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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Артамонова Елена Владимировна**

Официальные оппоненты:

Афанасьева Зинаида Александровна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии - филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Шафигуллина Зульфия Рифгатовна, кандидат медицинских наук, заведующий эндокринологическим отделением клиники им. Э.Э. Эйхвальда федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита состоится «06» марта 2025 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «……» …… 2024 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета **Кадагидзе Заира Григорьевна**
доктор медицинских наук, профессор

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Адренокортикальный рак (АКР) относится к орфанным заболеваниям, заболеваемость АКР в США составляет 2 случая на 1 миллион численности населения в год. По данным Globocan в 2018 году в мире было выявлено 15800 новых случаев АКР. Эпидемиологические данные по Российской Федерации оценить крайне затруднительно, так как онкологическая отчетность отдельно по АКР не формируется, а соответствующий регистр отсутствует. Радикальная операция является стандартом лечения пациентов с локальными стадиями АКР. Однако вне зависимости от статуса резекции (R-статус) частота рецидива в течение 5-ти лет после радикального хирургического лечения составляет от 20% при I стадии по ESNAT (European Network for the Study of Adrenal Tumors) до 70% при III стадии. Местно-распространенный (III стадия) и метастатический АКР в дебюте заболевания выявляются в 18%–26% и 21%–46% случаев соответственно. Пятилетняя выживаемость при АКР по данным регистра SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) составляет 73% при ранней стадии, 53% при местнораспространенном процессе и 38% при наличии отдаленных метастазов.

Основой лекарственной терапии местно-распространенного и метастатического АКР является митотан (m), который относится к адренолитическим препаратам, специфично действующий на пучковую и частично сетчатую зону, что приводит к клеточной дегенерации коры надпочечника. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) на фоне терапии митотаном составляет 4,1 месяцев, его эффективность зависит от достижения терапевтической концентрации в крови (выше 14 микрограмм на миллилитр [мкг/мл]), которая достигается только у половины пациентов, а медиана времени до ее набора составляет 3,2 месяцев (мес.). Низкая эффективность митотана при высокой распространенности заболевания и невозможность достижения его терапевтической концентрации у половины пациентов определяет необходимость назначения его в комбинации с химиотерапией при агрессивном течении АКР. 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 единственном положительном исследовании III фазы FIRM АКТ сравнивалась эффективность химиотерапии по схеме EDP+m (этопозид 100 мг/м2 во 2-4 дни, доксорубицин 40 мг/м2 в 1 день, цисплатин 40 мг/м2 в 3-4 дни, цикл 28 дней) и стрептозотоцин + m. Назначение режима EDP+m достоверно увеличило частоту объективного ответа (ЧОО) с 9,2 до 23,2% и медиану ВБП с 2,1 до 5 мес.. 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 первично-неоперабельным или метастатическим АКР, ответивших на химиотерапию по схеме EDP+митотан значительно улучшает ВБП и общую выживаемость (ОВ), в связи с чем пациенты, ответившие на терапию, могут быть кандидатами на хирургическое лечение.

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 4-7%, а медиана ВБП достигла 5,3 мес. Однако в более крупном ретроспетивном исследовании (N=145) этот показатель составил всего 3 мес.. 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. 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 ± 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 зон метастазирования, уровня ki67 на ВБП и ОВ.
3. Разработать новый режим дозирования митотана для обеспечения частоты достижения терапевтической концентрации митотана >70%.

4. Изучить влияние удаления первичной или рецидивной опухоли после завершения платиносодержащей химиотерапии на ВБП, ОВ.

5. Оценить эффективность ре-индукции платиносодержащей химиотерапии ± m в подгруппе пациентов с бесплатиновым интервалом ≥ 6 мес.

6. Изучить эффективность режимов GemCap+m, темозоломид±m во второй и последующих линиях лечения метастатического АКР.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование включает в себя две основные части. В первой части изложены результаты ретроспективного анализа эффективности различных режимов химиотерапии местнораспространенного или метастатического АКР, анализ включал всех пациентов, получивших хотя бы один курс химиотерапии в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России с 1995 года по январь 2023 года.

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 ≥ 70% и исследование, посвященное изучению эффективности темозоломида во второй и последующих линиях терапии местнораспространенного и 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 его терапевтической концентрации. Впервые изучена эффективность ре-индукции платиносодержащей химиотерапии. Впервые оценена эффективность терапии по схеме темозоломид +/- митотан во второй и последующих линиях терапии на проспективной когорте. Полученные данные могут быть использованы для персонификации лечения пациентов с местнораспространенным и метастатическим АКР.

Теоретическая и практическая значимость

Выделены различные прогностические подгруппы местнораспространенного и метастатического АКР, для которых предложены алгоритмы индивидуализации лечения пациентов. Доказано преимущество 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±m и

Публикации

Материалы диссертационного исследования изложены в полном объеме в 2 статьях в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований.

Объём и структура работы

Диссертационная работа 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.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы

Диссертационное исследование включает в себя две основные части. В первой части изложены результаты ретроспективного анализа данных, посвященного изучению эффективности платиносодержащей химиотерапии +/- митотан. В данное исследование включены пациенты старше 18 лет с гистологически подтвержденным местнораспространенным и метастатическим АКР; ECOG 0-2, получившие хотя бы один курс платиносодержащей химиотерапии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 1995 года 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 (ВБП, ОВ) были сопоставлены с группой пациентов с контролем болезни ≥6 мес., которым не выполнялось хирургическое лечение. Также в рамках ретроспективной части работы проведен анализ эффективности режима второй и последующих линий химиотерапии – гемцитабин+капецитабин и митотан (GemCap+m), в анализ включены все пациенты, получившие хотя бы 1 курс химиотерапии по схеме GemCap+m. Проведен анализ эффективности ре-индукции платиносодержащей химиотерапии ± m во второй и последующих линий терапии при бесплатиновом интервале ≥6 мес..

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 ≥ 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%, α=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.

В рамках проспективного исследования II фазы изучена эффективность темозоломида ± 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 имели бы объективный ответ, то выводом исследования станет, что частота объективных ответов на темозоломид >5%. Риск получить ложно негативный результат, что ЧОО составляет ≤ 5%, равен 20% (ошибка II рода) при мощности исследования 80%. Риск получить ложно положительный результат (ошибка 1 рода), что ЧОО составляет 20%, равен 5%. В рамках диссертационной работы приведены результаты 1 стадии исследования.

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

Результаты исследования

Эффективность платиносодержащей химиотерапии ± митотан в терапии местнораспространенного и метастатического адренокортикального рака

В данное исследование включено 94 пациента, из которых 42 набраны ретроспективно и 52 проспективно, получавшие платиносодержащую химиотерапию ± митотан. Химиотерапия по схеме EDP проведена 88 (93,62%) пациентам, по схеме EP/EC – 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.

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.

Конкурентная 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 з

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.

По результатам однофакторного анализа факторами, ассоциированными с повышением риска смерти, были:

Эффективность ре-индукции платиносодержащей химиотерапии

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 ≥ 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 2 пациентов наблюдался бесплатиновый интервал> 1 года. У 14 пациентов (82,35%) ре-индукция платиносодержащей терапии проведена во 2й линии лечения, у 3 (17,65%) в 3й линии.

Конкурентная 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.

Лечебный план – 6 циклов терапии – выполнен у 9 пациентов (52,94%). 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). Медиана ВБП составила 6,17 мес. (95% ДИ 0,79-11,54) (Рисунок 5).

Рисунок 5 – Выживаемость без прогрессирования на фоне ре-индукции платиносодержащей химиотерапии

У 4 пациентов (23,52%) наблюдался контроль заболевания более 2х лет. Медиана продолжительности ответа достигла 11,37 месяцев. Медиана ОВ составила 15,63 мес. (95% ДИ 4,95-39,32) (Рисунок 6).

Рисунок 6 – Общая выживаемость на фоне ре-индукции платиносодержащей химиотерапии

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

В данное исследование 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.

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.

В исследование включено 25 пациентов, у которых отмечалось прогрессирование на фоне платиносодержащей химиотерапии, назначенной по поводу метастатического АКР. Большинство из них - 92% (N=23) ранее получили химиотерапию по схеме EDP± митотан и 8% (N=2) – EP или EC

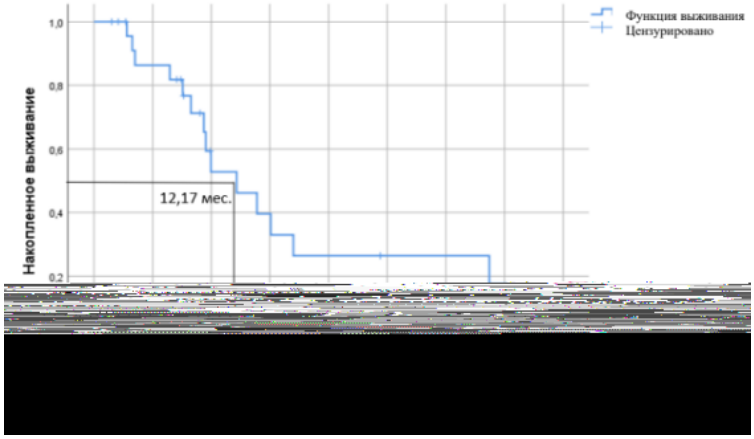

Рисунок 8 – Общая выживаемость на фоне терапии по схеме GemCap + митотан

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.

Темозоломид +/- митотан во второй и последующих линиях терапии

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). 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 режим EDP и 2 (N=16,67%) – 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

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).

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 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≤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 ± 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 изучение эффективности данного препарата продолжен в соответствии со статистической гипотезой.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При уровне ki67 ≤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, даный 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 опухолью), 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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Учитывая индолентное течение болезни в подгруппе пациентов с ki67 ≤10%, целесообразно сравнить эффективность митотана в монорежиме и в комбинации с химиотерапией в этой подгруппе пациентов. Эффективность и безопасность нового дозового режима митотана в соответствии со статистической гипотезой продолжается. В данной работе продемонстрирована эффективность ре-индукции платиносодержащей химиотерапии в комбинации с митотаном в качестве второй и последующих линий лечения, однако оптимальная последовательность назначения терапии не определена, планируется продолжение набора пациентов в когорту ре-индукции и последующий анализ эффективности последующих опций лечения в этой группе пациентов. Получены предварительные данные по эффективности темозоломида ± m, дальнейшее изучение эффективности данного режима будет продолжено в соответствии со статистической гипотезой. Учитывая низкую эффективность стандартных опций второй и последующих линий терапии местнораспространенного и метастатического АКР, необходимо продолжить изучение новых режимов лечения для этой группы пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Жуликов, Я. А.** Эффективность химиотерапии по схеме EDP±митотан в лечении метастатического адренокортикального рака. Предиктивные и прогностические факторы эффективности / Я. А. Жуликов, Е. И. Коваленко, В. Ю. Бохян [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 37-46.

2. **Жуликов, Я. А.** Эффективность химиотерапии по схеме GemCap + митотан во 2-й и последующих линиях лечения метастатического адренокортикального рака / Я. А. Жуликов, Е. И. Коваленко, В. Ю. Бохян [и др.] // Тазовая хирургия и онкология. – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 36-42.