

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Жуликов Ярослав Андреевич

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ И РОЛЬ ПОВТОРНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ
ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО И
МЕТАСТАТИЧЕСКОГО АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Артамонова Елена Владимировна

Москва – 2024 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Хирургическое лечение метастатического адренокортикального рака	14
1.2 Митотан в лечении адренокортикального рака	16
1.3 Первая линия терапии.....	19
1.4 Вторая и последующие линии химиотерапии.....	21
1.5 Таргетная терапия	24
1.6 Пептид-рецепторная радионуклидная терапия.....	27
1.7 Иммунотерапия	27
1.8 Перспективы для развития терапии конъюгатами антитело–цитостатик.....	31
1.9 Выводы по главе 1	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
3.1 Эффективность платиносодержащей химиотерапии ± митотан в терапии местнораспространенного и метастатического адренокортикального рака	36
3.1.1 Материалы и методы	36
3.1.2 Результаты.....	37
3.1.3 Влияние различных факторов на показатели выживаемости.....	47
3.1.4 Безопасность терапии	57
3.2 Новый режим дозирования митотана.....	59
3.2.1 Материалы и методы	59
3.2.2 Результаты	62
3.2.3 Безопасность терапии	65
3.3 Влияние удаления первичной или рецидивной опухоли после завершения платиносодержащей химиотерапии на эффективность лечения	66
3.3.1 Материалы и методы	66
3.3.2 Результаты.....	67

3.4 Эффективность ре-индукции платиносодержащей химиотерапии +/- митотан	70
3.4.1 Материалы и методы	70
3.4.2 Результаты.....	71
3.5 Эффективность химиотерапии по схеме GemCap в комбинации с митотаном во второй и последующих линиях терапии	75
3.5.1 Материалы и методы	75
3.5.2 Результаты.....	76
3.5.3 Безопасность терапии	80
3.6 Темозоломид +/- митотан во второй и последующих линиях терапии	81
3.6.1 Материалы и методы	81
3.6.2 Результаты.....	86
3.6.3 Безопасность терапии	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	93
ВЫВОДЫ	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Адренокортикальный рак (АКР) относится к орфанным заболеваниям, заболеваемость в США составляет 2 случая на 1 миллион населения в год [1]. Согласно данным Globocan, в 2018 году в мире было зарегистрировано 15,800 новых случаев АКР [2]. Оценка эпидемиологических данных по Российской Федерации затруднена в связи с отсутствием отдельной онкологической отчетности по АКР и соответствующего регистра. Стандартом лечения пациентов с локализованными стадиями АКР является радикальная операция. Однако, независимо от статуса резекции (R-статус), пятилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) после радикального хирургического вмешательства колеблется от 80% при I стадии по данным Европейской сети по изучению опухолей надпочечников (ESNAT) до 30% при III стадии [3]. Местнораспространенный (III стадия) и метастатический АКР на момент дебюта заболевания выявляются в 18%–26% и 21%–46% случаев соответственно [4-7].

Основу лекарственной терапии местнораспространенного и метастатического АКР составляет митотан (m), который является адренолитическим препаратом, специфически воздействующим на пучковую и частично сетчатую зоны коры надпочечника, что приводит к клеточной дегенерации. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) на фоне терапии митотаном составляет 4,1 месяца, при этом его эффективность зависит от его концентрации в плазме крови. Однако только у 50-60% пациентов удается достичь терапевтической концентрации митотана (выше 14 микрограмм на миллилитр [мкг/мл]), а медиана времени для достижения этой концентрации составляет 3,2 месяца [8,9]. Низкая эффективность митотана при высокой опухолевой нагрузке и невозможность достижения его терапевтической концентрации у половины пациентов определяет необходимость назначения его в комбинации с химиотерапией при агрессивном течении АКР [9]. На данный

момент нет стандартного протокола назначения митотана, в большинстве исследований режим дозирования определялся локальной практикой. Оценка частоты и времени достижения терапевтической концентрации митотана необходима для оптимизации локальных протоколов по назначению и титрованию его дозы.

В рандомизированном исследовании III фазы FIRM АКТ была проведена оценка эффективности химиотерапии по схеме EDP+m (этопозид 100 мг/м² в 2-4 дни, доксорубицин 40 мг/м² в 1 день, цисплатин 40 мг/м² в 3-4 дни, цикл 28 дней) в сравнении со схемой стрептозотин + m. Применение режима EDP+m достоверно увеличивало частоту объективного ответа (ЧОО) с 9,2% до 23,2% и медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) с 2,1 месяца до 5 месяцев [10]. В этом исследовании у 21% пациентов, получивших платиносодержащую комбинацию, не наблюдалось прогрессирования заболевания более двух лет от начала терапии. Учитывая высокую эффективность режима EDP+m, назначение ре-индукции платиносодержащей химиотерапии может быть рассмотрено в качестве одной из лечебных опций у больных с длительным бесплатиновым интервалом, однако данная стратегия ранее не изучалась.

В небольшом ретроспективном анализе было показано, что выполнение циторедукции у пациентов с неоперабельным или метастатическим АКР, ответивших на химиотерапию по схеме EDP+митотан значительно улучшает ВБП и общую выживаемость (ОВ), поэтому пациенты, ответившие на терапию, могут быть кандидатами на хирургическое лечение [11].

Наиболее изученным режимом 2й и последующих линий химиотерапии метастатического АКР является комбинация гемцитабина и капецитабина/5-ФУ на фоне продолжающегося приема митотана. В небольшом исследовании II фазы (N=28), ЧОО на фоне данной терапии составляет всего 7%, а медиана ВБП достигла 5,3 мес. Однако в более крупном ретроспективном исследовании (N=145) этот показатель составил всего 3,0 мес. [12,13]. Опубликованы результаты ретроспективного исследования (N=28), в котором показано, что назначение темозоломида обеспечивает ЧОО 30% (N=10/28) при скромных медианах ВБП и

ОВ – 3,5 и 7,2 мес. соответственно [14]. Таким образом, в отсутствие эффективных опций второй и последующих линий терапии представляется актуальным изучение ре-индукции химиотерапии по схеме EDP у пациентов с длительным контролем заболевания, а также разработка новых альтернативных режимов системной терапии.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов с местнораспространенным и метастатическим АКР.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность платиносодержащей химиотерапии $\pm m$ в терапии метастатического и местно-распространенного АКР.
2. Изучить влияние достижения терапевтической концентрации митотана в крови (выше 14 мкг/мл), линии терапии, локализации метастазов, количества сайтов метастазирования, уровня $ki67$ на ВБП и ОВ.
3. Разработать новый режим дозирования митотана для обеспечения частоты достижения его терапевтической концентрации $>70\%$.
4. Изучить влияние удаления первичной или рецидивной опухоли после завершения платиносодержащей химиотерапии на ВБП, ОВ.
5. Оценить эффективность ре-индукции платиносодержащей химиотерапии $\pm m$ в подгруппе пациентов с бесплатиновым интервалом ≥ 6 мес.
6. Изучить эффективность режимов GemCap+m, темозоломид $\pm m$ во второй и последующих линиях лечения метастатического АКР.

Научная новизна

В рамках данной диссертационной работы проанализированы результаты лечения наиболее крупной для РФ когорты из 94 пациентов с местнораспространенным и метастатическим АКР. Разработан новый режим дозирования митотана и оценена частота и время до достижения терапевтической концентрации препарата. Впервые изучена эффективность ре-индукции платиносодержащей химиотерапии. Проанализированы результаты применения альтернативных режимов второй и последующих линий терапии (гемцитабин и капецитабин, темозоломид). Полученные данные могут быть использованы для персонификации лечения пациентов с местнораспространенным и метастатическим АКР.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выделены различные прогностические подгруппы, для которых алгоритмы индивидуализации лечения пациентов с метастатическим и местнораспространенным АКР. Доказано преимущество выполнения удаления первичной или рецидивной опухоли у пациентов с длительным контролем заболевания (≥ 6 мес.) на фоне системной терапии. Впервые продемонстрирована эффективность ре-индукции химиотерапии по схеме EDP \pm m и определены показания к ее назначению. Также получены данные о потенциальной эффективности темозоломида, изучение которого продолжается в рамках проспективного исследования.

Результаты данной работы внедрены и используются в повседневной клинической практике онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1 отдела лекарственного лечения и отделения абдоминальной онкологии №4 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России (Акт о внедрении результатов от 28 «ноября» 2023 года).

Кроме того, данные по ре-индукции платиносодержащей химиотерапии в комбинации с митотаном вошли в проект рекомендаций «Ассоциации онкологов России» и российского общества клинической онкологии по лечению аденокортикального рака в качестве стандартного подхода для второй и последующих линий терапии метастатического аденокортикального рака при бесплатиновом интервале ≥ 6 мес.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование включает в себя две основные части. В первой части изложены результаты ретроспективного анализа данных, посвященного изучению эффективности платиносодержащей химиотерапии +/- m. В данное исследование включены пациенты старше 18 лет с гистологически подтвержденным местнораспространенным или метастатическим АКР; ECOG 0-2, получившие хотя бы один курс платиносодержащей химиотерапии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 1995 по январь 2023 года. Всего в исследование включено 94 пациента. После завершения платиносодержащей химиотерапии 13 больным было выполнено удаление первичной или рецидивной опухоли, результаты их лечения (ВВП, ОВ) были сопоставлены с группой пациентов с контролем болезни ≥ 6 мес., которым не выполнялось хирургическое лечение. Проведен анализ эффективности режима второй и последующих линий химиотерапии – гемцитабин+капецитабин и митотан (GemCap+m), в который включены все пациенты, получившие хотя бы 1 курс химиотерапии по схеме GemCap+m. Проведен ретроспективный анализ эффективности ре-индукции платиносодержащей химиотерапии $\pm m$ в качестве второй и последующих линий терапии при бесплатиновом интервале ≥ 6 мес., в который включено 17 пациентов.

Вторая часть диссертации представлена проспективными данными и включает 2 исследования II фазы: исследование по разработке нового режима дозирования митотана, направленное на повышение частоты достижения терапевтической концентрации митотан $\geq 70\%$ и исследование, посвященное

изучению эффективности темозоломида во второй и последующих линиях терапии местнораспространенного и метастатического АКР.

В рамках проспективной части работы разработан новый режим дозирования митотана со стартовой дозой 2 г/сутки с постепенной эскалацией суточной дозы до 4 г. Первичная конечная точка- достижение терапевтической концентрации митотана, вторичные конечные точки- безопасность терапии, ВБП и ОВ. Исследование имело двухстадийный дизайн Саймона. Статистическая гипотеза – данный режим дозирования митотана позволит увеличить частоту достижения терапевтической концентрации митотана с 59% (исторический контроль) до 70%. При мощности исследования 80%, $\alpha=0,05$. На первом этапе необходимо включить 44 пациента, если у 28 из них будет достигнута концентрация митотана, то набор продолжится до 125 пациентов. При достижении терапевтической концентрации у 82 из 125 пациентов первичная конечная точка будет достигнута. Риск досрочного прекращения исследования – 58%. В рамках диссертационной работы приведены результаты 1 стадии исследования. Набор в исследование проводился с сентября 2018 по май 2022 года.

В рамках проспективного исследования II фазы изучена эффективность темозоломида $\pm m$ во второй и последующих линиях терапии метастатического АКР. Исследование имело двухстадийный дизайн Саймона. Первичная конечная точка- частота объективного ответа (ЧОО). Вторичные конечные точки- ВБП, ОВ, контроль болезни ≥ 6 мес., безопасность лечения. На первом этапе было запланировано включение 12 пациентов (20% заложено на возможную потерю данных), при достижении объективного ответа хотя бы в одном из 10 оцененных случаев планировалось продолжение набора до 29 пациентов. Статистическая гипотеза предполагала, что если объективный ответ будет достигнут у ≤ 3 из 29 пациентов, то выводом исследования будет, что частота объективных ответов на лечение может составить $<5\%$, таким образом продолжение изучения эффективности темозоломида станет нецелесообразным. Если ≥ 4 пациентов достигнут объективного ответа, то выводом исследования станет, что частота

объективных ответов на темозоломид $>5\%$. Риск получить ложно негативный результат, что ЧОО составляет $\leq 5\%$, равен 20% (ошибка II рода) при мощности исследования 80% . Риск получить ложно положительный результат (ошибка I рода), что ЧОО составляет 20% , равен 5% . Набор в исследование осуществлялся с сентября 2018 по октябрь 2023. В рамках диссертационной работы приведены результаты 1 набором до 29 пациентов.

Положения, выносимые на защиту

1. Назначение платиносодержащей химиотерапии \pm митотан при местнораспространенном и метастатическом АКР позволяет добиться ЧОО в $22,34\%$ и контроля болезни ≥ 6 мес. в $53,2\%$ случаев. Медиана ВБП и ОВ составили $8,1$ и $19,87$ мес. соответственно.

2. Достижение терапевтической концентрации митотана и БРВ после адреналэктомии ≥ 12 мес. ассоциировано с улучшением ВБП. Наличие метастазов в легких, печени, количество зон метастазирования ≥ 3 ассоциировано с ухудшением ВБП.

3. ECOG-статус 2, $ki67 > 20\%$, количество зон метастазирования ≥ 3 достоверно ассоциированы с ухудшением ОВ. Наблюдалась тенденция к улучшению ОВ при $ki67 \leq 10\%$ и достижении терапевтической концентрации митотана.

4. Разработан новый режим дозирования митотана, который позволил достичь терапевтической концентрации на фоне платиносодержащей химиотерапии у $72,3\%$ пациентов.

5. Удаление первичной или рецидивной опухоли достоверно ассоциировано с улучшением ВБП ($p=0,01$), имелась тенденция к улучшению ОВ.

6. Продемонстрирована эффективность ре-индукции платиносодержащей химиотерапии \pm митотан у пациентов с бесплатиновым интервалом ≥ 6 мес.: ЧОО составила $23,52\%$, медиана ВБП и ОВ – $6,17$ мес. и $15,63$ мес. соответственно.

7. Продемонстрирована эффективность нового дозового режима химиотерапии по схеме GemCap + митотан во второй и последующих линиях терапии метастатического АКР. ЧОО и частота контроля болезни ≥ 6 мес. составили 4% и 24%, соответственно. Медиана ВБП и ОВ – 3,2 мес. и 12,17 мес.

8. Получены предварительные результаты по эффективности терапии темозоломидом +/- митотан во второй и последующих линиях лечения. ЧОО и частота контроля болезни ≥ 6 мес. составили 8,33% и 16,67%. Медиана ВБП и ОВ – 2,03 мес. и 4,87 мес. Набор в исследование по изучению эффективности данного препарата продолжен в соответствии со статистической гипотезой.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований п. 10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Степень достоверности и апробация результатов

В проведенном исследовании описана наиболее крупная для РФ когорта пациентов с местнораспространенным и метастатическим АКР (N=94), предыдущие данные включали только 28 пациентов (15). Применение актуальных методов оценки эффективности, подробный анализ результатов лечения и факторов, влияющих на ВБП и ОВ на фоне изучаемых режимов химиотерапии, а также использование современных методов статистической обработки данных обеспечивают достоверность полученных результатов. Первые результаты нашего исследования были представлены на XXV Российском онкологическом конгрессе (9-11 ноября 2021г., Москва). Данные по применению ре-индукции платиносодержащей химиотерапии и эффективности нового дозового режима химиотерапии по схеме GemCap + митотан включены в проект национальных

клинических рекомендаций Ассоциации Онкологов России 2023 года и профессионального общества RUSSCO 2023 года по лечению АКР.

Публикации по теме диссертации

По данным исследования опубликовано 2 научные статьи в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 80 источников на русском и иностранном языках. Работа иллюстрирована 28 рисунками, 23 таблицами, клиническим примером.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

АКР развивается из коры надпочечников, относится к редким опухолям и характеризуется неблагоприятным прогнозом и низкой чувствительностью к химиотерапии [1]. Радикальное хирургическое вмешательство является стандартом лечения ранних стадий АКР, однако вне зависимости от R-статуса частота рецидива в течение 5-ти лет колеблется от 20% при I стадии до 70% при III стадии [3]. Роль повторным хирургических вмешательств у пациентов с рецидивом АКР остается дискуссионной. В нескольких ретроспективных работах было показано, что выполнение радикальной резекции у пациентов с длительной БРВ после первичного лечения (≥ 12 мес.), а также с небольшой распространенностью заболевания (местный рецидив и/или метастазы по брюшине) позволяет достичь длительного контроля болезни и впечатляющих показателей пятилетней ОВ – 55-57% [16, 17].

Митотан является основой лекарственной терапии местнораспространенного и метастатического АКР. При его применении в монотерапии ЧОО составляет 20–30%, а медиана ВВП достигает 4,1 месяца [8, 9]. Согласно ряду ретроспективных исследований, достижение терапевтической концентрации митотана (>14 мкг/мл) значительно коррелирует с увеличением медианы ВВП и ОВ [8, 9]. Однако у половины пациентов достичь необходимой терапевтической концентрации не удается, при этом средний период, требуемый для её достижения, составляет 3,2 месяца [8, 9, 18, 19]. Низкая эффективность митотана при большой распространенности заболевания, а также невозможность достижения терапевтической концентрации у значительного числа пациентов подчеркивают целесообразность назначения его в комбинации с химиотерапией [8].

Эффективность комбинации митотана с химиотерапией по схеме EDP в первой линии лечения метастатического АКР была продемонстрирована в проспективном исследовании III фазы FIRM-ACT [10]. Назначение данного режима позволяет достичь объективного ответа у 23,2% пациентов и медианы

ВБП 5 мес. У части пациентов наблюдается длительный контроль болезни после завершения платиносодержащей химиотерапии, двухлетняя ВБП в группе EDP+m составила 21% [10].

Наиболее изученной режимом второй и последующих линий терапии метастатического АКР является комбинация гемцитабина с капецитабином на фоне продолжающегося применения митотана. Данный режим позволяет достичь объективного ответа у 4-7% пациентов, при этом медиана ВБП в одном из крупнейших исследований (N=145) составила 3 месяца [12, 13]. Обнадешивающие результаты были получены в небольшом исследовании II фазы (N=18), в рамках которого применение кабозантиниба обеспечило контроль заболевания ≥ 4 мес. у 72% пациентов, а медиана ВБП составила 7,2 месяца. Однако в 2023 году были доложены результаты исследования II фазы по изучению эффективности кабозантиниба и атезолизумаба при различных нейроэндокринных и эндокринных опухолях, в когорту АКР было включено 24 пациента, ЧОО составила 8,3%, а медиана ВБП – 2,9 мес., исследование было признано негативным, учитывая противоречивые данные нескольких небольших исследований, эффективность кабозантиниба должна быть подтверждена в проспективных рандомизированных исследованиях. Таким образом, стандарты терапии для третьей и последующих линий в настоящее время отсутствуют [20].

1.1 Хирургическое лечение метастатического адренокортикального рака

Несмотря на неблагоприятный прогноз при метастатическом АКР, часть пациентов имеет длительный БРВ после хирургического лечения по поводу рецидива заболевания. Первая работа, демонстрирующая преимущества повторных хирургических вмешательств при рецидивах АКР, была опубликована Schulick и соавторами. Исследование включило 47 пациентов, из них 4 перенесли более пяти операций, а один – семь вмешательств [21]. В 62 случаях операция была радикальной (R0), в 21 – R1/2. В числе радикальных вмешательств 43 (69%) были выполнены по поводу отдаленных метастазов, 14 (23%) по поводу местного

рецидива, и 5 (8%) – и местного рецидива, и отдаленных метастазов. Среди локализаций отдаленных метастазов самыми частыми были: печень (N=28), легкие (N=17), по брюшине (N=8). Медиана ОВ пациентов, перенесших повторную радикальную резекцию, составила 74 месяца, а пятилетняя выживаемость достигла 57%. В то же время у пациентов после повторной нерадикальной операции медиана ОВ составила 16 месяцев, а пятилетняя выживаемость – 0%. В данном исследовании также был проведен многофакторный анализ, который продемонстрировал, что радикальность операции является независимыми прогностическим фактором.

Prendergast и соавторы сравнили результаты лечения пациентов с метастатическим АКР, которым проводилось одновременное удаление первичной опухоли и метастазов (первично-метастатический АКР, N=26) или удаление метастазов по поводу рецидива АКР (N=58) [16]. R0-резекция была выполнена у 58% и 59% пациентов соответственно. Медиана ОВ после выполнения циторедуктивной операции была достоверно ниже в группе с первично-метастатическим АКР и составила 17,3 месяцев против 36,9 месяцев ($p = 0,007$) соответственно.

Наиболее крупной работой, посвященной выполнению резекций по поводу первично-метастатического АКР, является ретроспективное исследование группы ESNAT, показавшее, что выполнение R0-резекции у пациентов с IVa стадией АКР с благоприятными прогностическими факторами (возраст до 50 лет, отсутствие гормональной активности) позволяет достичь пятилетней общей выживаемости 55% против 16% в общей когорте [17].

Таким образом, выполнение радикального хирургического лечения у пациентов с длительной БРВ после первичного лечения, а также с небольшой распространенностью заболевания (местный рецидив и/или метастазы по брюшине) позволяет достичь длительного контроля болезни и впечатляющих показателей пятилетней ОВ и должно быть рассмотрено в качестве предпочтительной лечебной опции.

1.2 Митотан в лечении аденокортикального рака

Митотан является адренолитическим препаратом, который проявляет специфическое действие на пучковую и частично сетчатую зоны коры надпочечников, вызывая клеточную дегенерацию, при этом не затрагивая клубочковую зону. В настоящее время опубликовано 11 одноруканных исследований (из которых 3 являются проспективными, а 8 – ретроспективными), посвященных оценке эффективности митотана как в монорежиме, так и в сочетании с различными схемами химиотерапии АКР [22, 23]. Частота объективного ответа на фоне терапии митотаном составляет 11-30% в различных исследованиях [8, 18, 19]. Эффективность митотана зависит от его концентрации в крови, достижение терапевтической концентрации (14-20 мкг/дл) достоверно увеличивает ЧОО, а также медиану ВБП и ОВ в нескольких ретроспективных исследованиях [7, 8, 23, 24]. Hermsen и соавторы опубликовали свой опыт назначения митотана, включивший 91 пациента, получивших митотан в монорежиме (N=27) или в комбинации с химиотерапией (N=64) [18]. Частота объективного ответа составила 19%. Авторы показали, что у 11 из 17 пациентов, ответивших на терапию, была набрана его терапевтической концентрации в крови, что было ассоциировано с улучшением ОВ по данным многофакторного регрессионного анализа (Отношение рисков [OR] 0,46, $p=0,03$). Повышение концентрации митотана выше 20 мкг/л связано с увеличением риска возникновения нейротоксичности центрального генеза. Этот побочный эффект является обратимым и, как правило, полностью разрешается после снижения концентрации митотана ниже 20 мкг/мл [25-27]. Таким образом, поддержание концентрации митотана в диапазоне 14-20 мкг/л необходимо для соблюдения баланса между эффективностью и безопасностью терапии [26, 27].

На сегодняшний день опубликованы результаты ретроспективного исследования, посвященного эффективности митотана в монорежиме для лечения метастатического АКР [8]. В исследование были включены 127 пациентов, медиана ki67 составила 10% (1-70%), уровень ki67 был оценен как <10% в 51%

случаев, 10-20% – 27%, >20% – 22% пациентов. Назначение митотана позволило достичь ЧОО 20,5%, контроль заболевания ≥ 6 мес. наблюдался у 18,1%. Медианы ВВП и ОВ составили 4,1 и 18,5 месяцев соответственно. Достижение терапевтической концентрации митотана ассоциировалось с достоверным улучшением ЧОО: 31,9% против 11,1% ($p=0,041$), а также со значительным повышением ОВ (отношение шансов (ОР) 0,42; $p=0,003$). В группе пациентов с низким уровнем Ki-67 ($\leq 10\%$) наблюдалась высокая частота длительного контроля заболевания – 54% по сравнению с 24% в группе с Ki-67 $>20\%$ [8]. По результатам многофакторного анализа небольшая распространенность заболевания (<10 метастатических очагов) и длительный безрецидивный интервал (>12 мес.) после адреналэктомии достоверно ассоциировались со снижением риска прогрессирования заболевания (ОР 0,51; $p=0,002$) и смерти (ОР 0,59; $p=0,017$). Таким образом, митотан в монорежиме является эффективной опцией первой линии терапии у пациентов с индолентным течением заболевания, низким уровнем ki67 ($\leq 10\%$) и небольшой распространенностью заболевания.

По данным ряда ретроспективных исследований, а также проспективного исследования ADIUVO терапевтическая концентрация митотана достигается только у 50-59% пациентов, а медиана времени до её достижения составляет 3-4 мес. ($N=55$) [8, 9, 28, 29]. В проспективных исследованиях FIRM АКТ и ADIUVO дозовый режим митотана определялся локальной практикой. Согласно национальным рекомендациям Ассоциации Онкологов России, посвященным терапии АКР, выбор дозового режима митотана зависит от опыта врача, особенностей клинического течения АКР и состояния пациента, что определяет необходимость разработки стандартного локального протокола по его назначению.

Одной из изученных стратегий повышения частоты достижения терапевтической концентрации, а также сокращения времени до ее достижения является назначение высокодозового режима митотана. В небольшом исследовании была проведена сравнительная оценка частоты достижения терапевтической концентрации митотана к восьмой неделе терапии в группах

стандартного и высокодозного режимов. Высокодозный режим предусматривал начало терапии с дозы 1,5 г в сутки с последующим увеличением суточной дозы на 1,5 г ежедневно до достижения 6 г в сутки, при этом контроль концентрации проводился каждые две недели, затем суточная доза корректировалась в зависимости от концентрации митотана [26, 30]. В то время как низкодозовый режим начинался с 1 г в сутки, с постепенной эскалацией дозы на 0,5 г каждые три дня в течение двух недель до достижения 3 г в сутки, с последующей корректировкой в зависимости от концентрации [26]. К восьмой неделе (55-й день) терапевтическая концентрация была достигнута у 10 из 20 пациентов (50%) в группе высокодозного режима и у 4 из 12 пациентов (33%) в группе низкодозового режима. Однако статистически значимых различий в частоте достижения терапевтической концентрации, времени до ее достижения и частоте нежелательных явлений не было зафиксировано, что, вероятно связано с небольшой выборкой, которая не позволяет сделать окончательный вывод о целесообразности назначения высокодозного режима митотана.

Для оптимизации назначения митотана и ускорения достижения его терапевтической концентрации необходимо учитывать фармакокинетику и фармакодинамику данного препарата. Митотан плохо растворим в воде, в связи с чем в доклинических исследованиях его часто растворяли в оливковом масле или диметилсульфоксиде, а затем в водном буфере для достижения целевых концентраций [31-33]. Совместный прием митотана с жирным молоком, шоколадными или масляными эмульсиями увеличивал его абсорбцию в 5 раз [33]. Также прием таких препаратов как этопозид и верошпирон, часто применяемых в терапии АКР, достоверно снижает концентрацию митотана в плазме крови, и в этом случае может быть оправдан подход с увеличением суточной дозы митотана [34, 35].

Опираясь на вышеописанные данные, митотан в монорежиме является возможной опцией терапии у пациентов с индолентным течением заболевания, отсутствием симптомов и небольшой распространенностью заболевания. Однако пациенты с агрессивным течением заболевания нуждаются в назначении

комбинации митотана и химиотерапии в связи с длительным временем до достижения терапевтической концентрации митотана в крови и низкой его эффективностью в этой подгруппе [8].

1.3 Первая линия терапии

Наиболее эффективным режимом терапии метастатического АКР является EDP, включающий доксорубицин, этопозид и цисплатин в комбинации с митотаном. Впервые этот режим был изучен Verutti и соавторами 90х годах [36]. В исследование были включены 72 пациента. Объективный ответ по критериям ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) наблюдался у 48,6% (95% ДИ, 37,1–60,3%), в том числе 6,9% (N=5) полных ответов. Медианы ВБП и ОВ составили 9,1 и 28,5 мес. соответственно.

В рамках единственного позитивного клинического исследования III фазы FIRM АКТ была сравнили эффективность режима EDP+m в сравнении с стрептозотоцином + m [10]. В исследование включили 304 пациента, которые были рандомизированы на две группы в соотношении 1:1. ЧОО в группах EDP и стрептозотоцина составила 23,2% и 9,2% соответственно ($p < 0,001$). Медиана ВБП была значительно выше в группе EDP и составила 5 месяцев против 2,1 месяца в группе стрептозотоцина ($p < 0,001$). Одно- и двухлетний контроль болезни был достигнут у 26,1% и 7,2% пациентов соответственно. Исследование предусматривало возможность кроссовера пациентов: во второй линии 101 пациент получил лечение по схеме EDP+m, а 84 пациента — стрептозотоцин+m. Во второй линии оба режима продемонстрировали такую же эффективность, как и в первой, медианы ВБП составили 5,6 и 2,2 месяца соответственно. Достоверных различий в медиане ОВ между группами не выявлено – 14,8 мес. в группе EDP против 12 мес. в группе стрептозотоцина ($p = 0,07$), что вероятно связано с кроссовером. Достижение терапевтической концентрации митотана ассоциировалось с тенденцией к улучшению ОВ ($p = 0,13$).

Часть пациентов не могут получать химиотерапию на основе цисплатина и антрациклинов в связи с наличием сопутствующих заболеваний – хроническая болезнь почек или сердечно-сосудистые заболевания. В небольшом ретроспективном исследовании была изучена эффективность комбинации этопозида и карбоплатина у пациентов с метастатическим или местнораспространенным АКР, имеющих противопоказания к применению цисплатина [37]. В исследование вошли 12 пациентов, из которых 7 получали химиотерапию на фоне митотана, 5 — без него. ЧОО составила 33% (N=4), стабилизация заболевания наблюдалась у 33% (N=4) пациентов. Медиана ОВ составила 17,2 месяца. Авторы сделали вывод о целесообразности назначения комбинации этопозида, карбоплатина и митотана у пациентов с противопоказаниями к цисплатину.

Во II фазе клинического исследования была оценена эффективность и безопасность схемы цисплатина 50 мг/м² и доцетаксела 75 мг/м², каждые 3 недели в первой линии терапии метастатического и местнораспространенного АКР [38]. В исследование включили 19 пациентов. ЧОО составила 21% (N=4), стабилизация заболевания была отмечена у 32% (N=6) пациентов. Медиана ВБП составила 3 месяца, однолетняя ВБП — 21%. Медиана продолжительности ответа достигла 9,4 мес. при частичном ответе и 5,3 мес. при стабилизации. Исследование было признано негативным, так как согласно статистической гипотезе, назначение данной схемы терапии считалось бы эффективным при ЧОО \geq 30%, дальнейшее изучения эффективности данного режима не проводилось. Однако стоит отметить, что применение платиносодержащей химиотерапии без митотана позволило достичь однолетней ВБП 21%, что сопоставимо с результатами, полученными в исследовании FIRM-AKT.

Примерно 20% пациентов демонстрируют длительный контроль заболевания после лечения и могут рассматриваться в качестве кандидатов на хирургическое вмешательство [8, 10, 11]. В небольшом исследовании изучалось влияние удаления первичной или рецидивной опухоли на выживаемость у пациентов с контролем заболевания на фоне системной терапии по схеме

EDP+митотан [11]. В исследование были включены 58 пациентов, у 29 из которых (50%) наблюдался частичный ответ на лечение, а у 15 (26%) — стабилизация заболевания. Лечебный план включал 6 циклов, при нарастании эффекта лечение могло быть продолжено до 8 курсов. Удаление первичной или рецидивной опухоли после завершения химиотерапии было выполнено 26 пациентам с контролем заболевания, что достоверно ассоциировалось с улучшением медианы ВБП — 13,1 месяца против 7,4 месяца ($p=0,053$) и ОВ — 29,8 месяца и 10,8 месяца ($p=0,0001$) по сравнению с группой наблюдения соответственно. Полный патоморфологический ответ был подтвержден у 4 пациентов. Таким образом, у пациентов с контролем заболевания после завершения химиотерапии можно рассмотреть возможность удаления первичной или рецидивной опухоли, однако результаты данного исследования следует интерпретировать с осторожностью, в связи с ретроспективным дизайном, более благоприятными характеристиками пациентов в группе хирургического лечения.

1.4 Вторая и последующие линии химиотерапии

Наиболее исследованной схемой второй и последующих линий терапии метастатического АКР является комбинация гемцитабина с капецитабином или 5-фторурацилом (5-ФУ) и митотаном. Эффективность данной схемы в качестве второй и последующих линий терапии впервые была оценена в рамках клинического исследования II фазы, включавшего 28 пациентов. Все участники в предыдущих линиях получали химиотерапию, содержащую цисплатин (EDP 86%) и митотан. ЧОО зарегистрирован у 7% пациентов, стабилизация у 39,3% пациентов. Медианы ВБП и ОВ составили 5,3 и 9,8 месяцев соответственно. В группе с концентрацией митотана ≥ 14 мкг/л ($N=12$) отмечалась тенденция к улучшению ВБП ($p=0,13$).

В последующем ретроспективном исследовании, включившем 145 пациентов, получивших гемцитабин-содержащие схемы химиотерапии +/- м (в основном гемцитабин и капецитабин – 91%) в терапии метастатического АКР,

были получены схожие результаты. В качестве первой линии гемцитабин-содержащую химиотерапию получили 8,3% пациентов, в качестве второй – 57,3%, в третьей и последующих – 34,5% пациентов. Митотан был назначен 78,6% пациентов (N=114), концентрация препарата оценивалась у 89 из них, 42 достигли терапевтической концентрации (47,2%). ЧОО составила 4,9% (N=7), стабилизация заболевания наблюдалась у 25% (N=36) пациентов. Не было выявлено различий в эффективности в зависимости от линии терапии. Медианы ВБП и ОВ составили 12 и 94 недели соответственно. Достижение терапевтической концентрации митотана было достоверно связано с улучшением ВБП (ОР 0,56, 95% ДИ 0,35-0,77, $p=0,0026$). Интересно, что частота стабилизации заболевания и частичных ответов составила 0% у пациентов, не получавших митотан, тогда как 6 из 7 объективных ответов были зафиксированы у пациентов с достигнутой терапевтической концентрацией митотана. Таким образом, комбинация гемцитабина и капецитабина без митотана или при его низкой концентрации демонстрирует минимальную эффективность, что подчеркивает необходимость поддержания терапевтической концентрации даже после прогрессирования заболевания.

Темозоломид продемонстрировал противоопухолевую активность *in vitro* на клеточных моделях АКР [39]. В ретроспективном исследовании, включившем 28 пациентов, получавших темозоломид в дозе 150-200 мг/м² в дни 1-5 цикла каждые 28 дней во второй и последующих линиях терапии АКР, контроль заболевания наблюдался у 10 пациентов (35,8%), включая 1 полный и 6 частичных ответов [14]. Медианы ВБП и ОВ составили 3,5 и 7,2 месяца соответственно. В одном из опубликованных клинических случаев был зафиксирован полный ответ, продолжающийся более 14 месяцев [40].

Некоторые исследования были посвящены оценке таксанов во второй и последующих линиях терапии метастатического АКР. Потенциальная эффективность паклитаксела была продемонстрирована *in vivo* на клеточных линиях АКР, где наблюдалась дозозависимая гибель клеток, а концентрация полумаксимального ингибирования (IC₅₀) была сопоставима с уровнями

паклитаксела в крови у пациентов, получающих этот препарат для лечения других злокачественных опухолей [41]. В клиническом исследовании II фазы была оценена эффективность комбинации паклитаксела и сорафениба во второй и последующих линиях терапии метастатического АКР; однако исследование было прекращено досрочно из-за быстрого прогрессирования заболевания у всех 9 участников [42]. Другим препаратом из группы таксанов, эффективность которого изучалась при метастатическом АКР, является кабазитаксел. В исследовании II фазы, включившем 25 пациентов не было зарегистрировано ни одного объективного ответа, а четырехмесячная ВБП – 24% [43]. Медианы ВБП и ОВ составили 1,5 и 6 мес. соответственно. Авторы исследования не рекомендуют продолжать изучение эффективности кабазитаксела. Сводная информация по эффективности различных режимов химиотерапии метастатического АКР приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Основные режимы химиотерапии метастатического аденокортикального рака

Режим терапии	N	Линия	Автор	ЧОО	мВБП	Мов
EDP+m vs Стрептозотоцин+m	151 vs 153	1	Fassnacht, 2012	23.2% vs 9,2 %	5 мес. vs 2,1 мес.	14,8 мес. vs 12 мес.
EDP+m	72	1	Berruti, 1998	48.6%	9,1 мес.	28,5 мес.
EDP+m	58	1+	Lagana, 2020	50%	10,1 мес.	18,7 мес.
ЕС+m	12	1	Campbell, 2018	33%	-	17,2 мес.
Доцетаксел+ Цисплатин	19	1	Urup, 2018	21%	3 мес.	-
GemCap/5-FU+/-m	145	2+	Henning, 2017	4,9%	12 нед.	40 нед.
GemCap/5-FU+m	28	2+	Sperone,2010	7%	5,3 мес.	9,8 мес.
Cap+Bev	10	2+	Wortmann,2010	0%	–	–

Тем+m	28	2+	Cosentini, 2019	21%	3,5 мес.	7,2 мес.
Dox	16	1+	Decker, 1991	19%	-	-
Иринотекан	12	2+	Baudin, 2002	0%	-	-
Паклитаксел+ Сорафениб	9	2+	Berruti, 2012	0%	-	-
Кабазитаксел	25	2+	Lagana, 2022	0%	1,5 мес.	6 мес.

Примечание – *Gem-гемцитабин; Cap- капецитабин; Bev- Бевацизумаб; E-этопозид; C-карбоплатин; Тем- Темозоломид; m-Митотан; Dox – Доксорубицин; ЧОО- частота объективного ответа; мВВП- медиана ВВП; мОВ – медиана ОВ.

Опубликованы 2 клинических случая частичного ответа на метрономную химиотерапию этопозидом в дозировке 50 мг в сутки в 6-й линии, продолжительностью более 2х лет, а также на циклофосфамид в дозе 50 мг в сутки в качестве 5-й линии длительностью 10 мес. [44]. Назначение метрономной химиотерапии может быть рассмотрено у предлеченных и ослабленных пациентов (ECOG 2) пациентов, которым противопоказано назначение стандартных режимов терапии.

1.5 Таргетная терапия

Гиперэкспрессия инсулиноподобного фактора роста-II (IGF-II) наблюдается в 85% случаев АКР, что стало поводом для изучения эффективности ингибиторов IGF/IGF1R (рецептора инсулиноподобного фактора роста 1) в лечении метастатического АКР [45, 46]. В исследовании III фазы было показано, что применение анти-IGF1R линситиниба во второй и последующих линиях терапии метастатического АКР не приводит к улучшению ВВП и ОВ по сравнению с плацебо [47]. Только у 2 из 90 (2,2%) пациентов в группе линситиниба наблюдался длительный полный ответ на лечение, продолжительностью 38 и 45 месяцев соответственно. В связи с низкой эффективностью дальнейшее изучение линситиниба не проводилось.

Различные ингибиторы тирозинкиназ изучались в лечении метастатического АКР, однако не продемонстрировали успешных результатов [42, 48-50]. В исследовании SIRAC было показано, что назначение сунитиниба позволяет добиться стабилизации заболевания продолжительностью 12 недель у 14,3% пациентов [50]. Медиана ВВП составила 83 дня, а медиана ОВ — 5,4 месяца. Авторы показали, что концентрация сунитиниба в крови была значительно снижена у пациентов, получающих митотан, что связано с индукцией экспрессии СYP3A4 [51]. При выборе новых мультикиназных ингибиторов (МКИ) в качестве потенциальных препаратов для лечения АКР следует учитывать этот факт.

Первые положительные результаты были получены в ретроспективном исследовании, посвященном оценке эффективности кабозантиниба во второй и последующих линиях терапии АКР [52]. В исследование были включены 16 пациентов, у всех из которых митотан был отменен перед началом терапии, так как индукция экспрессии цитохрома P450 3A4 (СYP3A4) значительно снижает концентрацию кабозантиниба в плазме [53]. Частота полного и частичного ответа (ЧОО) составила 18,75% (N=3), а стабилизация заболевания была достигнута у 31,25% пациентов (N=5). ВВП > 16 недель наблюдалась у 8 пациентов (50%).

На конгрессе ESMO 2022 были представлены результаты первого проспективного исследования II фазы, посвященного оценке эффективности кабозантиниба при метастатическом АКР [20]. В данное исследование было включено 18 пациентов, из которых у 2 (11,1%) наблюдался частичный ответ, а у 12 (66,7%) — стабилизация заболевания. Медиана ВВП составила 7,2 месяца, при этом четырехмесячная ВВП достигла 72%, что значительно превышает результаты, полученные при применении текущего стандарта второй и последующих линий терапии метастатического АКР — химиотерапии по схеме GemCar в сочетании с митотаном (46%) [12, 13]. В настоящее время иницированы два клинических исследования, направленных на изучение эффективности кабозантиниба при метастатическом АКР: NCT03612232 и

NCST03370718. Данные по эффективности различных таргетных препаратов в лечении метастатического АКР приведены в таблице 2.

Таблица 2 –Таргетная терапия метастатического аденокарциномы

Режим терапии	Мишень	Линия	N	Автор	ORR	мВБП	мОВ
Кабозантиниб	МКИ	2+	16	Kroiss, 2020	18.7%	16 нед.	58 нед.
Сунитиниб	МКИ	2+	35	Kroiss, 2012	0%	2.8 мес.	–
Акситиниб	МКИ	2+	13	O'Sullivan, 2014	0%	-	-
Паклитаксел + Сорафениб	МКИ	2+	9	Berruti, 2012	0%	-	-
Эрлотиниб + Гемцитабин	EGFR	2+	10	Quinkler, 2008	10%	-	-
Гефитиниб	EGFR	2+	19	Samnotra, 2007	0%	-	-
Фигитумумаб	IGF-1R	2+	14	Haluska, 2010	0%, контроль заболевания ≥ 6 мес.- 21%		
Линситиниб	IGF-1R	2+	90	Fassnach, 2015	3.3%, медиана ОБ- 329 дней		
Циксутумумаб + Темсиrolimus	IGF-1R mTOR	2+	26	Naing, 2013	0%, контроль заболевания ≥ 6 мес.- 42%		

Примечание – *МКИ – мультикиназный ингибитор; EGFR – рецептор эпидермального фактора роста; IGF-1R – рецептор инсулиноподобного фактора роста 1; mTOR – мишень рапамицина у млекопитающих; ЧОО – частота объективного ответа; мВБП- медиана ВБП; мОВ – медиана ОВ.

1.6 Пептид-рецепторная радионуклидная терапия

Экспрессия рецепторов соматостатина (SSTR) типов 2 и 5 характерна для нейроэндокринных опухолей и представляет собой мишень для таргетной терапии, включая применение аналогов соматостатина и пептид-рецепторной радионуклидной терапии с использованием Lu177 и Y90-DOTA-TATE [54]. Положительная экспрессия SSTR 2 и/или 5 типов определяется в 40-60% случаев АКР [55-57]. Описан клинический случай длительного частичного ответа на терапию октреотидом пролонгированной формы при метастатическом АКР [58].

Несмотря на высокую частоту положительной экспрессии SSTR 2 и 5 типов, выявленную с помощью иммуногистохимического анализа, большинство пациентов демонстрируют гетерогенное свечение с низким стандартизованным уровнем накопления (SUV) по данным позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) с использованием Ga68-DOTATOC [59]. В небольшом ретроспективном исследовании было показано, что только у 2 из 19 пациентов наблюдалось положительное свечение с высоким SUV по данным ПЭТ-КТ с 68Ga-DOTATOC. Оба пациента получили терапию Y90 или Lu177-DOTATOC, у одного из них был зафиксирован частичный ответ на лечение длительностью 12 месяцев.

1.7 Иммунотерапия

АКР относится к опухолям с низкой иммуногенностью, средняя мутационная нагрузка – 1,3 мутации на мегабазу [60]. Тем не менее, в 3-6% случаев наблюдается микросателлитная нестабильности (MSI-high). Аберации в генах репарации неспаренных оснований носят как наследственных (синдром Линча), так и соматический характер, причем в части случаев характер экспрессии этих генов носит гетерогенный характер, в связи с чем для определения нарушений в ферментах репарации неспаренных оснований во всех исследованиях использовался иммуногистохимический метод [60].

Эффективность терапии анти-PD-1 (рецептора запрограммированной клеточной гибели 1) как в монотерапии, так и в комбинации с терапией анти-CTLA-4 (гликопротеином цитотоксических Т-лимфоцитов-4) была продемонстрирована при различных злокачественных опухолях с микросателлитной нестабильностью, что стало причиной регистрации к назначению этих препаратов вне зависимости от гистологического типа опухоли [61-63].

В исследовании фазы 1b была оценена эффективность авелумаба (анти-PD-L1) в лечении различных злокачественных опухолей [64]. В данное исследование были включены 50 пациентов с метастатическим АКР, которые ранее получали митотан и платиносодержащую химиотерапию. У 50% пациентов терапия митотаном сочеталась с авелумабом. Объективный ответ и стабилизация заболевания были достигнуты у 6% и 42% пациентов соответственно. Частота контроля заболевания не отличалась между подгруппами, получавшими авелумаб в монотерапии и в комбинации с митотаном. ЧОО в группе с положительной экспрессией PD-L1 ($\geq 5\%$ позитивных опухолевых клеток), составила 16,7%, тогда как при PD-L1 негативных опухолях (N=30) — 3,3%, однако различия были статистически недостоверными ($p=0,192$). В общей популяции пациентов медиана ВВП и ОВ составили 2,6 и 10,1 месяца соответственно, при однолетней ВВП и ОВ — 8,7% и 43,2%. В группе PD-L1+ медиана ВВП составила 5,5 месяца, против 1,7 месяца в группе PD-L1-, различия были недостоверными (ОР 0,66, 95% ДИ 0,32-1,39). Несмотря на общую низкую эффективность авелумаба, в подгруппе с положительной экспрессией PD-L1 наблюдались более высокие показатели ЧОО и медиана ВВП при непрямом сравнении с историческим контролем GemCap + митотан [12, 13].

В небольшом клиническом исследовании II фазы была продемонстрирована низкая эффективность ниволумаба [65]. Контроль заболевания ≥ 6 месяцев был зарегистрирован у 20% (N=2) пациентов, а медиана ВВП составила 1,8 месяца. Исследование эффективности ниволумаба продолжилось в комбинации с ингибитором иммунных контрольных точек ипилимумабом. На данный момент опубликованы результаты исследования SWOG, оценившего эффективность этой

комбинации во второй и последующих линиях терапии орфанных опухолей [66]. У 3 из 21 (33%) пациента с метастатическим АКР был достигнут частичный ответ, а контроль болезни на срок ≥ 6 месяцев наблюдался у 24% (N=5) пациентов, что сопоставимо с эффективностью других анти-PD-1 препаратов в монорежиме. Нежелательные явления 3-4 степени зарегистрированы у 5 из 6 пациентов, включая аутоиммунный гепатит у 4 из 6.

Первые положительные результаты применения иммунотерапии при метастатическом или местнораспространенном АКР были получены в клиническом исследовании II фазы, изучавшем эффективность пембролизумаба [67]. В исследование вошли 39 пациентов, из которых 28 (72%) ранее получали системную терапию, 6 имели микросателлитную нестабильность. Объективный ответ и контроль заболевания были отмечены у 23% и 52% пациентов соответственно. Медиана ВВП и ОВ составила 2,1 и 24,9 месяца соответственно. Различий в ЧОО в зависимости от экспрессии PD-L1 и MSI-статуса не обнаружено. Вероятно, более высокие показатели ЧОО и выживаемости были обусловлены меньшей предлеченностью пациентов в данном исследовании по сравнению с предыдущими работами.

Недавно был опубликован мета-анализ, посвященный эффективности иммунотерапии при АКР, в который вошли 250 пациентов. Частота объективных ответов составила 14%, а контроль болезни был достигнут у 43% пациентов. Медианы ВВП и ОВ составили 2,8 и 13,9 месяца соответственно [68]. Комбинированная иммунотерапия не улучшала показатели ЧОО и контроля болезни [68]. На основании этих данных пембролизумаб был включен в рекомендации NCCN как альтернативный режим второй и последующих линий терапии метастатического и местнораспространенного АКР, независимо от статуса PD-L1, ТМВ и микросателлитной нестабильности опухоли [69].

Комбинация пембролизумаба и леватиниба является стандартом первой линии терапии светлоклеточного рака почки и второй линии терапии рака тела матки, а также продемонстрировала эффективность в лечении пациентов с различными опухолями после прогрессирования на фоне анти-PD-1 терапии [70-

72]. В небольшом исследовании была оценена эффективность данного режима во второй и последующих линиях терапии метастатического АКР [73]. У 2 из 8 (25%) пациентов был достигнут частичный ответ, а у 1 — стабилизация заболевания продолжительностью 8 месяцев. В настоящее время инициировано исследование II фазы по изучению эффективности комбинации пембролизумаба и ленватиниба во второй и последующих линиях терапии метастатического и местнораспространенного АКР (NCT05036434).

На ESMO 2023 доложены данные результатов исследования II фазы по изучению комбинации кабозантиниба и атезолизумаба в терапии нейроэндокринных и эндокринных опухолей [74]. В данное исследование включено 24 пациента с метастатическим АКР, ЧОО составила 8,3%. Исследование признано негативным, однако у 33% наблюдался контроль болезни, в том числе у 16% продолжительность контроля составила ≥ 12 мес. Сводная данные результатов различных исследований ингибиторов иммунных контрольных точек приведена в таблице 3.

Таблица 3 – Иммуноterapia метастатического адренокортикального рака

Препарат	N	Автор	Медиана линий предшествующей терапии	ЧОО, %	мВБП, мес.	мОВ, мес.
Пембролизумаб	39	Rai, 2020	1	23	2,1	24,9
Пембролизумаб	14	Habra, 2019	2	14,3	-	-
Ленватиниб+ Пембролизумаб	8	Bedrose,2020	2+	25	5,5	-
Ниволумаб	10	Carneiro, 2019	1	10	1,8	21,2
Ниволумаб+ Ипилимуаб	6	Klein, 2021	2+	33	-	-
Авелумаб	50	LeTourneau	2	6	2,6	10,1

Кабозантиниб+	29	Capdevila	2	8	2,9	-
Атезолизумаб						

Примечание – * ЧОО – частота объективного ответа; мВБП – медиана ВБП; мОВ – медиана ОВ.

Таким образом, метастатический и местнораспространенный АКР относится к опухолям с низкой чувствительностью к иммунотерапии. Однако примерно у 20% пациентов удается достичь длительного контроля заболевания на фоне анти-PD-1 терапии, что при непрямом сравнении значительно выше, чем на фоне стандарта второй линии – GemCap+митотан. Наибольший выигрыш от назначения иммунотерапии получен в ранних линиях терапии. Эффективность различных комбинаций анти-PD-1 и таргетной терапии, а также других ингибиторов иммунных контрольных точек в терапии метастатического и местнораспространенного АКР изучается в клинических исследованиях ранних фаз.

1.8 Перспективы для развития терапии конъюгатами антитело–цитостатик

Трастузумаб дерукстекал стал первым препаратом из класса «конъюгат антитело-цитостатик», для которого был описан эффект убийства свидетеля. Данный эффект можно описать следующим образом: конъюгат антитела и цитостатика связывается с рецептором на поверхности опухолевой клетки. Затем происходит эндоцитоз, в результате которого образуется лизосома, где деградирует линкер, соединяющий цитостатик с антителом. Низкомолекулярный гидрофобный цитостатик проникает через клеточную мембрану в межклеточный матрикс и в клетки, не экспрессирующие таргетный рецептор, что приводит к их гибели [75]. Данное открытие существенно изменило представления о таргетной терапии. Ранее для выбора мишеней в таргетной терапии акцент делался на

биологической функции мишени для опухолевых клеток. Для конъюгатов антитело-цитостатик биологическая роль мишени отошла на второй план, достаточно, чтобы мишень экспрессировалась на опухолевых клетках при низком уровне физиологической экспрессии нормальными клетками, что подтверждается высокой эффективностью трастузумаба дерукстекана при HER2-негативном раке с низкой и очень низкой (>0 , но $<10\%$ клеток) экспрессией HER2 [76].

На данный момент зарегистрировано 121 исследование с конъюгатами антитело-цитостатик для 54 различных мишеней [77]. Bosi и соавторы провели экспрессионный анализ более 19 000 образцов нормальных тканей различных органов и более 9000 опухолевых образцов, в том числе 79 случаев АКР, что позволило авторам выделить перспективные мишени для создания конъюгатов антитело-цитостатик для большинства опухолей [77]. Для АКР такими мишенями стали ENPP3, CD276, EFNA4, некоторые мишени уже имеют конъюгаты, которые изучаются в исследованиях ранних фаз при различных опухолях [78, 79].

1.9 Выводы по главе 1

Наиболее изученным и эффективным режимом первой линии терапии метастатического АКР является комбинация EDP и митотана [10]. В настоящее время отсутствуют проспективные исследования, которые бы непосредственно сравнивали эффективность этой комбинации с монорежимом митотана. Тем не менее, у пациентов с индолентным течением заболевания, небольшой распространенностью и низким уровнем ki67 ($<10\%$), результаты непрямого сравнения свидетельствуют о схожей эффективности митотана в монорежиме [8]. Поскольку терапевтический эффект лечения во многом зависит от достижения адекватной концентрации митотана в плазме крови, выбор оптимального режима его дозирования, позволяющего достичь терапевтических уровней у большинства пациентов, представляет собой важную задачу.

Длительный контроль заболевания при системной терапии отмечается примерно у 20% пациентов. Проведение хирургического вмешательства в данной

группе связано с улучшением ВВП и ОВ; однако эти данные основаны на небольшом ретроспективном исследовании и требуют подтверждения в более крупных популяциях [11].

Эффективных опций второй и последующих линий терапии нет, что определяет актуальность изучения ре-индукции платиносодержащей химиотерапии и поиска альтернативных видов противоопухолевой терапии. Несмотря на отсутствие таких данных этот подход используется в качестве стандарта в некоторых центрах, например одним из критериев включения пациентов в исследование по изучению эффективности кабазитаксела был бесплатиновый интервал менее 6 мес., при более длительном интервале назначалась ре-индукция препаратов платины [43]. Стандартом второй линии терапии метастатического АКР является комбинация GemCar + m, которая демонстрирует ограниченную клиническую эффективность при низкой концентрации митотана, что подчеркивает необходимость продолжения терапии митотаном даже после прогрессирования заболевания на фоне его применения [13]. В ретроспективном исследовании темозоломид продемонстрировал высокую частоту объективного ответа (ЧОО) [14]. Тем не менее, для широкого применения данного препарата в стандарты лечения метастатического АКР необходимо провести дополнительные оценки его эффективности в рамках проспективных исследований.

Метастатический АКР относится к опухолям с низкой чувствительностью к иммунотерапии. Однако в небольшом пембролизумаб показал свою эффективность в терапии метастатического АКР [67]. Несмотря на низкую медиану ВВП- 2,1 мес., у 20% наблюдался контроль болезни ≥ 6 мес., а двухлетняя ОВ составила 50%, что при непрямом сравнении значительно выше исторического контроля – комбинации GemCar+митотан. Другим перспективным для терапии метастатического АКР является кабозантиниб, который продемонстрировал свою эффективность во второй и последующих линиях терапии АКР в небольшом исследовании II фазы, изучение этого препарата

продолжается [20]. Таким образом, поиск новых опций лечения при метастатическом АКР является актуальной задачей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выживаемость без прогрессирования оценивалась как интервал от начала терапии до прогрессирования заболевания по результатам радиологического обследования или даты смерти при отсутствии данных за прогрессирование заболевания по результатам предыдущих обследований. Общая выживаемость определялась как интервал от начала терапии до даты смерти или последнего контакта с пациентом.

Для оценки ВВП и ОВ использовался метод Каплан-Майера. С целью определения влияния различных прогностических факторов на ВВП и ОВ использовался одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса с включением факторов, достоверно влиявших на показатели выживаемости в однофакторном анализе.

Для удобства статистической обработки результатов проведенного исследования все данные анамнеза, клинического и морфологического исследования были формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц EXCEL.

Статистические расчеты выполнены в программе IBM SPSS Statistics Professional 20.0.

Оценка нежелательных явлений проводилась по Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.05.

Более подробная информация по критериям включения, невключения и исключения пациентов, конечными точками исследований для удобства восприятия приведена для каждой анализируемой группы в разделе результаты.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Эффективность платиносодержащей химиотерапии ± митотан в терапии местнораспространенного и метастатического аденокарциноматозного рака

3.1.1 Материалы и методы

В ретроспективный анализ по изучению эффективности платиносодержащей химиотерапии +/- митотан включались пациенты старше 18 лет с гистологически подтвержденным неоперабельным или метастатическим АКР; ECOG 0-2, получившие хотя бы один курс платиносодержащей химиотерапии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 1995 по январь 2023 года. Всего в анализ включено 94 пациента.

Нами была запланирована оценка ЧОО, контроля заболевания (объективный ответ и стабилизация более 6 месяцев) по RECIST 1.1, ВВП, ОВ.

Проанализировано влияние достижения терапевтической концентрации митотана на показатели ВВП и ОВ в группе пациентов с контролем болезни ≥ 3 мес. в следующих подгруппах: не принимали митотан; принимали митотан, но не достигли его терапевтической концентрации; достигли терапевтической концентрации митотана. Выбор точки 3 мес. обусловлен тем, что большая часть пациентов достигают терапевтическую концентрацию митотана через 3-4 месяца от начала его приема, пациенты с прогрессированием болезни в первые 3 месяца имели низкий шанс на достижение его терапевтической концентрации. Введение данного критерия отбора позволило нивелировать влияние подгруппы пациентов с быстрым прогрессированием болезни на результат анализа.

3.1.2 Результаты

Характеристики пациентов

В данное исследование включено 94 пациента, получавшие платиносодержащую химиотерапию ± митотан. Химиотерапия по схеме EDP проведена 88 (93,62%) пациентам, по схеме EP/EC в связи с противопоказанием к назначению антрациклинов – 6 (6,38%). В качестве 1й линии платиносодержащая терапия была проведена 87 (92,55%) пациентам, в качестве 2й линии – 7 (7,45%). Медиана наблюдения составила 13,6 месяцев, на момент анализа прогрессирование заболевания и смерть зарегистрированы в 77 (80,21%) и 55 (57,29%) случаях соответственно (Таблица 4).

Таблица 4 – Характеристика пациентов, получивших платиносодержащую химиотерапию

Характеристика	Платиносодержащая ХТ ± митотан (N=94)	%
Пол		
Мужской	34	36,17
Женский	60	63,83
Возраст		
<50	59	62,77
≥50	35	37,23
Медина	44 (19-77)	
ECOG		
0	41	43,62
1	47	50,00
2	6	6,38
Линия терапии		
1	87	92,55
2	7	7,45
Интервал от адреналэктомии		
<12	30	31,91

≥12	21	22,34
Первично-метастатический АКР	43	45,74
Ki67		
0-10%	12	12,77
11-20%	19	20,21
>20%	46	48,94
Нет данных	17	18,09
Зоны метастазирования		
Легкие	61	64,89
Печень	49	52,13
Мтс по брюшине	47	50,00
Удалена ли первичная опухоль		
Нет	30	31,91
Да	64	68,09
Прогрессирование на фоне адьювантной терапии митотаном		
25	25	26,60
Количество зон метастазирования		
1	16	17,02
2	46	48,94
3 и более	32	34,04
Гормональная секреция		
Да	34	36,17
Нет	35	37,23
Нет данных	25	26,6
Режим химиотерапии		
EDP	88	93,62
EP	2	2,13
EC	4	4,26
С митотаном		
Да	72	76,60
Нет	22	23,40

Достигнута ли терапевтическая концентрация митотана на фоне химиотерапии		
Да	40	42,55
Нет	42	44,68
Нет данных	12	12,77

У 69 (73,4%) пациентов имелись данные о наличии/отсутствии гормональной секреции опухолью, из них 34 (49,28%) имели гормональную секрецию. Наиболее часто наблюдалась секреция кортизола – 30 пациентов (88,24%), у 2 (5,88%) наблюдалась изолированная секреция половых гормонов, у 1 (2,94%) – гиперальдестеронизм и в 1 (2,94%) случае наблюдалась сочетанная секреция кортизола и половых гормонов.

Терапия митотаном проводилась в 72 (76,6%) случаях, из них в 25 (26,6%) наблюдалось прогрессирование на фоне адъювантной терапии митотаном. В первой линии терапии митотан не получили 22 (23,4%) пациента, в одном случае в связи с гепатотоксичностью 3 степени на фоне адъювантной терапии; в 21 (22,34%) случае митотан не назначался в связи с его недоступностью, что обусловлено ретроспективным дизайном исследования и анализом данных с 1995 года. У 2 пациентов (2,13%) митотан был отменен в связи с гепатотоксичностью 3-4 степени, в обоих случаях на фоне достигнутой терапевтической концентрации.

Эффективность терапии

Лечебный план – 6 циклов был выполнен у 55 пациентов (58,5%), 6 и 8 циклов химиотерапии проведено 49 (52,13%) и 6 (10,91%) пациентам соответственно. В 39 случаях (41,49%) было проведено менее 6 циклов химиотерапии в связи с прогрессированием заболевания.

Эффективность лечения была оценена у всех пациентов. Объективный ответ по RECIST 1.1 был достигнут у 21 (22,34%) пациента, в том числе 1 (1,06%) полный ответ (Таблица 5). Стабилизация заболевания наблюдалась у 40 пациентов (42,55%), контроль заболевания \geq 6 мес. у 50 пациентов (53,19%).

Таблица 5 – Оценка эффективности терапии по RECIST 1.1

Ответ по RECIST 1.1	N=94	%
Полный ответ	1	1,06
Частичный ответ	20	21,28
Объективный ответ (частичный и полный ответ)	21	22,34
Стабилизация	40	42,55
Прогрессирование	33	35,11

Длительный контроль болезни 12 и 24 месяца был достигнут у 23 (24,47%) и 10 (10,64%) соответственно (Таблица 6). Пациентам с длительным контролем болезни (бесплатиновый интервал ≥ 6 мес.) в последующих линиях могла быть проведена ре-индукция платиносодержащей химиотерапии. Прогрессирование заболевания при первой оценке эффекта зарегистрировано у 33 пациентов (35,11%).

Таблица 6 – Контроль болезни на фоне терапии

Контроль болезни	N=94	%
6 мес.	50	53,19
12 мес.	23	24,47
24 мес.	10	10,64
36 мес.	8	8,51

Медиана ВВП в общей группе составила 8,1 месяцев (95% Доверительный интервал [ДИ], 5,12-11,1) (Рисунок 1).

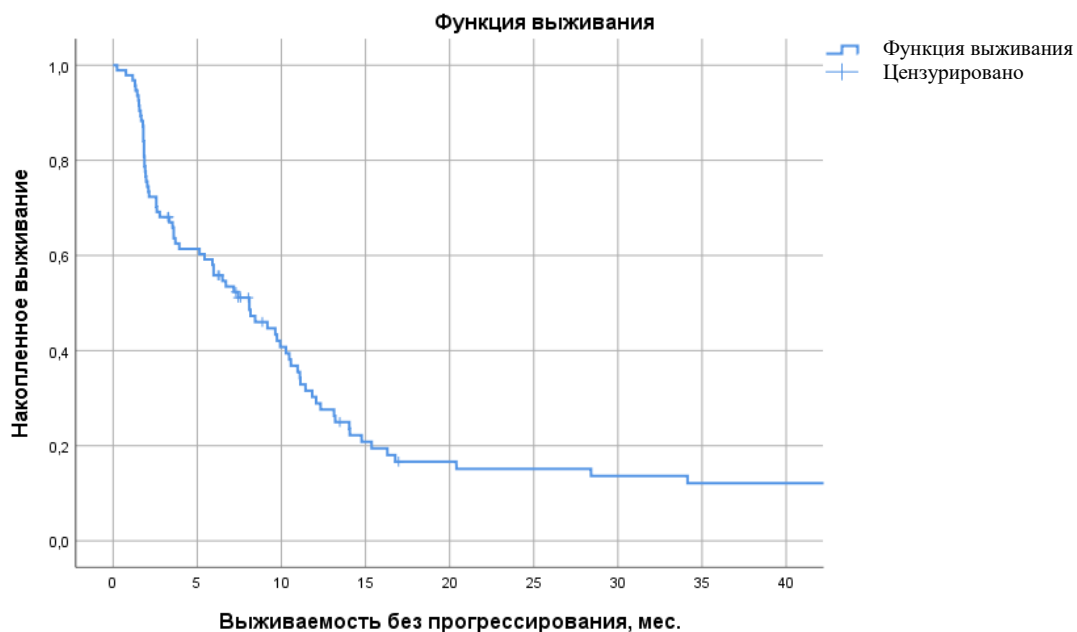


Рисунок 1 – Выживаемость без прогрессирования пациентов на фоне платиносодержащей химиотерапии (N=94)

С целью определения прогностических маркеров, достоверно влияющих на ВБП, проведен одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса, включивший следующие факторы: прием митотана, прогрессирование на фоне адъювантной терапии митотаном, достижение терапевтической концентрации митотана в крови, линию терапии, возраст (≤ 50 и > 50 лет), пол, ECOG перед началом терапии, адrenaлэктомию в анамнезе, интервал от адrenaлэктомии до начала химиотерапии (первично-метастатический рак, БРВ < 12 и ≥ 12 мес.), ki67 ($\leq 10\%$, 11-20%, $> 20\%$), локализацию метастазов, количество сайтов метастазирования, гормональная секреция.

По данным однофакторного анализа: ECOG-статус ≥ 1 , ki67 $> 20\%$, наличие метастазов в легких, печени, количество сайтов метастазирования ≥ 3 были достоверно ассоциированы с ухудшением ВБП, а достижение терапевтической концентрации митотана и БРВ после адrenaлэктомии ≥ 12 мес. – с улучшением ВБП. Данные факторы были включены в многофакторный анализ, по результатам которого ECOG-статус 2 ($p=0,01$), наличие метастазов в легких ($p=0,02$), уровень ki67 $> 10\%$ ($p=0,02$) достоверно ассоциировались с ухудшением ВБП, а БРВ после

адреналэктомии ≥ 12 мес. ($p=0,02$) и достижение терапевтической концентрации митотана ($p=0,02$) – с улучшением ВБП (Таблица 7).

Таблица 7 – Прогностические факторы для выживаемости без прогрессирования на фоне платиносодержащей химиотерапии

Характеристики	N	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
		HR	95% ДИ	P	HR	95% ДИ	P
Пол							
Мужской	34	1					
Женский	60	0,82	0,51-1,31	0,41			
Возраст							
<50	59	0,95	0,62-1,57	0,95			
≥ 50	35	1					
ECOG							
0	41	1			1		
1	47	1,69	1,05-2,74	0,03	1,05	0,55-2	0,88
2	6	6,62	2,64-16,63	0,001	5,98	1,6-22,38	0,01
Линия терапии							
1	87	1					
2	7	0,71	0,28-1,75	0,45			
Удален ли первичный очаг							
Нет	30	1					
Да	64	1,03	0,64-1,67	0,9			
Интервал от адреналэктомии							
Первично-метастатический	30	1			1		
<12	21	1,37	0,82-2,29	0,23	2,47	0,47-2,29	0,92
≥ 12 мес.	43	0,45	0,24-0,84	0,01	0,59	0,35-0,89	0,02
Ki67							

0-10%	12	1			1		
11-20%	19	1,97	0,82-4,73	0,13	3,48	1,22-9,09	0,02
>20%	46	2,43	1,07-5,05	0,03	4,06	1,35-12,23	0,01
Гормональная секреция							
Да	34	1					
Нет	35	1,14	0,68-2,53	0,6			
Митотан							
Да	72	1	0,5-1,44				
Нет	22	1,23	0,71-2,13	0,46			
Прогрессирование на адъювантной терапии митотаном							
Да	25	0,97	0,58-1,63	0,9			
Нет	69	1					
Достигнута ли терапевтическая концентрация митотана							
Нет или не получали	42	1			1		
Да	40	0,52	0,31-0,85	0,01	0,4	0,19-0,84	0,02
Метастазы в печени							
Нет	45	1			1		
Да	49	2,12	1,33-3,37	0,002	1,4	0,54-3	0,38
Метастазы в легких							
Нет	33	1			1		
Да	61	1,77	1,08-2,94	0,03	3,5	1,74-7,07	0,01
Метастазы по брюшине							
Нет	47	1					

Да	47	0,69	0,44-1,09	0,11			
Количество зон метастазирования							
1	16	1			1		
2	46	1,88	0,95-3,71	0,07	1,12	0,43-2,88	0,82
3 и более	32	2,52	1,25-5,1	0,01	1,26	0,47-3,38	0,64

Медиана общей выживаемости в общей группе составила 19,87 мес. (95% ДИ, 11,01-28,71) (Рисунок 2).

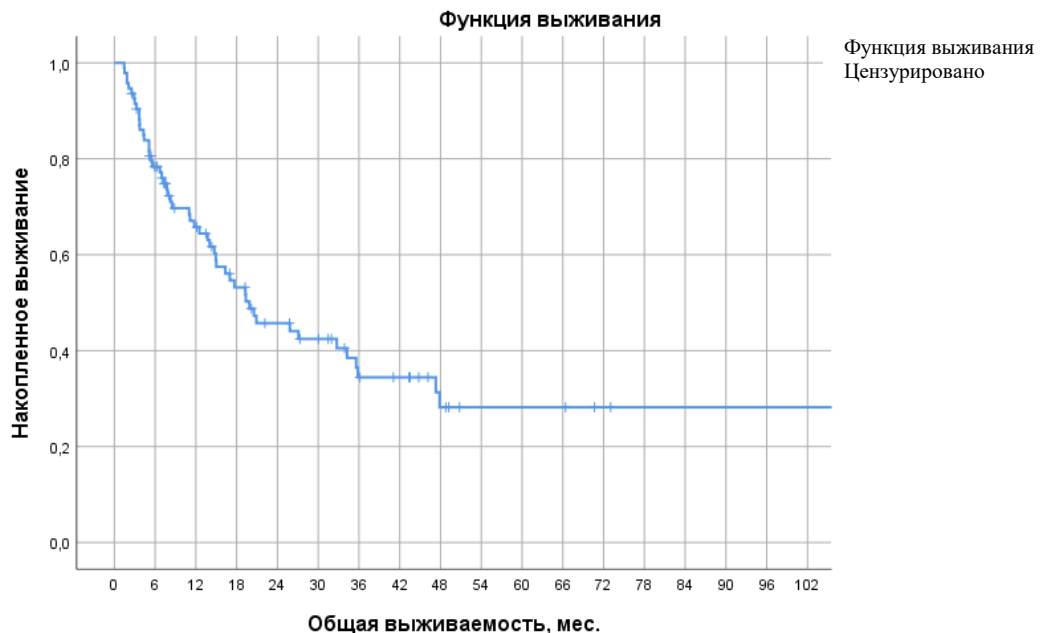


Рисунок 2 – Общая выживаемость пациентов на фоне платиносодержащей химиотерапии (N=94)

По результатам однофакторного анализа факторами, ассоциированными с повышением риска смерти, были: ECOG-статус 2, $ki67 > 20\%$, прогрессирование на фоне адъювантной терапии митотаном, наличие метастазов в печени и зон метастазирования ≥ 2 , в то время как БРВ после адреналэктомии ≥ 12 мес. и достижение терапевтической концентрации митотана ассоциировались со

снижением риска смерти. По данным многофакторного анализа ECOG-статус 2 ($p=0,03$), $ki67>20\%$ ($p=0,01$), количество зон метастазирования ≥ 3 ($p=0,02$) были достоверно связаны с ухудшением ОВ (Таблица 8).

Таблица 8 – Прогностические факторы для общей выживаемости на фоне платиносодержащей химиотерапии

Характеристики	N	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
		HR	95% ДИ	P	HR	95% ДИ	p
Пол							
Мужской	34	1					
Женский	60	0,64	0,36-1,15	0,13			
Возраст							
<50	59	1,05	0,6-1,84	0,87			
≥ 50	35	1					
ECOG							
0	41	1			1		
1	47	1,77	0,99-3,16	0,06	0,99	0,41-2,35	0,97
2	6	4,66	1,7-12,7	0,03	5,98	1,6-22,38	0,03
Линия терапии							
1	87	1					
2	7	0,83	0,29-2,36	0,73			
Удален ли первичный очаг							
Нет	30	1					
Да	64	0,96	0,54-1,72	0,9			
Интервал от адреналэктомии							
Первично-метастатический	30	1			1		

<12	21	1,32	0,74-2,39	0,34	1,01	0,46-2,25	0,98
≥12 мес.	43	0,32	0,14-0,75	0,01	0,38	0,14-1,05	0,06
Ki67							
0-10%	12	1			1		
11-20%	19	2,17	0,58-8,09	0,25	1,85	0,44-7,73	0,4
>20%	46	5,38	1,57-18,46	0,01	5,9	1,59-21,96	0,01
Гормональная секреция							
Да	34	1					
Нет	35	1,06	0,78-1,32	0,69			
Митотан							
Да	72	1	0,5-1,44				
Нет	22	1,33	0,7-2,55	0,39			
Прогрессирование на адъювантной терапии митотаном							
Да	25	0,19	0,05-0,76	0,02	2,22	0,92-5,37	0,08
Нет	69	1			1		
Достигнута ли терапевтическая концентрация митотана							
Нет или не получали	42	1			1		
Да	40	0,55	0,3-0,99	0,05	2,48	0,83-7,43	0,1
Метастазы в печени							
Нет	45	1			1		
Да	49	2,82	1,58-5,02	0,001	1,34	0,54-3,36	0,53
Метастазы в легких							
Нет	33	1					
Да	61	1,52	0,83-2,81	0,17			

Метастазы по брюшине							
Нет	47	1					
Да	47	0,61	0,35-1,07	0,08			
Количество зон метастазирования							
1	16	1			1		
2	46	2,64	1,03-6,97	0,05	3,45	0,93-12,88	0,07
3 и более	32	4,42	1,66-11,79	0,003	5,8	1,35-24,92	0,02

3.1.3 Влияние различных факторов на показатели выживаемости

Влияние линии терапии на показатели выживаемости

Платиносодержащую терапию $\pm m$ в качестве первой линии терапии получили 87 пациентов (92,55%) из них режим EDP был назначен 82 пациентам (94,25%), ЕС – 3 (3,45%), EP – 2 (2,3%). Конкурентная терапия митотаном проводилась 68 пациентам (78,16%).

В качестве второй линии платиносодержащую химиотерапию $\pm m$ получили 7 пациентов (80,46%), из них из них режим EDP был назначен 6 (85,71%), ЕС – 1 (14,29%). Конкурентная терапия митотаном проводилась в 4 случаях (57,14%).

Достоверных различий в ВВП в зависимости от линии терапии не было, медианы составили 8,1 мес. (95% ДИ, 5,21-10,99 мес., $p=0,53$) против 9,93 мес. (95% ДИ, 1,97-17,9 мес.) в 1й и 2й линиях соответственно (Рисунок 3).

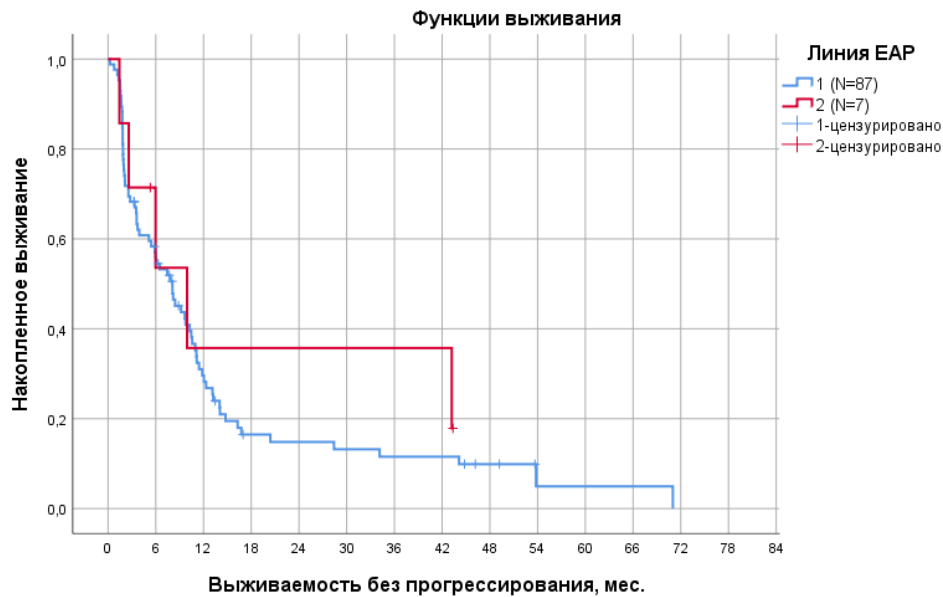


Рисунок 3 – Влияние линии терапии на показатель выживаемости без прогрессирования на фоне платиносодержащей химиотерапии

Достоверных различий в ОВ также получено не было, медиана ОВ составила 19,86 мес. (95% ДИ, 11,08-28,65 мес., $p=0,79$) и не была достигнута при назначении платиносодержащей химиотерапии во второй линии (95% ДИ, НД-НД) (Рисунок 4).

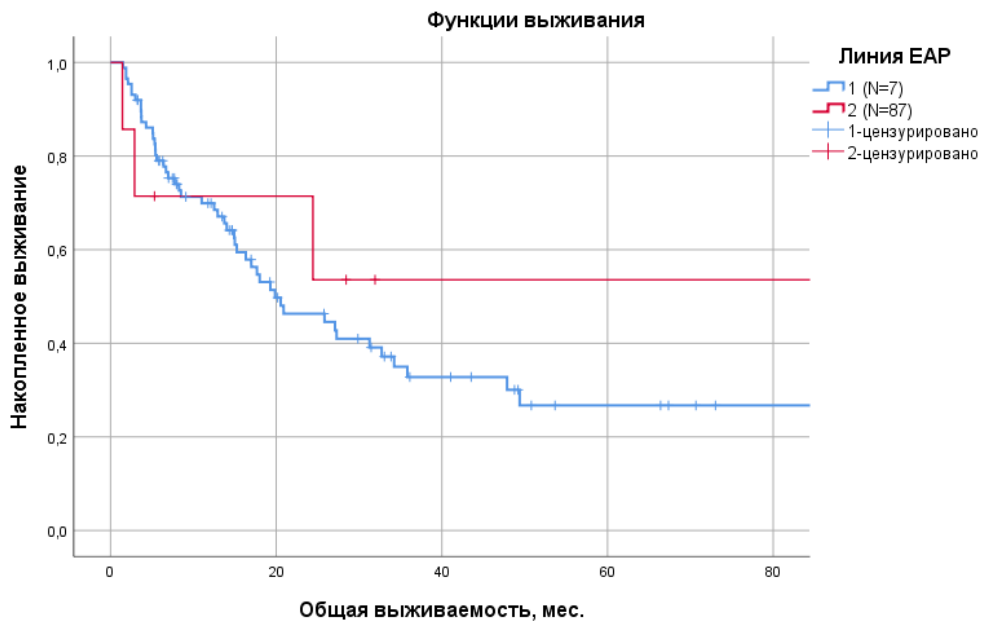


Рисунок 4 – Влияние линии терапии на показатель общей выживаемости на фоне платиносодержащей химиотерапии

Влияние достижения терапевтической концентрации митотана на эффективность лечения

Для оценки влияния достижения терапевтической концентрации на показатели выживаемости из анализа были исключены пациенты с неизвестной концентрацией и с прогрессированием заболевания на фоне терапии в первые 3 мес., в связи с низкой вероятностью достижения терапевтической концентрации за этот период. В данный анализ было включено 84 пациента.

Терапевтическая концентрация митотана на фоне платиносодержащей химиотерапии была достигнута у 40 из 60 (66,7%) пациентов, получавших митотан. Медиана времени до достижения терапевтической концентрации составила 3,83 мес. (1,22-10,83).

ЧОО в подгруппе пациентов, у которых была достигнута терапевтическая концентрация митотана, составила 25% (N=10/40) против 15% (N=3/20) у пациентов, которые не достигли его терапевтической концентрации (p= 0,513) (Таблица 9).

Таблица 9 – Частота объективного ответа в зависимости от достижения концентрации митотана

Ответ по RECIST 1.1	Общая группа (N=94)		Достигли терапевтической концентрации (N= 40)		Не достигли терапевтической концентрации (N= 20)		Не получали митотан (N=22)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Полный ответ	1	1,06	1	2,5	0	0	0	0
Частичный ответ	20	21,28	9	22,5	3	20	6	27,24
Объективный ответ	21	22,34	10	25	3	20	6	27,24
Стабилизация	40	42,55	24	60	5	25	9	40,91
Прогрессирование	33	35,11	6	15	12	60	7	31,82

Контроль болезни \geq 6 мес. наблюдался у 72,5% (N=29/40) против 20% (N=4/20) [p=0,01]. Однолетний контроль заболевания в этих подгруппах составил

40 и 5% соответственно [$p=0,01$]. Таким образом, достижение терапевтической концентрации митотана достоверно ассоциировано с увеличением частоты контроля заболевания ≥ 6 и 12 мес.

Влияние достижения терапевтической концентрации митотана на показатели выживаемости

Пациенты с неизвестной концентрацией митотана, а также с прогрессированием заболевания ранее 3 мес. от начала лечения были исключены из анализа в виду низкой вероятности достижения терапевтической концентрации за такой короткий период. Таким образом в анализ было включено 59 пациентов, из них 35 достигли терапевтической концентрации митотана, 9 не достигли терапевтической концентрации митотана и 15 не получали митотан.

Медиана ВБП была достоверно выше в подгруппе пациентов, достигших терапевтической концентрации митотана ($N=35$), и составила 13,13 мес. (95% ДИ 10,83-15,43 мес.) против 8,43 мес. (95% ДИ 4,85-12,02 мес., $p=0,02$) у не достигших ее ($N=9$) и 9,73 (95% ДИ 7,42-12,05 мес.) у не получавших митотан (Рисунок 5).

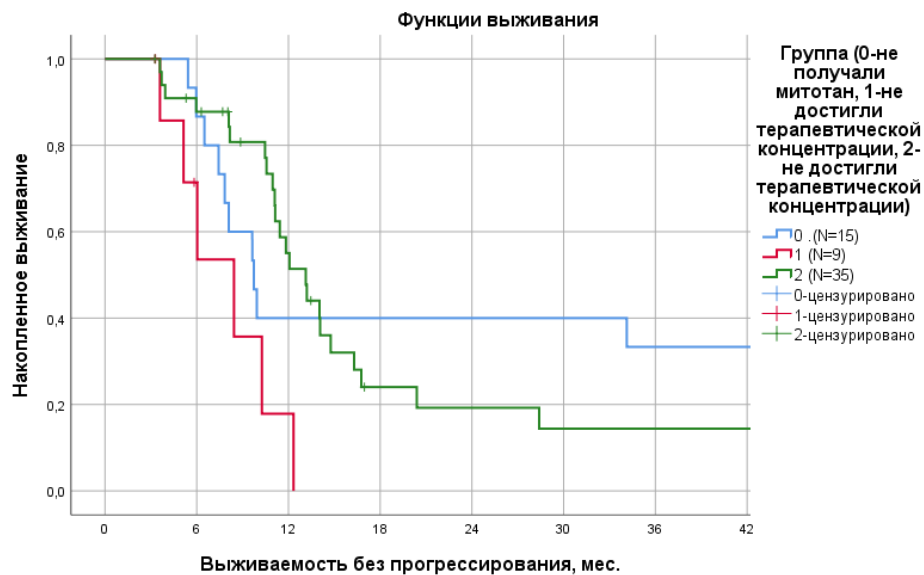


Рисунок 5 – Влияние терапевтической концентрации митотана на выживаемость без прогрессирования

Интересно, что не наблюдалось статистически значимых различий в ВВП у пациентов, не достигших терапевтической концентрации митотана и не получавших его вовсе ($p=0,16$), однако небольшая выборка не позволяет однозначно интерпретировать эти результаты.

Наблюдалась тенденция к увеличению ОВ у пациентов, достигших терапевтической концентрации митотана на фоне платиносодержащей химиотерапии ($N=35$). Медиана ОВ в этой подгруппе составила 34,22 мес. (95% ДИ, 7,74-36,05 мес., $p=0,11$) против 21,9 мес. (95% ДИ, 7,75-36,05 мес.) в подгруппе пациентов, не достигших терапевтической концентрации митотана, и не была достигнута (НД) в подгруппе не получивших митотан (95% ДИ, НД-НД, $p=0,16$) (Рисунок 6).

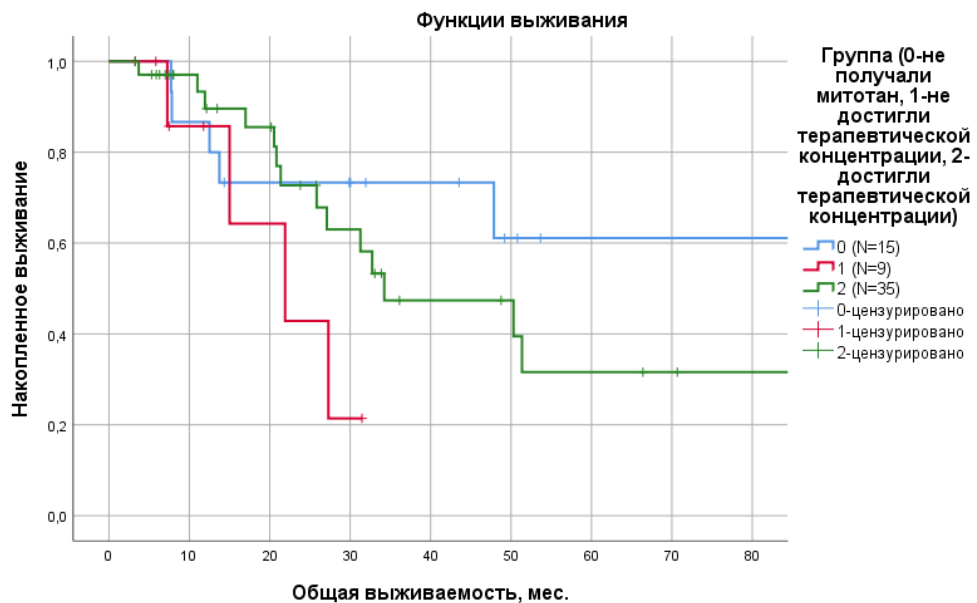


Рисунок 6 – Влияние терапевтической концентрации митотана на общую выживаемость

Влияние уровня ki67 на показатели выживаемости

Нами был проведен анализ показателей выживаемости в зависимости от уровня ki67. Уровень ki67 был определен у 77 пациентов. Опираясь на полученные в нескольких крупных ретроспективных анализах данные, мы

разделили пациентов на 3 группы: $ki67 \leq 10\%$, 11-19%, $\geq 20\%$. Наблюдалась тенденция к ухудшению ВБП в подгруппе пациентов с $ki67 > 20\%$. Медиана ВБП в подгруппах с уровнем $ki67 \leq 10\%$ (N= 12), 11-20% (N=19) и $> 20\%$ (N=46) составила 11,13 мес. (95% ДИ, 6,82-15,84 мес.), 10,47 (95% ДИ, 7,48-13,46 мес.) и 5,13 мес. (95% ДИ, 0,71-9,25 мес.) соответственно ($p=0,16$) (Рисунок 7). Однолетняя ВБП достигла 33,33% (N= 4/12), 36,84% (N= 7/19) и 21,74% (N= 10/46) соответственно.

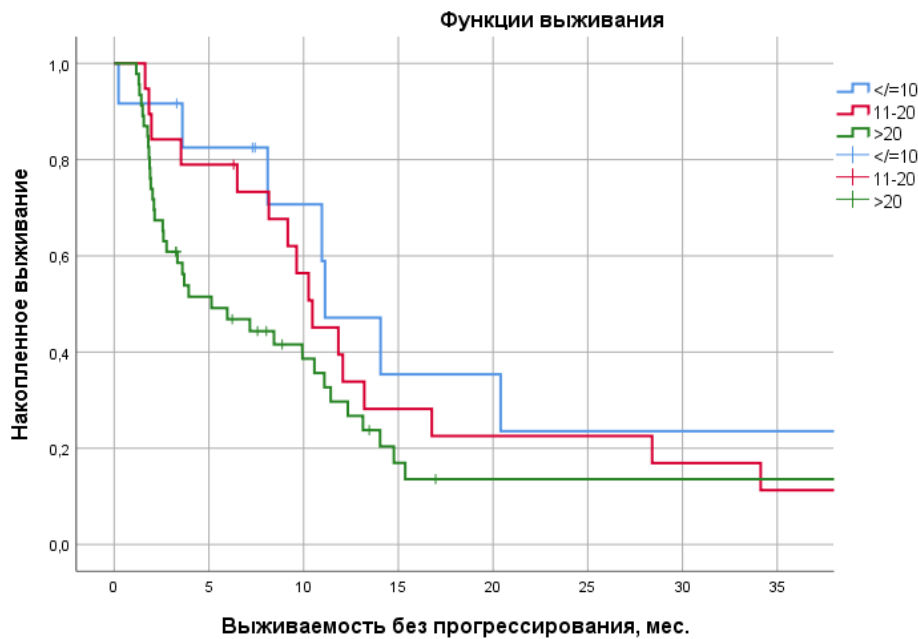


Рисунок 7 – Выживаемость без прогрессирования в зависимости от уровня $ki67$

Уровень $ki67 > 20\%$ также был достоверно ассоциирован с ухудшением общей выживаемости ($p=0,003$). Медиана ОВ не была достигнута в подгруппе с $ki67 < 10\%$ и составила 34,23 мес. (95% ДИ, 30,22-38,25 мес.) при $ki67$ 11-20% против 14,7 мес. (95% ДИ, 5,24-24,16 мес.) при $ki67 > 20\%$ (Рисунок 8).

По результатам многофакторного анализа уровень $ki67 > 20\%$ был независимым фактором прогноза, достоверно ассоциированным с ухудшением ВБП и ОВ.

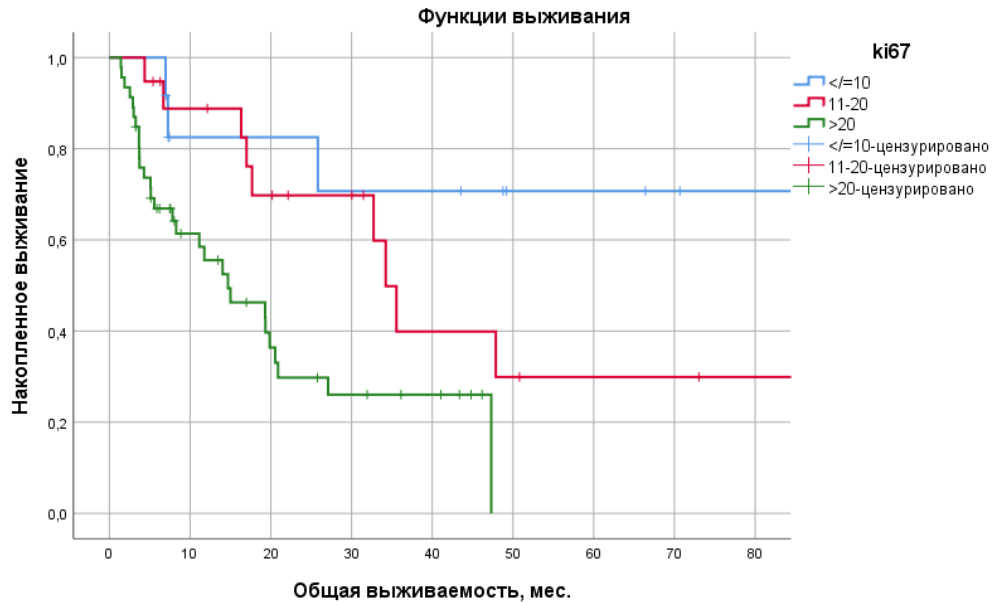


Рисунок 8 – Общая выживаемость в зависимости от уровня ki67

Влияние безрецидивного интервала после хирургического лечения на показатели выживаемости

Одним из наиболее значимых благоприятных факторов прогноза по результатам многофакторного регрессионного анализа стала БРВ после адреналэктомии ≥ 12 мес., в связи с чем нами были проанализированы показатели выживаемости в следующих подгруппах: первично-метастатический АКР, БРВ после адреналэктомии < 12 и ≥ 12 мес. Медиана ВБП в этих подгруппах составила 6,7 (95% ДИ 3,51-9,9 мес.), 3,6 (95% ДИ, 0-7,93 мес.) и 14,07 мес. (95% ДИ, 10,44-17,69, $p=0,003$ мес.), соответственно (Рисунок 9). Таким образом, БРВ ≥ 12 мес. после первичного хирургического лечения достоверно ассоциирована с улучшением ВБП.

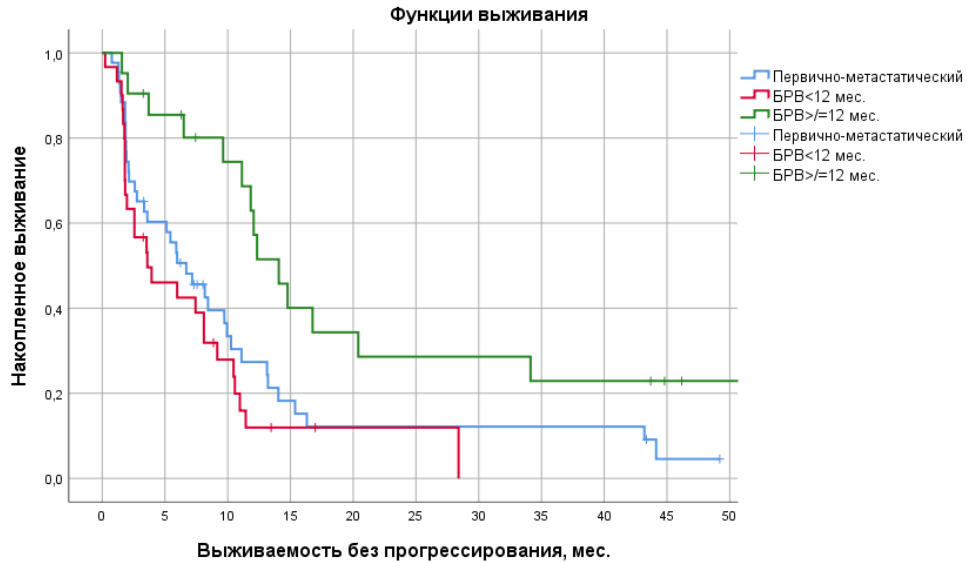


Рисунок 9 – Влияние безрецидивной выживаемости после адrenaэктомии на выживаемость без прогрессирования

Безрецидивная выживаемость после адrenaлэктомии ≥ 12 мес. также ассоциировалась с достоверным улучшением ОВ. Медиана ОВ в группах: первично-метастатического АКР, при БРВ после адrenaлэктомии < 12 составила 15 мес. (95% ДИ, 9,35-20,65 мес.) против 12,5 (95% ДИ, 4,26-20,74 мес.) соответственно и не была достигнута в подгруппе с БРВ ≥ 12 мес. ($p = 0,003$) [Рисунок 10].

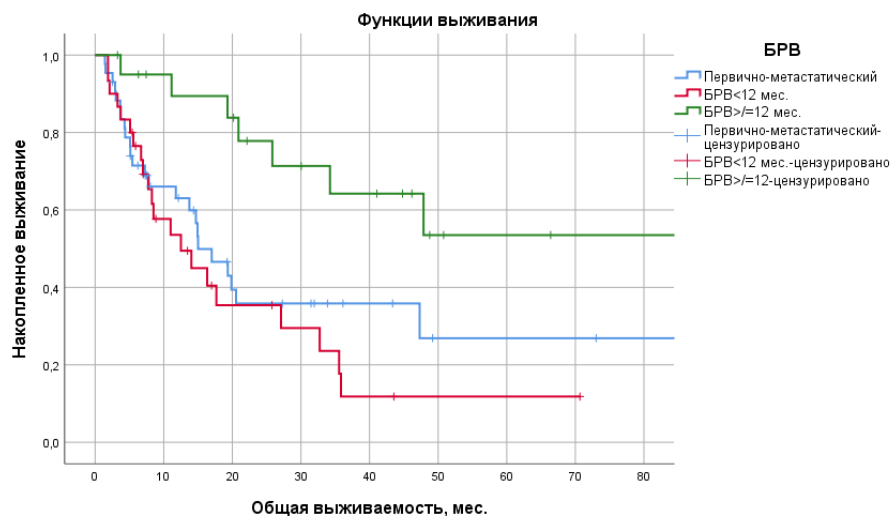


Рисунок 10 – Влияние безрецидивной выживаемости после адrenaлэктомии на общую выживаемость

Влияние количества зон метастазирования на показатели выживаемости

Другим важным прогностическим параметром по результатам многофакторного регрессионного анализа Кокса стало количество сайтов метастазирования >1 , которое было достоверно ассоциировано как с ухудшением ВБП, так и ОВ. Нами были проанализированы показатели выживаемости в зависимости от данного фактора. Медиана ВБП составила 14,03 (95% ДИ, 8,59-19,48), 7,43 (95% ДИ, 4,7-10,17) и 2,6 мес. (95% ДИ, 0-7,97) в подгруппах пациентов с 1, 2 и ≥ 3 сайтами метастазирования, соответственно ($p=0,03$) (Рисунок 11).

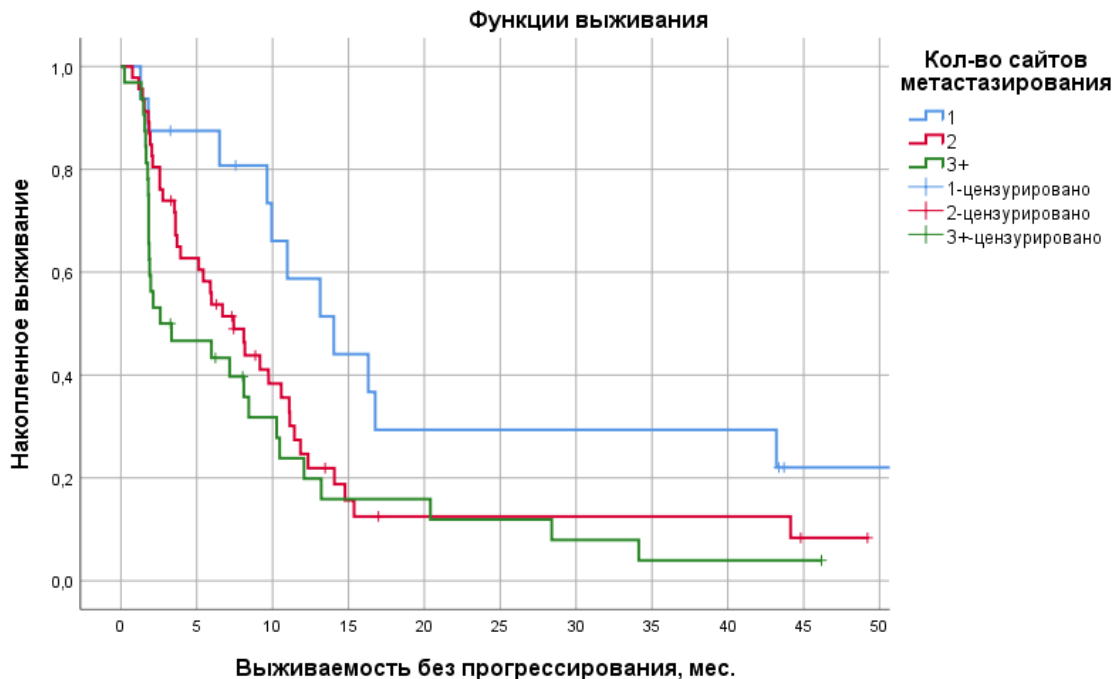


Рисунок 11 – Влияние количества зон метастазирования на выживаемость без прогрессирования

Медиана ОВ составила 114,17 (95% ДИ, 14,8-213,5), 20,53 (16,66-24,41) и 11 мес. (5,88-16,12) в подгруппах пациентов с 1, 2 и ≥ 3 зонами метастазирования, соответственно (Рисунок 12). Таким образом, наличие 1го сайта метастазирования ассоциировалось с достоверным улучшением ОВ ($p=0,005$).

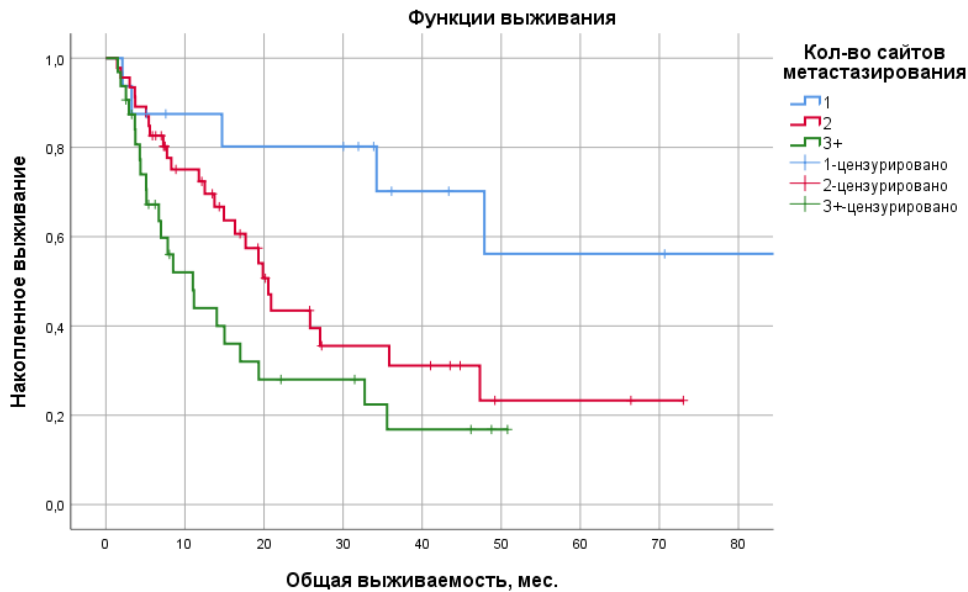


Рисунок 12 – Влияние количества зон метастазирования на общую выживаемость

Влияние достижения объективного ответа на показатели выживаемости

Для оценки влияния объективного ответа на показатели выживаемости были отобраны все случаи достижения контроля заболевания ≥ 6 мес. (N=50). Объективный ответ (N=21) на фоне лечения был достоверно ассоциирован с улучшением ВВП по сравнению с группой с длительной стабилизацией заболевания ≥ 6 мес. (N=29), медианы ВВП составили 20,4 (95% ДИ, 7,98-32,82 мес., $p = 0,03$) и 11,43 мес. (95% ДИ, 10,04-12,83 мес.), соответственно (Рисунок 13).

Но достижение объективного ответа не оказывало достоверного влияния на ОВ, медиана которой не была достигнута (95% ДИ, НД-НД) в группе пациентов с объективным ответом и составила 47,87 мес. (5,35-90,39, $p = 0,67$) в группе с длительной стабилизацией стабилизацией заболевания (Рисунок 14).

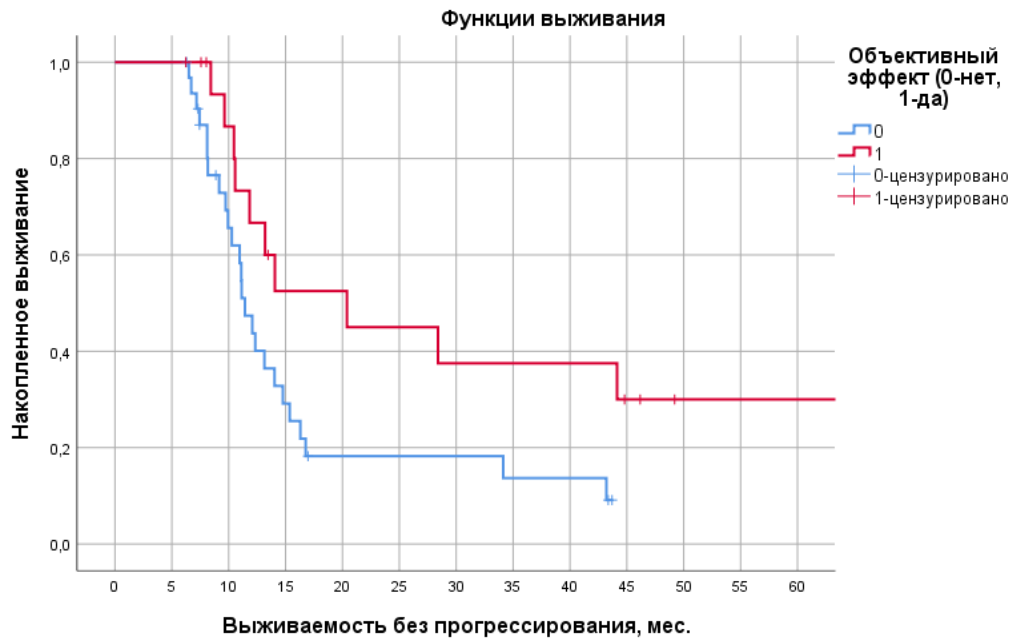


Рисунок 13 – Влияние объективного ответа на выживаемость без прогрессирования

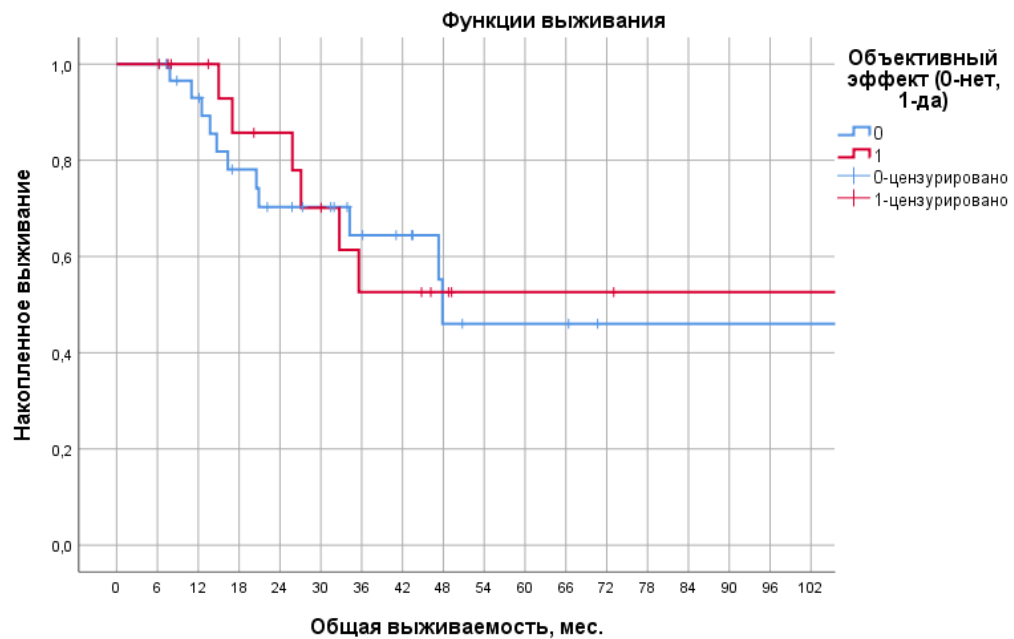


Рисунок 14 – Влияние объективного ответа на общую выживаемость

3.1.4 Безопасность терапии

Безопасность терапии была оценена у 68 пациентов, из них 3 (4,41%) получили химиотерапию по схеме ЕС, 1 – ЕР (1,47%), 64- EDP (94,23%).

Конкурентная терапия митотаном проводилась 61 пациенту (93,84%). Большая часть пациентов (N=65, 97,01%) получили терапию в качестве первой линии.

Наиболее частыми нежелательными явлениями были гематологические: частота нейтропения 3-4 степени зарегистрирована у 35 пациентов (51,47%), фебрильной нейтропении у 9 (13,24%) (Таблица 10). Анемия 3 степени наблюдалась у 7 пациентов (10,29%). У 2 пациентов наблюдалась гепатотоксичность 3-4 степени (2,94%), в связи с чем был отменен митотан. Также из негематологических нежелательных явлений 3-4 степени отмечались острая надпочечниковая недостаточность у 2 (2,94%) пациентов, центральная нейротоксичность у 1 (1,47%), тошнота и рвота – у 4 (5,88%). Частыми нежелательными явлениями 1-2 степени были тошнота – 98,53% (N=67) пациентов, диарея – 17,65% (N=12) повышение АЛТ и АСТ 7,35% (N=5), гипотиреоз – 8,82% (N= 6), гиперкалиемия 4,41% (N=3), центральная нейротоксичность – 22,06% (N=15), тромбоцитопения – 13,24% (N= 9). Высокая частота тошноты, рвоты 1-2 ст. может быть обусловлена неадекватной антиэметогенной терапией, в качестве дополнительного препарата для профилактики данного НЯ в рутинной клинической практике оланзапин назначался с 2019 года.

Таблица 10 – Наиболее частые нежелательные явления на фоне платиносодержащей химиотерапии ± митотан

Нежелательное явление	Степень 1-2, n	Степень 1-2, %	Степень 3-4, n	Степень 3-4, %
Любое НЯ	68	100,00	37	54,41
Надпочечникова недостаточность	0	0,00	2	2,94
Гиперкалиемия	3	4,41	2	2,94
Нейтропения	66	97,06	35	51,47
Фебрильная нейтропения	-	-	9	13,24
Анемия	67	98,53	7	10,29
Тромбоцитопения	9	13,24	2	2,94
Тошнота	67	98,53	4*	5,88

Диарея	12	17,65	0	0,00
Рвота	15	22,06	3*	4,41
Гепатотоксичность	5	7,35	2	2,94
Астения	68	100,00	6	8,82
Центральная нейтроксичность	15	22,06	1	1,47
Гипотиреоз	6	8,82	0	0,00
Венозные тромбоемболические осложнения	2	2,94	0	0,00
Инфузионные реакции	2	2,94	0	0,00

Примечание – * Вероятно ассоциированы с надпочечниковой недостаточностью.

3.2 Новый режим дозирования митотана

3.2.1 Материалы и методы

Статистическая гипотеза

Для изучения частоты достижения терапевтической концентрации митотана на фоне нового режима дозирования проведено проспективное исследование II фазы с двухстадийным дизайном Саймона. Новый режим дозирования митотана позволит увеличить частоту достижения терапевтической концентрации митотана с 59% (исторический контроль) до 70%. При мощности исследования 80%, $\alpha=0,05$. На первом этапе необходимо включить 47 пациентов, если у 28 из них будет достигнута концентрация митотана, то набор продолжится до 125 пациентов. При достижении терапевтической концентрации у 82 из 125 пациентов первичная конечная точка будет достигнута. Риск досрочного прекращения исследования – 58%. В рамках данной диссертации проведен 1 этап исследования.

Критерии включения

Гистологически подтвержденный местнораспространенный или метастатический адренокортикальный рак; возраст ≥ 18 лет; ECOG 0-2; ранее не получали митотан. Допускалась платиносодержащая химиотерапия в анамнезе в

качестве адъювантной терапии при безрецидивном периоде после ее завершения ≥ 12 мес. Набор пациентов с сентября 2018 по октябрь 2023.

Процедуры

Начальная доза составила 2 г/сут внутрь, разделенные на три приема постепенно проводилась эскалация дозы каждые 3-5 дней до 4 г/сут, в дальнейшем доза митотана корректировалась в зависимости от уровня концентрации митотана для достижения его терапевтической концентрации – 14-20 мкг/мл. Максимальная суточная доза митотана составила 8 г. (Таблица 11).

Таблица 11 – Режим приема митотана

Препарат	Утро (табл.)	Обед (табл.)	Вечер (табл.)
Митотан 500 мг (1 таблетка) 3 дня	2	1	2
Митотан 500 мг (1 таблетка) 3 дня	2	2	2
Митотан 500 мг (1 таблетка) 3 дня	3	2	2
Митотан 500 мг (1 таблетка)	3	3	2

Примечания

1. Митотан принимается внутрь строго после приема пищи. Поскольку его биодоступность зависит от характера принимаемой пищи, рекомендуется принимать его после жирной пищи (молоко, шоколад, бутерброд с маслом).

2. У всех пациентов без гиперкортицизма с первого дня приема митотана назначалась гормонзаместительная терапия гидрокортизоном в дозе 50 мг/сут или преднизолоном в эквивалентных дозах. У пожилых пациентов с наличием артериальной гипертензии начальная доза гидрокортизона составила 30 мг/сут. Суточная доза гидрокортизона делится на 3 части- 2/3 в утренние часы и 1/3 вечером. В последующем доза гидрокортизона увеличивается с шагом 20 мг при наличии лабораторных или клинических признаков надпочечниковой недостаточности. У большинства пациентов суточная доза гидрокортизона на фоне лечения митотаном составляет 50-70 мг.

3. У пациентов с гиперкортицизмом гормонзаместительная терапия гидрокортизоном назначалась только после появления лабораторных или клинических признаков надпочечниковой недостаточности.

4. Первый контроль концентрации митотана в крови проводится на 35-49 день, далее каждые 4-6 недель. В день сдачи отменяется утренний прием митотана. Дальнейшее повышение дозы митотана проводится в зависимости от его концентрации в крови (терапевтическая концентрация митотана 14-20 мг/л).

5. На фоне приема митотана рекомендован ежедневный контроль АД, ЧСС. Контролируется концентрации митотана, ТТГ, Т4 свободного, АКТГ, кортизола, натрия, калия, АСТ, АЛТ каждые 4-6 недель, а также липидограмма (холестерин, ЛПВП, ЛПНП) каждые 3 месяца.

Все пациенты получали стандартную платиносодержащую химиотерапию. Всем пациентам, которым был назначен режим химиотерапии EDP проводилась первичная профилактика фебрильной нейтропении гранулоцитарным колониестимулирующим фактором – филграстим. Все пациенты получали тройную антиэметогенную терапию с добавлением оланзапина или апрепитанта/фосапрепитанта. Алгоритм коррекции дозы митотана приведен в таблице 12.

Таблица 12 – Алгоритм коррекции дозы митотана в зависимости от его концентрации и наличия нежелательных явлений

Концентрация митотана в плазме крови	Центральная нейротоксичность 2 степени/ Гастроинтестинальные нежелательные явления 3-4 степени		Центральная нейротоксичность 3-4 степени
	Отсутствует	Присутствует	Присутствует
<14 мкг/мл	Повысить суточную дозу митотана на 1 г	Снизить суточную дозу митотана на 1 г	Временная отмена митотана до разрешения токсичности. При возобновлении снизить дозу
14-20 мкг/мл	Не менять дозу митотана	Снизить суточную дозу митотана на 1,5 г	

>20 мкг/мл	Возможна временная отмена митотана при центральной токсичности 1 степени до ее разрешения. Снизить суточную дозу на 50%.	Временная отмена митотана до разрешения токсичности. При возобновлении снизить дозу митотана на 50%.	митотана на 50-75%.
------------	--	--	---------------------

Оценка нежелательных явлений проводилась по Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.05. При негематологической токсичности 3-4 степени химиотерапия и митотан временно отменялись.

Статистический анализ

Первичная конечная точка – достижение терапевтической концентрации митотана, вторичные конечные точки – время до достижения терапевтической концентрации, безопасность терапии, ВВП и ОВ.

3.2.2 Результаты

Характеристики пациентов

В данное исследование было включено 47 пациентов, из них 27 мужского пола (57,4%) и 20 (42,5%) женского. Медиана возраста составила 43 года (19-64). У 26 пациентов (55,3%) ECOG-статус был расценен как 0. У 22 пациентов (46,8%) наблюдалась секреция различных стероидов. Более половины пациентов (N= 26, 55,3%) имели первично-метастатический АКР. Уровень ki67 определен в первичной опухоли у 36 пациентов (76,6%), в метастазе у 11 (23,4%). Высокий уровень ki67 (>20%) наблюдался в 21 (44,7%) случаях (Таблица 13).

Таблица 13 – Характеристики пациентов

Характеристика	N	%
Пол		
Мужской	27	57,4
Женский	20	42,6
Медиана возраста	43 (19-64)	
ECOG-статус		
0	26	55,3
1	21	44,7
Гормональная секреция		
Нет	25	53,2
Кортизол	18	38,2
Альдостерон	1	2,1
Половые гормоны	3	6,4
Безрецидивный период после адrenaлэктомии		
< 1 года	8	17
≥1 года	13	27,7
Первично-метастатический	26	55,3
Ki67		
0-10	9	19,1
11-20	12	25,5
>20	21	44,7
Нет данных	5	10,6
Зоны метастазирования		
Легкие	30	63,8
Печень	22	46,8
По брюшине	14	29,8
В головной мозг	1	2,1
Количество зон метастазирования		
1	12	25,6
2	19	40,4
≥3	16	34
Режим лечения		
EDP	45	95,8
EP	1	2,1
EC	1	2,1

Эффективность терапии

При медиане наблюдения 12,4 мес., терапевтическая концентрация митотана была достигнута у 34 пациентов (72,3%), в соответствии со статистической гипотезой набор пациентов будет продолжен до 125 пациентов.

Медиана времени до достижения терапевтической концентрации составила 4,3 мес. (95% ДИ, 3,3-5,26 мес.) (Рисунок 15).

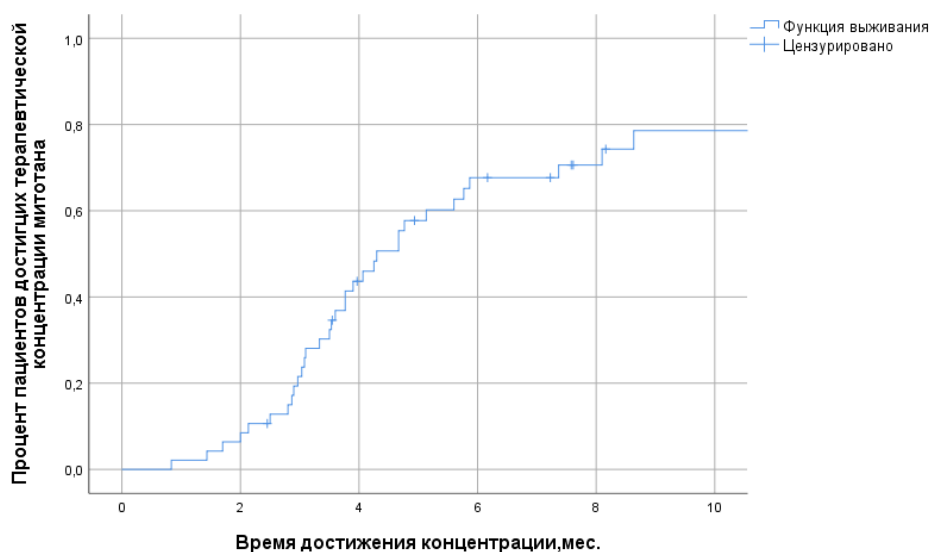


Рисунок 15 – Время до достижения терапевтической концентрации митотана

Объективный ответ был достигнут у 14 пациентов (29,7%), стабилизация у 19 (43,2%). Контроль болезни ≥ 6 мес. наблюдался в 30 случаях (63,8%).

Медиана ВБП составила 8,44 мес. (95% ДИ, 4,2-12,6) (Рисунок 16).

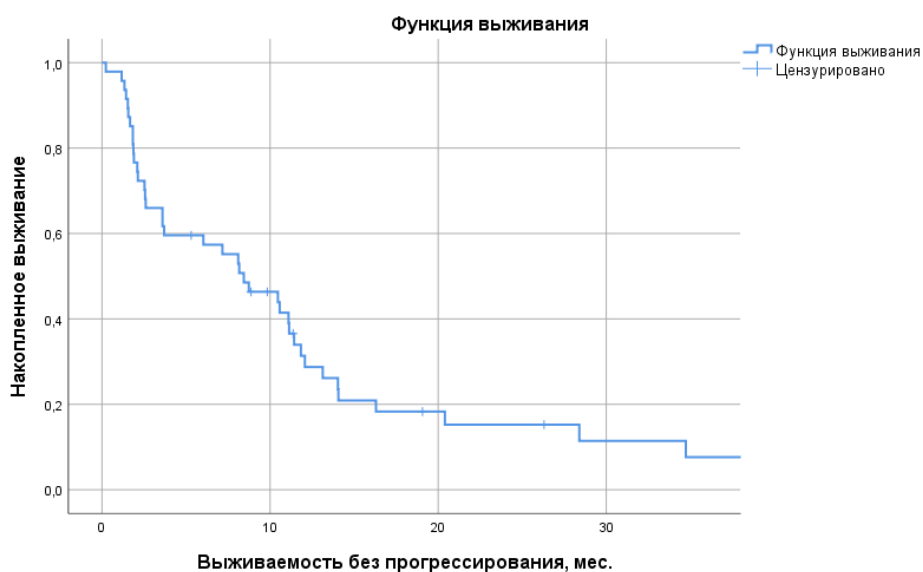


Рисунок 16 – Выживаемость без прогрессирования

Медиана ОВ составила 24,3 мес. (95% ДИ, 9,9-44,6) (Рисунок 17).

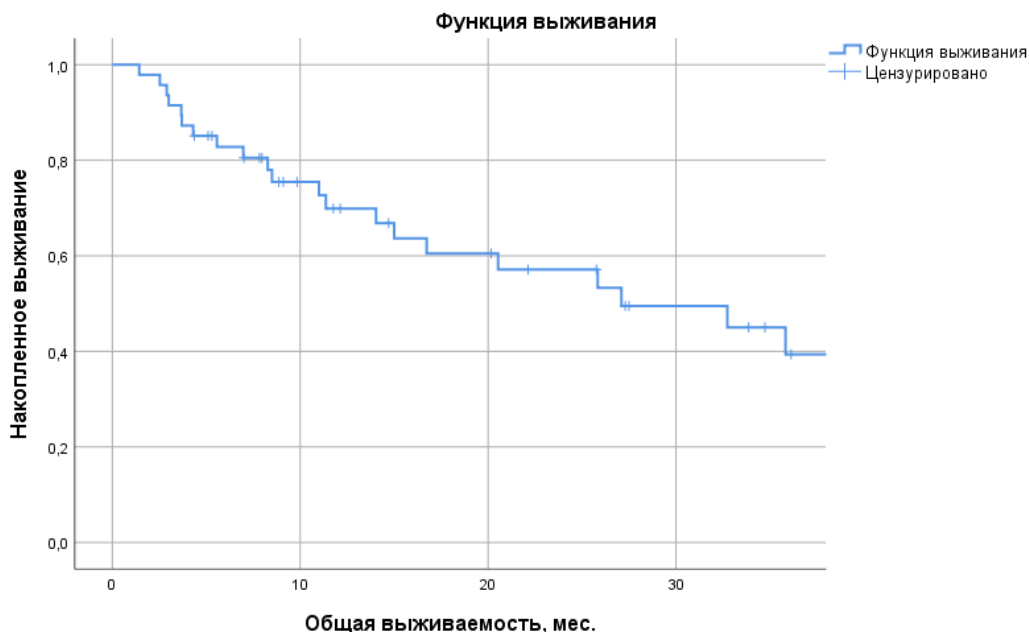


Рисунок 17 – Общая выживаемость

3.2.3 Безопасность терапии

Нежелательные явления (НЯ) любой степени наблюдались у 100% пациентов, НЯ 3-4 степени у 12 (25,5%) пациентов. Серьезные НЯ, приведшие к экстренной госпитализации зарегистрированы у 3 пациентов (6,4%), из них 1 случай надпочечниковой недостаточности с гипокалиемией, 1 случай тромбоэмболии легочной артерии и 1 случай фебрильной нейтропении.

Наиболее частыми НЯ, связанными с приемом митотана стали – надпочечниковая недостаточность – 43 (91,5%) случая, в том числе 1 – 3 степени, который привел к экстренной госпитализации

Центральная нейротоксичность любой степени зафиксирована у 24 пациентов (51,1%), в том числе 3 степени в 1 случае (2,1%) (Таблица 14).

Таблица 14 – Наиболее частые нежелательные явления на фоне платиносодержащей химиотерапии в комбинации с митотаном

Нежелательное явление	Любая степень, N	Любая степень, %	Степень 3-4, N	Степень 3-4, %
Любое НЯ	47	100	12	25,5
Надпочечникова недостаточность	43	91,5	1	2,1
Гиперкалиемия	4	8,5	1	2,1
Нейтропения	45	95,7	12	25,5
Фебрильная нейтропения	2	4,3	3	6,4
Анемия	46	97,9	7	14,9
Тромбоцитопения	8	17	0	0
Тошнота	46	97,9	3	6,4
Диарея	7	14,9	0	0
Рвота	9	19,1	2	4,3
Гепатотоксичность	3	6,4	2	4,3
Астения	47	100	4	8,5
Центральная нейтроксичность	24	51,1	1	2,1
Сенсорная полинейропатия	3	6,4	0	0
Гипотиреоз	6	12,8	0	0
Венозные тромбоэмболические осложнения	3	6,4	1	2,1
Инфузионные реакции	1	2,1	0	0

3.3 Влияние удаления первичной или рецидивной опухоли после завершения платиносодержащей химиотерапии на эффективность лечения

3.3.1 Материалы и методы

В ретроспективный анализ по изучению влияния удаления первичной или рецидивной опухоли после завершения платиносодержащей химиотерапии на

показатели ВБП и ОВ включались пациенты старше 18 лет с гистологически подтвержденным местнораспространенным или метастатическим АКР с контролем болезни ≥ 6 мес. на фоне платиносодержащей химиотерапии (N=50); ECOG 0-2.

Набор пациентов происходил в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 1995 по январь 2023 года.

3.3.2 Результаты

Пациенты с контролем болезни ≥ 6 мес. были разделены на две группы: хирургическое лечение +/- последующая терапия митотаном (N=13) и контрольная группа (терапия митотаном или наблюдение после завершения платиносодержащей химиотерапии) [N=37].

Хирургическое лечение после завершения химиотерапии было выполнено 13 пациентам, из них у 5 (38,5%) был достигнут объективный ответ. Наиболее часто выполнялось удаление рецидивных узлов по брюшине 8 (61,5%), адреналэктомия 5 (38,5%), одной пациентке адреналэктомия была дополнена радиочастотной абляцией 2 метастатических очагов в печени (Таблица 15). Медиана времени от завершения химиотерапии до выполнения хирургического вмешательства составила 3,4 мес. (2,13-6,3 мес.). В 8 случаях была выполнена R0-резекция, в 5- R2-резекция. Ни одного случая достижения полного патоморфоза зарегистрировано не было.

Таблица 15 – Характеристика пациентов

Характеристика	Хирургическое лечение (N=13)	%	Контрольная группа (N=37)	%	P
Пол					
Мужской	6	46,15	15	40,54	0,75
Женский	7	53,85	22	59,46	

Возраст					
<50	7	53,85	26	70,27	0,32
≥50	6	46,15	11	29,73	
Медина	45 (26-58)		47 (19-69)		
ECOG					
0	7	53,85	23	62,16	0,68
1	6	46,15	13	35,14	
2	0	0	1	2,70	
Линия терапии					
1	12	92,31	34	91,89	0,62
2	1	7,69	3	8,11	
Интервал от адrenaлэктомии					
<12	3	23,08	12	32,43	1,00
≥12	5	38,46	9	24,32	1,00
Первично-метастатический	5	38,46	16	43,24	0,74
Прогрессирование на фоне адьювантной терапии митотаном					
Да	3	23,08	9	24,32	1,00
Нет	10	76,92	28	75,68	
Ki67					
0-10%	5	38,46	4	10,81	0,10
11-20%	4	30,77	10	27,03	1,00
>20%	4	30,77	16	43,24	0,32
Нет данных	0	0	7	18,92	
Зоны метастазирования					
Легкие	5	38,46	27	72,97	0,04
Печень	4	30,77	15	40,54	0,74
Мтс по брюшине	10	76,92	16	43,24	0,05
Удалена ли первичная опухоль					
Нет	5	38,46	9	24,32	0,17
Да	8	61,54	28	75,68	
Количество зон метастазирования					
1	3	23,08	10	27,03	1,00
2	6	46,15	18	48,65	1,00
3 и более	4	30,77	9	24,32	0,72

Режим химиотерапии					
EDP	13	100	35	94,59	0,99
EP	0	0	1	2,70	
ЕС	0	0	1	2,70	
С митотаном					
Да	8	61,54	29	78,38	0,28
Нет	5	38,46	8	21,62	
Достигнута ли терапевтическая концентрация митотана на фоне химиотерапии					
Да	8	61,54	22	59,46	0,69
Нет	0	0,00	9	24,32	
Нет данных	0	0,00	2	5,41	

В группе с отсутствием хирургического лечения достоверно чаще наблюдалось наличие метастазов в легких ($p=0,04$) и реже метастатическое поражение брюшины ($p=0,05$).

Проведение хирургического лечения было достоверно ассоциировано с улучшением ВБП – 34,13 мес. (95% ДИ, 11,02-57,25 мес., $p=0,01$) против 11,13 (95% ДИ, 9,44-12,83 мес.) в группе контроля (Рисунок 18).

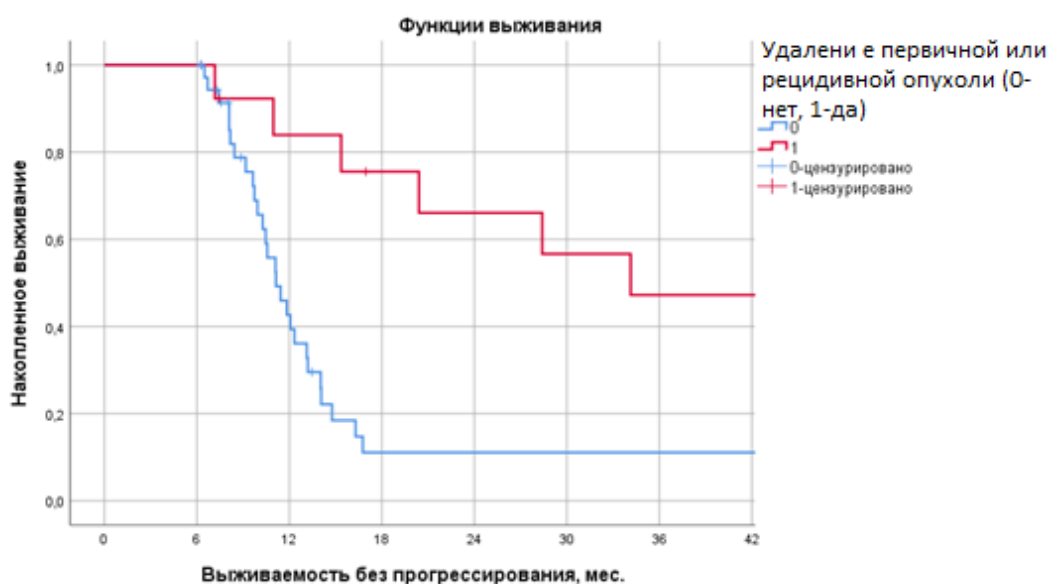


Рисунок 18 – Влияние удаления первичной или рецидивной опухоли на выживаемость без прогрессирования

Также наблюдалась тенденция к улучшению ОВ, медиана которой не была достигнута в группе хирургического лечения (95% ДИ, НД-НД) и составила 34,23 мес. (95% ДИ, 20,27-48,2мес.) у пациентов, которым не выполнялась циторедукция (Рисунок 19).

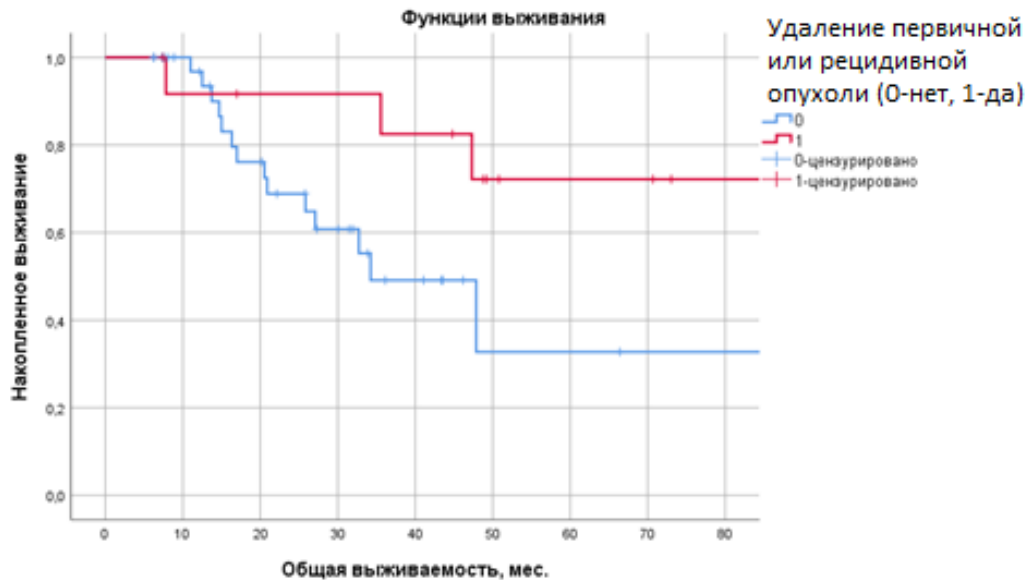


Рисунок 19 – Влияние удаления первичной или рецидивной опухоли на общую выживаемость

3.4 Эффективность ре-индукции платиносодержащей химиотерапии +/- митотан

3.4.1 Материалы и методы

Критерии включения

В ретроспективное исследование по изучению эффективности ре-индукции платиносодержащей химиотерапии +/- м включались пациенты старше 18 лет с гистологически подтвержденным АКР с рентгенологически подтвержденным прогрессированием заболевания через ≥ 6 месяцев после завершения платиносодержащей химиотерапии; получившие ре-индукцию платиносодержащей химиотерапии +/- митотан по поводу

местнораспространенного или метастатического АКР; ECOG 0-2. Ретроспективный набор пациентов осуществлялся с марта 2015 по май 2022 года.

3.4.2 Результаты

Характеристика пациентов

В данное исследование включено 17 пациентов, из них 16 получили химиотерапию по схеме EDP и 1 по схеме EP, в связи с достижением кумулятивной дозы доксорубицина в предыдущих линиях лечения. Средний возраст составил 45,47 лет (31-62). Девять пациентов были мужчинами (52,94%) и 8 женщинами (47,06%). ECOG-статус был оценен как 0-1 в 16 случаях (94,12%). Уровень ki67 определялся в первичной опухоли у 15 (88,24%) пациентов и в материале core-биопсии из метастазов у 2 (11,76%) пациентов. У 6 пациентов (35,29%) уровень ki67 был выше 20%. У всех пациентов, включенных в исследование, наблюдалось прогрессирование заболевания не ранее чем через 6 месяцев после завершения платиносодержащей химиотерапии, назначенной по поводу метастатического АКР. В предыдущих линиях лечения 16 пациентов получили- EDP+/-митотан, 1- CAP. Медиана бесплатинового интервала перед началом лечения составила 8,3 мес. (7,2-39,7 мес.), всего у 3 пациентов наблюдался бесплатиновый интервал > 1 года. У 14 пациентов (82,35%) ре-индукция платиносодержащей терапии проведена во второй линии лечения, у 3 (17,65%) в 3й линии (Таблица 16).

Таблица 16 – Характеристика пациентов получивших ре-индукцию платиносодержащей химиотерапии

Характеристика	N=17	%
Пол		
Мужской	9	52,94
Женский	8	47,06
Возраст		
Средний	45,47 (31-62)	

Медиана	44	
ECOG		
0	6	35,29
1	10	58,82
2	1	5,88
Ki67		
0-10%	4	23,53
11-20%	5	29,41
>20%	6	35,29
Нет данных	2	11,76
Зоны метастазирования		
Легкие	15	88,24
Местный рецидив	8	47,06
Печень	14	82,35
Линия терапии		
2	14	82,35
3	3	17,65
Предыдущая линия химиотерапии		
EDP	16	94,12
САР	1	5,88
Митоган		
Да	14	82,35
Нет	3	17,65
Концентрация митогана достигнута		
Да	14	82,35
В предыдущих линиях	12	70,59
На фоне ре-индукции	2	11,76
Ответ на фоне предыдущей платиносодержащей терапии		
Частичный ответ	6	35,29
Стабилизация	11	64,71
Бесплатиновый интервал		
≤12 мес.	15	88,24
>12 мес.	2	11,76
Медиана	8,30	
Средний	10,50	

Терапия митотаном проводилась у 14 пациентов (82,35%). Терапевтическая концентрация митотана была достигнута у всех 14 пациентов, получавших митотан. В 12 (70,59%) случаях достижение терапевтической концентрации наблюдалось на фоне предыдущих линий терапии.

Эффективность терапии

Лечебный план – 6 циклов терапии – выполнен у 9 пациентов (52,94%). При медиане наблюдения 12,93 мес. прогрессирование заболевания на фоне лечения зарегистрировано у 13 пациентов (76,4%).

Полных ответов на фоне лечения не наблюдалось. Частичный ответ на лечение был зарегистрирован в 4 (23,52%), стабилизация в 7 случаях (41,18%). Частота контроля заболевания ≥ 6 мес. составила 54,92% (N=9). Характеристика ответа на лечение по RECIST 1.1 (Таблица 17).

Таблица 17 – Эффективность лечения по RECIST 1.1

	N=17	%
Полный ответ	0	0,00
Частичный ответ	4	23,53
Стабилизация	7	41,18
Контроль заболевания	9	52,94
Прогрессирование	6	35,29

Медиана ВВП составила 6,17 мес. (95% ДИ 0,79-11,54) (Рисунок 20). У 4 пациентов (23,52%) наблюдался контроль заболевания более 2-х лет.

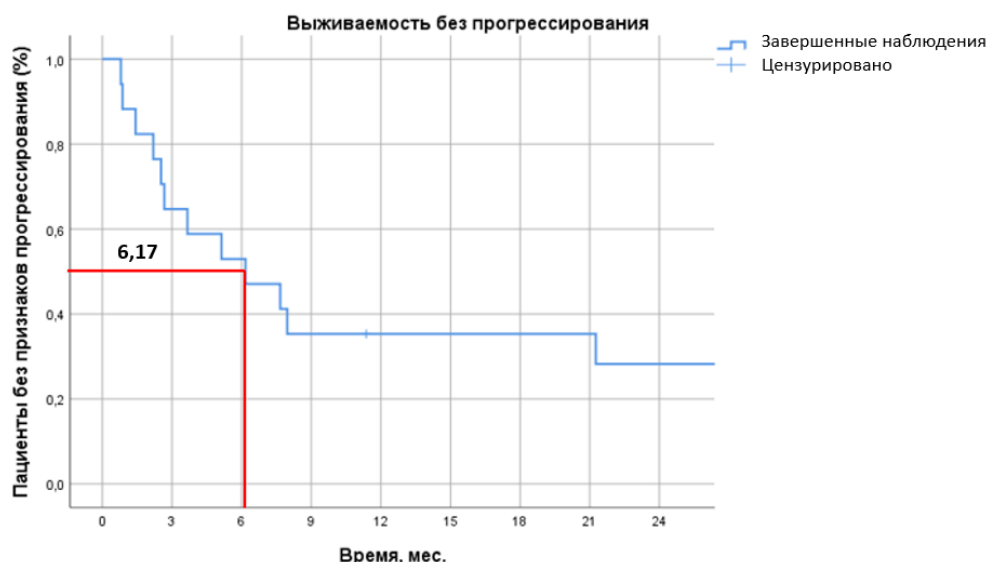


Рисунок 20 – Выживаемость без прогрессирования на фоне ре-индукции платиносодержащей химиотерапии

Медиана продолжительности ответа достигла 11,37 месяцев (Рисунок 21).

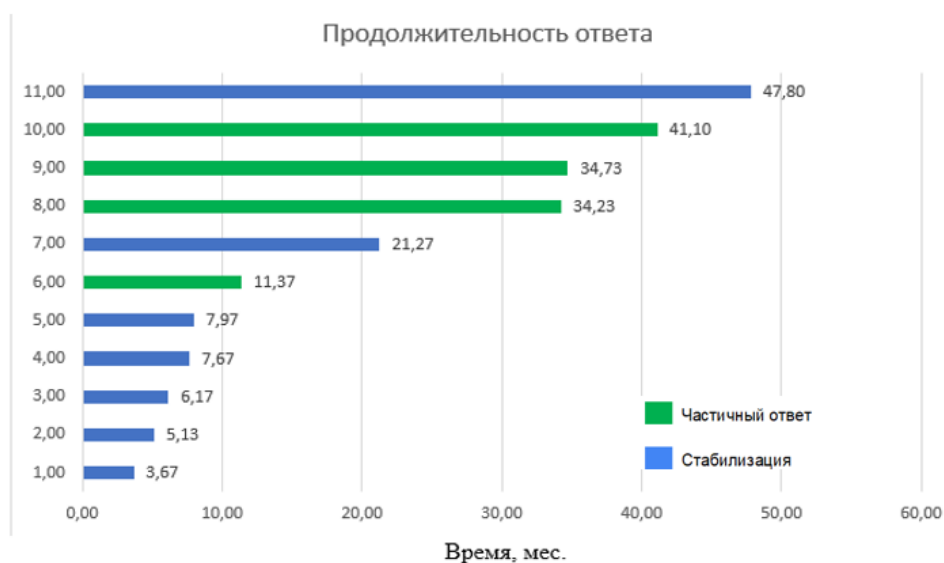


Рисунок 21 – Продолжительность ответа на фоне ре-индукции платиносодержащей химиотерапии

Медиана ОВ составила 15,63 мес. (95% ДИ 4,95-39,32) (Рисунок 22).

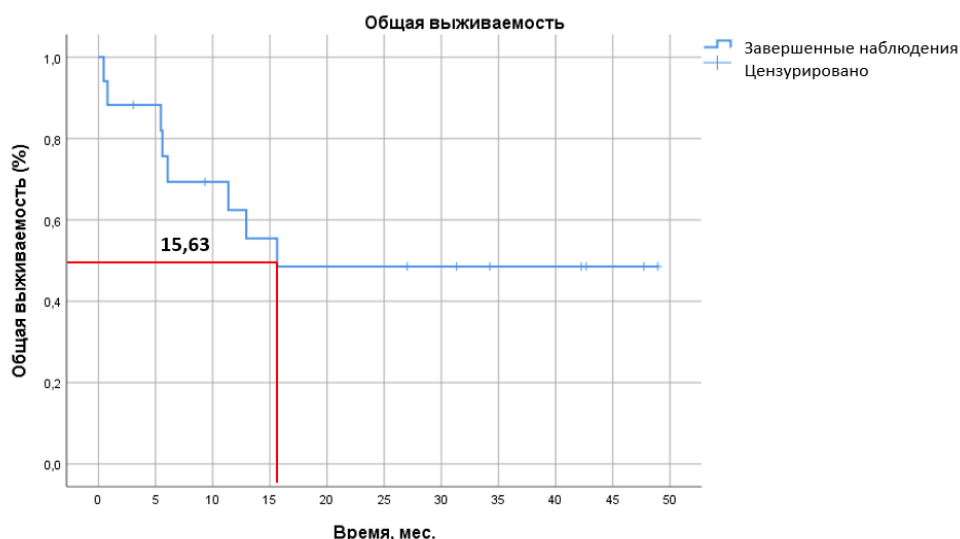


Рисунок 22 – Общая выживаемость на фоне ре-индукции платиносодержащей химиотерапии

3.5 Эффективность химиотерапии по схеме GemCap в комбинации с митотаном во второй и последующих линиях терапии

3.5.1 Материалы и методы

Критерии включения

В данное исследование ретроспективное исследование по изучению эффективности химиотерапии по схеме GemCap + m включались пациенты старше 18 лет с гистологически подтвержденным АКР с прогрессированием заболевания после завершения платиносодержащей химиотерапии и бесплатиновым интервалом <6 мес., с наличием отдаленных метастазов и статусом ECOG 0-2.

Пациенты с бесплатиновым интервалом ≥ 6 месяцев не включались в данное исследование, поскольку им проводилась ре-индукция платиносодержащей химиотерапии.

Набор пациентов осуществлялся в онкологическом отделении лекарственных методов лечения №1 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с ноября 2016 по июнь 2022 года.

Режим лечения

Пациенты получали химиотерапию по схеме GemCap + митотан (Гемцитабин 800 мг/м² в 1,8 дни цикла и капецитабин 1000 мг/м² внутрь 2 раза в сутки 1-14 дни цикла, продолжительностью 21 день) до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

3.5.2 Результаты

Характеристика пациентов

В исследование включено 25 пациентов, у которых отмечалось прогрессирование на фоне платиносодержащей химиотерапии, назначенной по поводу метастатического АКР с бесплатиновым интервалом <6 мес. Большинство из них – 92% (N=23) ранее получили химиотерапию по схеме EDP± митотан и 8% (N=2) – EP или EC± митотан, в связи с противопоказанием к назначению доксорубицина и/или цисплатина. У 2 (8%) пациентов наблюдалось прогрессирование на фоне ре-индукции платиносодержащей химиотерапии. Все пациенты в исследовании получали митотан, из них 23 (92%) начали прием препарата в предыдущих линиях. У 21 (84%) была достигнута его терапевтическая концентрация до включения в исследование и еще у 1 пациента на фоне химиотерапии по схеме GemCap.

Средний возраст составил 46,4 года, большинство пациентов были женского пола (N=19, 76%). Статус ECOG оценен как 0-1 в 76% случаев. Хирургическое лечение в анамнезе по поводу АКР I-III стадии получили 19 (76%) пациентов. Первично-метастатический АКР диагностирован в дебюте заболевания у 6 (24%) пациентов. Уровень ki67 определялся в первичной опухоли или в материале core-биопсии из метастазов в 22 (88%) и 3 (12%) случаях соответственно. В 13 (52%) случаях уровень ki67 был расценен как выше 20%, что является неблагоприятным прогностическим фактором, ассоциированным с ухудшением общей выживаемости в нескольких исследованиях (5, 11). У 22 (88%) больных

диагностированы метастазы в легкие, у 21 (84%) – в печень, у 13 (52%) выявлен местный рецидив (Таблица 18).

Таблица 18 – Характеристика пациентов, получивших химиотерапию по схеме GemCap + митотан

	N=25	%
Пол		
Мужской	6	24
Женский	19	76
Исходная стадия		
I-III	19	76
IV	6	24
Предыдущие линии терапии		
EDP+/-m	23	92
EP+m	1	4
EC+m	1	4
Возраст	2 (2-4)	
Средний	46,4 (23-65)	
Медиана	44	
ECOG	3	12
0	6	24
1	13	52
2	6	24
Ki67		
0-10%	4	16
11-20%	5	20
>20%	13	52
Нет данных	3	12
Зоны метастазирования		

Легкие	21	84
Печень	22	88
Местный рецидив	13	52

Эффективность терапии

Эффективность терапии оценена у всех пациентов. Полных ответов на лечение зарегистрировано не было. У 1 (4%) пациента наблюдался ЧО, у 11 (44%) – стабилизация заболевания, прогрессирование выявлено у 13 (52%). Частота контроля заболевания ≥ 6 месяцев составила 24% (N=6). У 1 пациента с ЧО после 8 курсов химиотерапии выполнено хирургическое вмешательство R0 (Таблица 19).

Таблица 19 – Ответ на терапию по схеме GemCap + митотан по RECIST 1.1

	N=25	%
Полный ответ	0	0
Частичный ответ	1	4
Стабилизация	11	44
Контроль заболевания ≥ 6 мес.	6	24
Прогрессирование	13	52

Медиана наблюдения составила 8,83 мес. На момент анализа данных 23 (92%) пациентов прекратили лечение в связи с прогрессированием заболевания. Медиана ВВП составила 3,2 мес. (95% ДИ 1,24-5,16 мес.) (Рисунок 23).

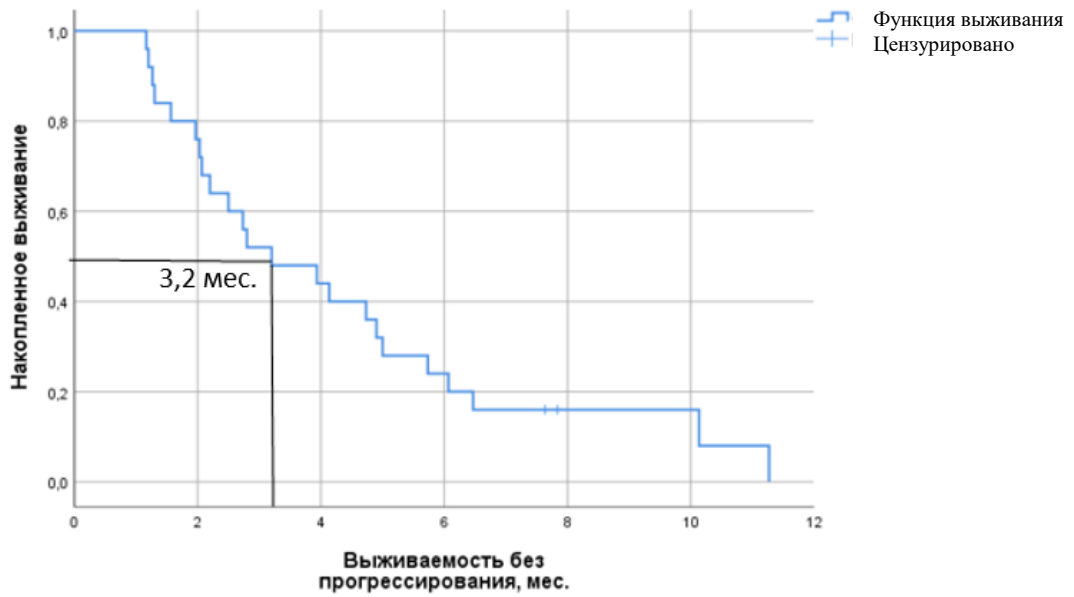


Рисунок 23 – Выживаемость без прогрессирования на фоне терапии по схеме GemCap + митотан

Наибольшая продолжительность контроля заболевания достигла 11,27 мес., медиана контроля заболевания – 6,07 мес. (Рисунок 24).



Рисунок 24 – Продолжительность контроля заболевания на фоне химиотерапии по схеме GemCap + митотан

Медиана ОВ составила 12,17 мес. (95% ДИ 6,95-17,38 мес.) (Рисунок 25).

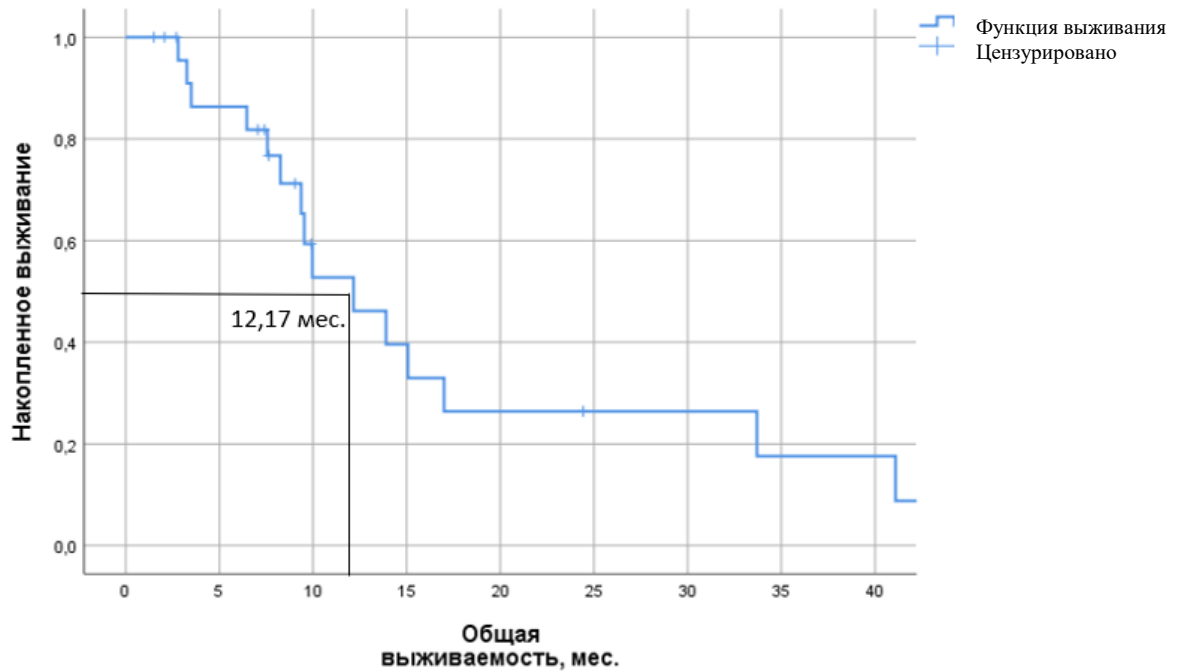


Рисунок 25 – Общая выживаемость на фоне терапии по схеме GemCap + митотан

3.5.3 Безопасность терапии

Данный режим терапии характеризовался благоприятным профилем безопасности. Частота нежелательных явлений 3-4 степени составила 28%. Наиболее часто встречаемыми нежелательными явлениями 3-4 степени были нейтропения (12%, N=3), анемия (8%, N=2). У 2-х пациентов доза гемцитабина была редуцирована до 675 мг/м² в связи с тромбоцитопенией 2 степени. Редукция дозы капецитабина не требовалась. Зарегистрировано 1 серьезное нежелательное явление – тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, вероятно не связанное с исследуемым лечебным режимом, потребовавшее экстренной госпитализации и назначения антикоагулянтов в стационаре. У 3 пациентов наблюдалась центральная нейротоксичность 1-2 степени, связанная с превышением терапевтической концентрации митотана (>20 нг/мл). Терапия митотаном была временно отменена у всех 3х пациентов с последующим возобновлением его приема с редукцией дозы на 1 г/сутки после разрешения нейротоксичности. Основные нежелательные явления приведены в таблице 20.

Таблица 20 – Наиболее частые нежелательные явления на фоне химиотерапии по схеме GemCap + митотан

Нежелательное явление	Все степени	1-2 степень	3 степень	4 степень
Тошнота/рвота	9 (36%)	9 (36%)	0	0
Стоматит	2 (8%)	2 (8%)	0	0
Диарея	5 (20%)	5 (20%)	0	0
Повышение АЛТ/АСТ	3 (12%)	2 (8%)	1 (4%)	0
Нейтропения	17 (68%)	14 (56%)	3 (12%)	0
Анемия	8 (32%)	6 (24%)	2 (8%)	0
Тромбоцитопения	3 (12%)	3 (12%)	0	0
Венозные тромбоемболические осложнения	2 (8%)	1 (4%)	1 (4%)	0
Ладонно-подошвенный синдром	3 (12%)	3 (12%)	0	0
Слабость	15 (60%)	15 (60%)	0	0
Миалгия	1 (4%)	1 (4%)	0	0
Центральная нейротоксичность	3 (12%)	3 (12%)	0	0

3.6 Темозоломид +/- митотан во второй и последующих линиях терапии

3.6.1 Материалы и методы

Статистическая гипотеза

Для оценки эффективности темозоломида +/- м во второй и последующих линиях терапии АКР проведено исследование II фазы. Первичная конечная точка – ЧОО. Вторичные конечные точки- ВБП, ОВ, контроль болезни \geq 6 мес., безопасность лечения. Исследование имело двухстадийный дизайн Саймона. На

первом этапе запланировано включение 12 пациентов (20% заложено на возможную потерю данных), при достижении объективного ответа хотя бы в одном из 10 оцененных случаев планировалось продолжение набора до 29 пациентов. Статистическая гипотеза предполагала, что если объективный ответ будет достигнут у ≤ 3 из 29 пациентов, то выводом исследования будет, что частота объективных ответов на лечение может составить $< 5\%$, таким образом продолжение изучения эффективности темозоломида станет нецелесообразным. Если ≥ 4 пациентов имели бы объективный ответ, то выводом исследования станет, что частота объективных ответов на темозоломид $> 5\%$.

Критерии включения

1. Возраст ≥ 18 лет;
 2. Подтвержденный гистологическим исследованием диагноз аденокортикального рака;
 3. Наличие отдаленных метастазов;
 4. Радиологически подтвержденное прогрессирование заболевания по критериям RECIST на фоне платиносодержащей химиотерапии \pm митотан. Бесплатиновый интервал < 6 месяцев;
 5. ECOG 0-2, индекс Карновского $\geq 60\%$;
 6. Ожидаемая продолжительность жизни ≥ 12 недель;
 7. Наличие как минимум одного измеряемого очага, не подвергавшегося ранее интервенционным вмешательствам или лучевой терапии.
 8. Показатели клинического анализа крови, выполненного в течение 7 дней до начала терапии:
 - Абсолютное количество нейтрофилов (АКН) $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$,
 - Тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$,
 - Гемоглобин ≥ 90 г/л,
- Показатели биохимического анализа крови, выполненного в течение 7 дней до начала терапии:
- Билирубин общий $\leq 1,5$ -кратного увеличения от верхней границы нормы (ВГН) при отсутствии метастазов в печени и ≤ 3 при наличии метастазов в печени,

- АЛТ $\leq 2,5$ -кратного увеличения от верхней границы нормы (ВГН) при отсутствии метастазов в печени и ≤ 5 при наличии метастазов в печени,
- АСТ $\leq 2,5$ -кратного увеличения от верхней границы нормы (ВГН) при отсутствии метастазов в печени и ≤ 5 при наличии метастазов в печени,
- Скорость клубочковой фильтрации по Кокрофту-Голду ≥ 30 мл/мин;

Критерии невключения

1. Пациенты с первично-множественными синхронными или метасинхронными злокачественными опухолями, за исключением базалиомы и опухолей *in situ* после радикального лечения;
2. Беременность;
 - Участвующие в исследовании женщины детородного возраста (определяется как < 1 года после последней менструации), которые ведут половую жизнь, должны использовать как минимум один высокоэффективный метод контрацепции (внутриматочная спираль, барьерные методы контрацепции) с момента скрининга до 7 месяцев после введения последней дозы препарата.
 - Пациенты женского пола должны отказаться от грудного вскармливания и донорства яйцеклеток с момента скрининга до 7 месяцев после введения последней дозы препарата.
 - Пациенты мужского пола ведущие половую жизнь с женщинами детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции (барьерные контрацептивы \pm спермициды) с момента скрининга до 7 месяцев после введения последней дозы препарата.
3. Терапия дакарбазином, темозоломидом или нитрозопроизводными мочевины в анамнезе;
4. Положительный результат при серологическом исследовании крови на гепатит В, С; ВИЧ, сифилис; положительный ПЦР-тест или экспресс-тест на COVID-19;
5. Острые инфекционные заболевания, требующие введения антибиотиков, противовирусных и противогрибковых препаратов;

6. Сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации или препятствующие включению в исследование и/или наличие противопоказаний к приему темозоломида согласно инструкции по применению препарата: сердечная недостаточность стадий III и IV по классификации NYHA, заболевания крови, печени, почек и мочевыделительной системы, обструктивные заболевания органов дыхания, заболевания органов пищеварения в стадии обострения, аутоиммунные заболевания, психические заболевания, депрессивные расстройства, эпилепсия, органические и злокачественные заболевания ЦНС;

7. Обширное хирургическое вмешательство ≤ 4 недели назад;

8. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 30 мл/мин;

9. Алкогольная зависимость и/или наркотическая зависимость в анамнезе или на момент включения в исследование;

10. Отказ от применения надежных методов контрацепции на протяжении исследования (женщины детородного возраста и фертильные мужчины);

11. Злоупотребление психоактивными веществами или любые медицинские состояния, например, психологические, которые по мнению исследователя могут повлиять на участие в клиническом исследовании и соблюдении всех предписанных процедур и/или приводят к неспособности понять предоставленную информацию о клиническом исследовании.

Набор пациентов осуществлялся с сентября 2018 по май 2022 года в онкологическом отделении лекарственных методов лечения №1 в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Процедуры

Всем пациентам перед началом лечения проводился контроль общего анализа крови с лейкоформулой, биохимического анализа (АЛТ, АСТ, глюкозы, креатинина, общего белка, общего билирубина, натрия, калия), кортизола после малой дексаметазоновой пробы, электрокардиографии, компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным (в/в) контрастом. Давность анализов ≤ 5 дней, КТ ≤ 21 дня до начала лечения. При наличии неврологической симптоматики дополнительно

выполнялась магнитно-резонансная терапия (МРТ)-головного мозга с в/в контрастом. При наличии стойкой артериальной гипертензии и/или гипокалиемии дополнительно определялся уровень альдостерона и ренина в утренние часы. При наличии признаков вирилизации у женщин определялся уровень дегидроэпиандростерона сульфата, 17-гидроксипрогестерона, андростендиона, общего тестостерона. При гинекомастии у мужчин определялся уровень эстрадиола.

В рамках исследования II фазы пациенты получали химиотерапию по схеме темозоломид 150 мг/м² внутрь в 1-5 дни 28-дневного цикла ± митотан (по выбору исследователя опираясь на переносимость митотана в предыдущих линиях и необходимость контроля гиперкортицизма) в дозе, обеспечивающей его терапевтическую концентрацию в крови (14-20 мкг/мл) до прогрессирования заболевания или неприемлимой токсичности.

Для контроля гиперальдостеронизма или стойкой гипокалиемии допускалась сопутствующая терапия верошпироном в начальной дозе 100 мг/сут. с постепенной эскалацией суточной дозы до 400 мг при необходимости. Также с целью контроля гиперкортицизма разрешалось дополнительное назначение кетоконазола в суточной дозе 400 мг с постепенной эскалацией дозы до 2000 мг при необходимости.

Оценка эффективности лечения

Оценка эффективности лечения проводилась по критериям RECIST 1.1. КТ-органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с в/в контрастом выполнялось каждые 6-8 недель (2 цикла терапии). При наличии клинических признаков прогрессирования заболевания контрольное КТ выполнялось раньше. МРТ-головного мозга с в/в контрастированием проводилось только при наличии неврологической симптоматики.

Оценка безопасности лечения

Оценка безопасности включала: контроль показателей общего анализа крови с лейкоформулой и биохимического анализа (АЛТ, АСТ, глюкозы, креатинина, общего белка, общего билирубина, натрия, калия) давностью не

более 5 дней перед каждым циклом. У всех пациентов перед проведением каждого цикла химиотерапии были адекватные показатели общего (нейтрофилы $\geq 1.5 \cdot 10^9$, тромбоциты $\geq 100 \cdot 10^9$) и биохимического анализа крови (печеночные ферменты $< 2,5$ норм или < 5 норм при наличии метастазов в печени; общий билирубин $< 1,5$ норм). Электрокардиография проводилась исходно и каждые 3 цикла химиотерапии.

У пациентов получающих митотан дополнительно определялась его концентрация, а также уровень свободного Т3 и Т4, ТТГ каждые 4-6 недель терапии.

Оценка нежелательных явлений проводилась по Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.05. При негематологической токсичности 3-4 степени химиотерапия и митотан временно отменялись.

На усмотрение исследователя дозу темозоломида можно было редуцировать до 125 мг/м² внутрь 1-5 дни цикла (1 ступень) и 100 мг/м² внутрь 1-5 дни цикла (2 ступень).

3.6.2 Результаты

Характеристика пациентов

На первом этапе в исследование было включено 10 пациентов, поскольку у одного пациента был достигнут объективный ответ, набор в исследование продолжается до 29 пациентов. На 1 февраля 2023 в исследование включено 12 пациентов. Девять (75%) пациентов были женского пола. ECOG-статус оценивался как 0-1 у 66,67% больных (N=8). Средний возраст составил 51,42 лет (31-71 года). Радикальное хирургическое лечение по поводу I-III стадий АКР в анамнезе выполнено 8 пациентам (66,67%), у 4 больных (33,33%) был первично-метастатический АКР. Медиана времени от радикальной операции до начала первой линии химиотерапии по поводу метастатического АКР составила 24,7 мес. (4,5-62,1). Экспрессия ki67 определялась в первичной опухоли у 7 (58,33%) пациентов и в материале core-биопсии из метастазов у 5 (41,67%) пациентов.

Уровень ki67 был выше 20% в 7 случаях (58,33%). У 5 пациентов (41,67%) перед включением в исследование наблюдался гиперкортицизм, у 2 (16,67%) - гирсутизм, ни одного случая гиперальдестеронизма зарегистрировано не было.

У всех пациентов в анамнезе отмечалось прогрессирование заболевания на фоне химиотерапии препаратами платины по поводу метастатического АКР. Десять пациентов (83,33%) ранее получали EDP и 2 (N=16,67%) пациента ранее получили терапию по схеме EP/EC. У половины пациентов (N=7; 58,33%) рентгенологически подтверждено прогрессирование заболевания после терапии GemCap+/-m.

Четыре пациента (33,33%) получали темозоломид в качестве второй линии лечения и восемь (58,33%) в качестве третьей и последующих линий (3-5 линии). Медиана линий предшествующей терапии составила 3. Митотан в предыдущих линиях лечения получали все пациенты, у 8 из которых (66,67%) терапевтическая концентрация была достигнута до включения в исследование. Сопутствующая терапия митотаном проводилась 10 больным (83,33%). Двум пациентам митотан не был назначен в связи с отсутствием гиперкортицизма и плохой переносимостью препарата на фоне предыдущих линий лечения. Терапевтическая концентрация митотана (>14 нг/мл) на фоне терапии темозоломидом была достигнута у 9 пациентов (75%). Характеристики пациентов приведены в таблице 21.

Таблица 21 – Характеристика пациентов, получивших темозоломид +/- митотан

	N=12	%
Пол		
Мужской	3	25,00
Женский	9	75,00
Исходная стадия		
I-III	8	66,67
IV	4	33,33

Медиана времени от радикального хирургического лечения до начала первой линии химиотерапии, мес.	24,7 (4,5-62,1)	
Эндокринные нарушения		
Гиперкортицизм	5	41,67
Гирсутизм	2	16,67
Предыдущие линии терапии		
EDP+/-m	10	83,33
EP/EC+m	2	16,67
GemCap+/-m	7	58,33
Возраст		
Средний	51	
Медиана	51,42 (31-71)	
ECOG- статус		
0	1	8,33
1	7	58,33
2	4	33,33
Ki67		
0-10%	2	16,67
11-20%	3	25,00
>20%	7	58,33
Зоны метастазирования		
Легкие	8	66,67
Печень	10	83,33
Местный рецидив	9	75,00
Линия терапии		
2	4	33,33
3	4	33,33

>3	4	33,33
Медиана	3 (2-5)	
Конкурентная терапия митотаном		
Да	10	83,33
Нет	2	16,67
Концентрация митотана достигнута		
Да	9	75,00
Нет	1	8,33

Эффективность терапии

Эффективность лечения оценена у 12 пациентов, у одного (8,33%) из них наблюдался частичный ответ -35,42% по RECIST 1.1 продолжительностью 6,03 мес., еще у 3 пациентов (12,5%) достигнута стабилизация заболевания продолжительностью 3,27 и 3,13, 6,31+ мес. соответственно, у 2 пациентов (16,67%) контроль болезни \geq 6 мес. на фоне лечения (Таблица 22). Водопад ответов приведен на рисунке 26.

Таблица 22 – Объективный ответ на фоне терапии темозоломидом +/- митотан

	N=12	%
Полный ответ	0	0,00
Частичный ответ	1	8,33
Стабилизация	3	25,00
Контроль заболевания	0	0,00
Прогрессирование	8	66,67

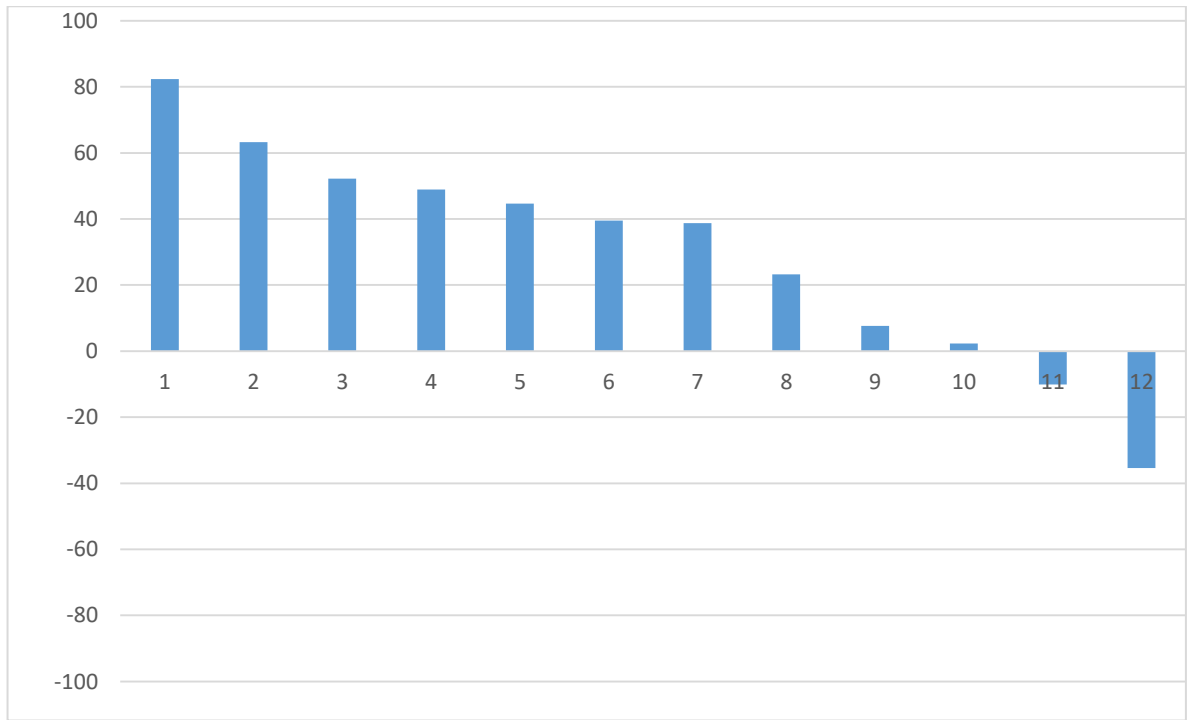


Рисунок 26 – Водопад ответов на фоне терапии темозоломидом ± митотан по RECIST 1.1 (%) (* появление новых очагов)

При медиане наблюдения 5,07 месяцев (мес.) прогрессирование заболевания на фоне лечения зарегистрировано у 11 пациентов (91,67%). Медиана ВВП составила 2,03 мес. (95% ДИ 1,52-2,54 мес.) (Рисунок 27).

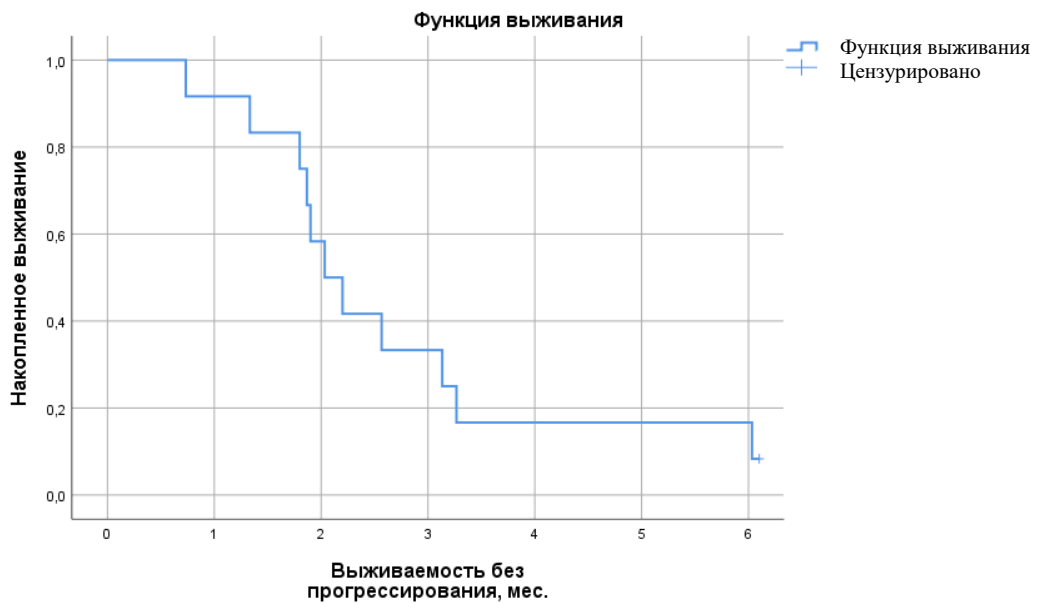


Рисунок 27 – Выживаемость без прогрессирования на фоне терапии темозоломидом ± митотан

Медиана ОВ достигла 4,87 мес. (95% ДИ 2,38-7,36 мес.) (Рисунок 28).

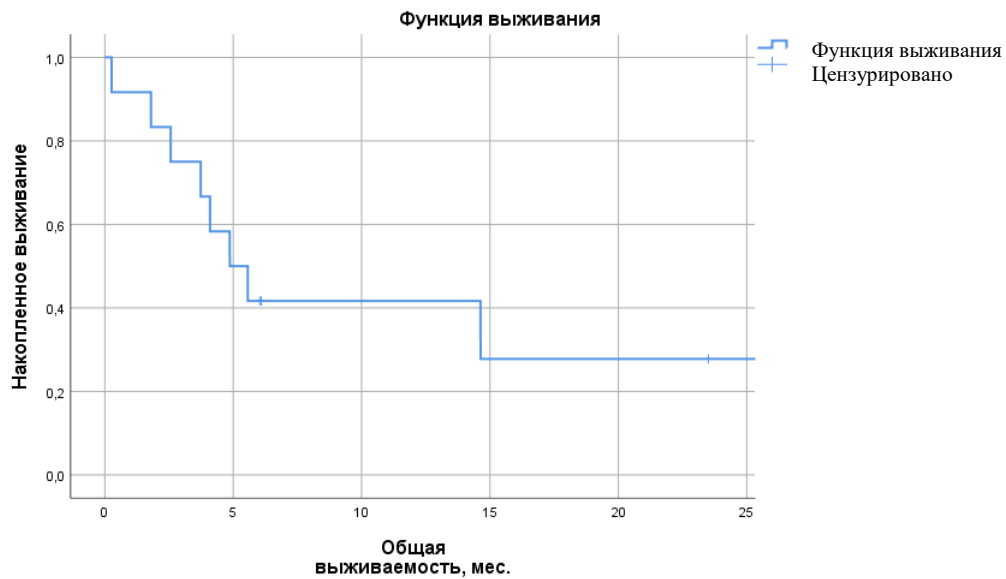


Рисунок 28 – Общая выживаемость на фоне терапии темозоломидом +/- МИТОТАН

3.6.3 Безопасность терапии

Данный режим терапии характеризовался благоприятным профилем безопасности. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. Частота нежелательных явлений 3-4 степени составила 16,67%. Наиболее часто встречаемыми нежелательными явлениями любой степени выраженности были слабость – 91,67% (N=11), тошнота/рвота – 50% (N=6), нейтропения 33,33% (N=4), тромбоцитопения- 41,67% (N=5), анемия 50% (N=6). У 1 пациентки зарегистрирован тромбоз глубоких вен нижних конечностей. У 3 пациентов (25%) наблюдалась центральная нейротоксичность 1-2 степени, связанная с повышением концентрации митотана выше терапевтической (>20 нг/мл). Терапия митотаном была временно отменена у всех 2 пациентов, с последующим возобновлением с редукцией дозы на 1 г/сутки после разрешения нейротоксичности. Характеристика основных нежелательных явлений приведена в таблице 23.

Таблица 23 – Наиболее частые нежелательные явления на фоне терапии
ТЕМОЗОЛОМИДОМ ± МИТОТАН

Нежелательное явление	Все степени	1-2 степень	3 степень	4 степень
Тошнота/рвота	6 (50%)	6 (50%)	0	0
Диарея	3 (25%)	3 (25%)	0	0
Нейтропения	4 (33,33%)	2 (16,67%)	2 (16,67%)	0
Анемия	6 (50%)	5 (41,67%)	1 (8,33%)	0
Тромбоцитопения	5 (41,67%)	4 (33,33%)	1 (8,33%)	0
Венозные тромбоемболические осложнения	1 (8,33%)	1 (8,33%)	0	0
Слабость	11 (91,67%)	11 (91,67%)	0	0
Центральная нейротоксичность	3 (25%)	3 (25%)	0	0

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках данной диссертационной работы была проанализирована эффективность платиносодержащей химиотерапии \pm митотан в терапии местнораспространенного и метастатического АКР. ЧОО составила 22,34%, медиана ВБП и ОВ – 8,1 мес. и 19,87 мес. соответственно. Полученные результаты были несколько лучше, чем в исследовании III фазы FIRM-AKT [10]. По данным многофакторного анализа наличие метастазов в легких, печени, количество сайтов метастазирования ≥ 3 , достоверно ассоциировались с ухудшением ВБП, в то время как достижение терапевтической концентрации митотана и БРВ после адреналэктомии ≥ 12 мес. с улучшением ВБП.

В нашем исследовании уровень $ki67 \leq 10\%$ был фактором, достоверно ассоциированным со снижением риска прогрессирования и тенденцией к снижению риска смерти, что может быть связано с индолентным течением заболевания у этих пациентов и проводимыми интервальными циторедуктивными вмешательствами при прогрессировании заболевания. Данные ретроспективных исследований также подтверждают, что уровень $ki67 \leq 10\%$ в первичной опухоли является предиктором эффективности митотана, а также благоприятным прогностическим фактором при АКР [8, 80]. Учитывая индолентное течение заболевания, а также высокую эффективность митотана в данной подгруппе, возможно рассмотреть де-эскалацию химиотерапии у этих пациентов при отсутствии бурного прогрессирования и необходимости достижения объективного ответа.

На данный момент остается открытым вопрос об оптимальном дозовом режиме митотана для ускорения выхода на терапевтическую концентрацию. Опубликованы результаты ретроспективного исследования, сравнивавшего скорость и частоту достижения терапевтической концентрации митотана при высоко- и низкодозовом режиме митотана [26]. Исследование включило 40 пациентов, медиана времени до достижения терапевтической концентрации митотана не различалась. Однако небольшая выборка не позволила сделать вывод

о неэффективности стратегии увеличения суточной дозы митотана для повышения частоты и скорости достижения терапевтической концентрации митотана. Разработанный нами режим дозирования митотана позволил обеспечить достижения терапевтической концентрации митотана на фоне платиносодержащей химиотерапии у 72,3% пациентов, что несколько выше, чем по литературным данным – 52-59%. Медиана времени до достижения терапевтической концентрации составила 3,83 мес. (95% ДИ, 1,22-10,83 мес.), что соответствует литературным данным, а также подтверждает эффективность и безопасность разработанного дозового режима и возможность его использования в клинической практике [28, 29].

Достижение терапевтической концентрации митотана достоверно ассоциировано с увеличением частоты контроля заболевания ≥ 6 мес. – 72,5 против 20% и контролем болезни ≥ 12 мес. 40 и 5% соответственно. Интересно, что медиана ВБП не отличалась между группами пациентов, не достигших терапевтической концентрации митотана и не принимавших его, что подчеркивает необходимость достижения его терапевтической концентрации. ОВ не различалась в подгруппах пациентов, достигших терапевтической концентрации и нет. Отсутствие различий в ОВ может быть обусловлено небольшой выборкой, а также тем, что большая часть пациентов получила митотан во время второй и последующих линий лечения – 21 (87,5%) и достигла его терапевтической концентрации – 16 (66,7%).

В нашем исследовании удаление первичной или рецидивной опухоли после завершения платиносодержащей терапии было выполнено 13 пациентам (13,83%), что значительно меньше, чем в итальянском ретроспективном исследовании – 50%. В нашей работе показатели ВБП и ОВ в группе пациентов, которым выполнялось удаление первичной или рецидивной опухоли, были значительно лучше, чем в итальянском исследовании, так медиана ВБП в нашем исследовании составила 34,12 мес. против 13,1 мес., медиана ОВ – не была достигнута против 29,8 мес. соответственно. Данные различия могут быть связаны с более строгим отбором пациентов для хирургического лечения в нашей работе и различиями в

их характеристиках. Хирургическое лечение выполнялось только у пациентов с потенциально выполнимой радикальной операцией, а резекция R2 исключительно пациентам с полным ответом по очагам в легких/печени и остаточной первичной опухолью или очагами по брюшине. Кроме того, в итальянской работе в группу контроля были включены все случаи вне зависимости от времени до прогрессирования, что искусственно ухудшает результаты в этой когорте за счет включения пациентов с быстрым прогрессированием заболевания, которым проведение хирургического лечения не показано. Ограничением нашего исследования является его ретроспективный дизайн и достоверные различия в характеристиках пациентов, хирургическое лечение выполнялось при более благоприятных прогностических факторах по сравнению с группой контроля. Однако такое значительное различие в ВБП позволяет рекомендовать к рассмотрению всех пациентов с контролем болезни после завершения химиотерапии в качестве кандидатов на выполнение удаления первичной или рецидивной опухоли при возможности выполнения радикального хирургического вмешательства и/или R2-резекции (при полном ответе по другим метастатическим очагам и остаточной первичной опухолью или очагами по брюшине).

Нами впервые была продемонстрирована эффективность ре-индукции платиносодержащей химиотерапии \pm митотан при метастатическом АКР в подгруппе пациентов с бесплатиновым интервалом ≥ 6 мес. Частота объективного ответа и ВБП аналогичны данным, показанным в исследовании FIRM-AKT, где схема EDP+m назначалась в первой линии лечения [10]. В когорте пациентов, вошедших в исследование, терапевтическая концентрация митотана была достигнута в предшествующих лечебных линиях более чем в 70% случаев, что определяет основную роль химиотерапевтического компонента режима в реализации противоопухолевого эффекта. Ограничением данного исследования является небольшое количество пациентов и ретроспективный дизайн. Отобранная нами группа пациентов, чувствительных к платиносодержащей химиотерапии, не позволяет проводить перекрестные сравнения с другими режимами терапии. Но поскольку АКР является орфанным заболеванием и только

20-25% пациентов, получавших платиносодержащую химиотерапию, могут быть кандидатами на ре-индукцию терапии препаратами платины (бесплатиновый интервал ≥ 6 мес), проведение проспективных исследований по сравнению ее эффективности с альтернативными режимами химиотерапии второй и последующих линий затруднено. В связи с тем, что в предыдущем ретроспективном исследовании не наблюдалось существенных различий между пациентами, получавшими химиотерапию на основе гемцитабина в качестве первой/второй или более поздних линий лечения, мы рекомендуем рассмотреть ре-индукцию платиносодержащей химиотерапии в комбинации с митотаном в качестве предпочтительного варианта второй и последующих линий терапии метастатического АКР [13].

Продемонстрирована эффективность нового дозового режима химиотерапии метастатического АКР по схеме GemCap (гемцитабин 800 мг/м² в 1,8 дни цикла и капецитабин 1000 мг/м² внутрь 2 раза в сутки 1-14 дни цикла, продолжительностью 21-день) в комбинации с митотаном, который назначался во второй и последующих линиях терапии. Частота объективного ответа составила 4%, клинической эффективности – 24%, медиана ВВП 3,2 мес., что сопоставимо с данными, полученными в предыдущих исследованиях с использованием метронормального режима дозирования капецитабина [12, 13]. Одним из недостатков наиболее крупного ретроспективного исследования, изучавшего эффективность комбинации GemCap \pm митотан – невозможность отдельно оценить вклад собственно химиотерапии и митотана в эффективность лечения [13]. Всего 47,2% пациентов достигли терапевтической концентрации митотана, 6 из 7 объективных ответов наблюдались именно у этих пациентов. По результатам данной работы невозможно сделать однозначный вывод об эффективности химиотерапии, так как ведущую роль в реализации ответа на лечение может играть назначение митотана в его терапевтической концентрации. В нашем исследовании наблюдалась наиболее высокая частота достижения терапевтической концентрации митотана – 88% по сравнению с другими работами, изучавшими режим GemCap [12, 13]. Кроме того, 84% пациентов в описанной нами когорте

имели прогрессирование заболевания на фоне предыдущих линий терапии при концентрации митотана выше 14 мкг/мл. Таким образом, наше исследование дает наиболее четкое представление об эффективности химиотерапии по схеме GemCar+m в когорте пациентов, резистентных к препаратам платины и митотану. Описанные в данной работе режим химиотерапии в комбинации с митотаном имеет благоприятный профиль безопасности. Учитывая полученные данные по эффективности и безопасности, режим может быть широко использован в клинической практике.

Впервые получены предварительные результаты по эффективности терапии темозоломидом +/- митотаном во второй и последующих линиях лечения метастатического АКР на проспективной когорте пациентов. Двухстадийный дизайн Саймона, использовавшийся в данном исследовании, предусматривал набор 10 пациентов на первом этапе и продолжение набора до 29 пациентов на втором этапе при достижении объективного ответа хотя бы у 1 пациента на первом этапе. В данной работе опубликованы результаты 1й стадии этого исследования, у одного пациента был достигнут объективный ответ и набор был продолжен. Частота объективного ответа составила 8,33%, медиана ВВП- 2,03 мес., у 2 пациентов (16,67%) наблюдался контроль болезни ≥ 6 мес. Препарат отличался благоприятным профилем безопасности, токсичность 3-4 степени зарегистрирована всего у 2 пациентов (16,67%), серьезных нежелательных явлений не наблюдалось. Наши данные значительно отличаются от многообещающих результатов, полученных в ретроспективном исследовании, где ЧОО и частота контроля заболевания ≥ 3 мес. на фоне терапии темозоломидом составили 21,5% и 35,8% соответственно, а медиана ВВП – 3,5 мес. [14]. Различия в результатах могут быть обусловлены характеристиками пациентов, включенных в исследования. В нашем исследовании у 40% пациентов темозоломид был назначен в 4-5 линиях лечения против 7,1% в ретроспективном исследовании. Несмотря на скромные результаты, полученные в нашей работе, назначение темозоломида позволило достичь контроля болезни ≥ 6 мес. у 16,67% пациентов, не имевших альтернативных лечебных опций. В соответствии со

сформулированной статистической гипотезой исследование эффективности темозоломида будет продолжено.

ВЫВОДЫ

1. Назначение платиносодержащей химиотерапии ± митотан при местнораспространенном и метастатическом АКР позволяет достичь объективного ответа у 22,34% контроля болезни ≥ 6 мес. у 53,2% пациентов. Медиана ВВП и ОВ составили 8,1 и 19,87 мес. соответственно.

2. Достижение терапевтической концентрации митотана и БРВ после адrenaлэктомии ≥ 12 мес. ассоциировано с улучшением ВВП. Наличие метастазов в легких, печени, количество зон метастазирования ≥ 3 ассоциировано с ухудшением ВВП.

3. ECOG-статус 2, ki67 $>20\%$, количество зон метастазирования ≥ 3 достоверно ассоциированы с ухудшением ОВ. Наблюдалась тенденция к улучшению ОВ при ki67 $\leq 10\%$ и достижении терапевтической концентрации митотана.

4. Разработан новый режим дозирования митотана, который позволил достичь терапевтической концентрации на фоне платиносодержащей химиотерапии у 72,3% пациентов.

5. Удаление первичной или рецидивной опухоли достоверно ассоциировано с улучшением ВВП ($p=0,01$), имелась тенденция к улучшению ОВ.

6. Продемонстрирована эффективность ре-индукции платиносодержащей химиотерапии ± митотан у пациентов с бесплатиновым интервалом ≥ 6 мес.: ЧОО составила 23,52%, медиана ВВП и ОВ – 6,17 мес. и 15,63 мес. соответственно.

7. Продемонстрирована эффективность нового дозового режима химиотерапии по схеме GemCar + митотан во второй и последующих линиях терапии метастатического АКР. ЧОО и частота контроля болезни ≥ 6 мес. составили 4% и 24%, соответственно. Медиана ВВП и ОВ – 3,2 мес. и 12,17 мес.

8. Получены предварительные результаты по эффективности терапии темозоломидом +/- митотан во второй и последующих линиях лечения. ЧОО и частота контроля болезни ≥ 6 мес. составили 8,33% и 16,67%. Медиана ВВП и ОВ

– 2,03 мес. и 4,87 мес. Набор в исследование по изучению эффективности данного препарата продолжен в соответствии со статистической гипотезой.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При уровне $ki67 \leq 10\%$ и отсутствии необходимости достижения объективного ответа, следует рассмотреть деэскалацию химиотерапии.
2. Разработанный нами режим дозирования митотана позволил обеспечить достижения терапевтической концентрации митотана на фоне платиносодержащей химиотерапии у 72% пациентов, данный режим может быть использован в клинической практике.
3. У пациентов с контролем болезни ≥ 6 мес. и потенциально возможной R0-резекцией или R2-резекцией (при полном ответе в легких/печени и остаточной первичной / рецидивной опухоли), следует рассмотреть удаления первичной или рецидивной опухоли.
4. Проведение ре-индукции платиносодержащей химиотерапии при бесплатиновом интервале ≥ 6 мес. может рассматриваться в качестве стандартной опции второй и последующих линий терапии.
5. Режим химиотерапии по схеме GemCap (гемцитабин 800 мг/м² в 1,8 дни цикла и капецитабин 1000 мг/м² внутрь 2 раза в сутки 1-14 дни цикла, продолжительностью 21-день) в комбинации с митотаном может быть широко использован в клинической практике.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКР – адренкортикальный рак

БРВ – безрецидивная выживаемость

ВБП – выживаемость без прогрессирования

г – грамм

ДИ – доверительный интервал

КТ – компьютерная томография

Мкг – микрограмм

МКИ – мультикиназный ингибитор

мл – миллилитр

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОВ – общая выживаемость

ОР – отношение рисков

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография

сут – сутки

ЧО – частичный ответ

ЧОО – частота объективного ответа

AUC – площадь под фармакокинетической кривой (area under curve)

сар – капецитабин

САР – циклофосфамид, цисплатин, доксорубицин

CTLA-4 – гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов-4

СУР3А4 – цитохром Р450 изоформа 3А4

ЕСОG – Eastern Cooperative Oncology Group

EDP – этопозид, доксорубицин, цисплатин

gem – гемцитабин

IGF – инсулиноподобный фактор роста

IGF1R – рецептор инсулиноподобного фактора роста

m – митотан

MSI-high – микросателлитная нестабильность

PD-1 – рецептор запрограммированной клеточной гибели 1

PD-L1 – лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели 1

SSTR – рецептор соматостатина

tem – темозоломид

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Management of patients with adrenal cancer: Recommendations of an international consensus conference / D.E. Schteingart, G.M. Doherty, P.G. Gauger [et al.] // *Endocr Relat Cancer*. – 2005. – Vol. 12(3). – P. 667-680.
2. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // *CA A Cancer J Clin*. – 2018. – Vol. 68(6). – P. 394-424.
3. Adrenocortical carcinoma: Impact of surgical margin status on long-term outcomes / G.A. Margonis, Y. Kim, J.D. Prescott [et al.] // *Ann Surg Oncol*. – 2016. – Vol. 23(1). – P. 134-141.
4. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: Proposal for a revised TNM classification / M. Fassnacht, S. Johanssen, M. Quinkler [et al.] // *Cancer*. – 2009. – Vol. 115(2). – P. 243-250.
5. Adrenocortical carcinoma: A population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993 / T.M. Kerkhofs, R.H. Verhoeven, J.M. Van der Zwan [et al.] // *Eur J Cancer*. – 2013. – Vol. 49(11). – P. 2579-2586.
6. Adrenocortical carcinomas: Surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group / P. Icard, P. Goudet, C. Charpenay [et al.] // *World J Surg*. – 2001. – Vol. 25(7). – P. 891-897.
7. Tang, J. Establishment of prognostic models of adrenocortical carcinoma using machine learning and big data / J. Tang, Y. Fang, Z. Xu // *Front Surg*. – 2023. – № 9. – P. 966307-966315.
8. Mitotane monotherapy in patients with advanced adrenocortical carcinoma / F. Megerle, W. Herrmann, W. Schloetelburg [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2018. – Vol. 103(4). – P. 1686-1695.
9. Prognostic factors and mitotane treatment of adrenocortical cancer: Two decades of experience from an institutional case series / J. Toke, A. Uhlyarik, J. Lohinszky [et al.] // *Front Endocrinol*. – 2022. – № 13. – P. 952418-952428.

10. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma / M. Fassnacht, M. Terzolo, B. Allolio [et al.] // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 366(23). – P. 2189-2197.

11. Efficacy of the EDP-M scheme plus adjunctive surgery in the management of patients with advanced adrenocortical carcinoma: the Brescia experience / M. Laganà, S. Grisanti, D. Cosentini [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2020. – Vol. 12(4). – P. 941.

12. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study / P. Sperone, A. Ferrero, F. Daffara [et al.] // *Endocr Relat Cancer.* – 2010. – Vol. 17(2). – P. 445-453.

13. Gemcitabine-based chemotherapy in adrenocortical carcinoma: a multicenter study of efficacy and predictive factors / J.E.K. Henning, T. Deutschbein, B. Altieri [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2017. – Vol. 102(11). – P. 4323-4332.

14. Activity and safety of temozolomide in advanced adrenocortical carcinoma patients / D. Cosentini, G. Badalamenti, S. Grisanti [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2019. – Vol. 181(6). – P. 681-689.

15. Опыт применения схемы химиотерапии EDP-M (этопозид + доксорубин + цисплатин + митотан) в 1-й линии лечения пациентов с распространенным адренокортикальным раком в Российской Федерации / А.А. Коломейцева, Г.С. Емельянова, В.А. Горбунова [и др.] // *Современная онкология.* – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 42-45.

16. Features of synchronous versus metachronous metastasectomy in adrenal cortical carcinoma: Analysis from the US adrenocortical carcinoma database / K.M. Prendergast, P.M. Smith, T.B. Tran [et al.] // *Surgery.* – 2020. – Vol. 167(2). – P. 352-357.

17. Prognostic factors in stage III-IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study / R. Lib, I. Borget, C.L. Ronchi [et al.] // *Ann Oncol.* – 2015. – Vol. 26(10). – P. 2119-2125.

18. Plasma concentrations of o,p'DDD, o,p'DDA, and o,p'DDE as predictors of tumor response to mitotane in adrenocortical carcinoma: results of a retrospective ENS@T multicenter study / I.G. Hermsen, M. Fassnacht, M. Terzolo [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 96(6). – P. 1844-1851.
19. Mitotane concentrations influence outcome in patients with advanced adrenocortical carcinoma / S. Puglisi, A. Calabrese, V. Basile [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2020. – Vol. 12(3). – P. 740.
20. An open-label, phase II trial of cabozantinib for advanced adrenocortical carcinoma / M.T. Campbell, C. Jimenez, J.P. Long [et al.] // *Annals of Oncology.* – 2022. – Vol. 33(7). – P. S545-545.
21. Schulick, R.D. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma / R.D. Schulick, M.F. Brennan // *Ann Surg Oncol.* – 1999. – Vol. 6(8). – P. 719-726.
22. Advanced adrenocortical carcinoma (ACC): a review with focus on second-line therapies / L. Ardolino, A. Hansen, S. Ackland, A. Joshua // *Hormones and Cancer.* – 2020. – Vol. 11(3). – P. 155-169.
23. Outcomes of adjuvant mitotane after resection of adrenocortical carcinoma: a 13-institution study by the US Adrenocortical Carcinoma Group / L.M. Postlewait, C.G. Ethun, T.B. Tran [et al.] // *J Am Coll Surg.* – 2016. – Vol. 222(4). – P. 480-490.
24. Response to mitotane predicts outcome in patients with recurrent adrenal cortical carcinoma / R.J. Gonzalez, E.P. Tamm, C. Ng [et al.] // *Surgery.* – 2007. – Vol. 142(6). – P. 867-875.
25. Veytsman, I. Management of endocrine manifestations and the use of mitotane as a chemotherapeutic agent for adrenocortical carcinoma / I. Veytsman, L. Nieman, T. Fojo // *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol. 27(27). – P. 4619-4629.
26. Comparison of two mitotane starting dose regimens in patients with advanced adrenocortical carcinoma / T.M. Kerkhofs, E. Baudin, M. Terzolo [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2013. – Vol. 98(12). – P. 4759-4767.

27. Neurological adverse events of mitotane in adrenocortical carcinoma: Results of a pilot study / M. Mormando, E. Galiè, M. Bianchini [et al.] // *Front Oncol.* – 2023. – № 13. – P. 1222002-1222011.
28. Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection / M. Terzolo, A.E. Baudin, A. Ardito [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2013. – Vol. 169(3). – P. 263-270.
29. Adjuvant mitotane versus surveillance in low-grade, localized adrenocortical carcinoma (ADIUVO): An international, multicentre, open-label, randomized, phase 3 trial and observational study / M. Terzolo, M. Fassnacht, P. Perotti [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2023. – Vol. 11(10). – P. 720-730.
30. High-dose mitotane strategy in adrenocortical carcinoma: Prospective analysis of plasma mitotane measurement during the first 3 months of follow-up / S. Mauclère-Denost, S. Leboulleux, I. Borget [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2012. – Vol. 166(2). – P. 261-268.
31. Pharmacological profile and effects of mitotane in adrenocortical carcinoma / C.R. Corso, A. Acco, C. Bach [et al.] // *Br J Clin Pharmacol.* – 2020. – Vol. 87(7). – P. 2698-2710.
32. The challenging pharmacokinetics of mitotane: An old drug in need of new packaging / M.S. Haider, T. Ahmad, J. Groll [et al.] // *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* – 2021. – Vol. 46(5). – P. 575-593.
33. Blood levels of o, p'-DDD following administration in various vehicles after a single dose and during long-term treatment / A. Moolenaar, H. Van Slooten, A. Van Seters [et al.] // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 1981. – Vol. 7(1). – P. 51-54.
34. Pharmacokinetic interaction between mitotane and etoposide in adrenal carcinoma: A pilot study / A. Jouinot, B. Royer, E. Chatelut [et al.] // *Endocr Connect.* – 2018. – Vol. 7(12). – P. 1409-1414.
35. Spironolactone is associated with reduced mitotane levels in adrenocortical carcinoma patients / L. Haberbosch, L. Maurer, A. Sandforth [et al.] // *Endocr Relat Cancer.* – 2022. – Vol. 29(3). – P. 121-128.

36. Mitotane associated with etoposide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma / A. Berruti, M. Terzolo, A. Pia [et al.] // *Cancer*. – 1998. – Vol. 83(10). – P. 2194-2200.

37. A retrospective analysis of carboplatin plus etoposide in patients with adrenal cortical carcinoma / M.T. Campbell, E. Lemke, K.M. Elsayes [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36(15). – P. e16591.

38. Treatment with docetaxel and cisplatin in advanced adrenocortical carcinoma: A phase II study / T. Urup, W.Z. Pawlak, P.M. Petersen [et al.] // *Br J Cancer*. – 2013. – Vol. 108(10). – P. 1994-1997.

39. Inhibition of human adrenocortical cancer cell growth by temozolomide in vitro and the role of the MGMT gene / S.G. Creemers, P.M. van Koetsveld, E.S. van den Dungen [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2016. – Vol. 101(12). – P. 4574-4584.

40. Case report: Exceptional response to second line temozolomide therapy in a patient with metastatic adrenocortical carcinoma / D. Cosentini, A. Turla, O. Carminati [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2021. – № 12. – P. 407-411.

41. Effects of taxol on the human NCI-H295 adrenocortical carcinoma cell line / F. Fallo, C. Pilon, L. Barzon [et al.] // *Endocr Res*. – 1996. – Vol. 22(4). – P. 709-715.

42. Phase II study of weekly paclitaxel and sorafenib as second/third-line therapy in patients with adrenocortical carcinoma / A. Berruti, P. Sperone, A. Ferrero [et al.] // *Eur J Endocrinol*. – 2012. – Vol. 166(3). – P. 451-458.

43. Phase II study of cabazitaxel as second-third line treatment in patients with metastatic adrenocortical carcinoma / M. Laganà, S. Grisanti, R. Ambrosini [et al.] // *ESMO Open*. – 2022. – Vol. 7(2). – P. 100422.

44. Metronomic chemotherapy may be active in heavily pre-treated patients with metastatic adrenocortical carcinoma / A. Ferrero, P. Sperone, A. Ardito [et al.] // *J Endocrinol Invest*. – 2013. – Vol. 36(3). – P. 148-152.

45. Gene expression profiling reveals a new classification of adrenocortical tumors and identifies molecular predictors of malignancy and survival / A. de Reynius, G. Assiu, D.S. Rickman [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2009. – Vol. 27(7). – P. 1108-1115.

46. Gene expression profiling of human adrenocortical tumors using complementary deoxyribonucleic acid microarrays identifies several candidate genes as markers of malignancy / F. de Fraipont, M. El Atifi, N. Cherradi [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – Vol. 90(3). – P. 1819-1829.

47. Linsitinib (OSI-906) versus placebo for patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: A double-blind, randomised, phase 3 study / M. Fassnacht, A. Berruti, E. Baudin [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16(4). – P. 426-435.

48. The VEGF inhibitor axitinib has limited effectiveness as a therapy for adrenocortical cancer / C. O'Sullivan, M. Edgerly, M. Velarde [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 99(4). – P. 1291-1297.

49. Treatment of advanced adrenocortical carcinoma with erlotinib plus gemcitabine / M. Quinkler, S. Hahner, S. Wortmann [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – Vol. 93(6). – P. 2057-2062.

50. Sunitinib in refractory adrenocortical carcinoma: A phase II, single-arm, open-label trial / M. Kroiss, M. Quinkler, S. Johanssen [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97(10). – P. 3495-3503.

51. Mitotane has a strong and a durable inducing effect on CYP3A4 activity / N.P. Van Erp, H.J. Guchelaar, B.A. Ploeger [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2011. – Vol. 164(4). – P. 621-626.

52. Objective response and prolonged disease control of advanced adrenocortical carcinoma with cabozantinib / M. Kroiss, F. Megerle, M. Kurlbaum [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2020. – Vol. 105(5). – P. 1461-1468.

53. Pharmacokinetic (PK) drug interaction studies of cabozantinib: Effect of CYP3A inducer rifampin and inhibitor ketoconazole on cabozantinib plasma PK and effect of cabozantinib on CYP2C8 probe substrate rosiglitazone plasma PK / L. Nguyen, J. Holland, D. Miles [et al.] // *J Clin Pharmacol.* – 2015. – Vol. 55(9). – P. 1012-1023.

54. Maqsood, M.H. Neuroendocrine tumor therapy with lutetium-177: A literature review / M.H. Maqsood, A. Tameez UdDin, A. Khan // *Cureus*. – 2019. – Vol. 11(1). – P. e3986.
55. Somatostatin receptors 2A and 5 expressions in adrenocortical cancer / A. Roslyakova, L. Selivanova, A. Tarasova, D. Beltsevich // *Endocrine Abstracts*. – 2020. – № 70. – P. 1-4.
56. Рецепторы соматостатина как потенциальная терапевтическая мишень в лечении распространенного адренокортикального рака. Клинический случай / А.А. Коломейцева, В.В. Делекторская, Г.С. Емельянова [и др.] // *Сибирский онкологический журнал*. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 111-117.
57. Somatostatin receptor expression in adrenocortical tumors and effect of a new somatostatin analog SOM230 on hormone secretion in vitro and in ex vivo adrenal cells / B. Mariniello, I. Finco, P. Sartorato [et al.] // *J Endocrinol Invest*. – 2011. – Vol. 34(6). – P. e131-e138.
58. Metastatic adrenal cortical carcinoma responding to octreotide: A case report / X. Wang, N. Zhou, Y. Xiao [et al.] // *Oncologist*. – 2019. – Vol. 24(8). – P. e793-e797.
59. Treatment with ⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu-DOTATOC in patients with metastatic adrenocortical carcinoma expressing somatostatin receptors / S. Grisanti, A. Filice, V. Basile [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2020. – Vol. 105(3). – P. dgz091.
60. Targeted molecular analysis in adrenocortical carcinomas: A strategy toward improved personalized prognostication / J. Lippert, S. Appenzeller, R. Liang [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2018. – Vol. 103(12). – P. 4511-4523.
61. Adrenocortical carcinoma is a Lynch syndrome-associated cancer / V.M. Raymond, J.N. Everett, L.V. Furtado [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2013. – Vol. 31(24). – P. 3012-3018.
62. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency / D.T. Le, J.N. Uram, H. Wang [et al.] // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 372(26). – P. 2509-2520.
63. Safety of nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer /

M.A. Morse, M.J. Overman, L. Hartman [et al.] // *Oncologist*. – 2019. – Vol. 24(11). – P. 1453-1461.

64. Avelumab in patients with previously treated metastatic adrenocortical carcinoma: Phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial / C. Le Tourneau, C. Hoimes, C. Zarwan [et al.] // *J Immunother Cancer*. – 2018. – Vol. 6(1). – P. 111.

65. Nivolumab in metastatic adrenocortical carcinoma: Results of a phase 2 trial / A.C. Benedito, K. Bhavana, B.C. Rubens [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2019. – Vol. 104(12). – P. 6193-6200.

66. Phase II basket trial of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART) SWOG S1609: Adrenocortical carcinoma cohort / S.P. Patel, M. Othus, Y.K. Chae [et al.] // *J Immunother Cancer*. – 2024. – Vol. 12(7). – P. e009074.

67. PD-1 blockade in advanced adrenocortical carcinoma / N. Raj, Y. Zheng, V. Kelly [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2020. – Vol. 38(1). – P. 71-80.

68. The efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in adrenocortical carcinoma: a systematic review and meta-analysis / O. Ababneh, A. Ghazou, M. Alawajneh [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2024. – Vol. 16(5). – P. 900.

69. Neuroendocrine and adrenal tumors, version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / M.H. Shah, W.S. Goldner, A.B. Benson [et al.] // *J Natl Compr Canc Netw*. – 2021. – Vol. 19(7). – P. 839-868.

70. Phase II trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) for disease progression after PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitor (ICI) in metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC) / C.H. Lee, A.Y. Shah, J.J. Hsieh [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2020. – Vol. 38(15). – P. 5008.

71. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer / V. Makker, M.H. Taylor, C. Aghajanian [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2020. – Vol. 38(26). – P. 2981-2992.

72. Phase II LEAP-004 Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab for Melanoma With Confirmed Progression on a Programmed Cell Death Protein-1 or Programmed Death Ligand 1 Inhibitor Given as Monotherapy or in Combination / A.

Arance, L. De La Cruz-Merino, T. M. Petrella [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41(1). – P. 75-85.

73. Combined lenvatinib and pembrolizumab as salvage therapy in advanced adrenal cortical carcinoma / S. Bedrose, K.C. Miller, L. Altameemi [et al.] // *J Immunother Cancer*. – 2020. – Vol. 8(2). – P. e001009-001014.

74. Capdevila. Cabozantinib plus atezolizumab in advanced and progressive neoplasms of the endocrine system: A multi-cohort basket phase II trial (CABATEN/GETNE-T1914) / Capdevila // *Ann Oncol*. – 2023. – Vol. 34(2). – P. S498-S502.

75. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer / K. Shitara, Y.J. Bang, S. Iwasa [et al.] // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 382(25). – P. 2419-2430.

76. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer / S. Modi, W. Jacot, T. Yamashita [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 387(1). – P. 9-20.

77. Pan-cancer analysis of antibody-drug conjugate targets and putative predictors of treatment response / C. Bosi, Á. Bartha, B. Galbardi [et al.] // *Eur J Cancer*. – 2023. – № 195. – P. 113379-113391.

78. Phase I Trials of Anti-ENPP3 Antibody-Drug Conjugates in Advanced Refractory Renal Cell Carcinomas / J.A. Thompson, R.J. Motzer, A.M. Molina [et al.] // *Clin Cancer Res*. – 2018. – Vol. 24(18). – P. 4399-4406.

79. Engineering CD276/B7-H3-targeted antibody-drug conjugates with enhanced cancer-eradicating capability / Y. Feng, J. Lee, L. Yang [et al.] // *Cell Rep*. – 2023. – Vol. 42(12). – P. 113503.

80. Major Prognostic Role of Ki67 in Localized Adrenocortical Carcinoma After Complete Resection / F. Beuschlein, J. Weigel, W. Saeger [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2015. – Vol. 100(3). – P. 841-849.