* ($n = 4$) по сравнению с пациентами с другими мутациями ($n = 14$)

Fig. 4. Five-year OS in patients with a combined mutation in the *TP-53* and *IGF-2* genes ($n = 4$) compared with patients with other mutations ($n = 14$)

Обсуждение

За последние десятилетия (эпи)генетический анализ и полногеномные исследования профилей экспрессии позволили значительно продвинуться в понимании молекулярной генетики АКР [11]. Однако рутинное использование выявляемых генетических аномалий в качестве прогностических факторов в настоящее время находится на стадии оценки [12].

Основным предполагаемым онкогеном, определяющим развитие АКР, является *IGF-2* [7, 8]. Ген *IGF-2* кодирует белок *IGF-2* и экспрессируется надпочечниками как плода, так и взрослого человека, и является частью сложной сигнальной системы, играющей важную роль в нормальном росте и развитии, выживании и пролиферации клеток, а также в злокачественных изменениях [13]. Сверхэкспрессия *IGF-2* была доказана более чем в 85 % случаев АКР, хотя в начале клональной пролиферации она может быть низкой

или отсутствовать [14, 15]. Различные исследования показали, что экспрессия мРНК *IGF-2* была в 10–20 раз выше, а экспрессия белка *IGF-2* в 8–80 раз выше при АКР по сравнению с нормальными надпочечниками или аденомами коры надпочечников. *IGF-2* активирует тирозинкиназные рецепторы, которые, в свою очередь, приводят к активации митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) и фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)/Akt. Затем активированный Akt способен запускать последующую активацию пути мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR). Эти пути участвуют в пролиферации, выживании и метастазировании раковых клеток [10].

Белок p53 является продуктом гена-супрессора опухоли *TP53*, расположенного на хромосоме 17 (17p13.1). Белок p53 играет роль в регуляции клеточного цикла, апоптоза, стабильности генома и активации белков репарации ДНК. Согласно геномному анализу, зародышевые мутации гена *TP53* наблюдались у 50–80 % детей со спорадическим АКР. Соматические мутации гена *TP53* наблюдались также у 20–30 % пациентов со спорадическим АКР и коррелировали с плохим прогнозом [16]. При проведении иммуногистохимических исследований диффузное окрашивание p53 положительно коррелирует с повышенной экспрессией Ki-67 [7, 17]. Интересно, что частота обнаружения аномалий в гене *TP53* снижается с возрастом пациентов с АКР. В исследовании Детской онкологической группы США (COG) частота выявления мутации *TP53* в зародышевой линии снизилась с 58 % у лиц в возрасте до 12 лет до 25 % у лиц в возрасте от 12 до 20 лет, и до 3 % у пациентов старше 20 лет [18].

На настоящее время отсутствуют клинические исследования влияния выявляемых мутаций в генах *TP53* и *IGF-2* на характер течения и исходы АКР как у детей, так и у взрослых. Рутинное использование таргетных препаратов, направленных на блокирование эффектов мутированных генов, в настоящее время также находится на стадии оценки [15].

Несмотря на небольшие группы пациентов с I–III стадиями АКР, которым удалось провести генетический анализ на наличие мутаций в нашем исследовании, показано достоверное негативное влияние изменений в гене *IGF-2*. Пятилетняя ОВ и БРВ в этой группе пациентов составили 14,3 % и 0 % соответственно. Интересно, что наличие мутаций в гене *TP-53* не оказало достоверного влияния на результаты лечения, хотя ОВ и БРВ в данной группе больных были ниже, чем среди пациентов с диким типом *TP-53* (50 % против 66,7 % и 50 % против 62,2 %; $p = 0,5$ и $p = 0,6$ соответственно). Однако если мутация в гене *TP-53* сочеталась с мутацией в гене *IGF-2*, то прогноз у таких пациентов был крайне негативным с выживаемостью 0 %. Таким образом, можно предположить, что агрессивное течение АКР определяет не мутация в конкретном гене, а скорее комбинация генетических нарушений, накапливающаяся в процессе прогрессирования патологического процесса. В нашем исследовании 75 % пациентов с комбинацией

мутаций *TP-53 + IGF-2* и 50 % пациентов с мутациями в гене *IGF-2* имели III стадию заболевания и 63 % были нерадикально прооперированы, тогда как в случае изолированной мутации в гене *TP-53* или в группе без мутаций в этих генах доля больных с III стадией составила 25 % и 17 % соответственно, а нерадикально прооперированы были только 10 % в обеих группах. Более того, индекс $Ki-67 \geq 15$, показавший свое значимое влияние на выживаемость в однофакторном анализе, был достоверно выше в подгруппах с мутациями *IGF-2* и *TP-53 + IGF-2*, что позволяет предположить связь между этими факторами биологического прогноза и требует дальнейших развернутых проспективных исследований. Корреляция между агрессивным течением АКР, наличием изменений в гене *IGF-2* и высоким индексом $Ki-67$ подтверждена в ряде других исследований [15, 19].

Выводы

Таким образом, сам по себе факт наличия мутационных изменений в генах опухоли не оказал влияния на прогноз заболевания. Однако нами выделена группа пациентов, выживаемость у которых была достоверно ниже при наличии некоторых конкретных геномных изменений и/или их комбинаций. Так, если мутации в генах *TP-53* и *IGF-2* были выявлены совместно, то это достоверно негативно сказывалось на показателях выживаемости. Показатели длительной БРВ в зависимости от уровня индекса $Ki-67$, полученные в рамках этого исследования и опубликованные ранее, убедительно показывают, что этот фактор биологического прогноза, а также наличие мутаций в генах *IGF-2* и комбинированные мутации *TP-53 + IGF-2*, должны учитываться при определении тактики терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abe I., Lam A.K. Anaplastic thyroid carcinoma: Updates on WHO classification, clinicopathological features and staging. *Histol. Histopathol.* 2021;36(3):239–48. doi: 10.14670/HH-18-277.
2. Lam K.Y. Adrenal tumors in Chinese. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.* 1992;421:13–6. doi: 10.1007/BF01607133.
3. Ichijo T., Ueshiba H., Nawata H., Yanase T. A nationwide survey of adrenal incidentalomas in Japan: The first report of clinical and epidemiological features. *Endocr J.* 2020;67:141–52. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0486.
4. Sharma E., Dahal S., Sharma P., Bhandari A., Gupta V., Amgai B., Dahal S. The characteristics and trends in adrenocortical carcinoma: A United States population based study. *J Clin Med Res.* 2018;10:636–40. doi: 10.14740/jocmr3503w.
5. Schteingart D.E., Doherty G.M., Gauger P.G., Giordano T.J., Hammer G.D., Korobkin M., Worden F.P. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12:667. doi: 10.1677/erc.1.01029.
6. Lerario A.M., Moraitis A., Hammer G.D. Genetics and epigenetics of adrenocortical tumors. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;386:67–84. doi: 10.1016/j.mce.2013.10.028.
7. Mizdrak M., Kurir T.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.
8. Ribeiro T.C., Jorge A.A., Almeida M.Q., de Paula Mariani B.M., Nishi M.Y., Mendonca B.B., Fragoso M.C.B.V., Latronico A.C. Amplification of the insulin-like growth factor 1 receptor gene is a rare event in adrenocortical adenocarcinomas: searching for potential mechanisms of overexpression. *Biomed Res Int.* 2014;2014:936031. doi: 10.1155/2014/936031.
9. Balmant N.V., de Souza Reis R., de Oliveira Santos M., de Camargo B., Gatta G. Rare cancers in childhood and adolescence in Brazil: First report of data from 19 population-based cancer registries. *Cancer.* 2019;125:2638–46. doi: 10.1002/cncr.32121.
10. Pereira S.S., Monteiro M.P., Costa M.M., Moreira Â., Alves M.G., Oliveira P.F., Jarak I., Pignatelli D. IGF2 role in adrenocortical carcinoma biology. *Endocrine.* 2019;66:326–37. doi: 10.1007/s12020-019-02033-5.
11. Cherradi N. microRNAs as Potential Biomarkers in Adrenocortical Cancer: Progress and Challenges. *Front Endocrinol.* 2016;6:195. doi: 10.3389/fendo.2015.00195.
12. Kamilaris C.D.C., Hannah-Shmouni F., Stratakis C.A. Adrenocortical tumorigenesis: Lessons from genetics. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(3):101428. doi: 10.1016/j.beem.2020.101428.
13. Angelousi A., Kyriakopoulos G., Nasiri-Ansari N., Karageorgou M., Kassi E. The role of epithelial growth factors and insulin growth factors in the adrenal neoplasms. *Ann Transl Med.* 2018;6:253. doi: 10.21037/atm.2018.05.52.
14. Altieri B., Colao A., Faggiano A. The role of insulin-like growth factor system in the adrenocortical tumors. *Minerva Endocrinol.* 2019;44:43–57. doi: 10.23736/S0391-1977.18.02882-1.
15. Sandru F., Petca R.C., Carsote M., Petca A., Dumitrascu M.C., Ghemigian A. Adrenocortical carcinoma: Pediatric aspects (Review). *Exp Ther Med.* 2022;23(4):287. doi: 10.3892/etm.2022.11216.
16. Pereira S.S., Monteiro M.P., Bourdeau I., Lacroix A., Pignatelli D. Mechanisms of endocrinology: Cell cycle regulation in adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2018;179:95–110. doi: 10.1530/EJE-17-0976.
17. Wanis K.N., Kanthan R. Diagnostic and prognostic features in adrenocortical carcinoma: A single institution case series and review of the literature. *World J Surg Oncol.* 2015;13:117. doi: 10.1186/s12957-015-0527-4.
18. Wasserman J.D., Novokmet A., Eichler-Jonsson C., Ribeiro R.C., Rodriguez-Galindo C., Zambetti G.P., Malkin D. Prevalence and functional consequence of *TP53* mutations in pediatric adrenocortical carcinoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):602–9. doi: 10.1200/JCO.2013.52.6863.
19. Tierney J.F., Vogle A., Poirier J., Min I.M., Finnerty B., Zarnegar R., Pappas S.G., Scognamiglio T., Ghai R., Gattuso P., Fahey T.J. 3rd, Keutgen X.M. Expression of programmed death ligand 1 and 2 in adrenocortical cancer tissues: An exploratory study. *Surgery.* 2019;165:196–201. doi: 10.1016/j.surg.2018.04.086.51.

Статья поступила в редакцию: 20.04.2022. Принята в печать: 06.05.2022.

Article was received by the editorial staff: 20.04.2022. Accepted for publication: 06.05.2022.