

Обзор
УДК: 616.453
DOI: 10.21886/2219-8075-2022-13-1-154-161

Текущий статус лекарственной терапии аденокортикального рака

С.Н. Фогт, В.В. Калугина, Н.В. Ворохобина, А.В. Кузнецова, И.П. Серебрякова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия
Автор, ответственный за переписку: Валентина Викторовна Калугина, KaluginaVaV@gmail.com

Аннотация. Аденокортикальный рак — редкое заболевание надпочечников с неблагоприятным прогнозом. Существующие способы лекарственного лечения аденокарциномы характеризуются недостаточной эффективностью. В статье освещены традиционные подходы к терапии заболевания, такие как применение митотана в качестве монотерапии и в комбинации с химиотерапией. Представлен обзор перспективных направлений разработки новых групп препаратов для лечения больных. Приведены сведения о препаратах, влияющих на сигнальный путь инсулиноподобного фактора роста, мультикиназных ингибиторах, блокаторах белка запрограммированной клеточной смерти 1 (анти-PD1) и его лиганда (анти-PD-L1). Рассмотрены результаты применения таргетной терапии.

Ключевые слова: обзор, рак, надпочечники, лечение, митотан.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Фогт С.Н., Калугина В.В., Ворохобина Н.В., Кузнецова А.В., Серебрякова И.П. Текущий статус лекарственной терапии аденокортикального рака. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(1):154-161. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-154-161.

Current status of adrenocortical cancer therapy

S.N. Fogt, V.V. Kalugina, N.V. Vorokhobina, A.V. Kuznetsova, I.P. Serebryakova

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia
Corresponding author: Valentina V. Kalugina, KaluginaVaV@gmail.com

Abstract. Adenocarcinoma is a rare adrenal disease with an unfavorable prognosis. Adrenocortical cancer therapy is characterized by insufficient effectiveness. This review covers the generally accepted adrenocortical carcinoma therapy methods - mitotane alone or in combination with chemotherapeutic agents. It also provides perspectives from the novel agents' studies in adenocarcinoma patients. Information about the use of insulin-like growth factor inhibitors, multikinase inhibitors, anti-PD-1/PD-L1 is given.

Keywords: review, cancer, adrenal gland, treatment, mitotane.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Fogt S.N., Kalugina V.V., Vorokhobina N.V., Kuznetsova A.V., Serebryakova I.P. Current status of adrenocortical cancer. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(1):154-161. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-154-161.

Введение

Аденокортикальный рак — редкая опухоль надпочечников с заболеваемостью порядка 0,5–2,0 случая на миллион населения в год [1,2]. Возникает заболевание несколько чаще у женщин (55%), возрастные пики заболеваемости приходятся на детский возраст и 40–60 лет [3]. Важной особенностью опухоли являются возможная гормональная активность (примерно у 55% пациентов обнаруживается секреция какого-либо гормона — кортизола, андрогенов, реже эстрогенов и минералокортикоидов) [4].

В настоящее время прогноз у пациентов с аденокортикальным раком часто остается неблагоприятным. При местно-распространённых опухолях пятилетняя выживаемость достаточно высока (около 80%), тогда при распространённой нерезектабельной или метастатической форме показатель составляет менее 15% [4]. Связано подобное различие в показателях, по-видимому, с тем, что хирургическая операция является надежным методом лечения, тогда как лекарственная терапия обладает подчас сомнительным эффектом. Интересно, что в мире

существуют описания случаев аденокортикального рака со множественными метастазами, однако очень длительной выживаемостью (более 10 лет) [5,6].

Эпидемиологические данные обескураживают, указывая на отсутствие значимого прогресса в лечении аденокортикального рака при сравнении результатов лечения пациентов в периоды 1993–1998 гг. и 2005–2010 гг. [3]. Лишь немногие из попыток создания высокоэффективного препарата для лечения этого заболевания увенчались успехом. Существует несколько возможных причин сложившейся ситуации, в том числе значительная гетерогенность аденокортикального рака по чувствительности к лекарственной терапии [7], возможное взаимодействие препаратов с митотаном и другие. Низкая распространенность опухоли не позволяет проводить крупные клинические исследования, большинство из немногочисленных рекомендаций по лечению основаны на ретроспективных данных или экспертном мнении.

Тем не менее, в онкологии в целом за последние годы совершён огромный скачок вперёд, который стал

возможным за счёт появления огромного количества новых лекарственных средств, в том числе так называемых «таргетных препаратов», прицельно воздействующих на определенную мишень. Учитывая сходство этиологии и патогенеза различных злокачественных новообразований, а также высокую неудовлетворенную медицинскую потребность у пациентов с адренокортикальным раком, появление новых опций терапии для лечения последнего заболевания представляется весьма вероятным. Настоящая статья ставит целью освещение статуса существующих способов лекарственного лечения адренокортикального рака, а также обзор перспективных направлений в разработке препаратов в этой области.

Методы поиска литературы

Поиск литературы произведён в библиографической базе Российского индекса научного цитирования по словам «рак», «надпочечники», «аденокортикальный», «лечение» на сайте <https://www.elibrary.ru>, а также в базе данных медицинских и биологических публикаций Национального центра биотехнологической информации США по словам «cancer», «adrenals», «adrenocortical», «treatment» на сайте «<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>», дополнительно проведен поиск по указанным словам в поисковой системе Академия Google на сайте «<https://scholar.google.com>». Учитывая редкость публикаций по рассматриваемой проблеме, был проведён анализ источников за последние 10 лет.

Дополнительно проведён поиск в базе данных клинических исследований Национальной медицинской библиотеки Национальных институтов здравоохранения США на сайте <https://clinicaltrials.gov> по заболеванию «adrenocortical cancer».

Митотан

Митотан является единственным в мире препаратом, зарегистрированным для лечения аденокортикального рака. Препарат появился в 1960-х гг., после того как было отмечено его селективное цитотоксическое действие на пучковую и сетчатую зоны коры надпочечников, он стал использоваться для лечения пациентов с распространёнными нерезектабельными либо метастатическими опухолями [8].

Цитотоксический механизм действия митотана не вполне ясен. Наиболее распространенная точка зрения в настоящее время состоит в том, что препарат блокирует стерол-О-ацилтрансферазу 1 (SOAT1), широко экспрессированную в клетках надпочечников. Этот эффект приводит к внутриклеточному накоплению свободных холестерина, оксистеролов, жирных кислот, которые индуцируют стресс эндоплазматического ретикулума и таким образом вызывают апоптоз клеток [9]. Возможно, играет роль взаимодействие препарата с другими белками, так как ряд исследований указывает на отсутствие связи противоопухолевой активности митотана и экспрессии SOAT1 [10].

Важным аспектом использования митотана является выраженная индукция фермента CYP3A4, которая сохраняется на протяжении даже нескольких месяцев после отмены препарата [11]. Данный эффект значительно ухудшает фармакокинетические свойства множества препаратов у пациентов, в том числе глюкокортикоидов, статинов,

противоопухолевых препаратов. Этот эффект может быть компенсирован увеличением дозы препарата, а в ряде случаев делает использование препарата нецелесообразным.

Зависимость эффективности митотана от используемой дозы достаточно слаба. Причиной является то, что препарат характеризуется высокой вариабельностью фармакокинетики вследствие частых генетических aberrаций P450-зависимых ферментов, метаболизирующих митотан [12]. Было обнаружено, что существует достаточно узкий коридор концентраций препарата (14–20 мг/л), при которых эффективность выше, а токсичность приемлема [2,12]. Puglisi и соавт. (2020) подтвердили важность контроля содержания в крови митотана, обнаружив влияние продолжительности времени, когда концентрации были в заданном диапазоне, на прогноз для пациента [13]. Секреция кортизола, которая часто наблюдается при аденокортикальном раке, эффективно угнетается митотаном и при меньших концентрациях [10].

Учитывая, что митотан является производным инсектицида дихлородифенилтрихлорэтана (ДДТ), неудивительно, что у людей он вызывает множество нежелательных реакций [8]. В публикациях прежних лет отмечалась значительная нейротоксичность препарата у 40–60% пациентов, она включала вялость, головокружение, сомноленцию. После того, как было рекомендовано контролировать концентрации препарата в крови в ходе лечения, оказалось, что данный вид побочных эффектов дозозависим и наблюдается в более выраженной степени у пациентов при превышении необходимой дозы [8]. Наиболее частыми реакциями на митотан являются тошнота, рвота, анорексия, диарея, сыпь, артралгия, гиперхолестеринемия, гинекомастия [2]. На фоне терапии могут появиться и нарушения стороны эндокринных желез (щитовидной железы — в 36% случаях, гипогонадизм — у 34% мужчин, кисты яичников — у 50% женщин). Митотан может оказывать некоторое влияние и на клубочковую зону коры надпочечников, вызывая дефицит минералокортикоидов [8].

Рекомендации по лечению аденокортикального рака предлагают использовать митотан в адьювантном режиме у пациентов с высоким риском рецидива (стадия ENSAT III–IV, Ki67 > 10% или рецидив при резекции R0, либо резекция Rx/R1) [1,2], однако указывают на спорность данного утверждения. Причиной является то, что данные по эффективности собраны ретроспективно, весьма разнородны от пациента к пациенту и противоречивы. Единственное проспективное рандомизированное исследование (ADIUVO), продолжавшееся с 2008 по 2021 гг., включило 91 из запланированных 200 пациентов, данных о статистически значимых различиях между группами митотана и наблюдения в отношении выживаемости не получено. Тем не менее, проведённые метаанализы последних лет в целом указывают на некоторое улучшение безрецидивной и общей выживаемости при адьювантном использовании митотана [14–16]. В настоящее время инициировано исследование ADIUVO-2, призванное сравнить эффективность митотана в группе пациентов высокого риска при использовании в монотерапии и в комбинации с цисплатином/этопозидом [17].

При распространённом нерезектабельном или метастатическом заболевании часто используют либо

монотерапию митотаном, либо митотан в комбинации с химиотерапией (этопозид, доксорубин и цисплатин) [EDP-M] [1]. Данная рекомендация базируется на результатах исследования FIRM-ACT, включившего 304 пациентов с распространенной стадией заболевания. В группе пациентов, получавших лечение по схеме EDP-M, беспрогрессивная выживаемость была существенно лучше, чем в группе находившихся на терапии по схеме митотан + стрептозоцин (5,0 мес. против 2,1 мес.). Общая выживаемость статистически значимо не различалась (14,8 мес. против 12,0 мес.), вероятно, это обусловлено тем, что пациентам, у которых заболевание прогрессировало на фоне лечения митотаном и стрептозоцином, было разрешено переходить в группу EDP-M [18].

При плохой переносимости схемы EDP-M возможно отказаться от доксорубина, заменить цисплатин на карбоплатин.

Существуют разные позиции по отношению ко времени отмены митотана. Одни исследователи рекомендуют отменять его после второй прогрессии [5], другие — у пациентов с прогрессией через год после начала терапии [19]. Авторы соглашаются с тем, что необходимо учитывать клинические особенности, такие как переносимость препарата, и принимать решение об отмене митотана в индивидуальном порядке.

Вероятно, монотерапию митотаном у пациентов с метастатическим заболеванием целесообразно использовать при непереносимости химиотерапии для контроля симптомов, обусловленных гиперпродукцией кортизола. Вместе с тем, необходимо отметить, что существуют и другие ингибиторы стероидогенеза, такие как метирапон или кетоканазол, имеющие лучший профиль безопасности, поэтому уместность монотерапии митотаном у пациента с распространенным заболеванием остается под сомнением.

Химиотерапия

Химиотерапевтические препараты традиционно используются при аденокортикальном раке, учитывая их универсальный механизм действия, заключающийся в блокировании основных систем обеспечения жизнедеятельности клеток. Адъювантное применение химиотерапии недостаточно изучено при этом заболевании, однако некоторые центры используют такое лечение (например, цисплатин + этопозид) у пациентов с очень высоким риском рецидива, в настоящее время проходит соответствующее клиническое исследование (NCT03583710).

Потенциальный эффект химиотерапии в первой линии терапии распространенных опухолей наглядно демонстрируется приведенными выше результатами исследования FIRM-ACT. Непродолжительная беспрогрессивная выживаемость пациентов при использовании митотана в комбинации со стрептозоцином (2,1 мес.) указывает на ограниченную эффективность первого компонента терапии. В связи с этим химиотерапия по схеме EDP (без митотана) может также использоваться в первой линии терапии.

Практически нет достоверных сведений об эффективности каких-либо терапевтических опций во второй линии терапии аденокортикального рака, при подобных обстоятельствах используется, как правило, именно

химиотерапия. В небольшом исследовании показана умеренная противоопухолевая активность комбинации гемцитабина и капецитабина / 5-фторурацила у предлеченных пациентов. По истечении 4 месяцев терапии у 46,3% пациентов наблюдался контроль заболевания [20].

При определенных обстоятельствах возможно во второй/третьей линии терапии использовать монотерапию стрептозоцином или этот препарат в комбинации с митотаном [1,18].

Несмотря на то, что было показано экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) клетками аденокортикального рака, комбинирование капецитабина с бевацизумабом (антитело к VEGF) не привело к ответу ни у одного из десяти пациентов [21].

Еще один химиотерапевтический агент, трофосфамид, был испытан при аденокортикальном раке в рамках клинического исследования. Из 21 предлеченного пациента восемь имели прогрессирование заболевания на основании клинических признаков, из 13 участников с оцененным ответом по критериям RECIST 1.1 трое имели стабилизацию заболевания. Одна из стабилизаций была длительной — 479 дней [22].

Препараты, влияющие на сигнальный путь инсулиноподобного фактора роста

Поскольку примерно в 80% аденокортикальных раков инсулиноподобный фактор роста-2 (IGF2) гиперэкспрессирован [23], совершено множество попыток применения соответствующих лекарственных средств для лечения заболевания.

Существует достаточно много препаратов, зарегистрированных или на этапе клинической разработки, которые влияют на сигнальный путь IGF. Среди них блокаторы IGF1R (фигитумумаб, циксутумумаб, линситиниб), ингибиторы mTOR (эверолимус, темсиrolimus и др.)

Циксутумумаб представляет собой блокирующее антитело к IGF1R, которое также обладает антитело-зависимой клеточной цитотоксичностью. Препарат в комбинации с митотаном вызвал ответ только у одного пациента из пятнадцати, данный результат сочтен неудовлетворительным и исследование было досрочно завершено [24]. Негативные результаты продемонстрировал и фигитумумаб, являющийся блокирующим антителом к IGF1R без значимой антитело-зависимой клеточной цитотоксичности [25].

Линситиниб в достаточно крупном исследовании также продемонстрировал неэффективность в отношении улучшения беспрогрессивной и общей выживаемости [26]. Однако необходимо отметить, что у 4 из 90 пациентов, принимавших линситиниб, отмечен длительный контроль заболевания (от 23 до 45 месяцев), а у одного пациента был полный ответ, он прекратил лечение через 75 месяцев после его начала, а спустя 111 месяцев после начала терапии у него все еще не было признаков заболевания [27].

Ингибиторы mTOR (блокируют сигнальный путь IGF1R) показали свою противоопухолевую активность в отношении аденокортикального рака в ряде доклинических экспериментов, существуют описания ответов при использовании препаратов у людей, однако в настоящее время представляется маловероятным, что данный класс

препаратов может быть использован у пациентов в монотерапии [28,29].

Интересно, что метформин, который ингибирует mTOR, обладал противоопухолевой активностью в эксперименте с клетками аденокортикального рака [30]. Учитывая низкую токсичность и доступность препарата, не исключена целесообразность его использования в комбинации с другой терапией.

Мультикиназные ингибиторы

Опыт применения мультикиназных ингибиторов, таких как сунитиниб, акситиниб, сорафениб, блокирующих сразу несколько клеточных рецепторов, также оказался unsuccessful. В рамках клинического исследования сунитиниба из 29 предлеченных пациентов, у которых возможно было оценить ответ на терапию, у пяти наблюдалась стабилизация заболевания [31]. Необходимо отметить, что к негативным результатам в данном случае могла привести индукция митотаном CYP3A4, которая значительно ухудшала фармакокинетический профиль сунитиниба [31].

Акситиниб у 13 пациентов не вызывал ответов, однако у 4 пациентов отмечено уменьшение темпов прогрессирования [32]. При комбинировании сорафениба с паклитаксолом ответов не наблюдалось [33].

Иммунотерапевтические препараты

Иммунотерапевтические препараты — группа различных лекарственных средств, воздействующих на различные мишени, которые обеспечивают противоопухолевые иммунные реакции. Несомненными лидерами этой группы в настоящее время являются антитела к рецептору запрограммированной клеточной смерти (PD-1) либо его лиганду (PD-L1). Эти препараты предотвращают связывание PD-1 на Т-лимфоцитах и PD-L1 на опухолевых клетках, что активирует противоопухолевые цитотоксические реакции Т-лимфоцитов.

В настоящее время иммунотерапия рассматривается как достаточно универсальный метод лечения злокачественных новообразований, при этом она радикально изменила подходы к терапии некоторых «трудных» заболеваний, таких как меланома. При этом данный класс препаратов характеризуется хорошей переносимостью. Эффективность иммунотерапевтических препаратов может существенно различаться в зависимости от статуса экспрессии PD-L1 опухолью, наличия микросателлитной нестабильности. Аденокортикальный рак может быть резистентным к иммунотерапии по причине относительно низкой экспрессии PD-L1, частого увеличения активности глюкокортикоидов, которые секретируются опухолью и могут угнетать иммунные реакции, активации Wnt, возможных инактивирующих мутаций TP53 [23,34].

На сегодня опубликованы результаты нескольких исследований препаратов класса анти-PD-1/PD-L1. В относительно крупное исследование авелумаба было включено 50 пациентов, которые не ответили на лечение платиносодержащим препаратом. Общая частота ответов составила лишь 6%, а медиана беспрогрессивной выживаемости — 2,6 месяца. Вместе с тем нельзя не отметить, что в подгруппе пациентов с положительным статусом PD-L1

(≥5%) частота ответов достигла 16,7% (два из двенадцати участников) [35].

Интересны результаты применения монотерапии пембролизумабом в рамках клинического исследования второй фазы. Из 14 пациентов, у которых было возможно оценить ответ на терапию, у двоих был зарегистрирован частичный ответ. У семи участников отмечена стабилизация заболевания, притом у шестерых из них она длилась более 4 месяцев [36]. В другом исследовании пембролизумаба из 39 пациентов (включались и предлеченные, и неслеченные) ответ отмечен у девяти (23%), медиана длительности ответов не достигнута. Частота контроля заболевания составила 52%. Среди шестерых пациентов с микросателлитной нестабильностью ответили на терапию двое [37].

В исследовании ниволумаба из десяти пациентов у двоих отмечена стабилизация, ещё у одного — неподтверждённый ответ [38].

Приведенные сведения позволяют с осторожным оптимизмом относиться к возможности использования препаратов анти-PD-1/PD-L1, особенно у пациентов с микросателлитной нестабильностью опухоли. Необходимы подтверждающие клинические исследования. Интересны возможности комбинирования этого класса препаратов с другими опциями терапии, такими как химиотерапия, которая может увеличивать экспрессию PD-L1, или митотан, способный угнетать секрецию глюкокортикоидов опухолью. Данные эффекты могут увеличить чувствительность аденокортикального рака к иммунотерапии.

В настоящее время продолжают несколько проспективных клинических исследований иммунотерапии у пациентов с аденокортикальным раком, среди них исследования пембролизумаба (NCT02673333, NCT02721732), пембролизумаба в комбинации с релабориантом (антагонистом глюкокортикоидных рецепторов) (NCT04373265), комбинации ниволумаба и ипилиумаба (иммунотерапевтического препарата, антитела против рецептора CTLA-4) (NCT02834013, NCT03333616).

Обсуждение

Несмотря на затраченные множеством исследователей усилия по поиску эффективного препарата для лечения аденокортикального рака, а также высокую неудовлетворенную медицинскую потребность, современные международные стандарты терапии базируются на использовании митотана и химиотерапии по схеме EDP. Множество попыток использования других противоопухолевых препаратов не привели к успеху. Этому есть несколько причин.

Во-первых, редкость аденокортикального рака не позволяет проводить крупные проспективные исследования, что является значительным ограничением для разработки новых препаратов. Это обстоятельство может быть решено путем маршрутизации пациентов с аденокортикальным раком в крупные специализированные центры, научным сотрудничеством таких учреждений.

Во-вторых, как наглядно показывает пример сунитиниба, широкое использование в клинической практике митотана накладывает дополнительное требование для препаратов на основе малых молекул — они не должны метаболизироваться CYP3A4.

В-третьих, аденокортикальный рак, по всей видимости, является крайне гетерогенным заболеванием, что иллюстрируется высокой межиндивидуальной вариабельностью выживаемости и чувствительности пациентов к терапии. Любопытны работы Zheng и соавт. (2016) и Assie и соавт. (2014), которые на основании секвенирования генома и исследования отдельных полиморфизмов в образцах опухолей показали возможность выделения отдельных групп пациентов с кардинально различающимся прогнозом [39,40]. В связи с этим, представляется целесообразным поиск новых маркеров, которые определяли бы прогноз для пациента и/или его чувствительность к тому или иному виду терапии. В настоящее время все более широко используются генетические методы тестирования, что определенно будет способствовать решению поставленной задачи. Мутации в таких генах, как BRAF, BRCA1, BRCA2, а также микросателлитная нестабильность и

статус PD-L1, которые нередко встречаются и при аденокортикальном раке, могут определять результаты терапии тем или иным препаратом.

Выводы

Несмотря на то, что прогресс в области лечения аденокортикального рака идет медленно, и получено большое количество негативных результатов клинических исследований, появляются все новые препараты, которые потенциально можно испытать для лечения пациентов с аденокортикальным раком, среди них ингибиторы сигнального Wnt, ингибиторы циклинзависимых киназ (CDK), ингибиторы серин-треонин-киназы BRAF, ингибиторы поли (АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) и многие другие [27].

ЛИТЕРАТУРА

1. Fassnacht M, Assie G, Baudin E, Eisenhofer G, de la Fouchardiere C, 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
2. Мельниченко Г.А., Стилиди И.С., Алексеев Б.Я., Горбунова В.А., Бельцевич Д.Г., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аденокортикального рака. *Проблемы Эндокринологии.* 2014;60(2):51–67. DOI: 10.14341/probl201460251-67
3. Kerkhofs TMA, Verhoeven RHA, Van der Zwan JM, Dieleman J, Kerstens MN, et al. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur J Cancer.* 2013;49(11):2579–86. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.02.034
4. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucskey P, Willenberg HS, 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
5. Megerle F, Kroiss M, Hahner S, Fassnacht M. Advanced Adrenocortical Carcinoma - What to do when First-Line Therapy Fails? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(2–03):109–16. DOI: 10.1055/a-0715-1946
6. El Ghorayeb N, Rondeau G, Latour M, Cohade C, Olney H, et al. Rapid and Complete Remission of Metastatic Adrenocortical Carcinoma Persisting 10 Years After Treatment With Mitotane Monotherapy: Case Report and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(13):e3180. DOI: 10.1097/MD.00000000000003180
7. Селиванова Л.С., Рослякова А.А., Боголюбова А.В., Тертычный А.С., Бельцевич Д.Г., и др. Молекулярно-генетические маркеры и критерии прогноза аденокортикального рака. *Архив патологии.* 2019;81(5):92–96. DOI: 10.17116/ptol20198105192
8. Basile V, Puglisi S, Calabrese A, Pia A, Perotti P, et al. Unwanted Hormonal and Metabolic Effects of Postoperative Adjuvant Mitotane Treatment for Adrenocortical Cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(9):2615. DOI: 10.3390/cancers12092615

REFERENCES

1. Fassnacht M, Assie G, Baudin E, Eisenhofer G, de la Fouchardiere C, 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
2. Melnichenko G.A., Stilidi I.S., Alekseev B.Y., Gorbunova V.A., Beltsevich D.G., et al. Federal clinical practice guidelines on the diagnostics and treatment of adrenocortical cancer. *Problems of Endocrinology.* 2014;60(2):51–67. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl201460251-67
3. Kerkhofs TMA, Verhoeven RHA, Van der Zwan JM, Dieleman J, Kerstens MN, et al. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur J Cancer.* 2013;49(11):2579–86. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.02.034
4. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucskey P, Willenberg HS, 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
5. Megerle F, Kroiss M, Hahner S, Fassnacht M. Advanced Adrenocortical Carcinoma - What to do when First-Line Therapy Fails? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(2–03):109–16. DOI: 10.1055/a-0715-1946
6. El Ghorayeb N, Rondeau G, Latour M, Cohade C, Olney H, et al. Rapid and Complete Remission of Metastatic Adrenocortical Carcinoma Persisting 10 Years After Treatment With Mitotane Monotherapy: Case Report and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(13):e3180. DOI: 10.1097/MD.00000000000003180
7. Selivanova LS, Roslyakova AA, Bogolyubova AV, Tertychnyi AS, Beltsevich DG, et al. Molecular genetic markers and criteria for the prediction of adrenocortical carcinoma. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii.* 2019;81(5):92–96. (In Russ.) DOI: 10.17116/ptol20198105192
8. Basile V, Puglisi S, Calabrese A, Pia A, Perotti P, et al. Unwanted Hormonal and Metabolic Effects of Postoperative Adjuvant Mitotane Treatment for Adrenocortical Cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(9):2615. DOI: 10.3390/cancers12092615

9. Sbiera S, Leich E, Liebisch G, Sbiera I, Schirbel A, et al. Mitotane Inhibits Sterol-O-Acyl Transferase 1 Triggering Lipid-Mediated Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis in Adrenocortical Carcinoma Cells. *Endocrinology*. 2015;156(11):3895–908. DOI: 10.1210/en.2015-1367
10. van Koetsveld PM, Creemers SG, Dogan F, Franssen GJH, de Herder WW, et al. The Efficacy of Mitotane in Human Primary Adrenocortical Carcinoma Cultures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(2):dgz001. DOI: 10.1210/clinem/dgz001
11. van Erp NP, Guchelaar H-J, Ploeger BA, Romijn JA, Hartigh J den, Gelderblom H. Mitotane has a strong and a durable inducing effect on CYP3A4 activity. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(4):621–6. DOI: 10.1530/EJE-10-0956
12. Terzolo M, Zaggia B, Allasino B, De Francia S. Practical treatment using mitotane for adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(3):159–65. DOI: 10.1097/MED.0000000000000056
13. Puglisi S, Calabrese A, Basile V, Ceccato F, Scaroni C, et al. Mitotane Concentrations Influence Outcome in Patients with Advanced Adrenocortical Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):740. DOI: 10.3390/cancers12030740
14. Fassnacht M, Dekkers O, Else T, Baudin E, Berruti A, 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):G1–46. DOI: 10.1530/EJE-18-0608
15. Berruti A, Grisanti S, Pulzer A, Claps M, Daffara F, et al. Long-Term Outcomes of Adjuvant Mitotane Therapy in Patients With Radically Resected Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(4):1358–65. DOI: 10.1210/jc.2016-2894
16. Tang Y, Liu Z, Zou Z, Liang J, Lu Y, Zhu Y. Benefits of Adjuvant Mitotane after Resection of Adrenocortical Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9362108. DOI: 10.1155/2018/9362108
17. Terzolo M, Fassnacht M, Perotti P, Libe R, Lacroix A, et al. Results of the ADIUVO Study, the First Randomized Trial on Adjuvant Mitotane in Adrenocortical Carcinoma Patients. *J Endocr Soc*. 2021;5(Suppl 1):A166–7. DOI: 10.1210/jendso/bvab048.336
18. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2189–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1200966
19. Vezzosi D, Do Cao C, Hescot S, Bertherat J, Haissaguerre M, et al. Time Until Partial Response in Metastatic Adrenocortical Carcinoma Long-Term Survivors. *Horm Cancer*. 2018;9(1):62–9. DOI: 10.1007/s12672-017-0313-6
20. Sperone P, Ferrero A, Daffara F, Priola A, Zaggia B, et al. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(2):445–53. DOI: 10.1677/ERC-09-0281
21. Wortmann S, Quinkler M, Ritter C, Kroiss M, Johanssen S, 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
22. Kroiss M, Deutschbein T, Schlötelburg W, Ronchi CL, Neu B, et al. Salvage Treatment of Adrenocortical Carcinoma with Trofosfamide. *Horm Cancer*. 2016;7(3):211–8. DOI: 10.1007/s12672-016-0260-7
9. Sbiera S, Leich E, Liebisch G, Sbiera I, Schirbel A, et al. Mitotane Inhibits Sterol-O-Acyl Transferase 1 Triggering Lipid-Mediated Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis in Adrenocortical Carcinoma Cells. *Endocrinology*. 2015;156(11):3895–908. DOI: 10.1210/en.2015-1367
10. van Koetsveld PM, Creemers SG, Dogan F, Franssen GJH, de Herder WW, et al. The Efficacy of Mitotane in Human Primary Adrenocortical Carcinoma Cultures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(2):dgz001. DOI: 10.1210/clinem/dgz001
11. van Erp NP, Guchelaar H-J, Ploeger BA, Romijn JA, Hartigh J den, Gelderblom H. Mitotane has a strong and a durable inducing effect on CYP3A4 activity. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(4):621–6. DOI: 10.1530/EJE-10-0956
12. Terzolo M, Zaggia B, Allasino B, De Francia S. Practical treatment using mitotane for adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(3):159–65. DOI: 10.1097/MED.0000000000000056
13. Puglisi S, Calabrese A, Basile V, Ceccato F, Scaroni C, et al. Mitotane Concentrations Influence Outcome in Patients with Advanced Adrenocortical Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):740. DOI: 10.3390/cancers12030740
14. Fassnacht M, Dekkers O, Else T, Baudin E, Berruti A, 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):G1–46. DOI: 10.1530/EJE-18-0608
15. Berruti A, Grisanti S, Pulzer A, Claps M, Daffara F, et al. Long-Term Outcomes of Adjuvant Mitotane Therapy in Patients With Radically Resected Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(4):1358–65. DOI: 10.1210/jc.2016-2894
16. Tang Y, Liu Z, Zou Z, Liang J, Lu Y, Zhu Y. Benefits of Adjuvant Mitotane after Resection of Adrenocortical Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9362108. DOI: 10.1155/2018/9362108
17. Terzolo M, Fassnacht M, Perotti P, Libe R, Lacroix A, et al. Results of the ADIUVO Study, the First Randomized Trial on Adjuvant Mitotane in Adrenocortical Carcinoma Patients. *J Endocr Soc*. 2021;5(Suppl 1):A166–7. DOI: 10.1210/jendso/bvab048.336
18. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2189–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1200966
19. Vezzosi D, Do Cao C, Hescot S, Bertherat J, Haissaguerre M, et al. Time Until Partial Response in Metastatic Adrenocortical Carcinoma Long-Term Survivors. *Horm Cancer*. 2018;9(1):62–9. DOI: 10.1007/s12672-017-0313-6
20. Sperone P, Ferrero A, Daffara F, Priola A, Zaggia B, et al. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(2):445–53. DOI: 10.1677/ERC-09-0281
21. Wortmann S, Quinkler M, Ritter C, Kroiss M, Johanssen S, 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
22. Kroiss M, Deutschbein T, Schlötelburg W, Ronchi CL, Neu B, et al. Salvage Treatment of Adrenocortical Carcinoma with Trofosfamide. *Horm Cancer*. 2016;7(3):211–8. DOI: 10.1007/s12672-016-0260-7

23. Бяхова М.М., Воронкова И.А., Кривошеев А.В. Молекулярно-генетические характеристики аденокортикального рака. *РМЖ*. 2017;25(22):1651–3. eLIBRARY ID: 32244018
23. Byakhova M.M., Voronkova I.A., Krivosheev A.B. Molecular and genetic characteristics of adrenocortical cancer. *RMJ*. 2017;25(22):1651–3. (In Russ.). eLIBRARY ID: 32244018
24. Lerario AM, Worden FP, Ramm CA, Hesselstine EA, Hesselstine EA, 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(4):232–9. DOI: 10.1007/s12672-014-0182-1
24. Lerario AM, Worden FP, Ramm CA, Hesselstine EA, Hesselstine EA, 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(4):232–9. DOI: 10.1007/s12672-014-0182-1
25. Haluska P, Worden F, Olmos D, Yin D, Schteingart 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(4):765–73. DOI: 10.1007/s00280-009-1083-9
25. Haluska P, Worden F, Olmos D, Yin D, Schteingart 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(4):765–73. DOI: 10.1007/s00280-009-1083-9
26. Fassnacht M, Berruti A, Baudin E, Demeure MJ, Gilbert J, 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
26. Fassnacht M, Berruti A, Baudin E, Demeure MJ, Gilbert J, 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
27. Altieri B, Ronchi CL, Kroiss M, Fassnacht M. Next-generation therapies for adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(3):101434. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101434
27. Altieri B, Ronchi CL, Kroiss M, Fassnacht M. Next-generation therapies for adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(3):101434. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101434
28. De Martino MC, Feelders RA, Pivonello C, Simeoli C, Papa F, et al. The role of mTOR pathway as target for treatment in adrenocortical cancer. *Endocr Connect*. 2019;8(9):R144–56. DOI: 10.1530/EC-19-0224
28. De Martino MC, Feelders RA, Pivonello C, Simeoli C, Papa F, et al. The role of mTOR pathway as target for treatment in adrenocortical cancer. *Endocr Connect*. 2019;8(9):R144–56. DOI: 10.1530/EC-19-0224
29. Wagle N, Grabiner BC, Van Allen EM, Hodis E, Jacobus S, et al. Activating mTOR mutations in a patient with an extraordinary response on a phase I trial of everolimus and pazopanib. *Cancer Discov*. 2014;4(5):546–53. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0353
29. Wagle N, Grabiner BC, Van Allen EM, Hodis E, Jacobus S, et al. Activating mTOR mutations in a patient with an extraordinary response on a phase I trial of everolimus and pazopanib. *Cancer Discov*. 2014;4(5):546–53. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0353
30. Poli G, Cantini G, Armignacco R, Fucci R, Santi R, et al. Metformin as a new anti-cancer drug in adrenocortical carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(31):49636–48. DOI: 10.18632/oncotarget.10421
30. Poli G, Cantini G, Armignacco R, Fucci R, Santi R, et al. Metformin as a new anti-cancer drug in adrenocortical carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(31):49636–48. DOI: 10.18632/oncotarget.10421
31. Kroiss M, Quinkler M, Johanssen S, van Erp NP, Lankheet N, 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
31. Kroiss M, Quinkler M, Johanssen S, van Erp NP, Lankheet N, 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
32. O'Sullivan C, Edgerly M, Velarde M, Wilkerson J, Venkatesan AM, 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
32. O'Sullivan C, Edgerly M, Velarde M, Wilkerson J, Venkatesan AM, 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
33. Berruti A, Sperone P, Ferrero A, Germano A, Ardito 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
33. Berruti A, Sperone P, Ferrero A, Germano A, Ardito 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
34. Cosentini D, Grisanti S, Dalla Volta A, Laganà M, Fiorentini C, et al. Immunotherapy failure in adrenocortical cancer: where next? *Endocr Connect*. 2018;7(12):E5–8. DOI: 10.1530/EC-18-0398
34. Cosentini D, Grisanti S, Dalla Volta A, Laganà M, Fiorentini C, et al. Immunotherapy failure in adrenocortical cancer: where next? *Endocr Connect*. 2018;7(12):E5–8. DOI: 10.1530/EC-18-0398
35. Le Tourneau C, Hoimes C, Zarwan C, Wong DJ, Bauer S, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic adrenocortical carcinoma: phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial. *J Immunother Cancer*. 2018;6:111. DOI: 10.1186/s40425-018-0424-9
35. Le Tourneau C, Hoimes C, Zarwan C, Wong DJ, Bauer S, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic adrenocortical carcinoma: phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial. *J Immunother Cancer*. 2018;6:111. DOI: 10.1186/s40425-018-0424-9
36. Habra MA, Stephen B, Campbell M, Hess K, Tapia C, 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
36. Habra MA, Stephen B, Campbell M, Hess K, Tapia C, 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

37. Raj N, Zheng Y, Kelly V, Katz SS, Chou J, et al. PD-1 Blockade in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):71–80. DOI: 10.1200/JCO.19.01586
38. Carneiro BA, Konda B, Costa RB, Costa RLB, Sagar V, et al. Nivolumab in Metastatic Adrenocortical Carcinoma: Results of a Phase 2 Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(12):6193–200. DOI: 10.1210/jc.2019-00600
39. Zheng S, Cherniack AD, Dewal N, Moffitt RA, Danilova L, et al. Comprehensive Pan-Genomic Characterization of Adrenocortical Carcinoma. *Cancer Cell*. 2016;29(5):723–36. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.04.002
40. Assié G, Letouzé E, Fassnacht M, Jouinot A, Luscip W, et al. Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma. *Nat Genet*. 2014;46(6):607–12. DOI: 10.1038/ng.2953
37. Raj N, Zheng Y, Kelly V, Katz SS, Chou J, et al. PD-1 Blockade in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):71–80. DOI: 10.1200/JCO.19.01586
38. Carneiro BA, Konda B, Costa RB, Costa RLB, Sagar V, et al. Nivolumab in Metastatic Adrenocortical Carcinoma: Results of a Phase 2 Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(12):6193–200. DOI: 10.1210/jc.2019-00600
39. Zheng S, Cherniack AD, Dewal N, Moffitt RA, Danilova L, et al. Comprehensive Pan-Genomic Characterization of Adrenocortical Carcinoma. *Cancer Cell*. 2016;29(5):723–36. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.04.002
40. Assié G, Letouzé E, Fassnacht M, Jouinot A, Luscip W, et al. Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma. *Nat Genet*. 2014;46(6):607–12. DOI: 10.1038/ng.2953

Информация об авторах

Фогт Сергей Николаевич, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, s_fogt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8734-2449>.

Калугина Валентина Викторовна, аспирант кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, KaluginaVaV@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2812-6911>.

Ворохобина Наталья Владимировна, д.м.н., заведующий кафедрой эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, natvorokh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>

Кузнецова Алла Васильевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, all-kuznetsova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4990-5946>

Серебрякова Инна Павловна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, serebryakova1972@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8534-6948>

Вклад авторов

С.Н. Фогт — анализ и обобщение данных литературы, написание статьи;

В.В. Калугина — оформление рукописи, анализ и обобщение данных литературы;

Н.В. Ворохобина — окончательное утверждение версии для публикации;

А.В. Кузнецова, И.П. Серебрякова — анализ и обобщение данных литературы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Sergei N. Fogt, Cand. Sci. (Med.), assistant of V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, s_fogt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8734-2449>.

Valentina V. Kalugina, PhD student, V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, KaluginaVaV@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2812-6911>.

Natalia V. Vorokhobina, Dr. Sci. (Med), Professor, Head of V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, natvorokh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>

Alla V. Kuznetsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, all-kuznetsova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4990-5946>.

Inna P. Serebryakova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, serebryakova1972@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8534-6948>

Authors contribution

S.N. Fogt — review and systematization of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;

V.V. Kalugina — the design of the manuscript, review of publications on the topic of the article;

N.V. Vorokhobina — final approval of the article for publication;

A.V. Kuznetsova, I.P. Serebryakova — review of publications on the topic of the article;

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 15.12.2021

Доработана после рецензирования / Revised: 13.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 13.01.2022