Обзоры и аналитика

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3-36-44

Цитирование: Жуликов Я.А., Коваленко Е.И., Бохян В.Ю., Артамонова Е.В. Современные опции и перспективы системной терапии местнораспространенного и метастатического адренокортикального рака. Злокачественные опухоли. 2021 ; 11 (3) : 36–44

СОВРЕМЕННЫЕ ОПЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА

Я. А. Жуликов[1], Е. И. Коваленко[1], В. Ю. Бохян[1, 2], Е. В. Артамонова[1, 2]

[1] *ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия*

[2] *ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия*

Резюме: Адренокортикальный рак относится к орфанным опухолям и характеризуется неблагоприятным прогнозом. Комбинация химиотерапии по схеме EDP и митотана является стандартом первой линии терапии. Эффективных опций второй и последующих линий терапии не существует. Стандартом второй линии терапии является комбинация гемцитабина, капецитабина и митотана, позволяющая добиться объективного ответа у 4–7% пациентов. Достижение терапевтической концентрации митотана — важнейший предиктивный фактор эффективности второй линии терапии по схеме GemCap +митотан, в связи с чем рекомендовано продолжать терапию митотаном даже при прогрессировании на его фоне. За последние несколько лет опубликовано много исследований, посвященных изучению эффективности таргетной и иммунотерапии адренокортикального рака, однако стандарты третьей и последующей линии терапии не определены. В данном обзоре будет описаны современные представления и перспективы системной терапии местно-распространенного и метастатического адренокортикального рака.

Ключевые слова: адренокортикальный рак, митотан, химиотерапия, иммунотерапия

Введение

Адренокортикальный рак (АКР) относится к орфанным опухолям, заболеваемость АКР в США составляет 2 случая на 1 миллион численности населения в год [1]. Эпидемиологические данные по Российской Федерации оценить крайне затруднительно, так как онкологическая отчетность отдельно по АКР не формируется, а регистр отсутствует. Радикальное хирургическое лечение является стандартом лечения пациентов с локальными стадиями АКР [2]. Однако, вне зависимости от R-статуса, частота рецидива в течение 5 лет после радикального хирургического лечения колеблется от 20% при I стадии до 70% при III стадии [3]. Местно-распространенный (III стадия) и метастатический АКР в дебюте заболевания выявляются в 18–26% и 21–46% случаев соответственно [4-6].

Метастатический АКР характеризуется неблагоприятным прогнозом. Основой лекарственной терапии местно-распространенного и метастатического АКР является митотан. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) на фоне терапии митотаном составляет 4,1 мес. Достижение терапевтической концентрации митотана (выше 14 микрограмм на миллилитр [мкг/мл]) достоверно увеличивает медиану ВБП и общей выживаемости (ОВ) по данным нескольких ретроспективных исследований [7–9]. Терапевтическая концентрация митотана достигается только у половины пациентов, а период достижения составляет 1,5–3 месяцев. Невозможность достижения концентрации митотана у половины пациентов обусловливает необходимость назначения комбинации химиотерапии и митотана при агрессивном течении заболевания [8]. По результатам единственного позитивного исследования III фазы FIRM ACT комбинация митотана и химиотерапии по схеме EDP была зарегистрирована в первой линии терапии метастатического АКР [10]. Медиана общей выживаемости (ОВ) в данном исследовании составила 18 мес.

Эффективных режимов второй и последующих линий химиотерапии метастатического АКР нет. Наиболее изученной схемой химиотерапии является гемцитабин в комбинации с капецитабином или 5-фторурацилом (ФУ) и митотаном. Объективный ответ на данный режим составляет 4–7% [11,12]. За последние несколько лет опубликовано много исследований, посвященных изучению эффективности таргетной и иммунотерапии адренокортикального рака. Однако стандартов третьей и последующей линии терапии не существует. В данном обзоре будет рассмотрено современное состояние и перспективы лекарственной терапии АКР.

Первая линия терапии метастатического АКР

Митотан относится к адренолитическим препаратам. Он специфично действует на пучковую, частично сетчатую зону, что приводит к клеточной дегенерации коры надпочечника, при этом не затрагивая клубочковую зону. На данный момент опубликовано 11 однорукавных исследований (3 проспективных, 8 ретроспективных), изучавших эффективность митотана в монорежиме и в комбинации с различными режимами химиотерапии при АКР [13]. Частота объективного ответа (ЧОО) на фоне монотерапии митотаном составляет 11–30% в различных исследованиях [7,8,14,15]. Достижение терапевтической концентрации митотана достоверно увеличивает ЧОО, а также медиану ВБП и ОВ в нескольких ретроспективных исследованиях [7,8, 14,15]. Однако, повышение концентрации митотана выше 20 мкг/л ассоциировано с увеличением риска развития нейротоксичности центрального генеза [8,15,16]. Таким образом, рекомендованная концентрация митотана 14–20 мкг/л является наиболее эффективной и безопасной [17].

На сегодняшний день опубликованы результаты проспективного исследования, в котором изучалась эффективность митотана в монорежиме в лечении метастатического АКР [7]. В исследование включено 127 пациентов, 78 из них начали прием митотана в связи с появлением нерезектабельного рецидива. Частота объективного ответа (ЧОО) составила 20,5%, стабилизация заболевания более 6 месяцев наблюдалась у 18,1% пациентов. Медианы ВБП и ОВ составили 4,1 и 18,5 месяцев соответственно. Достижение терапевтической концентрации было связано с достоверным улучшением ЧОО — 31,9% против 11,1% (p =0,041), а также ОВ (ОР 0,42; p =0,003). В группе пациентов с низким ki67 (≤10%) наблюдалась высокая частота длительного контроля заболевания — 54% против 24% при ki67>20%. По данным мультипараметрического анализа количество метастатических очагов менее 10 достоверно ассоциировалось со снижением риска прогрессирования заболевания (ОР 0,51, p =0,002) и смерти (ОР 0,59, p =0,017). Это может свидетельствовать о том, что у пациентов с индолентным течением заболевания, низким уровнем ki67 и небольшой распространенностью заболевания митотан в монорежиме может быть назначен в качестве первой линии терапии.

В нескольких ретроспективных исследованиях по изучению эффективности адъювантной терапии митотаном было показано, что концентрация митотана выше 14 мкг/л достигается у 50% пациентов [18,19]. На данный момент остается открытым вопрос об оптимальном дозовом режиме митотана для ускорения выхода на терапевтическую концентрацию. Опубликованы результаты небольшого проспективного исследования. Высокодозный режим предусматривал начало терапии митотаном с 1,5 г/сутки и увеличение его суточной дозы на 1,5 г/сут ежедневно до 6 г/сут под контролем концентрации каждые 2 недели. В последующем дозовый режим митотана корректировался в зависимости от его концентрации. Низкодозовый режим предусматривал начало терапии митотаном в суточной дозе 1 г с постепенной эскалацией дозы на 0,5 г каждые 3 дня терапии в течении 2 недель до 3 г/сут, далее в зависимости от концентрации митотана [20]. Терапевтическая концентрация достигнута у 10 из 20 пациентов в группе высокодозового режима (50%) и у 4 из 12 пациентов (33%) в группе низкодозового режима. Медиана времени до достижения терапевтической концентрации составила 46 и 55 дней соответственно. Статистически значимых различий в частоте достижения терапевтической концентрации митотана и медиане времени до ее достижения, частоте нежелательных явлений получено не было. Однако небольшая выборка не позволяет сделать однозначный вывод о нецелесообразности назначения высокодозного режима митотана высокодозного режима для повышения частоты и скорости достижения его терапевтической концентрации в крови.

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 комбинированных режимов терапии (митотан +химиотерапия) в связи с длительным временем до достижения терапевтической концентрации митотана в крови и низкой эффективностью митотана в этой подгруппе [7]. Berutti и соавторы впервые опубликовали результаты исследования по изучению эффективности химиотерапии по схеме EDP в комбинации с низкодозовым режимом митотана в лечении метастатического или неоперабельного АКР [21]. В исследование были включены 72 пациента. Объективный ответ по критериям WHO наблюдался у 48,6% (95% Доверительный интервал [ДИ] 37,1–60,3%), в том числе 6,9% (n =5) полных ответов. Медианы ВБП и ОВ составили 9,1 и 28,5 месяцев соответственно.

В клиническом исследовании III фазы FIRM-AKT сравнивалась эффективность митотана в комбинации с химиотерапией по схеме EDP или стрептозотоцином в первой линии терапии метастатического АКР [10]. В исследование было включено 304 пациента, рандомизированных на группы терапии 1:1. ЧОО в группах EDP и стрептозотоцина составила 23,2% и 9,2% (p <0,001) соответственно. Медиана ВБП была достоверно выше в группе EDP и составила 5,0 месяцев против 2,1 месяца в группе стрептозотоцина (Отношение рисков [ОР], 0,55; 95% ДИ 0,43–0,69; p <0,001), контроль заболевания через 12 месяцев после начала терапии наблюдался у 26,1% и 7,2% пациентов в группах EDP и стрептозотоцина. соответственно Исследование предусматривало кроссовер пациентов, во второй линии 101 пациент получил EDP +митотан и 84 — стрептозотоцин +митотан. Эффективность режимов во второй линии терапии не отличалась, медианы ВБП составили 5,6 и 2,2 мес. соответственно. Достоверных различий в медиане ОВ между группами получено не было: 14,8 месяцев в группе EDP против 12 месяцев в группе стрептозотоцина (ОР 0,79; 95% ДИ, 0,61–1,02; p =0,07), что может быть связано с кроссовером. Режим терапии митотаном определялся локальными протоколами, частота достижения терапевтической концентрации митотана составила

всего 20% (n =54). Достижение терапевтической концентрации митотана было связано с тенденцией к улучшению ОВ (ОР 0,76; 95% ДИ, 0,54–1,08; p =0,13).

Таким образом химиотерапия по схеме EDP в комбинации с митотаном является стандартом первой линии терапии, но часть пациентов не могут получить цисплатин-содержащую терапию в связи со снижением почечной функции после выполненной нефрадреналэктомии или наличием сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний, и оптимальный режим терапии для данных пациентов не определен. В небольшом ретроспективном исследовании изучалась эффективность комбинации этопозида и карбоплатина в терапии метастатического или местнораспространенного АКР у пациентов с противопоказаниями к назначению цисплатина [22]. В исследование были включены 12 пациентов, из которых 7 получали химиотерапию на фоне митотана, 5 без митотана. ЧОО наблюдалась у 33% пациентов (n =4), все ответы на лечение были частичными, стабилизация заболевания — также у 33% (n =4). Медиана ОВ составила 17,2 месяцев. Авторы сделали вывод о возможности назначения комбинации этопозида, карбоплатина и митотана у пациентов с наличием противопоказаний к цисплатину.

Во II фазе клинического исследования изучалась эффективность и безопасность комбинации цисплатина 50 мг/м^2 и доцетаксела 75 мг/м^2 каждые 3 недели в первой линии терапии метастатического и местнораспространенного АКР [23]. В исследование были включены 19 пациентов, согласно статистической гипотезе, назначение данного режима терапии считалось бы эффективным при ЧОО ≥30%. ЧОО составила 21% (n =4), стабилизация заболевания наблюдалась у 32% (n =6) пациентов. Медиана ВБП составила 3 месяцев, однолетняя ВБП 21%. Медиана продолжительности ответа составила 9,4 месяцев при частичном ответе и 5,3 месяцев при стабилизации заболевания. Исследование было признано негативным, и дальнейшее изучение эффективности данного режима химиотерапии не проводилось. Однако следует отметить, что в данном исследовании проведение химиотерапии без митотана позволило достичь однолетней ВБП 21%, что сравнимо с данными, полученными в исследовании FIRM-АКТ.

Около 20% пациентов имеют длительный контроль заболевания после проведенного лечения, данные пациенты могут быть кандидатами для хирургического лечения [7,10]. В небольшом исследование изучалась роль хирургического лечения у пациентов с контролем заболевания на фоне системной терапии по схеме EDP +митотан [22]. В исследование были включены 58 пациентов, у 29 (50%) наблюдался частичный ответ на лечение, стабилизация заболевания — у 15 (26%) пациентов. В 5 случаях наблюдалось прогрессирование заболевания после 2 циклов химиотерапии в виде увеличения размеров ранее описанных очагов без появления новых метастазов и симптомов, лечение было продолжено. При оценке ответа после 4 циклов у 2 из них наблюдалась стабилизация заболевания, у 3 — частичный ответ. Резекция остаточной опухоли была выполнена 26 пациентам с частичным ответом или стабилизацией. Выполнение хирургического лечения у пациентов с контролем заболевания на фоне химиотерапии было достоверно ассоциировано с увеличением медианы ВБП по сравнению с группой наблюдения — 13,1 против 7,4 месяца (p =0,053) и медианы ОВ — 29,8 месяцев и 10,8 месяцев (p =0,0001) соответственно. Полный патоморфологический ответ был подтвержден у 4 пациентов. Таким образом, у пациентов с контролем заболевания после завершения химиотерапии может быть рассмотрено выполнение резекции остаточной опухоли, однако к результатам данного исследования следует относиться осторожно, поскольку выигрыш от хирургического лечения может быть обусловлен более благоприятными характеристиками пациентов в этой группе.

Вторая и последующие линии химиотерапии

Наиболее изученной схемой химиотерапии является гемцитабин в комбинации с капецитабином или 5-фторурацилом (ФУ) и митотаном. Эффективность данного режима во второй и последующих линиях терапии метастатического АКР была изучена в исследовании II фазы на когорте из 28 пациентов [11]. Все пациенты получили ранее цисплатин-содержащую химиотерапию (EDP 86%) и митотан. Объективный ответ наблюдался у 7% (n =2) пациентов, стабилизация заболевания — у 39,3% пациентов (n =11). Медиана времени до прогрессирования и ОВ составили 5,3 и 9,8 месяцев соответственно. В группе с концентрацией митотана ≥14 мкг/л (n =12) наблюдалась тенденция к увеличению времени до прогрессирования заболевания (p =0,13).

Схожие результаты были получены в крупном ретроспективном исследовании, оценившем эффективность гемцитабин-содержащих режимов химиотерапии при метастатическом АКР (n =145), в том числе гемцитабин +капецитабин (n =132) [12]. В первой линии терапии гемцитабин-содержащую химиотерапию получили 8,3% пациентов, во второй — 57,3%, в третьей и последующей — 34,5% пациентов. Митотан на фоне лечения получали 114 пациентов (78,6%), его концентрация была оценена у 89 пациентов, 42 из них достигли терапевтической концентрации (47,2%). ЧОО составила 4,9% (n =7), стабилизация заболевания наблюдалась у 25% (n =36) пациентов. Различий в эффективности химиотерапии в зависимости от линии терапии не наблюдалось. Медианы ВБП и ОВ составили 12 недель и 94 недели соответственно. Достижение терапевтической концентрации митотана достоверно ассоциировалось с улучшением ВБП (ОР 0,56, 95% ДИ 0,35–0,77, p =0,0026). Интересно, что частота стабилизации заболевания и частичного ответа составила 0% у пациентов не получавших митотан; 6 из 7 объективных ответов наблюдались у пациентов, достигших терапевтической концентрации митотана. Таким образом, комбина-

ция гемцитабина и капецитабина без митотана или при низкой его концентрации в крови обладает минимальной клинической эффективностью, что определяет необходимость продолжения терапии митотаном и поддержания его терапевтической концентрации даже после прогрессировании заболевания на фоне митотана.

Темозоломид показал противоопухолевую активность *in vitro* на клеточных моделях АКР [25]. В ретроспективном исследовании, включившем 28 пациентов, получавших темозоломид в дозе 200 мг/м^2 внутрь 1–5 дни цикла каждые 28 дней во 2–3 линиях химиотерапии метастатического АКР [26]. У 10 пациентов (35,8%) наблюдался контроль заболевания, в том числе 1 полный и 6 частичных ответов. Медианы ВБП и ОВ составили 3,5 месяца и 7,2 месяца соответственно. Опубликован клинический случай полного ответа на темозоломид длительностью более 14 месяцев [27].

Также опубликованы 2 клинических случая частичного ответа на метрономную химиотерапию этопозидом 50 мг/сутки ежедневно длительностью более 24 месяцев в 6 линии терапии и циклофосфамидом 50 мг/сутки длительностью 10 месяцев в 5 линии терапии метастатического АКР [28]. Назначение метрономной химиотерапии следует рассматривать у предлеченных пациентов с метастатическим АКР при наличии противопоказаний к назначению стандартных режимов химиотерапии.

Таргетная терапия АКР

Гиперэкспрессия IGF-II наблюдается в 85% случаев АКР, что создало предпосылки для изучения эффективности ингибиторов IGF/IGF1R в лечении метастатического АКР [29,30]. В исследовании III фазы было показано, что назначение ингибитора IGF1R — линситиниба во второй и последующих линиях терапии метастатического АКР не улучшает ВБП и ОВ по сравнению с плацебо [31]. Однако у 2 из 90 пациентов в группе линситиниба наблюдался длительный частичный ответ на лечение 38+и 45+мес. Дальнейшие исследования по изучению эффективности линситиниба не проводились в связи с его низкой эффективностью.

Различные ингибиторы тирозинкиназ изучались в лечении метастатического АКР без успешных результатов [32–36]. Первые положительные результаты были получены в ретроспективном исследовании, изучавшем эффективность мультикиназного ингибитора — кабозантиниба во второй и последующих линиях лечения АКР [37]. В исследование включено 16 пациентов, митотан был отменен перед началом терапии кабозантинибом у всех пациентов, поскольку митотан индуцирует экспрессию цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), что значительно снижает концентрацию кабозантиниба в крови [38]. ЧОО составила 18,75% (n =3), стабилизация заболевания — 31,25% (n =5). ВБП более 16 недель наблюдалась у 8 пациентов (50%). На данный момент инициированы два клинических исследования по изучению эффективности кабозантиниба в лечении метастатического АКР-NCT03612232, NCT03370718.

Экспрессия рецепторов соматостатина (SSTR) 2 и 5 типов характерна для нейроэндокринных опухолей и является мишенью для таргетной терапии аналогами соматостатина и радионуклидной терапии Lu^{177} и Y^{90}-DOTA-TATE [39]. Положительная экспрессия SSTR 2 и/или 5 типов наблюдается в 40–60% случаев АКР [40–42]. Опубликован клинический случай длительного частичного ответа на фоне терапии октреотидом в пролонгированной форме при метастатическом АКР [43]. Несмотря на высокую частоту положительной экспрессии SSTR 2 и 5 типов по результатам иммуногистохимического исследования, у большинства пациентов наблюдается гетерогенное свечение с низким стандартизованным уровнем накопления (SUV) по данным позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) с Ga^{68}-DOTATOC [44]. В небольшом ретроспективном исследовании показано, что только у 2 из 19 пациентов наблюдалось положительное свечение с высоким SUV по данным ПЭТ-КТ с ^{68}Ga-DOTATOC [44]. Оба пациента получили терапию Y^{90} или Lu^{177}-DOTATOC, у 1 наблюдался частичный ответ длительностью 12 месяцев.

Иммунотерапия метастатического АКР

АКР относится к опухолям с низкой мутационной нагрузкой, в среднем 1,3 мутаций на мегабазу [45]. Однако примерно в 3–6% случаев определяется высокий уровень микросателлитной нестабильности (MSI-high), при которой эффективность анти-PD-1-терапии в монорежиме и комбинации с анти-CTLA-4 терапией доказана при различных злокачественных опухолях [46–48].

В исследовании 1b фазы изучалась эффективность авелумаба (анти-PD-L1) в лечении различных злокачественных опухолей [49]. В исследование были включены 50 пациентов с метастатическим АКР, получивших ранее митотан и платиносодержащую химиотерапию. Терапия митотаном на фоне авелумаба проводилась у 50% пациентов. Объективный ответ и стабилизация заболевания были достигнуты у 6% и 42% пациентов соответственно. Частота контроля заболевания не отличалась в подгруппах авелумаба в монорежиме и в комбинации с митотаном. ЧОО в группе (12 пациентов) с позитивной экспрессией PD-L1 (≥5% позитивных опухолевых клеток) составила 16,7% против 3,3% при PD-L1-негативных опухолях (n =30), различия статистически недостоверны (p =0,192). В общей популяции пациентов медиана ВБП и ОВ составили 2,6 и 10,1 месяца, однолетняя ВБП и ОВ — 8,7% и 43,2% соответственно. Медиана ВБП достигла 5,5 месяцев в группе PD-L1+против 1,7 месяцев в группе PD-L1–, различия недостоверны (ОР 0,66, 95% ДИ 0,32–1,39). Частота нежелательных явлений 3–4 степени составила 24% при приеме митотана против 8% у пациентов, не принимавших митотан. Несмотря на низкую эффективность авелумаба в общей популяции пациентов, в подгруппе с положи-

тельной экспрессией PD-L1 наблюдалась высокая ЧОО и медиана ВБП при непрямом сравнении с историческим контролем — GemCap +митотан.

В небольшом клиническом исследовании II фазы была показана низкая эффективность ниволумаба [50]. Контроль заболевания ≥6 месяцев наблюдался у 20% (n =2) пациентов. Медиана ВБП составила 1,8 месяца. На данный момент опубликованы результаты исследования CA209-538, оценившего эффективность комбинации ниволумаба и ипилимумаба во второй и последующих линиях терапии орфанных опухолей [51]. У 2 из 6 (33%) с метастатическим АКР наблюдался частичный ответ длительностью 10 и 25+месяцев, также у 2 пациентов наблюдалась стабилизация заболевания. Нежелательные явления 3–4 степени наблюдались у 5 из 6 пациентов, аутоиммунный гепатит — у 4 из 6.

Первые положительные результаты по применению иммунотерапии в лечении метастатического или местнораспространенного АКР были получены в клиническом исследовании II фазы, изучавшем эффективность пембролизумаба [52]. В исследование включено 39 пациентов, из них 28 (72%) получали ранее системную терапию, 6 — с MSI-high опухолями. Объективный ответ и контроль заболевания наблюдались у 23% и 52% пациентов соответственно. Медиана ВБП и ОВ составили 2,1 и 24,9 месяца соответственно. Различий в ЧОО в зависимости от экспрессии PD-L1- и MSI-статуса получено не было. На данный момент пембролизумаб включен в рекомендации NCCN в качестве альтернативного режима второй и последующих линий терапии метастатического и местнораспространенного АКР [53].

Комбинация пембролизумаба и ленватиниба является стандартом первой линии терапии светлоклеточного рака почки, второй линии терапии рака тела матки, а также показала свою эффективность в лечении пациентов с различными опухолями после прогрессирования на фоне анти-PD-1-терапии (54–56). В небольшом исследовании была оценена эффективность данной комбинации во второй и последующих линиях терапии метастатическго АКР [57]. У 2 из 8 (25%) пациентов был достигнут частичный ответ, у 1 стабилизация заболевания продолжительностью 8 мес. На данный момент инициировано исследование II фазы по изучению эффективности комбинации пембролизумаба и ленватиниба во второй и последующих линиях терапии метастатического и местнораспространенного АКР (NCT05036434).

Таким образом, АКР относится к опухолям с низкой чувствительностью к иммунотерапии. Но примерно у 20% пациентов удается достичь длительного контроля заболевания на фоне анти-PD-1-терапии, что при непрямом сравнении значительно выше, чем на фоне второй линии терапии по схеме GemCap +митотан. Эффективность различных комбинаций анти-PD-1- и таргетной терапии, а также других блокаторов иммунных контрольных точек в терапии метастатического и местнораспространенного АКР изучается в клинических исследованиях ранних фаз.

Заключение

Наиболее изученным и эффективным режимом терапии первой линии метастатического АКР является комбинация EDP +митотан [10]. Проспективных исследований, сравнивавших эффективность комбинации митотана и химиотерапии против митотана в монорежиме нет. Однако у пациентов с индолентным течением заболевания, небольшой распространенностью и отсутствием симптомов, при непрямом сравнении митотан показывает схожие результаты по эффективности и может быть назначен в монорежиме [7,10]. Длительный контроль заболевания на фоне системной терапии наблюдается примерно у 20% пациентов. Выполнение хирургического лечения у этой когорты пациентов ассоциировано с улучшением ОВ, однако данные получены в небольшом ретроспективном исследовании [22]. Эффективных опций второй и последующих линий терапии нет. Стандарт второй линии терапии является комбинация гемцитабина и капецитабина, которая обладает минимальной клинической эффективостью без митотана или при низкой его концентрации в крови, что определяет необходимость продолжения терапии митотаном и поддержания его концентрации даже после прогрессирования заболевания на фоне митотана [12]. Темозоломид показал высокую ЧОО в ретроспективном исследовании, в связи с чем препарат одобрен для применения в третьей и последующей линии химиотерапии в Италии [26]. Однако необходимо оценить эффективность темозоломида в проспективных исследованиях для включения данного препарата в стандарты лечения метастатического АКР.

Метастатический АКР относится к опухолям с низкой чувствительностью к иммунотерапии. Пембролизумаб показал свою эффективность во второй и последующих линиях терапии АКР [52]. Несмотря на низкую медиану ВБП (2,1 месяца), двухлетняя ВБП и ОВ составили 20% и 50% соответственно, что при непрямом сравнении значительно выше исторического контроля — комбинации GemCap +митотан. Опубликованы небольшие работы, показавшие потенциальную эффективность комбинаций ленватиниба и пембролизумаба, ниволумаба и ипилимумаба во второй и последующих линиях терапии АКР, роль этих комбинаций будет изучаться в клинических исследованиях ранних фаз [51,57].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ярослав А. Жуликов, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического № 1), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: yarikzhulikov@gmail.com

Елена И. Коваленко, к. м. н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического № 1), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: e.i.kovalenko@mail.ru

Ваган Ю. Бохян, д. м. н., заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения (эндокринной онкологии) № 5, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии ЛФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», e-mail: b.vagan@mail.ru

Елена В. Артамонова, д. м. н., заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим № 1), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии ЛФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», e-mail: artamonovae@mail.ru

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2021-11-3-36-44

For citation: Zhulikov Ya. A., Kovalenko E. I., Bohyan V. Yu., Artamonova E. V. Current options and perspectives of systemic therapy for advanced or metastatic adrenocortical cancer. Malignant Tumors. 2021 ; 11 (3) : 36–44 (In Russ.)

CURRENT OPTIONS AND PERSPECTIVES OF SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC ADRENOCORTICAL CANCER

Ya. A. Zhulikov[1], E. I. Kovalenko[1], V. Yu. Bokhian[1, 2], E. V. Artamonova[1, 2]

[1] *N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia*
[2] *Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia*

Abstract: Adrenocortical cancer is an orphan tumor with poor prognosis. The combination of EDP chemotherapy regimen and mitotane is the standard for the first-line therapy. But there are no effective options for the second and consequent lines of therapy. The standard of second-line therapy is the combination of gemcitabine, capecitabine and mitotane, which provides an objective response in 4–7 % of patients. Achievement of the therapeutic concentration of mitotane is the most important predictive factor of efficiency of GemCap + mitotane regimen, and, therefore, it is recommended to continue mitotane therapy after progression to mitotane. Recently, many researches regarding the efficiency of targeted and immunotherapy of adrenocortical cancer have been published. However, there are no standards for the third and subsequent lines of treatment. This review outlines the current views and perspectives of systemic therapy for advanced and metastatic adrenocortical cancer.

Key words: adrenocortical cancer, mitotane, chemotherapy, immunotherapy

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Yaroslav A. Zhulikov, oncologist, Medical Oncology Department (Chemotherapy Department No. 1), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: yarikzhulikov@gmail.com

Elena I. Kovalenko, MD, PhD, Senior Researcher, Medical Oncology Department (Chemotherapy Department No. 1), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: e.i.kovalenko@mail.ru

Vagan Yu. Bohyan, MD, PhD, DSc, Head of Surgical Oncology Department (Endocrine Oncology) No. 5, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Professor, Oncology and Radiation Therapy Department, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: b.vagan@mail.ru

Elena V. Artamonova, MD, PhD, DSc, Head of Medical Oncology Department (Chemotherapy Department No. 1), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Professor, Oncology and Radiation Therapy Department, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: artamonovae@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. Endocr Relat Cancer. 2005;12(3):667-680.

2. Margonis GA, Kim Y, Prescott JD, et al. Adrenocortical Carcinoma: Impact of Surgical Margin Status on Long-Term Outcomes. Ann Surg Oncol. 2016;23(1):134-141.
3. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. Cancer. 2009;115(2):243-250.
4. Kerkhofs TM, Verhoeven RH, Van der Zwan JM, et al. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. Eur J Cancer. 2013;49(11):2579-2586.
5. Icard P, Goudet P, Charpenay C, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. World J Surg. 2001;25(7):891-897.
6. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, et al. The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the international union against cancer-staging system: a North American validation. Eur J Cancer. 2010;46(4):713-719.
7. Megerle F, Herrmann W, Schloetelburg W, et al. Mitotane Monotherapy in Patients With Advanced Adrenocortical Carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(4):1686-1695
8. Hermsen IG, Fassnacht M, Terzolo M, et al. 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. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(6):1844-1851.
9. Zhulikov Ya.A., Kovalenko E.I., Bohyan V.Yu. et al. Efficacy of EDP ± mitotane chemotherapy in the treatment of metastatic adrenocortical carcinoma. Predictive and prognostic factors of efficacy. Malignant tumours. 2021;11(1):37-46. (In Russ.) https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-1-37-46
10. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. N Engl J Med. 2012;366(23):2189-2197. PMID: 22551107. DOI: 10.1056/NEJMoa1200966.
11. Sperone P, Ferrero A, Daffara F, et al. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. Endocr Relat Cancer. 2010;17(2):445-453.
12. Henning JEK, Deutschbein T, Altieri B, et al. Gemcitabine-Based Chemotherapy in Adrenocortical Carcinoma: A Multicenter Study of Efficacy and Predictive Factors. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(11):4323-4332.
13. Ardolino L, Hansen A, Ackland S, Joshua A. Advanced Adrenocortical Carcinoma (ACC): a Review with Focus on Second-Line Therapies. Horm Cancer. 2020.
14. ZGonzalez RJ, Tamm EP, Ng C, et al. Response to mitotane predicts outcome in patients with recurrent adrenal cortical carcinoma. Surgery. 2007;142(6):867-875; discussion 867-875. PMID: 18063070. DOI: 10.1016/j.surg.2007.09.006.
15. Terzolo M, Baudin AE, Ardito A, et al. Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection. Eur J Endocrinol. 2013;169(3):263-270. PMID: 23704714. DOI: 10.1530/EJE-13-0242
16. van Slooten H, Moolenaar AJ, van Seters AP, Smeenk D. The treatment of adrenocortical carcinoma with o,p'-DDD: prognostic implications of serum level monitoring. Eur J Cancer Clin Oncol. 1984;20(1):47-53.
17. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2018;179(4):G1-G46.
18. Postlewait LM, Ethun CG, Tran TB, et al. Outcomes of Adjuvant Mitotane after Resection of Adrenocortical Carcinoma: A 13-Institution Study by the US Adrenocortical Carcinoma Group. J Am Coll Surg. 2016;222(4):480-490.
19. Terzolo M, Baudin AE, Ardito A, et al. Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection. Eur J Endocrinol. 2013;169(3):263-270.
20. Kerkhofs TM, Baudin E, Terzolo M, et al. Comparison of two mitotane starting dose regimens in patients with advanced adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(12):4759-4767.
21. Berruti A, Terzolo M, Pia A, Angeli A, Dogliotti L. Mitotane associated with etoposide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma. Italian Group for the Study of Adrenal Cancer. Cancer. 1998;83(10):2194-2200.
22. Matthew T. Campbell, Emily Lemke, Khaled M. Elsayes et al. A retrospective analysis of carboplatin plus etoposide in patients with adrenal cortical carcinoma. Journal of Clinical Oncology 2018 36:15_suppl, e16591-e16591. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e16591
23. Urup, T., Pawlak, W. Z., Petersen, P. M. et al. Treatment with docetaxel and cisplatin in advanced adrenocortical carcinoma, a phase II study. British journal of cancer, 108(10), 1994–1997. https://doi.org/10.1038/bjc.2013.229
24. Lagana M, Grisanti S, Cosentini D, et al. Efficacy of the EDP-M Scheme Plus Adjunctive Surgery in the Management of Patients with Advanced Adrenocortical Carcinoma: The Brescia Experience. Cancers (Basel). 2020;12(4).

25. Creemers SG, van Koetsveld PM, van den Dungen ES, et al. Inhibition of Human Adrenocortical Cancer Cell Growth by Temozolomide in Vitro and the Role of the MGMT Gene. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(12):4574-4584.
26. Cosentini D, Badalamenti G, Grisanti S, et al. Activity and safety of temozolomide in advanced adrenocortical carcinoma patients. Eur J Endocrinol. 2019;181(6):681-689.
27. Cosentini D., Turla A., Carminati O. et al. Case Report: Exceptional Response to Second Line Temozolomide Therapy in a Patient With Metastatic Adrenocortical Carcinoma. Frontiers in Endocrinology 2021; 12: 407 10.3389/fendo.2021.674039
28. Ferrero A., Sperone P, Ardito A. et al. Metronomic chemotherapy may be active in heavily pre-treated patients with metastatic adreno-cortical carcinoma. J Endocrinol Invest. 2013 Mar;36(3):148-52. doi: 10.3275/8334. Epub 2012 Apr 5. PMID: 22522572.
29. de Reynius A, Assiu G, Rickman DS, et al. Gene expression profiling reveals a new classification of adrenocortical tumors and identifies molecular predictors of malignancy and survival. J Clin Oncol. 2009;27(7):1108-1115.
30. de Fraipont F, El Atifi M, Cherradi N, et al. Gene expression profiling of human adrenocortical tumors using complementary deoxyribonucleic Acid microarrays identifies several candidate genes as markers of malignancy. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(3):1819-1829.
31. Fassnacht M, Berruti A, Baudin E, et al. Linsitinib (OSI-906) versus placebo for patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2015;16(4):426-435.
32. Berruti A, Sperone P, Ferrero A, et al. Phase II study of weekly paclitaxel and sorafenib as second/third-line therapy in patients with adrenocortical carcinoma. Eur J Endocrinol. 2012;166(3):451-458.
33. O'Sullivan C, Edgerly M, Velarde M, et al. The VEGF inhibitor axitinib has limited effectiveness as a therapy for adrenocortical cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(4):1291-1297.
34. Quinkler M, Hahner S, Wortmann S, et al. Treatment of advanced adrenocortical carcinoma with erlotinib plus gemcitabine. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(6):2057-2062.
35. Kroiss M, Quinkler M, Johanssen S, et al. Sunitinib in refractory adrenocortical carcinoma: a phase II, single-arm, open-label trial. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(10):3495-3503.
36. van Erp NP, Guchelaar HJ, Ploeger BA, Romijn JA, Hartigh J, Gelderblom H. Mitotane has a strong and a durable inducing effect on CYP3A4 activity. Eur J Endocrinol. 2011;164(4):621-626.
37. Kroiss M, Megerle F, Kurlbaum M, et al. Objective Response and Prolonged Disease Control of Advanced Adrenocortical Carcinoma with Cabozantinib. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(5).
38. Nguyen L, Holland J, Miles D, et al. 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. J Clin Pharmacol. 2015;55(9):1012-1023.
39. Maqsood MH, Tameez Ud Din A, Khan AH. Neuroendocrine Tumor Therapy with Lutetium-177: A Literature Review. Cureus. 2019 Jan 30;11(1):e3986. doi: 10.7759/cureus.3986. PMID: 30972265; PMCID: PMC6443107.
40. Roslyakova A, Selivanova L, Tarasova A et al. Somatostatin receptors 2A and 5 expression in adrenocortical cancer. Endocrine Abstracts (2020) 70 AEP41 | DOI: 10.1530/endoabs.70.AEP41
41. Kolomeytseva A.A., Delektorskaya V.V., Orel N.F. et al. Somatostatin receptors as potentialtherapeutic targets in the treatment of advanced adrenocortical cancer. A case report. Siberian journal of oncology 2018;17(2):111-117. (In Russ.) https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-2-111-117
42. Mariniello B, Finco I, Sartorato P et al. 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. J Endocrinol Invest. 2011 Jun;34(6):e131-8. doi: 10.1007/BF03346721. Epub 2010 Oct 27. PMID: 21042045.
43. Wang X, Zhou N, Xiao Y et al. Metastatic Adrenal Cortical Carcinoma Responding to Octreotide: A Case Report. Oncologist. 2019 Aug;24(8):e793-e797. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0855. Epub 2019 May 9. PMID: 31073023; PMCID: PMC6693704.
44. Grisanti, S., Filice, A., Basile, V. et al. Treatment With ^{90}Y/^{177}Lu-DOTATOC in Patients With Metastatic Adrenocortical Carcinoma Expressing Somatostatin Receptors. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Mar 1;105(3):dgz091. doi: 10.1210/clinem/dgz091. PMID: 31633759.
45. Lippert J, Appenzeller S, Liang R, et al. Targeted Molecular Analysis in Adrenocortical Carcinomas: A Strategy Toward Improved Personalized Prognostication. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(12):4511-4523.
46. Raymond VM, Everett JN, Furtado LV, et al. Adrenocortical carcinoma is a lynch syndrome-associated cancer. J Clin Oncol. 2013;31(24):3012-3018.
47. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med. 2015;372(26):2509-2520.

48. Morse MA, Overman MJ, Hartman L, et al. Safety of Nivolumab plus Low-Dose Ipilimumab in Previously Treated Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer. Oncologist. 2019;24(11):1453-1461.
49. Le Tourneau C, Hoimes C, Zarwan C, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic adrenocortical carcinoma: phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial. J Immunother Cancer. 2018;6(1):111.
50. Benedito AC, Bhavana K, Rubens BC et al. Nivolumab in Metastatic Adrenocortical Carcinoma: Results of a Phase 2 Trial, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 104, Issue 12, December 2019, Pages 6193–6200, https://doi.org/10.1210/jc.2019-00600
51. Klein O, Senko C, Carlino MS et al. Combination immunotherapy with ipilimumab and nivolumab in patients with advanced adrenocortical carcinoma: a subgroup analysis of CA209-538. OncoImmunology 2021; 10(1).
52. Raj N, Zheng Y, Kelly V, et al. PD-1 Blockade in Advanced Adrenocortical Carcinoma. J Clin Oncol. 2020;38(1):71-80.
53. Stah MH, Goldner WS, Benson AI B et al. NCCN Guidelines in Oncology Neuroendocrine and Adrenal Tumors Version 3.2021.
54. Chung-Han Lee, Amishi Yogesh Shah, James J Hsieh et al. 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). Journal of Clinical Oncology 2020 38:15_suppl, 5008-5008. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5008
55. Makker V, Taylor MH, Aghajanian C et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. Journal of Clinical Oncology 2020 38:26, 2981-2992
56. Arance Fernandez AM, O'Day SJ, de la Cruz Merino L, et al: Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced melanoma that progressed on a PD-1 or PD-L1 inhibitor: Initial results of LEAP-004. ESMO Virtual Congress 2020: Abstract LBA44.
57. Combined lenvatinib and pembrolizumab as salvage therapy in advanced adrenal cortical carcinoma. doi: 10.1136/jitc-2020-001009.