

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ДОЦЕТАКСЕЛА И МИТОТАНА В ЧЕТВЕРТОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА

¹ Научно-исследовательский
институт клинической
онкологии
НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина Минздрава
России (Москва, Россия)

² Московский
государственный медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова
(Москва, Россия)

А.А. Коломейцева¹, Г.С. Емельянова², А.А. Феденко¹

THE SUCCESSFUL APPLICATION OF A DOCETAXEL
AND MITOTANE THERAPEUTIC COMBINATION IN THE FOURTH
LINE TREATMENT OF ADVANCED ADRENOCORTICAL CARCINOMA:
A CASE REPORT

А.А. Коломейцева¹

Кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник отделения химиотерапии,
Научно-исследовательский институт клинической онкологии
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России,
115448, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24.
Тел.: 8 (499) 324-94-79,
E-mail: almed2002@mail.ru.

Г.С. Емельянова²

Кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры онкологии,
МГМСУ им. А.И. Евдокимова,
127473, Россия, Москва, ул. Десятская, 20/1.
Тел.: 8 (495) 609-67-00,
E-mail: docgalina@mail.ru.

А.А. Феденко¹

Доктор медицинских наук,
заведующий отделением химиотерапии.
Тел.: 8 (499) 324-94-79,
E-mail: fedenko@eesg.ru.

А.А. Kolomeytseva¹

Candidate of Medicine,
Senior Researcher of the Chemotherapy Department,
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,
115478, Russia, Moscow, Kashirskoe sbosse, 24.
Phone: 8 (499) 324-94-79,
E-mail: almed2002@mail.ru.

G.S. Emelianova²

Candidate of Medicine, Assistant,
Oncology Department,
Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
127473, Russia, Moscow, Delegatskaya str., 20/1.
Phone: 8 (495) 609-67-00,
E-mail: docgalina@mail.ru.

А.А. Fedenko¹

Doctor of Medicine,
Head of the Chemotherapy Department.
Phone: 8 (499) 324-94-79,
E-mail: fedenko@eesg.ru.

Адренокортикальный рак (АКР) – редкая агрессивная опухоль коры надпочечника с высоким злокачественным потенциалом. Заболевание характеризуется частыми рецидивами после хирургического лечения, высокой чувствительностью к локальным и системным методам воздействия при распространенном процессе и плохим прогнозом. В настоящее время для лечения диссеминированного АКР используется комбинация ингибитора стероидогенеза митотана и цитостатических препаратов этопозид, доксорубин и цисплатина. В случае прогрессирования опухолевого процесса может применяться комбинация митотана, гемцитабина и капецитабина. Однако четких рекомендаций о том, какие режимы химиотерапии используются во второй и последующих линиях лечения прогрессирующего АКР, на сегодняшний день не существует. Описание данного клинического случая посвящено успешному применению комбинации доцетаксела и митотана у молодой пациентки 30 лет, страдающей диссеминированным АКР, после трех предшествующих неэффективных линий химиотерапии.

Ключевые слова: адренокортикальный рак, доцетаксел, митотан.

Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare aggressive tumor of the adrenal cortex with high malignant potential. ACC is characterized by frequent relapses after surgical treatment, resistance to local and systemic therapy in advanced disease and poor prognosis. At present, a combination of a steroidogenesis inhibitor mitotane and chemotherapeutic agents of etoposide, doxorubicin and cisplatin is used for treatment of metastatic ACC. A combination of mitotane, gemcitabine and capecitabine can be used in pretreated ACC patients. However, it is unclear which chemotherapy regimens are administered in the second and subsequent treatment lines of advanced ACC. This case report is devoted to the successful application of a combination of docetaxel and mitotane in a 30-year-old patient with metastatic ACC after three previous chemotherapy regimens.

Keywords: adrenocortical cancer, docetaxel, mitotane.

Введение

Адренокортикальный рак (АКР) – редкая опухоль с высоким злокачественным потенциалом, исходящая из коркового слоя коры надпочечника. Заболеваемость АКР в мире составляет 0,7–2 новых случая на 1 млн населения. В Российской Федерации злокачественные новообразования надпочечников относятся к группе орфанных. Эпидемиологические данные об онкологической заболеваемости отсутствуют.

Течение опухолевого процесса характеризуется крайней агрессивностью. Даже в случае выполнения радикальных операций зачастую возникают рецидивы болезни. Как правило, заболевание выявляется на поздних стадиях с обширной диссеминацией опухолевого процесса в органах и тканях. Прогноз при АКР плохой. Лишь 15% пациентов переживает 5-летний рубеж [1, 2].

Существующие консервативные локальные и системные методы лечения распространенного АКР демонстрируют скромные результаты. Эффективность наиболее изученной комбинации противоопухолевых препаратов этопозид, доксорубин и цисплатина с ингибитором стероидогенеза митотаном (режим EDP-M) не превышает 23%, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 5 мес., медиана общей выживаемости (ОВ) – 14,8 мес. [3]. Все вышесказанное диктует необходимость изучения новых более эффективных комбинаций с использованием современных цитостатических препаратов.

Статья посвящена редкому наблюдению – высокой эффективности комбинации доцетаксела и митотана у молодой пациентки, страдающей диссеминирован-

ным АКР, после трех предшествующих неэффективных линий химиотерапии.

Клинический случай

Пациентке Г., 30 лет, в июле 2015 г. по месту жительства в г. Воронеж выполнена нефроадреналэктомия слева. При гистологическом исследовании по линии резекции обнаружен рост опухоли. Для решения вопроса о дальнейшей тактике пациентка была направлена в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. При пересмотре готовых гистологических препаратов – ткань надпочечника с узловым разрастанием адренокортикальной опухоли из клеток с оксифильной цитоплазмой, умеренным клеточным полиморфизмом, трабекулярно-солидного строения, с очагами некроза. Опухоль прорастает капсулу. Митозы – более 5 на 50 полей зрения, индекс пролиферативной активности опухоли Ki67 – 10–15%. Пациентке был рекомендован прием митотана, однако в связи с отсутствием регистрации препарата, трудностями его получения и использования в Российской Федерации специфического лечения пациентка не получала.

В апреле 2016 г. при очередном контрольном обследовании выявлено прогрессирование заболевания в виде продолженного роста опухоли, появления метастазов по брюшине, в забрюшинных лимфатических узлах и легких. При этом гормональной активности процесса не было отмечено. Показатели АКТГ, кортизола крови были в пределах нормы. С апреля по август 2016 г. пациентке проведено 4 курса химиотерапии по схеме: этопозид + цисплатин + доксорубин (EDP) с нарастающей отрицательной динамикой. С сентября по ноябрь 2016 г. пациентка получала комбинацию

циклофосфана с метотрексатом в метрономном режиме без эффекта. Лечебная тактика была выработана онкологами по месту жительства.

По рекомендации НМИЦ онкологии с декабря 2016 г. по февраль 2017 г. пациентке проводилась химиотерапия по схеме: капецитабин + гемцитабин на фоне терапии митотаном с достижением целевой концентрации препарата в сыворотке крови при дозе 4,5 грамма в сутки. В качестве гормонозаместительной терапии пациентка получала гидрокортизон (кортеф) в суточной дозе – 45 мг. Чрез два месяца было выявлено очередное бурное прогрессирование опухолевого процесса.

При КТ грудной полости, брюшной полости и забрюшинного пространства от 10.03.2017 в легочной паренхиме появилось большое количество метастатических очагов, определяемые ранее существенно увеличились, справа размеры от 3 мм до 31 мм, слева –

от 6 мм до 35 мм. Опухолевый конгломерат в ложе левого надпочечника существенно увеличился в размерах до 81x92 мм, с признаками прорастания на переднюю «губу» левой почки и в ЧЛС с деформацией, с давлением средней группы чашечек и лоханки. Ниже и кпереди от левой почки определяется конгломерат подобной структуры размерами до 119x70 мм, сливается с описанным выше конгломератом.

В забрюшинном пространстве парааортально слева на уровне почечной ножки определяются лимфатические узлы до 17x19 см. Определяются также лимфатические узлы, сливающиеся с опухолью, размеры которых оценить затруднительно (рис. 1а, 1б).

На фоне прогрессирования заболевания пациентка стала предъявлять жалобы на увеличение в объеме живота, одутловатость лица, повышение массы тела на 8 кг за последние 3 мес. В биохимическом анализе крови определялась гипокалиемия 1 ст.

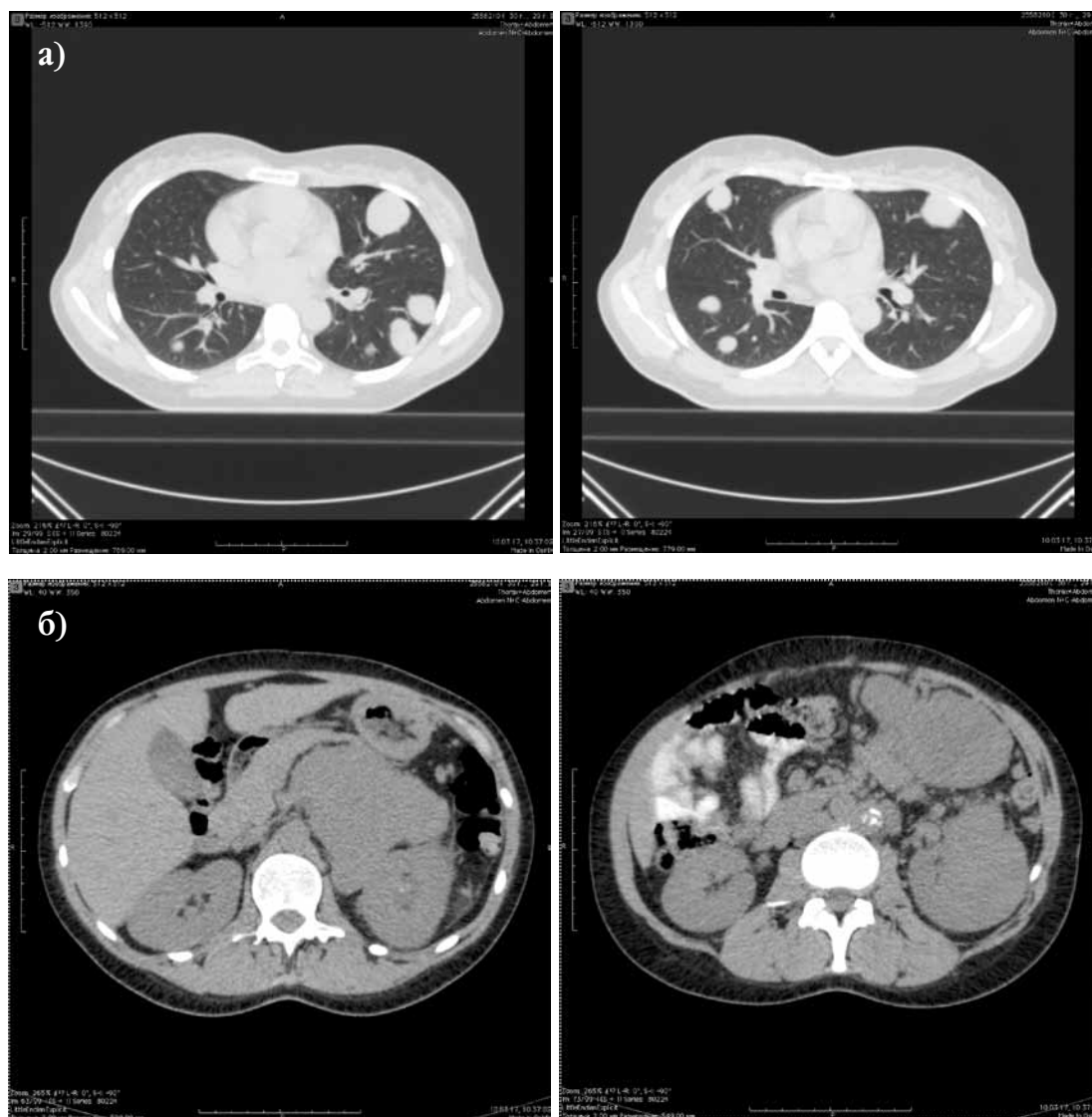


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости до начала лечения доцетакселом и митотаном: а) метастатическое поражение легких; б) опухолевые массы в брюшной полости

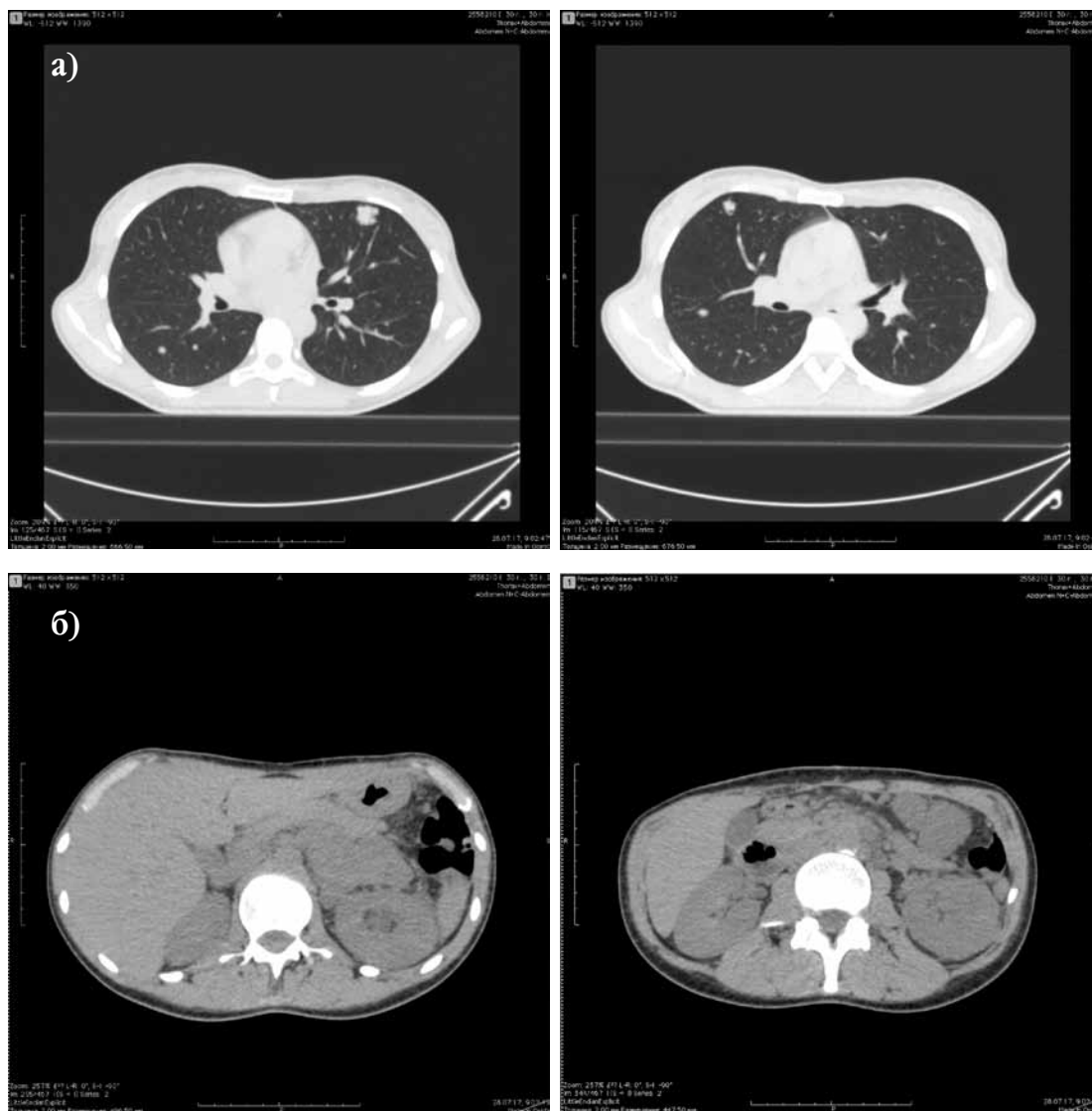


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости после 4 курсов химиотерапии доцетакселом и митотаном:
а) лечебный эффект легких, б) лечебный эффект в брюшной полости

Пациентке в качестве «терапии спасения» был рекомендован доцетаксел в дозе 60 мг/м² в/в капельно каждые 21 день на фоне продолжения приема митотана в дозе 4,5 гр. в сутки и 45 мг гидрокортизона.

После двух курсов химиотерапии при контрольном обследовании у пациентки отмечена положительная динамика в рамках стабилизации (RECIST 1.1). При КТ-исследовании размеры всех очаговых образований в легочной паренхиме существенно уменьшились, справа – с 31 до 23 мм, слева – с 35 до 24 мм, отдельные очаги уменьшились более чем в два раза, другие, определяемые ранее, не визуализируются. Опухолевый конгломерат в области ложа удаленного левого надпочечника уменьшился в размерах с 81x92 мм до 56x73 мм. Ниже и кпереди от левой почки конгломерат подобной структуры также уменьшился с 19x70 мм до 87x45 мм. В забрюшинном пространстве сохраняются лимфатические узлы до 14 мм.

После 4 курсов терапии доцетакселом отмечена дальнейшая положительная динамика. Размеры всех опухолевых узлов в легких существенно уменьшились, многие из них перестали определяться, контрольные очаги справа уменьшились с 23 мм до 19 мм, слева – с 24 мм до 19 мм. Конгломерат в ложе удаленного левого надпочечника уменьшился с 56x73 мм до 50x70 мм, узел ниже и кпереди от левой почки также уменьшился с 87x45 мм до 52x34 мм. В забрюшинном пространстве лимфатические узлы до 12–13 мм (рис. 2а, 2б).

Таким образом, после 4 курсов химиотерапии эффект достиг частичной регрессии опухоли с уменьшением размеров измеряемых очагов на 42%.

В настоящее время пациентка продолжает получать доцетаксел каждые 21 день в комбинации с ежедневным приемом митотана в суточной дозе 4,5 грамма. Лечение переносит без клинически значимой токсичности.

Обсуждение

Лекарственное лечение диссеминированного АКР представляет трудную задачу, особенно в тех случаях, когда речь идет о прогрессировании заболевания на первой линии терапии и назначении второй и последующих линий лечения.

В литературе представлено исследование II фазы, где изучается комбинация митотана, гемцитабина и фторпиримидинов, назначаемых в метрономном режиме, во второй линии лечения распространенного АКР. Из 28 пациентов полный эффект наблюдался у 1 больного (3,5%), частичный эффект – также у 1 больного (3,5%), стабилизация болезни – у 11 больных (39,3%), прогрессирование болезни отмечалось у 53,7% пациентов. Медиана ВВПи ОВ составила 5,3 и 9,8 мес. соответственно [4].

Исследований с доцетакселом во второй и последующих линиях лечения АКР не проводилось. Однако имеются данные о применении комбинации доцетаксела и цисплатина в 1 линии лечения диссеминированного АКР. В клиническое исследование II фазы было включено 19 больных. Частота объективного ответа составила 21% (95% ДИ: 3–39%), стабилизация болезни – 32%. Медиана ВВП составила 3 мес., медиана ОВ – 12,5 мес. (95% ДИ: 6–19 мес.) [5].

Последние 10 лет большое внимание уделялось изучению таргетных препаратов в лечении прогрессирующего АКР, таких как: ингибиторы EGFR (гефитиниб, эрлотиниб), IGF-1 (линситиниб, циксутумумаб), mTOR (эверолимус), FGFR (довитиниб), VEGFR (акситиниб), мультитаргетные ингибиторы (сунитиниб, сорафениб) и др. Однако результаты этих исследований неудовлетворительные [6].

Так же, как и при других солидных опухолях, при диссеминированном АКР в настоящее время активно изучаются иммуноонкологические препараты – ингибиторы контрольных точек (авелумаб, ниволумаб, пембролизумаб). Уже получены предварительные результаты Ib фазы исследования безопасности и клинической активности авелумаба при распространенном АКР. Среди 19 пациентов, получивших авелумаб, объективный эффект достигнут у 2 пациентов (10,5%, 95% ДИ: 1,3–33,1), стабилизация болезни – у 5 пациентов (26,3%), медиана ВВП составила 7,6 нед. (95% ДИ: 5,9–23,9), ВВП в течение 12 нед. – 30,3% (95% ДИ: 12,3–50,7) [7].

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день не существует четких рекомендаций о том, какие режимы химиотерапии необходимо применять во второй и последующих линиях лечения прогрессирующего АКР при сохраняющемся соматическом статусе пациента ECOG \leq 2.

Данный клинический пример продемонстрировал высокую активность комбинации доцетаксела и митотана у пациентки в 4 линии лечения распространенного АКР. Эта комбинация может быть дополнительной лечебной опцией при неэффективности предшествующих режимов химиотерапии. Кроме того, представляется интересным и необходимым изучение доцетаксела в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Детальный анализ данной проблемы проводится на базе отделения химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Список литературы

1. Icard P., Goudet P., Charpenay C., Andreassian B., Carnaille B., Chabuis Y., Cougard P., Henry J.F., Proye C. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group // *World J Surg.* – 2001. – Vol. 25, №7. – P. 891–897.
2. Berruti A., Terzolo M., Sperone P., Pia A., Casa S.D., Gross D.J., Carnaghi C., Casali P., Porpiglia F., Mantero F., Reimondo G., Angeli A., Dogliotti L. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial // *Endocr Relat Cancer.* – 2005. – Vol. 12, №3. – P. 657–666.
3. Fassnacht M., Terzolo M., Allolio B., Baudin E., Haak H., Berruti A., et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma // *N Engl J Med* // 2012. – Vol. 366, №23. – P. 2189–2197.
4. Sperone P., Ferrero A., Daffara F., Priola A., Zaggia B., Volante M., et al. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study // *Endocr Relat Cancer* – 2010. – Vol. 17, №2. – P. 445–453.
5. Urup T., Pawlak W.Z., Petersen P.M., Pappot H., Rorib M., Daugaard G. Treatment with docetaxel and cisplatin in advanced adrenocortical carcinoma, a phase II study // *Br J Cancer* – 2013. – Vol. 108, №10. – P. 1994–2007.
6. Angelousi A., Dimitriadis G.K., Zografos G., Nölting S., Kallias G., Grossman A. Molecular targeted therapies in adrenal, pituitary and parathyroid malignancies // *Endocr Relat Cancer* – 2017. – Vol. 24, №6. – P. 239–259.
7. Tourneau C., Hoimes C.J., Zarwan C., et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with advanced adrenocortical carcinoma from the JAVELIN solid tumor phase Ib trial: Safety and clinical activity // *J Clin Oncol.* – 2016. – №34 (Suppl 15) [abstract no. 4516].

References

1. Icard P, Goudet P, Charpenay C, Andreassian B, Carnaille B, Chapuis Y, Cougard P, Henry J.F., Proye C. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg*. 2001 Jul; 25(7): 891-7. PMID: 11572030.
2. Berruti A, Terzolo M, Sperone P, Pia A, Casa S.D., Gross D.J., Carnaghi C, Casali P, Porpiglia F, Mantero F, Reimondo G, Angeli A, Dogliotti L. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer*. 2005; 12(3): 657. PMID: 16172198.
3. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, Welin S, Schade-Brittinger C, Lacroix A, Jarzab B, Sorbye H, Torpy D.J., Stepan V, Schteingart D.E., Arlt W, Kroiss M, Leboulleux S, Sperone P, Sundin A, Hermsen I, Habner S, Willenberg H.S., Tabarin A, Quinkler M, de la Fouchardière C, Schlumberger M, Mantero F, Weismann D, Beuschlein F, Gelderblom H, Wilmink H, Sender M, Edgerly M, Kenn W, Fojo T, Müller H.H., Skogseid B; FIRM-ACT Study Group. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2012 Jun 7; 366(23): 2189-97. doi: 10.1056/NEJMoa1200966. PMID: 22551107.
4. Sperone P, Ferrero A, Daffara F, Priola A, Zaggia B, Volante M, Santini D, Vincenzi B, Badalamenti G, Intrivici C, Del Buono S, De Francia S, Kalomirakis E, Ratti R, Angeli A, Dogliotti L, Papotti M, Terzolo M, Berruti A. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. *Endocr Relat Cancer*. 2010 Apr 21; 17(2): 445-53. doi: 10.1677/ERC-09-0281. PMID: 20410174.
5. Urup T, Pawlak W.Z., Petersen P.M., Pappot H, Rorth M, Daugaard G. Treatment with docetaxel and cisplatin in advanced adrenocortical carcinoma, a phase II study. *Br J Cancer*. 2013 May 28; 108(10): 1994-7. doi: 10.1038/bjc.2013.229. PMID: 23652308.
6. Angelousi A, Dimitriadis G.K., Zografos G., Nölting S., Kaltsas G., Grossman A. Molecular targeted therapies in adrenal, pituitary and parathyroid malignancies. *Endocr Relat Cancer*. 2017 Jun; 24(6): R239-R259. doi: 10.1530/ERC-16-0542. PMID: 28400402.
7. Tourneau C, Hoimes C. J., Zarwan C., et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with advanced adrenocortical carcinoma from the JAVELIN solid tumor phase Ib trial: Safety and clinical activity. *J Clin Oncol*. 2016 Jun; 34 (Suppl 15) [abstract no. 4516].