

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^{✉1}, Г.С.Емельянова², В.А.Горбунова¹, Н.Ф.Орел¹, Н.И.Переводчикова¹, В.Ю.Бохян¹, А.А.Феденко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России.

115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России.

127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

✉almed2002@mail.ru

Наиболее эффективной схемой химиотерапии при диссеминированном адренокортикальном раке (АКР) является комбинация цитостатиков этопозид, доксорубин, цисплатин и ингибитора стероидогенеза митотана (схема EDP-M). В связи с тем, что в Российской Федерации митотан не зарегистрирован, в литературе отсутствуют данные о применении этой комбинации в российской популяции больных. В отделении химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России накоплен опыт лечения пациентов с распространенным АКР. Нами проведен ретроспективный анализ эффективности и переносимости режима химиотерапии EDP-M в 1-й линии лечения метастатического АКР. В ретроспективный анализ были включены 24 пациента с гистологически подтвержденной опухолью коры надпочечника. Оценка эффективности и токсичности лечения была возможна у 23 больных. Объективный ответ наблюдался у 6 из 23 больных АКР. Частота объективного ответа составила 26% (95% доверительный интервал – ДИ 8–44%). Все ответы на терапию были частичными. Стабилизация болезни выявлена у 8 (35%) больных. Таким образом, контроль роста опухоли наблюдался у 14 больных (61%; 95% ДИ 41–81%). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4,9 мес. Треть (12,5%) пациентам после проведения 6 курсов химиотерапии удалось выполнить радикальную резекцию остаточных опухолевых узлов, после чего пациенты продолжили монотерапию митотаном. Из наиболее часто встречающихся клинически значимых побочных эффектов лечения была гематологическая токсичность. Нейтропения 3/4-й степени была отмечена у 8 (33%) больных, анемия 3-й степени – у 1 (4%) больного. Из негематологической клинически значимой токсичности была астения 3-й степени – у 3 (12,5%) пациентов, центральная нейротоксичность, связанная с приемом митотана, – у 2 (8,3%) пациентов. Проведенный ретроспективный анализ эффективности и безопасности комбинации митотана с противоопухолевыми препаратами – этопозидом, доксорубицином и цисплатином – показал, что данная схема является эффективной для лечения пациентов с метастатическим АКР и характеризуется умеренной токсичностью и удовлетворительной переносимостью.

Ключевые слова: адренокортикальный рак, EDP-M, митотан.

Для цитирования: Коломейцева А.А., Емельянова Г.С., Горбунова В.А. и др. Опыт применения схемы химиотерапии EDP-M (этопозид + доксорубин + цисплатин + митотан) в 1-й линии лечения пациентов с распространенным адренокортикальным раком в Российской Федерации. Современная Онкология. 2017; 19 (3): 42–45.

Original article

The experience with the application of first-line chemotherapy regimen with EDP-M (etoposide + doxorubicin + cisplatin + mitotane) in patients with advanced adrenocortical carcinoma in the Russian Federation

A.A.Kolomeytseva^{✉1}, G.S.Yemelyanova², V.A.Gorbunova¹, N.F.Orel¹, N.I.Perevodchikova¹, V.Yu.Bokhyan¹, A.A.Fedenko¹

¹N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

²A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

✉almed2002@mail.ru

Abstract

A combination of etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane (EPD-M) is the most effective regimen in patients with advanced adrenocortical carcinoma (ACC). Because in the Russian Federation mitotane is not registered, there are no publications about the effectiveness of EPD-M in the Russian patients. In the chemotherapy department of the NMITS of oncology named N.N.Blokhin of the Ministry of Health we conducted a retrospective analysis of the efficacy and tolerability of the EDP-M regimen as a first-line treatment in advanced ACC. We enrolled 24 patients with histologically confirmed ACC. Evaluation of the treatment effectiveness and toxicity was possible

in 23 patients. Six patients (26%; 95% CI 8–44%) achieved a partial response, disease control rate was observed in 14 patients (61%; 95% CI 41–81%). Median time to progression was 4.9 months. Three patients (12.5%) were performed a radical surgical resection of residual disease after 6 cycles of chemotherapy. Then patients continued mitotane monotherapy after surgical resection. Treatment was well tolerated, with grade III and IV toxicities consisting of neutropenia in 8 (33%) patients, anemia in 1 (4%) patient, asthenia in 3 (12.5%) patients. The central neurotoxicity associated with mitotane, was observed in 2 (8.3%) patients. The EDP-M regimen is a well-tolerated and active regimen in patients with advanced ACC.

Key words: adrenocortical carcinoma, EDP-M, mitotane.

For citation: Kolomeytseva A.A., Yemelyanova G.S., Gorbunova V.A. et al. The experience with the application of first-line chemotherapy regimen with EDP-M (etoposide + doxorubicin + cisplatin + mitotane) in patients with advanced adrenocortical carcinoma in the Russian Federation. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (3): 42–45.

Введение

Адренокортикальный рак (АКР) – редкая и очень агрессивная злокачественная опухоль, исходящая из коркового слоя надпочечника. Заболеваемость АКР в мире составляет 0,7–2 новых случая на 1 млн населения [1]. Медиана общей выживаемости даже при радикальном хирургическом лечении не превышает 12 мес [2]. Однако у большинства пациентов заболевание выявляется на поздних стадиях, что существенно ухудшает прогноз.

Дополнительные трудности в лечении этой категории больных обусловлены ограниченным числом применяемых цитостатических препаратов, их умеренной эффективностью и резистентностью опухоли к лучевому воздействию [3].

Митотан (орто-пара-DDD, Лизодрен) на протяжении многих лет остается стандартом лечения АКР. Он является наиболее изученным и наиболее часто применяемым противоопухолевым препаратом для лечения больных АКР. Однако механизм его противоопухолевой активности до конца не изучен. Считается, что адренолитический эффект митотана обусловлен запуском апоптоза вследствие воздействия на митохондрии и нарушения их функционирования в опухолевой клетке [4, 5]. Кроме того, митотан является ингибитором стероидогенеза, повреждая 5 α -редуктазу, участвующую в синтезе стероидов [6]. Эффективность монотерапии митотаном, по литературным данным, при распространенном АКР составляет 10–30% [7].

В международных рекомендациях есть указание на возможность применения митотана в качестве адъювантной терапии после радикальной операции при высоком риске рецидива заболевания (наличие опухолевых клеток в краях резекции, повреждение капсулы, большие размеры опухоли, высокая степень злокачественности) [8].

В 2016 г. впервые был опубликован опыт применения митотана в России у больных АКР. У 19 из 31 доступного для оценки пациента с IV стадией АКР был выявлен эффект от терапии: частичный эффект – у 11 больных, стабилизация болезни – у 8 больных, медиана продолжительности жизни составила 6 мес (1–48, ст. откл. 12,28) [9].

Наиболее часто для лечения распространенного АКР используются комбинации митотана с цитостатическими препаратами. В литературе имеются данные об эффективности комбинаций митотана со стрептозотоцином; этопозидом, доксорубицином и цисплатином; доцетакселом, гемцитабином и капецитабином.

Наиболее эффективной схемой химиотерапии при диссеминированном АКР является комбинация цитостатиков этопозид, доксорубин, цисплатин и митотан (схема EDP-M) [10].

В одноцентровом исследовании II фазы была изучена эффективность данной схемы химиотерапии у 72 пациентов в 1-й линии лечения диссеминированного АКР. Частота объективного ответа (ЧОО) составила 48,6% (95% доверительный интервал – ДИ 37,1–60,3), медиана времени до прогрессирования – 9 мес, а в группе пациентов, получающих лечение с эффектом, – 18 мес [11].

В 2012 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования III фазы FIRM-ACT, сравнивающего эффективность комбинаций этопозид + доксорубин + цисплатин + митотан (EPD-M) и стрептозотоцин + митотан (S+M) при распространенном АКР. В исследовании была показана достоверно более высокая частота ответа на схему

EPD-M: 23,2% против 9,2% – на S+M ($p < 0,001$) и большее время выживаемости без прогрессирования – ВВП (5 мес против 2,1 мес, $p < 0,001$), однако статистически значимых различий в общей выживаемости достигнуто не было (14,8 мес против 12 мес, $p < 0,07$) [12]. В настоящее время комбинация EPD-M является стандартом лечения больных диссеминированным АКР.

В связи с тем, что в Российской Федерации митотан не зарегистрирован, в литературе отсутствуют данные о применении режима EDP-M в российской популяции больных.

В отделении химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России накоплен опыт лечения пациентов с распространенным АКР. Нами проведен ретроспективный анализ эффективности и переносимости режима химиотерапии EDP-M в 1-й линии лечения метастатического АКР.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ были включены 24 пациента с гистологически подтвержденной опухолью коры надпочечника. Пациенты получали лечение по схеме: EDP-M в качестве химиотерапии 1-й линии распространенного АКР. Также допускалось включение в анализ пациентов, ранее получавших монотерапию митотаном и прогрессирувавших на нем.

Последовательность введения препаратов в схеме представлена в табл. 1.

Начальная доза митотана составляла 1 г на прием в сутки с последующим повышением дозы на 1 г каждые 4–5 дней до 4 г/сут в несколько приемов. Последующая коррекция дозы препарата осуществлялась на основании определения концентрации препарата в сыворотке крови (терапевтический диапазон – 14–20 мкг/мл) через 4–6 нед от начала приема препарата, далее – каждые 2–3 мес. Средняя суточная доза митотана составила 3,9 г.

Лечение митотаном проводили на фоне гормонозаместительной терапии гидрокортизоном в средней дозировке 40 мг/сут.

Распространенность опухолевого процесса и эффективность терапии оценивались с помощью компьютерной томографии (КТ) грудной, брюшной полости с внутривенным контрастированием, выполненной до начала терапии и после каждых 2 курсов лечения. Оценка опухолевого ответа производилась в соответствии с критериями RECIST 1.1 на основании результатов КТ.

Статистический анализ

Основной задачей данного ретроспективного анализа была оценка ЧОО на химиотерапию схемой EDP-M.

ЧОО оценивалась как частота полных ответов + частота частичных ответов по критериям оценки ответа опухоли на лечение RECIST, v. 1.1. ЧОО на химиотерапию определялась как процент больных с частичным или полным эффектом от общего числа включенных в анализ пациентов.

Дополнительными показателями эффективности были выбраны: контроль роста опухоли (КРО), ВВП. КРО определялся как процент больных с частичным, полным эффектом и стабилизацией болезни от общего числа включенных в анализ пациентов.

Доли пациентов с объективным ответом, КРО представлялись с соответствующими точными двусторонними 95% ДИ.

ВВП (время от рандомизации до первой регистрации

Таблица 1. Последовательность введения препаратов в схеме EDP-M

EDP-M	1. Доксорубин 40 мг/м ² внутривенно капельно в 1-й день
	2. Этопозид 100 мг/м ² внутривенно капельно во 2–4-й дни
	3. Цисплатин 40 мг/м ² внутривенно капельно в 3 и 4-й дни
	Повторение курса проводилось каждые 28 дней
4. Митотан ежедневно в дозе, обеспечивающей его содержание в сыворотке крови на уровне 14–20 мкг/мл, непрерывно	

Таблица 2. Характеристика пациентов, включенных в анализ

	EDP-M n (%)
Число больных	24
Пол	
мужчины	11 (46)
женщины	13 (54)
Средний возраст, лет	39,5±12,6
(min-max)	(18–58)
Предшествующие хирургические вмешательства	
0	1 (4,2)
1	12 (50)
2	7 (29,1)
3	3 (12,5)
4	1 (4,2)
ECOG	
0	3 (12,5)
1	20 (83,3)
2	1 (4,2)
Локализация опухолевых узлов	
Надпочечник	1 (4,2)
Брюшная полость	12 (50)
Легкие	14 (58,3)
Печень	11 (45,8)
Кости	4 (16,6)
Гормональная активность (АКТГ-независимый гиперкортицизм)	
Да	7 (29)
Нет	17 (71)
Предшествующая терапия митотаном	
Да	6 (25)
Нет	18 (75)
Ki-67 (среднее значение)	
n=17	32%±16,3%
(min-max)	8–50%

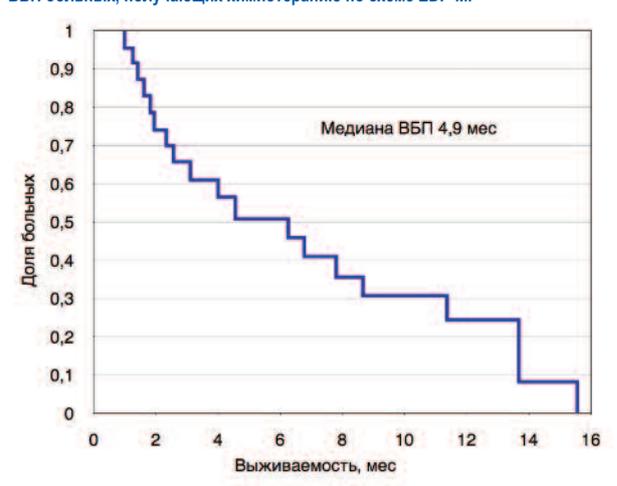
прогрессирования, мес) анализировалась с помощью метода анализа выживаемости Каплана–Майера.

Кроме того, была проведена оценка безопасности используемой схемы химиотерапии. Показателями безопасности лечения являлись: частота нежелательных явлений, частота нежелательных явлений 3–4-й степени по классификации NCI CTC AE (National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events), версия 4.0. Оценка показателей безопасности проводилась на всех пациентах, получивших хотя бы один курс химиотерапии.

Результаты

С 2011 по 2017 г. в ретроспективный анализ были включены 24 больных диссеминированным АКР. Характеристика пациентов представлена в табл. 2.

ВБП больных, получающих химиотерапию по схеме EDP-M.



Следует отметить, что прогрессирование опухолевого процесса на фоне монотерапии митотаном наблюдалось у 6 (25%) пациентов. Этим больным была начата химиотерапия по схеме EDP на фоне продолжения приема митотана.

Оценка эффективности лечения была возможна у 23 больных. Объективный ответ наблюдался у 6 из 23 больных АКР. Все ответы на терапию были частичными. ЧОО составила 26% (95% ДИ 8–44%). Стабилизация болезни отмечена у 8 (35%) больных. Таким образом, КРО наблюдался у 14 больных (61%; 95% ДИ 41–81%). Медиана ВБП составила 4,9 мес (см. рисунок).

Трем (12,5%) пациентам после проведения 6 курсов химиотерапии удалось выполнить радикальную резекцию остаточных опухолевых узлов. Одной пациентке с зареги-стрированным частичным эффектом была выполнена эк-сплоративная лапаротомия.

Два пациента в послеоперационном периоде продолжили монотерапию митотаном. Из них у одного больного прогрессирование болезни наступило через год после опера-ции, вторая пациентка наблюдается без признаков рециди-ва заболевания в течение 6 мес. Один пациент после удале-ния рецидивных узлов не принимал митотан и находился под динамическим наблюдением. Прогрессирование забо-левания в легких было выявлено только лишь через 3,5 года.

Оценка безопасности

Все 24 пациента получили хотя бы один курс химиотера-пии. Всего был проведен 101 курс. Среднее число курсов – 4,2 (диапазон – от 1 до 6 курсов). Оценка токсичности была возможна у 23 больных.

Из наиболее часто встречающихся клинически значимых побочных эффектов лечения была гематологическая токсичность. Нейтропения 3/4-й степени была отмечена у 8 (33%) больных, анемия 3-й степени – у 1 (4%) больного. Трем пациентам после первого эпизода нейтропении 4-й степени дальнейшее лечение проводилось на фоне про-филактического введения колониестимулирующего факто-ра. Не было отмечено ни одного случая фебрильной нейтро-пении. Также не было ни одного случая удлинения межкур-сового интервала. Из негематологической клинически значи-мой токсичности была астения 3-й степени – у 3 (12,5%) па-циентов, центральная нейротоксичность, связанная с прие-мом митотана, – у 2 (8,3%) пациентов. У 1 пациентки лечение осложнилось геморрагическим инсультом после 3-го курса химиотерапии. Один пациент умер через 5 дней после окон-чания 1-го курса химиотерапии. Причина летального исхода неизвестна. Такие побочные эффекты, как тошнота и рвота, наблюдались у 10 (42%) больных, были не выше 2-й степени и купировались приемом антиэметиков.

Обсуждение

Митотан является препаратом выбора для лечения боль-ных АКР. Но зачастую заболевание выявляется на стадии диссеминации опухолевого процесса с множественным ме-

тастатическим поражением внутренних органов. Даже после проведения радикальной резекции зачастую возникает прогрессирование в виде рецидива заболевания и появления отдаленных метастазов. Быстрые темпы роста опухоли диктуют необходимость использования лечебных комбинаций, включающих несколько противоопухолевых препаратов в сочетании с митотаном.

В отделении химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» на основании данных ретроспективного анализа впервые в России представлен опыт применения комбинации EDP-M в 1-й линии лечения больных диссеминированным АКР. Проведенный анализ показал, что полученные непосредственные и отдаленные результаты лечения сопоставимы с результатами исследования FIRM-ACT, где ЧОО в группе пациентов, получающих лечение по схеме EPD-M, составила 23,2%, а медиана ВБП – 5 мес [11], однако несколько хуже представленных A.Berruti и соавт. в 2005 г. (ЧОО – 48,6%, медиана ВБП – 18 мес).

Оценка безопасности показала, что данная лекарственная комбинация обладает умеренной токсичностью и чаще всего была представлена нейтропенией 3 и 4-й степени (33%). Центральная нейротоксичность, связанная с приемом митотана, была выявлена только у 2 (8,3%) пациентов. У 1 паци-

ентки лечение осложнилось геморрагическим инсультом. Данное осложнение, вероятнее всего, было связано с частыми эпизодами повышения артериального давления на фоне прогрессирования основного заболевания.

Заключение

Лечение распространенного АКР представляет собой трудную задачу для онкологов и эндокринологов.

Проведенный ретроспективный анализ эффективности и безопасности комбинации митотана с противоопухолевыми препаратами – этопозидом, доксорубицином и цисплатином показал, что данная схема является эффективной для лечения пациентов с метастатическим АКР и характеризуется умеренной токсичностью и удовлетворительной переносимостью.

Однако агрессивность течения опухолевого процесса, быстрое прогрессирование даже после радикального хирургического лечения, умеренная чувствительность к противоопухолевой химиотерапии требуют дальнейшего изучения эффективности новых лекарственных препаратов и их комбинаций, а также поиска молекулярно-биологических маркеров, определяющих чувствительность опухоли к проводимому лечению.

Литература/References

1. Kerkbofs 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; epub April, 9th 2013.
2. Kebebew E, Reiff E. Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: have we made progress? *World J Surg* 2006; 30 (5): 872–8.
3. Lucas A, McDuffie LA et al. Adrenocortical carcinoma: modern management and evolving treatment strategies. *Int J Endocr Oncol* 2016; 3 (2): 161–74.
4. Hescot S, Slama A, Lombes A et al. Mitotane alters mitochondrial respiratory chain activity by inducing cytochrome C oxidase defect in human adrenocortical cells. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20 (3): 371–81.
5. Poli G, Guasti D, Rappizzi E et al. Morphofunctional effects of mitotane on mitochondria in human adrenocortical cancer cells. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20 (4): 537–50.
6. Chortis V, Taylor AE, Schneider P et al. Mitotane therapy in adrenocortical cancer induces CYP3A4 and inhibits 5 α reductase, explaining the need for personalized glucocorticoid and androgen replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (1): 161–71.
7. Veytsman I, Nieman L, Fojo T. Management of endocrine manifestations and the use of mitotane as et chemotherapeutic agent for adrenocortical carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27 4619–29.
8. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: Neuroendocrine tumors. Version 2.2017: National Comprehensive Cancer Network, 2017.
9. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Бельцевич ДГ. Опыт применения митотана в комплексном лечении аденокортикального рака. *Рос. онкол. журн.* 2016; 21 (6): 284–92. / Dedov II, Mel'nicbenko GA, Bel'tsevich D.G. Opyt primeneniia mitotana v kompleksnom lechenii adenokortikal'nogo raka. *Ros. onkol. zhurn.* 2016; 21 (6): 284–92. [in Russian]
10. Коломейцева АА, Горбунова ВА, Переводчикова НИ. Современное состояние проблемы лечения аденокортикального рака. Современное состояние проблемы лечения аденокортикального рака. *Рос. онкол. журн.* 2014; 19 (6): 44–8. / Kolomeitseva AA, Gorbunova VA, Perevodchikova NI. Sovremennoe sostoianie problemy lecheniia adenokortikal'nogo raka. *Sovremennoe sostoianie problemy lecheniia adenokortikal'nogo raka.* *Ros. onkol. zhurn.* 2014; 19 (6): 44–8. [in Russian]
11. Berruti A, Terzolo M, Sperone P. 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): 657–66.
12. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, FIRM-ACT Study Group et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2012; 366 (23): 2189–97.

Сведения об авторах

Коломейцева Алина Андреевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: almed2002@mail.ru

Емельянова Галина Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии ФДПО ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: docgalina@mail.ru

Горбунова Вера Андреевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н.Блохина». E-mail: veragorbunova@mail.ru

Орел Надежда Федоровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: orel.nad@yandex.ru

Переводчикова Наталья Иннокентьевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н.Блохина». E-mail: n.perevodchikova@mail.ru

Бохян Ваган Юрикович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния хирургического №6 абдоминальной онкологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: b.vagan@mail.ru

Феденко Александр Александрович – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: fedenko@eesg.ru