Молекулярно-генетические характеристики адренокортикального рака

К.м.н. М.М. Бяхова[1], к.м.н. И.А. Воронкова[1,2], А.В. Кривошеев[2]

[1]ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва
[2]ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Адренокортикальный рак (АКР) – редкая злокачественная опухоль, происходящая из коркового слоя надпочечника, с агрессивным клиническим течением, поздним сроком выявления и в настоящее время с неблагоприятным клиническим прогнозом, выявляемость которой составляет 0,5-2,0 случая на миллион населения в год. Молекулярная генетика данного заболевания остается малоизученной. АКР выявляется не только в виде спорадических случаев, но и является компонентом некоторых наследственных синдромов. При этом отмечается его низкая пенетрантность, что значительно снижает возможность проследить наследственный характер заболевания. В течение многих десятилетий молекулярные исследования опирались на небольшое число образцов и были направлены на изучение генов, способствующих развитию данного заболевания. Было выявлено, что при АКР повышена экспрессия IGF2, выявляется инактивирующая мутация TP53 и происходит активация Wnt/b-catenin сигнального пути за счет мутации в гене b-catenin. В данном обзоре собрана информация об основных молекулярно-генетических механизмах, участвующих в развитии АКР.

Ключевые слова: *адренокортикальные опухоли, адренокортикальный рак, молекулярная патология, генетическая патология, сигнальный путь, наследственные синдромы.*

Для цитирования: *Бяхова М.М., Воронкова И.А., Кривошеев А.В. Молекулярно-генетические характеристики адренокортикального рака // РМЖ. 2017. № 22. С. 1651–1653.*

ABSTRACT

Molecular and genetic characteristics of adrenocortical cancer

Byakhova M.M.[1], Voronkova I.A.[1,2], Krivosheev A.B.[2]

[1]Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy, Moscow
[2]Endocrinological Scientific Center, Moscow

Adrenocortical cancer is a rare cancer originating from adrenal cortex which is characterized by aggressive clinical course, late diagnosis, and poor clinical outcomes. The occurrence of adrenocortical cancer is 0.5 to 2 cases per million per year. Molecular genetics of this condition remains elusive. Adrenocortical cancer is diagnosed both as a sporadic disease and as a component of some inherited syndromes. The penetrance of this disorder is low thus significantly reducing the possibility to follow hereditary nature of adrenocortical cancer. For many decades, molecular studies involved little samples and investigated genes which promote the development of this disorder. It was demonstrated that elevated expression of IGF2, inactivating mutation of TP53, and activation of Wnt/b-catenin signal pathway due to the mutation of b-catenin gene are associated with adrenocortical cancer. This paper summarizes data on key molecular genetic mechanisms of adrenocortical cancer.

Key words: *adrenocortical tumors, adrenocortical cancer, molecular pathology, genetic pathology, signal pathway, inherited syndromes.*

For citation: *Byakhova M.M., Voronkova I.A., Krivosheev A.B. Molecular and genetic characteristics of adrenocortical cancer // RMJ. 2017. № 22. P. 1651–1653.*

Адренокортикальный рак (АКР) – редкая злокачественная опухоль, происходящая из коркового слоя надпочечника, с агрессивным клиническим течением, поздним сроком выявления и, в настоящее время, с неблагоприятным клиническим прогнозом. В 60% АКР гормонально активен и может клинически характеризоваться проявлениями синдрома Иценко–Кушинга, гиперпродукцией андрогенов, эстрогенов, альдостерона и полигормональной активностью [1, 2]. Редкость данного заболевания обусловливает трудность его диагностики и терапии и требует мультидисциплинарного подхода специалистов – онкологов, хирургов, эндокринологов, специалистов по лучевой диагностике, генетике и патоморфологии [1].

Ежегодно выявляемый АКР составляет 0,5–2,0 случая на миллион населения [1, 3, 4], в структуре онкологической смертности на его долю приходится 0,04–0,2% [1, 5, 6]. По данным сводной статистики аутопсий, распространенность случайно выявленных опухолей надпочечника составляет в среднем 6%. При этом распространенность АКР среди инциденталом надпочечника не превышает 1,9% [1]. Средний возраст больных – 50 лет, что обусловливает социальную значимость заболевания [5].

Единственным возможным вариантом полного излечения при АКР в настоящее время является радикальное хирургическое удаление опухоли сразу после ее обнаружения [1].

Общая, нестратифицированная по стадиям, 5-летняя выживаемость колеблется от 16 до 38%. При распростра-

ненных формах заболевания, которые составляют более 40% на момент постановки диагноза, существенное отрицательное влияние на сроки выживания оказывает синдром гиперкортицизма [1].

Диагноз АКР на дооперационном этапе может быть только заподозрен на основании распространенности процесса по данным УЗИ и КТ с изучением количественных денситометрических показателей при трехфазном исследовании, так как пункционная биопсия опухоли, как правило, неинформативна. При высокоплотных КТ-значениях в нативной фазе и задержке контраста (более 15 HU) в фазе вымывания (wash-out) злокачественный потенциал опухоли должен оцениваться как высокий [1, 7]. Окончательно диагноз АКР устанавливается только при морфологическом исследовании. Морфологическая диагностика АКР основывается на оценке микроскопических критериев, выраженной в баллах, и расчете суммарного индекса по шкале H. van Slooten, Hough или Weiss. В настоящее время в мировой практике для оценки новообразований надпочечников широко применяют критерии злокачественности Weiss как наиболее информативные и простые для использования в повседневной морфологической практике. Редкий вариант АКР – онкоцитарный. Онкоцитомы – это новообразования коры надпочечника, характерной особенностью которых являются клетки с обильной зернистой, эозинофильной цитоплазмой. Для онкоцитарных опухолей предложены критерии морфологической оценки злокачественного потенциала, разработанные M. Bisceglia et al. [8].

На сегодняшний день существует несколько вариантов иммуногистохимических (ИГХ) панелей для диагностики АКР, но ни одна из них не является идеальной. Так, в публикации A. Weissferdt et al. при изучении фенотипа 40 АКР было показано, что экспрессия маркера SRC-1 (steroid receptor coactivator-1) наблюдалась в 97,5%, ингибина-альфа – в 92,5%, калретенина – в 80%, синаптофизина – в 72,5%, Мелана А – в 65%, цитокератинов (клон CAM5,2) – в 22,5% случаев [9]. ИГХ-панели составляются с целью определения тканевой принадлежности опухоли, особенно метастазов без известной первичной локализации, что помогает дифференцировать злокачественные новообразования различного происхождения, но чаще всего не позволяет достоверно судить о степени злокачественности АКР. Хотя уже достоверно установлено, что определение индекса пролиферации опухолевых клеток Ki-67 очень важно для прогнозирования клинического течения АКР, тем не менее пока нет четкого разделения этих опухолей на разные по степени злокачественности группы на основании значения индекса Ki-67. К тому же в недавнем исследовании были показаны низкий уровень согласованности заключений по уровню Ki-67 при АКР у различных исследователей, а также вариабельность результатов у одного и того же исследователя [10, 11].

Однако в исследовании C. Wang et al. описано применение иммуногистохимического метода в комплексе с генетическим, в которых определялась экспрессия микроРНК (*miR483-3p*) и иммуногистохимических маркеров (IGF-2, SMAD4, Ki-67). МикроРНК представляют собой некодирующие РНК, состоящие приблизительно из 22 нуклеотидов, регулирующих экспрессию гена и передачу информации матричной РНК. Было выявлено, что повышенная экспрессия *miR483-3p* наблюдается при раке молочной железы, толстой кишки, печени и АКР. *SMAD4* – медиаторная молекула в *TGF-B* сигнальном пути контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве клеток, а ген, который кодирует *SMAD4*, является мишенью для *miR483-3p*. *MiR483* закодирована в гене *IGF2*. Нарушение регуляции экспрессии *IGF2* является фактором развития АКР. В работе C. Wang et al., включившей 25 случаев АКР и 25 – доброкачественных опухолей, показана повышенная экспрессия *miR483-3p* при АКР – 68%. Экспрессия *miR483-3p* была повышена только в 12% доброкачественных опухолей ($p<0,05$). Также показана положительная корреляция между экспрессией *miR483-3p* и *IGF2* ($p<0,05$). Показаны статистически значимая низкая экспрессия *SMAD4* в случаях АКР, а также специфичность низкой экспрессии *SMAD4* и высокой – *miR483-3p* для случаев АКР, что с достаточно высокой чувствительностью (92,8%) может использоваться в дифференциальной диагностике АКР и доброкачественных опухолей надпочечника [12, 13].

Следует отметить, что АКР выявляется не только в виде спорадических случаев, но и является компонентом некоторых наследственных синдромов. При этом отмечается его низкая пенетрантность, что значительно снижает возможность проследить наследственный характер заболевания. Так, при синдроме Ли – Фраумени, который связан с инактивирующей мутацией в *TP53* (ген-супрессор опухолевого роста), развиваются саркомы мягких тканей, рак молочной железы, новообразования головного мозга и АКР. Данная опухоль является компонентом синдрома Беквита – Вайдемана, характеризующегося макроглоссией, дефектами брюшной стенки (эмбриональная пупочная грыжа), гемигипертрофией, нефро- и гепатобластомой, и связана с изменениями в *11p15* (гены *IGF-2, H19* и *CDKN1C*) [1]. Кроме того, АКР встречается при синдроме МЭН-1 и связан при этом с нарушением в *11q13(MEN1)*, при синдроме Гарднера – связан с нарушением в *5q21-q22* (APC), при семейной изолированной аденоме гипофиза (Familiar Isolated Pituitary Adenomas (FIPA)) – связан с нарушением в *11q13.3* (AIP) [14, 15]. У взрослых пациентов, у которых в подавляющем большинстве случаев выявляется спорадический АКР, среди генетических поломок выявлены следующие нарушения: хромосомная нестабильность/анеуплоидия, амплификация *11p15,11q,17q13LOH,5q,9q34*, активация *CTNNB1*, соматические мутации *TP53*. Транскрипционные альтерации обусловлены повышенной экспрессией *IGF2, IGF1R, FGFR4, EGFR, SPP1, VEGF* и снижением регуляции *CDKN1C* и *H19* [14].

Спорадические изменения в хромосоме *11p15* при АКР связаны с гиперэкспрессией IGF2 и подавлением *CDKN1C* и *H19* в 90% случаев [16–18].

Пролиферативный эффект *IGF2* реализуется через рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (*IGF1R*), экспрессия которого также выявляется при АКР, особенно в детской популяции [19–21]. Приведенные данные позволяют теоретически обосновать возможность разработки и применения новых схем лечения АКР. Доклиническое исследование ингибиторов *IGF1R* показало значительный антипролиферативный эффект данной группы препаратов [20, 22]. При АКР отмечены повышение уровня *miPHK-184*, *miPHK-503* и снижение *miPHK-511*, снижение в сыворотке крови уровня *miPHK-195* и *miPHK-335*. Была выявлена ассоциация между высоким уровнем *miPHK-483-5p* и низким

уровнем циркулирующих *miPHK-195* в сыворотке, что соответствовало ухудшению прогноза АКР [23, 24].

Изменения, которые выявлены в гене *TP53* при АКР, в основном локализованы в пределах 5-го экзона, «горячей точке», но имеются также изменения в экзонах 6, 7, 8, и 10 [25, 26]. Мутации в гене *TP53* способствуют накоплению, сверхэкспрессии протеина p53 в ядрах клеток опухоли, что позволяет визуализировать эту мутацию с помощью ИГХ-анализа [27]. Инактивирующие соматические мутации гена *TP53* чаще всего фиксируются в АКР (15–70% случаев) [28–31], что ассоциируется с более агрессивным клиническим течением заболевания [27, 31].

Изучение онкогенеза АКР улучшило понимание молекулярных и генетических механизмов инициации и прогрессирования опухоли. Выявлены потенциальные биомаркеры для ранней диагностики, улучшения прогнозирования заболевания, разработаны потенциальные механизмы воздействия новых лекарственных средств. Выявлено нарушение регуляции более чем 500 генов при АКР в сравнении с доброкачественными образованиями надпочечника. Среди них ген, кодирующий *IGF2*, нарушение его экспрессии выявляется в 90% случаев АКР. Также выявлена повышенная экспрессия *IGF1R* – рецептора *IGF2*. Понимание этого патологического пути позволило разработать антагонисты *IGF1R*, провести клинические испытания, в которых доказано подавление клеточной опухолевой пролиферации и роста опухоли. Разрабатываются также препараты, действующие и на другие пути онкогенеза АКР [12].

Многие генетические и молекулярные механизмы, способствующие возникновению АКР, уже раскрыты, но пока они не дают цельного представления о патогенезе этих злокачественных опухолей и не позволяют найти оптимальные способы их лечения. Открытие новых биомаркеров поможет определить факторы прогноза АКР и разработать эффективные методы терапии.

Литература

1. Мельниченко Г.А., Стилиди И.С., Алексеев Б.Я., Горбунова В.А., Бельцевич Д.Г., Райхман А.О., Кузнецов Н.С., Жуков Н.В., Бохян В.Ю. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению адренокортикального рака // Проблемы эндокринологии. 2014. Т. 60(2). С. 51–67 [Mel'nichenko G.A., Stilidi I.S., Alekseev B.Ja., Gorbunova V.A., Bel'cevich D.G., Rajhman A.O., Kuznecov N.S., Zhukov N.V., Bohjan V.Ju. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju adrenokortikal'nogo raka // Problemy jendokrinologii. 2014. T.60(2). S. 51–67 (in Russian)].
2. Berruti A., Terzolo M., Sperone P. et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial // Endocr Relat Cancer. 2005 Sep. Vol. 12(3). P. 657–666. PMID: 16172198. doi: 10.1677/erc.1.01025.
3. Kebebew E., Reiff E., Duh Q.Y. et al. Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: have we made progress? // World J Surg. 2006 May. Vol. 30(5). P. 872–878. PMID:16680602. doi:10.1007/s00268-005-0329-x.
4. Fassnacht M., Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009 Apr. Vol. 23(2). P. 273–289. PMID: 19500769. doi:10.1016/j.beem.2008.10.008.
5. Bilimoria K.Y., Shen W.T., Elaraj D. et al. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors // Cancer. 2008 Dec 1. Vol. 113(11). P. 3130–3136. PMID: 18973179. doi:10.1002/cncr.23886.
6. Kerkhofs T.M., Verhoeven R.H., Bonjer H.J. et al. Surgery for adrenocortical carcinoma in The Netherlands: analysis of the national cancer registry data // Eur J Endocrinol. 2013 Jun 7. Vol. 169(1). P. 83–89. PMID:23641018. doi:10.1530/EJE-13-0142.
7. Мельниченко Г.А., Стилиди И.С., Алексеев Б.Я., Горбунова В.А., Бельцевич Д.Г., Райхман А.О., Кузнецов Н.С., Жуков Н.В., Бохян В.Ю. Проект российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению адренокортикального рака // Эндокринная хирургия. 2014. № 1. С. 2–26. doi: 10.14341/serg2014104-26 [Mel'nichenko G.A., Stilidi I.S., Alekseev B.Ja., Gorbunova V.A., Bel'cevich D.G., Rajhman A.O., Kuznecov N.S., Zhukov N.V., Bohjan V.Ju. Proekt rossijskih klinicheskih rekomendacij po diagnostike i lecheniju adrenokortikal'nogo raka // Jendokrinnaja hirurgija. 2014. № 1. S. 2–26. doi: 10.14341/serg2014104-26 (in Russian)].
8. Sean K., Lau M.D., Lawrence M., Weiss M.D. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms:25 years later // Human Pathology. 2009. Vol. 40. P. 757–768.
9. Weissferdt A., Phan A., Suster S. et al. Adrenocortical carcinoma: a comprehensive immunohistochemical study of 40 cases // Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2014 Jan. Vol. 22(1). P. 24–30. PMID:23531850. doi: 10.1097/PAI.0b013e31828a96cf.
10. Duregon E., Molinaro L., Volante M. et al. Comparative diagnostic and prognostic performances of the hematoxylin-eosin and phospho-histone H3 mitotic count and Ki-67 index in adrenocortical carcinoma // Mod Pathol. 2014 Sep. Vol. 27(9). P. 1246–1254. PMID: 24434900. doi: 10.1038/modpathol.2013.230.
11. Papathomas T.G., Pucci E., Giordano T.J. et al. An International Ki67 Reproducibility Study in Adrenal Cortical Carcinoma // Am J Surg Pathol. 2016 Apr. Vol. 40(4). P. 569–576. PMID: 26685085. doi:10.1097/PAS.0000000000000574.
12. Бритвин Т.А., Кривошеев А.В., Белошицкий М.Е. Адренокортикальный рак // РМЖ. 2015. № 8. С. 461 [Britvin T.A., Krivosheev A.V., Beloshickij M.E. Adrenokortikal'nyj rak // RMZh. 2015. №8. S. 461(in Russian)].
13. Wang C., Sun Y., Wu H., Zhao D., Chen J. Distinguishing adrenal cortical carcinomas and adenomas: a study of clinicopathological features and biomarkers // Histopatology. 2014. Vol. 64. P. 567–576.
14. Lerario A.M., Moraitis A., Hammer G.D. Genetics and epigenetics of adrenocortical tumors // Mol Cell Endocrinol. 2014 Apr 5. Vol. 386(1–2). P. 67 –84. PMID:24220673 PMCID:PMC3943605. doi:10.1016/j.mce.2013.10.028.
15. Langer P., Cupisti K., Bartsch D.K. et al. Adrenal involvement in multiple endocrine neoplasia type 1 // World J Surg. 2002 Aug. Vol. 26(8). P. 891–896. PMID:12016472. doi: 10.1007/s00268-002-6492-4.
16. Gicquel C., Raffin-Sanson M.L., Gaston V. et al. Structural and functional abnormalities at 11p15 are associated with the malignant phenotype in sporadic adrenocortical tumors: study on a series of 82 tumors // J Clin Endocrinol Metab. 1997 Aug. Vol. 82(8). P. 2559–2565. PMID: 9253334. doi: 10.1210/jcem.82.8.4170.
17. Giordano T.J., Thomas D.G., Kuick R. et al. Distinct transcriptional profiles of adrenocortical tumors uncovered by DNA microarray analysis // Am J Pathol. 2003 Feb. Vol. 162(2). P. 521–531. PMID: 12547710. PMCID: PMC1851158. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63846-1.
18. Giordano T.J., Kuick R., Else T. et al. Molecular classification and prognostication of adrenocortical tumors by transcriptome profiling // Clin Cancer Res. 2009 Jan 15. Vol. 15(2). P. 668–676. PMID: 19147773. PMCID: PMC2629378. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1067.
19. Logi A., Boulle N., Gaston V. et al. Autocrine role of IGF-II in proliferation of human adrenocortical carcinoma NCI H295R cell line // J Mol Endocrinol. 1999 Aug. 23(1). P. 23–32. PMID:10425444.
20. Almeida M.Q., Fragoso M.C., Lotfi C.F. et al. Expression of insulin-like growth factor-II and its receptor in pediatric and adult adrenocortical tumors // J Clin Endocrinol Metab. 2008 Sep. Vol. 93(9). P. 3524–3531. PMID: 18611974. doi: 10.1210/jc.2008-0065.
21. Doghman M., Wakil A., Cardinaud B. et al. Regulation of insulin-like growth factor-mammalian target of rapamycin signaling by microRNA in childhood adrenocortical tumors // Cancer Res. 2010 Jun 1. Vol. 70(11). P. 4666–4675. PMID: 20484036. PMCID: PMC2880211. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3970.
22. Barlaskar F.M., Spalding A.C., Heaton J.H. et al. Preclinical targeting of the type I insulin-like growth factor receptor in adrenocortical carcinoma // J Clin Endocrinol Metab. 2009 Jan. Vol. 94(1). P. 204–212. PMID: 18854392. PMCID: PMC2630877. doi: 10.1210/jc.2008-1456.
23. Tömböl Z., Szab P.M., Moln r V. et al. Integrative molecular bioinformatics study of human adrenocortical tumors: microRNA, tissue-specific target prediction, and pathway analysis // Endocr Relat Cancer. 2009 Sep. Vol. 16(3). P. 895–906. PMID: 19546168. doi: 10.1677/ERC-09-0096.
24. Chabre O., Lib R., Assie G. et al. Serum miR-483-5p and miR-195 are predictive of recurrence risk in adrenocortical cancer patients // Endocr Relat Cancer. 2013 Jul 5. Vol. 20(4). P. 579–594. PMID: 23756429. doi:10.1530/ERC-13-0051.
25. Olivier M., Goldgar D.E., Sodha N. et al. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype // Cancer Res. 2003 Oct 15. Vol. 63(20). P. 6643–6650. PMID:14583457.
26. Petitjean A., Ruptier C., Tribollet V. et al. Properties of the six isoforms of p63: p53-like regulation in response to genotoxic stress and cross talk with DeltaNp73 // Carcinogenesis. 2008 Feb. Vol. 29(2). P. 273–281. Epub 2007 Nov 28. PMID:18048390. doi:10.1093/carcin/bgm258.
27. Lib R., Fratticci A., Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management // Endocr Relat Cancer. 2007 Mar. Vol. 14(1). P. 13–28. PMID:17395972. doi:10.1677/erc.1.01130.
28. Wasserman J.D., Zambetti G.P., Malkin D. Towards an understanding of the role of p53 in adrenocortical carcinogenesis // Mol Cell Endocrinol. 2012 Mar 31. Vol. 351(1). P. 101–110. PMID:21930187. PMCID: PMC3288384. doi:10.1016/j.mce.2011.09.010.
29. Barzon L., Zucchetta P., Boscaro M. et al. Scintigraphic patterns of adrenocortical carcinoma: morpho-functional correlates // Eur J Endocrinol. 2001 Dec. Vol. 145(6). P. 743–748. PMID: 11720899.
30. De Martino M.C., van Koetsveld P.M., Pivonello R. et al. Role of the mTOR pathway in normal and tumoral adrenal cells // Neuroendocrinology. 2010. Vol. 92. Suppl 1. P. 28–34. PMID: 20829615. doi:10.1159/000314280.
31. Sidhu S., Martin E., Gicquel C. et al. Mutation and methylation analysis of TP53 in adrenal carcinogenesis // Eur J Surg Oncol. 2005 Jun. Vol. 31(5). P. 549–554. PMID: 15922892. doi:10.1016/j.ejso.2005.01.013.