



Адренокортикальный рак: прогноз, лечение и иммунное микроокружение

Пачуашвили Н.В.^{1,2}, Порубаева Э.Э.^{1,3}, Урусова Л.С.^{1,2}

¹ ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); г. Москва

³ ФГАОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва

Адренокортикальный рак (АКР) – редкая злокачественная опухоль из клеток коры надпочечника с частотой встречаемости 0,7–2 случая на 1 млн населения в год. Из-за трудностей диагностики АКР часто обнаруживается уже на стадии метастазирования, что ограничивает возможности хирургического вмешательства и предполагает крайне неблагоприятный прогноз. Состав микроокружения опухоли имеет решающее значение для разработки стратегий иммунотерапии рака. Одним из компонентов микроокружения опухоли являются иммунные клетки, наличие которых нередко ассоциируется с лучшим прогнозом для пациентов при многих злокачественных новообразованиях. Цель данного обзора – описать современные возможности прогнозирования течения и лечения пациентов с АКР, а также сфокусироваться на последних опубликованных данных, касающихся иммунного микроокружения опухоли, чтобы дать некоторые представления о перспективах его использования для персонализированного ведения пациентов.

Ключевые слова: адренокортикальный рак, иммунное микроокружение, прогноз, терапия.

Для цитирования: Пачуашвили Н.В., Порубаева Э.Э., Урусова Л.С. Адренокортикальный рак: прогноз, лечение и иммунное микроокружение. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(4): 35–39. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-4-17



Adrenocortical cancer: Prognosis, treatment and immune microenvironment

Pachuashvili N.V.^{1,2}, Porubaeva E.E.^{1,3}, Urusova L.S.^{1,2}

¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

³ M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Adrenocortical cancer (ACC) is a rare malignant endocrine tumor from cells of the adrenal cortex with an incidence of 0.7–2 cases per 1 million population per year. Due to difficulties in diagnosis, ACC is detected already at the stage of metastasis, which limits the possibilities of surgical intervention and implies an unfavorable prognosis. The composition of the tumor microenvironment is crucial for the development of strategies for immunotherapeutic treatment of cancer. One component of the tumor microenvironment is immune cells, the presence of which is often associated with a better prognosis for patients. The purpose of this review is to describe the current possibilities for predicting the course and treatment of patients with ACC, as well as to focus on the latest published data on the immune microenvironment of the tumor in order to give some ideas about the prospects for its use for personalized patient management.

Key words: adrenocortical cancer, immune microenvironment, prognosis, therapy.

For citation: Pachuashvili N.V., Porubaeva E.E., Urusova L.S. Adrenocortical cancer: Prognosis, treatment and immune microenvironment. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(4): 35–39. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-4-17

Введение

Адренокортикальный рак (АКР) – редкая злокачественная опухоль коры надпочечников с частотой встречаемости 0,7–2 случая на 1 млн населения в год. АКР может обнаруживаться в любом возрасте, в то же время в ряде исследований отмечается его бимодальное распределение с пиками заболеваемости в 1-й и 4-5-й декадах жизни. АКР носит преимущественно спорадический характер, реже наблюдается в составе наследственных синдромов, таких как синдромы Ли – Фраумени, Беквита – Видеманна, Карнея и множественной эндокринной неоплазии I [1].

В 40–60% случаев клинические проявления АКР связаны с симптомами гиперсекреции гормонов,

включая кортизол, андрогены и альдостерон. Около 30% случаев заболевания характеризуются неспецифическими симптомами, например болями в брюшной и/или поясничной области и ощущением полноты в животе, что может быть вызвано компрессионным давлением, оказываемым на прилежащие внутренние органы большой опухолью или конституциональными симптомами злокачественного новообразования. У 20–30% пациентов АКР протекает бессимптомно [2].

Цель данного обзора – описать современные возможности прогнозирования течения и лечения пациентов с АКР, а также сфокусироваться на последних опубликованных данных, касающихся иммунного

микроокружения опухоли, чтобы дать некоторые представления о перспективах их использования для персонализированного ведения пациентов.

Методология поиска источников

Обзор литературы проводился с использованием ключевых слов *adrenocortical carcinoma*, *tumor microenvironment*, *immunotherapy*, *immune checkpoint inhibitors*, *PDL-1*, *survival* в базах данных PubMed, Google Scholar и MedARXiv, а также в библиографической базе Российского индекса научного цитирования по словам «адренокортикальный рак», «иммунное микроокружение», «ингибиторы контрольных точек», «выживаемость» на сайте <https://www.elibrary.ru>. Дополнительные ссылки выявлены путем ручного просмотра библиографий и цитирования в выбранных статьях. В обзор включены статьи, написанные на английском и русском языках. Последний поиск литературы осуществлялся 5 мая 2024 г.

Учитывая редкость публикаций по рассматриваемой проблеме, нами был выполнен анализ источников за последние 10 лет.

Прогноз

При местно-распространенных случаях АКР 5-летняя выживаемость пациентов составляет около 80%, в то время как при распространенном нерезектабельном или метастатическом процессе данный показатель менее 15% [2]. При этом прогноз для больных неоднороден: встречаются как вялотекущие, так и крайне агрессивные опухоли. В недавно опубликованном датском исследовании 160 случаев АКР медиана общей выживаемости (ОВ) пациентов была равна 35 мес. [3], тогда как в исследовании на базе данных Национального института рака США (SEER), в которую входит более 2000 случаев, медиана ОВ составила всего 17 мес., а 5-летняя опухоль-специфическая выживаемость – 38% [4].

Однозначных и общепризнанных критериев для прогнозирования биологического поведения АКР не существует. На сегодняшний день стадия опухоли представляет собой основной прогностический фактор заболевания. Как и при других злокачественных новообразованиях, стадирование АКР производится по классификации TNM, которая учитывает распространенность первичной опухоли (T), наличие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (N) и отдаленных метастазов (M) [2]. В то же время Европейская сеть по изучению опухолей надпочечников (ENSAT) сообщила, что наличие отдаленных метастазов связано с худшей безрецидивной выживаемостью (БРВ) по сравнению с выживаемостью пациентов, имеющих другие распространенные стадии злокачественных новообразований без признаков метастазирования. На основании результатов соответствующего исследования была предложена модифицированная система ста-

дирования ENSAT, согласно которой к III стадии были отнесены все местно-распространенные опухоли (T3-4N0M0 или T1-4N1M0), а к IV стадии – только опухоли с наличием отдаленных метастазов (T1-4N0-1M1) [5]. Следует подчеркнуть, что лишь 5% пациентов с АКР имеют опухоли I стадии, что существенно затрудняет анализ выживаемости в данной группе. Вместе с тем размер опухоли, лежащий в основе современных классификаций АКР, не всегда является ключевым прогностическим фактором, а использование различных разграничений по размеру новообразования не улучшает стратификацию прогноза для пациентов со II стадией в сравнениях с больными с I стадией заболевания.

Влияние функционального статуса опухоли на выживаемость пациентов с АКР также представляется спорным, однако некоторые исследования показывают, что гормональная гиперсекреция выступает независимым фактором риска снижения ОВ и БРВ [6]. Vanbrabant et al. в своем метаанализе установили повышенный риск смертности и рецидива при опухолях коры надпочечника, секретирующих кортизол, хотя неясно, были ли связаны такие результаты именно с эффектами гиперсекреции кортизола, а не с биологическим поведением опухоли [7]. Важно отметить, что у пациентов с нефункциональными опухолями заболевание диагностируется на более поздних стадиях, чем у пациентов с гормональной гиперсекрецией, в связи с чем выдвигается несколько гипотез о плохой прогностической ценности кортизол-секретирующих опухолей. Во-первых, у пациентов с опухолями, секретирующими этот гормон, как правило, наблюдается тяжелый синдром Кушинга, что, вероятно, приводит к более тяжелым послеоперационным осложнениям по сравнению с пациентами, имеющими нефункциональные опухоли. Во-вторых, гиперсекреция кортизола может способствовать уклонению опухоли от иммунного ответа, что, вероятно, вызывает рост, прогрессирование и рецидив опухоли.

Крупное исследование, охватившее более 500 случаев локализованной карциномы коры надпочечников, выявило, что Ki67 служит наиболее мощным прогностическим фактором БРВ после радикальной адреналэктомии. С учетом этого было предложено классифицировать АКР на основании следующих значений индекса Ki67: 1-я степень – Ki67 <10%, 2-я степень – Ki67 10–19%, 3-я степень – Ki67 ≥20% [8]. Согласно некоторым данным, показатели индекса Ki67 >10% коррелируют с более высоким риском рецидива АКР и связаны с худшей ОВ, однако оптимальные его значения еще не определены [9]. В недавней работе Martins-Filho S.N. et al. также продемонстрировали: значение индекса Ki67 ≥15% можно использовать для определения группы пациентов с более высоким риском развития рецидива и/или исхода заболевания [10].

Лечение

Основным вариантом лечения пациентов с АКР является операция, однако она эффективна лишь в 10% случаев. Для больных с высоким риском развития рецидива рекомендована адреналэктомия с адъювантной терапией митотаном. Применение митотана ассоциировано с большим количеством побочных эффектов, примерно у 40–60% пациентов препарат демонстрирует значительную нейротоксичность [2]. Данный подход до сих пор остается предметом дискуссий из-за неоднозначности и противоречивости ретроспективных данных [11].

Для хирургически неоперабельных опухолей в настоящее время основной метод лечения – многокомпонентная химиотерапия с эпопозидом, доксорубицином и цисплатином (EDP) в сочетании с митотаном (М). Эта рекомендация базируется на результатах 3-й фазы первого международного рандомизированного исследования по лечению местно-распространенного и метастатического АКР (FIRM-ACT), включившего 304 пациента с распространенной стадией заболевания. В данном исследовании сравнивались варианты терапии первой линии с EDP-М и стрептозоцином-М. При использовании EDP-М наблюдалась более высокая частота ответа (23,2 против 9,2%) и медиана БРВ (5 против 2,1 мес.) [12].

Монотерапия митотаном относится к вариантам лечения для пациентов с менее агрессивным заболеванием. Оправданность ее использования поддерживается данными немецкого исследованич, в котором сообщалось об объективной частоте ответа 20,5% и медиане БРВ 4,1 мес. [13]. Гемцитабин в сочетании с капецитабином обычно предлагается в качестве лечения второй линии на основании ретроспективных данных, не имеющих значимой клинической пользы [14]. Несколько целевых методов лечения также были оценены в небольших исследованиях со скромными результатами. Низкие показатели выживаемости, несмотря на вышеупомянутые терапевтические стратегии,

подчеркивают настоятельную необходимость поиска новых подходов к терапии АКР [15].

Опубликован ряд исследований, посвященных использованию иммунотерапии (ИТ) для лечения АКР (табл.). ИТ – новый вариант системной противораковой терапии, ее внедрение в клиническую практику привело к значительному продлению выживаемости при различных видах злокачественных новообразований. В отличие от цитотоксической химиотерапии, которая напрямую уничтожает опухолевые клетки, ИТ вызывает активацию иммунной системы для атаки на опухолевые клетки, в основном посредством активации цитотоксических Т-лимфоцитов. К наиболее широко используемым ИТ-препаратам относятся ингибиторы иммунных контрольных точек – ингибиторы PD-1 (пембролизумаб, ниволумаб) и ингибиторы PD-L1 (авелумаб). Эти лекарственные средства являются моноклональными антителами, которые подавляют взаимодействие PD-1 и PD-L1, и, следовательно, предотвращают распознавание Т-лимфоцитами опухолевых антигенов посредством их связывания с антигенпрезентирующими клетками [16].

Nabra M.A. et al. сообщили о результатах применения монотерапии пембролизумабом у 16 пациентах с АКР: у 2 исследуемых наблюдался частичный ответ, у 7 – признаки стабилизации заболевания [17]. В другой работе, включившей 39 пациентов с распространенным АКР, частота объективных ответов достигла 23% (95% доверительный интервал (ДИ): 11–39), а частота достижения стабилизации заболевания – 52% (95% ДИ: 33–69). Однако медиана БРВ составила всего 2,1 мес., а ОВ – 24,9 мес. [18]. В двух вышеупомянутых исследованиях не было обнаружено корреляции с известными биомаркерами эффективности иммунотерапии, такими как статус MSI и PD-L1.

В исследовании II фазы ниволумаб продемонстрировал умеренную противоопухолевую активность у пациентов с распространенным АКР [19]. Препарат использовался у 10 пациентов с метастатическим

Таблица. Результаты исследований применения иммунотерапии при аденокортикальном раке

Препарат	Количество пациентов	Тип исследования	Результаты
Пембролизумаб	16	Клиническое исследование (II фаза)	ЧО у 12,5% пациентов; СЗ у 12,5% пациентов
	39	Клиническое исследование (II фаза)	ЧО у 23% пациентов; СЗ у 17,9% пациентов; БРВ = 2,1 мес.; ОВ = 24,9 мес.
Пембролизумаб + Митотан	6	Серия случаев	ЧО у двух пациентов; СЗ у четырех пациентов
Ниволумаб	10	Клиническое исследование (II фаза)	ЧО у одного пациента; СЗ у двух пациентов; PSF = 1,8 мес.
Авелумаб	50	Клиническое исследование	ЧО у 6% пациентов; СЗ у 42% пациентов; БРВ = 2,6 мес.

Примечание: ЧО – частичный ответ; СЗ – стабилизация заболевания; БРВ – безрецидивная выживаемость; ОВ – общая выживаемость.

АКР, у которых другие методы лечения оказались неэффективными. Медиана наблюдения составила 4,5 мес. (диапазон от 0,1 до 25,6 мес.), а среднее время до прогрессирования заболевания – 1,8 мес.

В когортном исследовании фазы 50 пациентов с метастатическим АКР, которые ранее получали терапию на основе платины, получали авелумаб каждые две недели. При этом у 10% участников исследования применялась сопутствующая терапия митотаном. Частичный ответ был зарегистрирован у 3 из 50 пациентов (6%), но, что более важно, у 21 пациента (42%) наблюдалась длительная стабилизация заболевания, при этом средняя БРВ достигла 2,6 мес., а средняя ОВ – 10,6 мес. [20]. Авелумаб также показал клиническую активность и приемлемый профиль безопасности.

Иммунное микроокружение

За прошедшие годы было доказано, что основным фактором, определяющим поведение опухоли и ее восприимчивость к иммунотерапии, служит микроокружение опухоли (ТМЕ), одним из компонентов которого являются иммунные клетки. Воздействие на ТМЕ в попытке оптимизировать ее иммуногенность привлекло научный интерес как возможный способ модуляции восприимчивости опухоли к ИТ [21].

АКР традиционно описывается как опухоль с истощенным иммунитетом. Это часто связывают с биосинтезом стероидных гормонов опухолью, которые играют значительную иммуносупрессивную роль [22]. Кроме того, гиперсекреция глюкокортикоидов усиливает пролиферацию опухолевых клеток, а также нарушает функцию периферических Т-лимфоцитов, таким образом снижая их способность уничтожать опухолевые клетки и способствуя ускользанию опухоли от иммунного ответа [23].

Landwehr L.S. et al. провели иммунофлуоресцентный анализ для определения опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ТИЛ) в 146 образцах АКР, включая 107 первичных опухолей, 16 локальных рецидивов и 23 метастатических образа. В 86,3% образцов АКР были обнаружены CD3+ Т-лимфоциты, включая CD4+ Т-хелперы (74,0%), CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты (84,3%) и FoxP3 + Т регуляторные клетки (49,3%) [24]. В 2018 г. была опубликована работа Thorsson V. et al., в которой авторы проанализировали опухоли из базы данных TCGA и разделили их на шесть кластеров на основе профилей экспрессии генов различных субпопуляций ТИЛ. Среди проанализированных данных детально было охарактеризовано 78 случаев АКР, из которых 63% случаев (49 из 78) были отнесены к С4 кластеру (фенотип с истощенными лимфоцитами) и, что самое интересное, 29% случаев (23 из 78) – к кластеру С3 (воспалительный фенотип) [22].

Все больше исследований в последние годы подчеркивают значимость ТИЛ и для прогноза АКР. В работе Huang R. et al. был выполнен анализ 92 образцов АКР из базы данных TCGA путем использования алгоритма

CIBERSORT. Авторы пришли к выводу, что иммунные клетки потенциально могут быть использованы как маркеры для прогнозирования метастазирования у пациентов с АКР [25]. Li X. et al. (2020) изучили образцы 79 пациентов с АКР, используя алгоритм ESTIMATE, который применяется для оценки уровня инфильтрации на основе специфических сигнатур экспрессии генов [26]. Данные исследования подтвердили значительную корреляцию уровней ТИЛ с ОВ и БРВ. Повышенные уровни ТИЛ были ассоциированы с более низкой стадией pTNM и ENSAT [27], и, в частности, метастатические очаги, по-видимому, относительно истощены иммунитетом по сравнению с первичными опухолями. Это свидетельствует о том, что иммунное уклонение играет решающую роль в прогрессировании АКР. Связь ТИЛ, в том числе CD8+ лимфоцитов, с прогнозом была продемонстрирована также у детей с АКР [28].

У пациентов с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) отмечают лучший противоопухолевый иммунный ответ, способность ингибировать рост опухолевых клеток, а также лучший прогноз по сравнению с пациентами без MSI [29]. Поскольку системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов исправляют ошибки в репликации ДНК, злокачественные опухоли MSI характеризуются высокой мутационной нагрузкой опухоли (ТМВ). Опухолевые клетки с высоким уровнем ТМВ склонны продуцировать более иммуногенные неоантигены, представленные в виде главного комплекса гистосовместимости (МНС), которые распознаются иммунной системой хозяина как чужеродные. Повышенная экспрессия молекул МНС-I может способствовать дифференцировке CD8+ Т-клеток в CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты и непосредственно вызывать уничтожение опухолевых клеток [30]. Более того, активация МНС-II способна индуцировать CD4+ Т-хелперные клетки для косвенной активации других иммунных клеток [31].

Вместе с тем данные относительно связи АКР с дефектами в системе MMR являются крайне скудными. Недавний панраковый анализ показал, что экспрессия опухоли MSH6 коррелирует с плохим прогнозом при АКР [32]. Исследование 2021 г., объединившее 634 случая синдрома Линча (все пациенты были носителями зародышевой мутации MSH2), показало, что распространенность АКР у данных больных составила 0,47% (3 из 634), при этом все случаи демонстрировали потерю экспрессии MSH2 и MSH6 [33]. Опубликован ряд исследований, указывающих на то, что АКР с MSI-H имеет гораздо более высокую мутационную нагрузку, чем опухоли без MSI [30, 31].

Ввиду высокой плотности иммунной инфильтрации и стойкого повышения провоспалительных цитокинов опухолевые клетки с MSI-H способны к экспрессии лигандов иммунных чекпойнтов, главным образом PD-L1 [31].

Заключение

На сегодняшний день данные относительно иммунного микроокружения АКР сильно ограничены. Опубликован ряд работ, в которых сообщалось о присутствии иммунной инфильтрации в АКР и корреляции ее интенсивности с прогнозом заболевания, однако крупных исследований, в том числе и на отечественной выборке пациентов, до сих пор не проводилось. При

этом изучение субпопуляционного состава опухоль-инфильтрирующих иммунных клеток представляется перспективным направлением, способным пролить свет на причины гетерогенного клинического и прогностического течения АКР, а также помочь в выявлении группы пациентов, которые потенциально могут получать пользу от назначения ИТ-препаратов, а также от комбинированной терапии для преодоления резистентности.

Литература/References

- Fassnacht M, Assie G, Baudin E et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020; 31(11): 1476–90. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2099.
- Мельниченко Г.А., Стилиди И.С., Алексеев Б.Я. с соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аденокортикального рака. *Проблемы эндокринологии.* 2014; 60(2): 51–67. doi: 10.14341/probl201460251-67.
- Ettaieb M, Kerkhofs T, Engeland M et al. Past, present and future of epigenetics in adrenocortical carcinoma. *Cancers.* 2020; 12(5): 1218. doi: 10.3390/cancers12051218.
- Sharma E, Dahal S, Sharma P et al. The characteristics and trends in adrenocortical carcinoma: A United States population based study. *J Clin Med Res.* 2018; 10(8): 636–40. doi: 10.14740/jocmr3503w.
- Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: Proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer.* 2009; 115(2): 243–50. doi: 10.1002/cncr.24030.
- Jouinot A, Bertherat J. Management of endocrine disease: Adrenocortical carcinoma: differentiating the good from the poor prognosis tumors. *Eur J Endocrinol.* 2018; 178(5): R215–30. doi: 10.1530/EJE-18-0027.
- Vanbrabant T, Fassnacht M, Assie G et al. Influence of hormonal functional status on survival in adrenocortical carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2018; 179(6): 429–36. doi: 10.1530/EJE-18-0450.
- 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; 27(9): 1246–54. doi: 10.1038/modpathol.2013.230.
- Almeida MQ, Bezerra-Neto JE, Mendonça BB et al. Primary malignant tumors of the adrenal glands. *Clinics.* 2018; 73(1): e756s. doi: 10.6061/clinics/2018/e756s.
- Martins-Filho SN, Almeida MQ, Soares I et al. Clinical impact of pathological features including the Ki-67 labeling index on diagnosis and prognosis of adult and pediatric adrenocortical tumors. *Endocr Pathol.* 2021; 32(2): 288–300. doi: 10.1007/s12022-020-09654-x.
- Libe R, Borget I, Ronchi CL et al. Prognostic factors in stage III–IV adrenocortical carcinomas (ACC): An European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. *Ann Oncol.* 2015; 26(10): 2119–25. doi: 10.1093/annonc/mdv329.
- Vezzosi D, Do Cao C, Hescot S et al. Time until partial response in metastatic adrenocortical carcinoma long-term survivors. *Horm Cancer.* 2018; 9(1): 62–69. doi: 10.1007/s12672-017-0313-6.
- Megerle F, Herrmann W, Schloetelburg W et al. Mitotane monotherapy in patients with advanced adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(4): 1686–95. doi: 10.1210/jc.2017-02591.
- Henning JEK, Deutschbein T, Altieri B et al. Gemcitabine-based chemotherapy in adrenocortical carcinoma: A multicenter study of efficacy and predictive factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(11): 4323–32. doi: 10.1210/jc.2017-01624.
- Fassnacht M, Dekkers OM, Else T et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2018; 179(4): G1–G46. doi: 10.1530/EJE-18-0608.
- Vesely MD, Zhang T, Chen L. Resistance mechanisms to anti-PD cancer immunotherapy. *Annu Rev Immunol.* 2022; 40: 45–74. doi: 10.1146/annurev-immunol-070621-030155.
- Habra MA, Stephen B, Campbell M et al. Phase II clinical trial of pembrolizumab efficacy and safety in advanced adrenocortical carcinoma. *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1): 253. doi: 10.1186/s40425-019-0722-x.
- Raj NP, Zheng Y, Kelly V et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in patients with advanced adrenocortical carcinoma. *J Clin Oncol.* 2019; 37(15 Suppl): 4112. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4112.
- Carneiro BA, Konda B, Costa RB et al. Nivolumab in metastatic adrenocortical carcinoma: Results of a phase 2 trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(11): 6193–200. doi: 10.1210/jc.2019-00600.
- 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.
- Murciano-Goroff YR, Warner AB, Wolchok JD. The future of cancer immunotherapy: Microenvironment-targeting combinations. *Cell Res.* 2020; 30(6): 507–19. doi: 10.1038/s41422-020-0337-2.
- Thorsson V, Gibbs DL, Brown SD et al. The immune landscape of cancer. *Immunity.* 2018; 48(4): 812–30. e14. doi: 10.1016/j.immuni.2018.03.023.
- Gundisch S, Boeckeler E, Behrends U et al. Glucocorticoids augment survival and proliferation of tumor cells. *Anticancer Res.* 2012; 32(10): 4251–61.
- Landwehr LS, Altieri B, Schreiner J et al. Interplay between glucocorticoids and tumor-infiltrating lymphocytes on the prognosis of adrenocortical carcinoma. *Immunother Cancer.* 2020; 8(1): e000469. doi: 10.1136/jitc-2019-000469.
- Huang R, Liu Z, Tian T et al. The construction and analysis of tumor-infiltrating immune cells and ceRNA networks in metastatic adrenal cortical carcinoma. *Biosci Rep.* 2020; 40(3): BSR20200049. doi: 10.1042/BSR20200049.
- Li X, Gao Y, Xu Z et al. Identification of prognostic genes in adrenocortical carcinoma microenvironment based on bioinformatic methods. *Cancer Med.* 2020; 9(3): 1161–72. doi: 10.1002/cam4.2774.
- Tian X, Xu W, Wang Y et al. Identification of tumor-infiltrating immune cells and prognostic validation of tumor-infiltrating mast cells in adrenocortical carcinoma: Results from bioinformatics and real-world data. *Oncol Immunology.* 2020; 9(1): 1784529. doi: 10.1080/2162402X.2020.1784529.
- Parise IZS, Parise GA, Noronha L et al. The prognostic role of CD8+ T lymphocytes in childhood adrenocortical carcinomas compared to Ki-67, PD-1, PD-L1, and the Weiss Score. *Cancers (Basel).* 2019; 11(11): 1730. doi: 10.3390/cancers11111730.
- Jiricny J. The multifaceted mismatch-repair system. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006; 7(5): 335–46. doi: 10.1038/nrm1907.
- Jardim DL, Goodman A, de Melo Gagliato D et al. The challenges of tumor mutational burden as an immunotherapy biomarker. *Cancer Cell.* 2021; 39(2): 154–73. doi: 10.1016/j.ccell.2020.10.001.
- Cristescu R, Aurora-Garg D, Albright A et al. Tumor mutational burden predicts the efficacy of pembrolizumab monotherapy: A pan-tumor retrospective analysis of participants with advanced solid tumors. *J Immunother Cancer.* 2022; 10(1): e003091. doi: 10.1136/jitc-2021-003091.
- Luo G, Chen G, Chen P et al. Pan-cancer analysis of histone methyltransferase KMT2D with potential implications for prognosis and immunotherapy in human cancer. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2022; 26(1): 83–92. doi: 10.2174/1386207325666220211092318.
- Domenech M, Grau E, Solanes A et al. Characteristics of adrenocortical carcinoma associated with lynch syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(2): 318–25. doi: 10.1210/clinem/dgaa833.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Пачуашвили Нано Владимировна – к.м.н., младший научный сотрудник Лаборатории эндокринной биофотоники отдела фундаментальной патоморфологии ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-8136-0117

Порубаева Эрика Эдуардовна – младший научный сотрудник Лаборатории эндокринной биофотоники отдела фундаментальной патоморфологии ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-2611-9320

Урсуова Лилия Сергеевна – д.м.н., заведующая отделом фундаментальной патоморфологии ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6891-0009

*Автор ответственный за переписку: npachuashvili@bk.ru

Рукопись получена 10.02.2024. Рецензия получена 31.03.2024. Принята к публикации 20.09.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

*Nano V. Pachuashvili – The Auth. Sci. (Med.), Junior Research Assistant at Fundamental Pathomorphology of Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0002-8136-0117

Erika E. Porubayeva – Junior Research Assistant at Fundamental Pathomorphology of Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0002-2611-9320

Liliya S. Urusova – D. Sci. (Med.), Head of the Department of Fundamental Pathomorphology of Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0001-6891-0009

*Corresponding author: npachuashvili@bk.ru

Received: 10.02.2024. Revision Received: 31.03.2024. Accepted: 20.09.2024.