



© Я.А. Жуликов¹, Е.В. Артамонова^{1,2,3}, Е.И. Коваленко¹, В.Ю. Бохан¹,
 А.А. Рослякова⁴, Е.В. Евдокимова¹, К.Р. Гаджиева¹, О.А. Мартынова¹,
 Е.С. Колобанова¹, И.С. Стилиди^{1,3}

Перспективное одноцентровое исследование фазы II по стандартизации режима дозирования митотана в комбинации с платиносодержащей химиотерапией в первой линии лечения аденокортикального рака*

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Yaroslav A. Zhulikov¹, Elena V. Artamonova^{1,2,3}, Elena I. Kovalenko¹, Vagan Yu. Bokhian^{1,2},
 Anna A. Roslyakova⁴, Ekaterina V. Evdokimova¹, Kizler R. Gadzhieva¹, Olga A. Martynova¹,
 Evgenia S. Kolobanova¹, Ivan S. Stilidi^{1,2}

Prospective, Single-Center, Phase II Study to Standardize the Mitotane Dosing Regimen in Combination with Platinum-Based Chemotherapy in the First-Line Treatment for Adrenocortical Cancer

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

³Moscow Regional Clinical Research Institute named after MF Vladimirsky (MONIKI), Moscow, the Russian Federation

⁴National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, the Russian Federation

Введение. Комбинация химиотерапии EDP (этопозид, доксорубин, цисплатин) с митотаном является стандартом первой линии терапии аденокортикального рака (АКР). Достижение терапевтических концентраций митотана связано с улучшением выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) в ряде исследований. В большинстве опубликованных работ схема назначения митотана определялась локальными протоколами, что подчеркивает необходимость валидации протокола по его назначению и создания унифицированного режима дозирования.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное исследование II фазы с использованием двухэтапного дизайна Симона. В исследование включали пациентов с местнораспространенным или метастатическим АКР, ECOG 0–1, ранее не получавших митотан. Первичная конечная точка — частота достижения терапевтической концентрации митотана (14–20 мкг/мл). Статистическая гипотеза предполагала увеличение частоты достижения терапевтической концентрации с 50 до 70 % ($\beta = 0,2$; $\alpha = 0,05$). Вторичные конечные точки — частота объективного ответа и контроля болезни ≥ 6 мес, ВБП, ОВ, безопасность терапии. Митотан назначался в начальной дозе 2 г/сут с постепенной эскалацией каждые 3–5 дней на 0,5 г до 4 г/сут, с последующей коррекцией дозы в зависимости

Introduction. The combination of EDP (etoposide, doxorubicin, cisplatin) chemotherapy with mitotane represents the standard first-line therapy for adrenocortical carcinoma (ACC). Achieving therapeutic serum concentrations of mitotane has been associated with improved progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in several studies. However, mitotane dosing in most prior research has followed institution-specific protocols, underscoring the need for a validated and standardized dosing regimen.

Materials and Methods. A single-center, prospective, phase II study was conducted using a Simon's two-stage design. Eligible patients had locally advanced or metastatic ACC, ECOG performance status 0–1, and were naïve to mitotane. The primary endpoint was the rate of achieving therapeutic mitotane concentrations (14–20 $\mu\text{g/mL}$). The study aimed to increase this rate from a historical 50 to 70 % ($\beta = 0.2$; $\alpha = 0.05$). Secondary endpoints included objective response rate, disease control ≥ 6 months, PFS, OS, and safety. Mitotane was initiated at 2 g/day, with dose escalation by 0.5 g every 3–5 days to a maximum of 4 g/day, followed by titration based on serum drug levels. All patients concurrently received standard platinum-based chemotherapy (EDP or EP/EC).

*Полный текст статьи на английском языке доступен по ссылке <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1-26-Phase-II-Study>

от его концентрации в крови. Все пациенты одновременно с митотаном получали стандартную платиносодержащую химиотерапию (EDP или EP/EC).

Результаты. В исследование включено 47 пациентов: 27 мужчин (57,4 %) и 20 женщин (42,6 %). Все пациенты получали платиносодержащую химиотерапию — 45 (95,8 %) EDP, 2 — EP/EC. При медиане наблюдения 12,4 мес терапевтическая концентрация митотана достигнута в 72,3 % (n = 34) случаев, медиана времени до ее достижения — 4,3 мес (95 % ДИ 3,3–5,3 мес). Частота объективного ответа составила 29,7 % (n = 14), контроль заболевания \geq 6 мес — 63,8 % (n = 30). Медиана ВВП — 8,4 мес (95 % ДИ 4,2–12,6), медиана ОВ — 24,6 мес (9,9–44,6). Профиль нежелательных явлений не отличался от ранее описанного.

Выводы. Разработанный режим митотана обеспечивает быстрое и безопасное достижение терапевтической концентрации у большинства пациентов и может быть рекомендован для рутинной практики.

Ключевые слова: аденокортикальный рак; митотан; EDP

Для цитирования: Жуликов Я.А., Артамонова Е.В., Коваленко Е.И., Бохан В.Ю., Рослякова А.А., Евдокимова Е.В., Гаджиева К.Р., Мартынова О.А., Колобанова Е.С., Стилиди И.С. Проспективное исследование фазы II по стандартизации режима приема митотана в комбинации с платиносодержащей химиотерапией в первой линии лечения аденокортикального рака. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 53–62. -DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2404>

✉ Контакты: Жуликов Ярослав Андреевич, yarikzhulikov@gmail.com

Введение

Аденокортикальный рак (АКР) относится к орфанным опухолям с заболеваемостью около 0,8 случая на 1 млн населения в год. В связи с редкостью патологии основная часть данных о результатах лечения АКР получена из ретроспективных исследований или небольших проспективных исследований II фазы [1]. Местнораспространенный (III стадия) и метастатический АКР на момент дебюта выявляются в 18–26 и 21–46 % случаев соответственно, что зачастую требует комплексного подхода к терапии, включающего хирургическое лечение и лекарственный метод [2–5].

Основой системного лечения АКР является митотан, который применяется как в адъювантной терапии, так и при метастатическом процессе. Эффективность митотана в адъювантном режиме подтверждена рядом крупных ретроспективных исследований: недавний метаанализ показал, что его назначение снижает риск рецидива на 37 % [6–9].

Единственным проспективным исследованием эффективности митотана в адъювантном режиме стало ADIUVO. В нем изучалась эффективность митотана по сравнению с плацебо у пациентов с низким (I–II стадия, Ki67 < 10 %) и умеренным риском рецидива (III стадия, Ki67 < 10 %) [10]. Однако только 13 % пациентов относились к группе умеренного риска, в связи

Results. Forty-seven patients were enrolled (27 male, 57.4 %). All received platinum-based chemotherapy, 45 (95.8 %) with EDP, 2 with EP/EC. After a median follow-up of 12.4 months, therapeutic mitotane concentration was achieved in 72.3 % of patients (n = 34), with a median time to achievement of 4.3 months (95 % CI 3.3–5.3). The objective response rate (ORR) was 29.7 %, and disease control \geq 6 months was 63.8 %. Median PFS was 8.4 months (95 % CI 4.2–12.6), and median OS was 24.6 months (95 % CI 9.9–44.6). The safety profile was consistent with prior reports.

Conclusion. The investigated mitotane dosing regimen facilitates rapid and safe attainment of therapeutic drug levels in the majority of patients and can be recommended for routine clinical practice.

Keywords: adrenocortical cancer; mitotane; EDP

For Citation: Yaroslav A. Zhulikov, Elena V. Artamonova, Elena I. Kovalenko, Vagan Yu. Bokhian, Anna A. Roslyakova, Ekaterina V. Evdokimova, Kizler R. Gadzhieva, Olga A. Martynova, Evgenia S. Kolobanova, Ivan S. Stilidi. Prospective, single-center, phase II study to standardize the mitotane dosing regimen in combination with platinum-based chemotherapy in the first-line treatment for adrenocortical cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 53–62. -DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2404>

с чем результаты нельзя транслировать на эту группу [10]. Всего в исследование был включен 91 пациент: 46 в группу наблюдения и 45 в группу митотана. Пятилетняя БРВ составила 75 % в группе наблюдения и 79 % в группе митотана; различия оказались статистически недостоверными, в связи с чем исследование признано негативным. На сегодняшний день показаниями к назначению адъювантной терапии митотаном являются наличие одного из факторов неблагоприятного прогноза: Ki67 > 10 %, III стадия заболевания или R1-статус резекции [11, 12].

При использовании митотана в монорежиме в первой линии терапии частота объективного ответа (ЧОО) составляет 18 %, а контроль заболевания (КЗ) \geq 12 мес достигается у 22 % пациентов. Важно отметить, что данные получены в ретроспективном исследовании на когорте пациентов с благоприятным прогнозом: у 78 % уровень Ki67 был < 20 % [13].

Помимо противоопухолевого действия, митотан оказывает аденолитический эффект, повреждая внутриклеточные ферменты, участвующие в синтезе стероидов, что приводит к снижению активности надпочечникового стероидогенеза. В связи с блокировкой синтеза стероидов пациенты с отсутствием гиперкортицизма, получающие митотан, нуждаются в заместительной терапии глюкокортикоидами. Снижение уровня глюкокортикоидов в крови обусловлено не толь-

ко аденолитической активностью митотана, но и его способностью стимулировать печеночный клиренс стероидов [14–17]. В связи с этим у большинства пациентов доза заместительной терапии гидрокортизоном составляет 50–70 мг в сутки, что вдвое превышает стандартную дозу заместительной терапии надпочечниковой недостаточности другого генеза [11]. Недостаточная доза заместительной терапии ухудшает переносимость митотана.

Особенностью митотана является узкое терапевтическое окно (14–20 мкг/мл): при более низких концентрациях его эффективность снижается, а при более высоких возрастает риск центральной нейротоксичности [13, 18–20]. Достижение терапевтической концентрации митотана ассоциировано с улучшением как ВБП, так и ОВ [13, 21]. В большинстве исследований, в т. ч. в проспективных ADIUVO и FIRM АКТ, протоколы назначения митотана определялись локальной практикой. Достижение терапевтической концентрации препарата даже при приеме высоких доз (> 6 г/сут) митотана отмечалось только у половины пациентов, что обусловлено плохой водорастворимостью препарата, большим объемом распределения и вариабельностью биодоступности [22–24]. В проспективном исследовании ADIUVO частота достижения терапевтической концентрации митотана при его назначении в адъювантном режиме составила всего 59 %, тогда как в референсных центрах этот показатель достигает 70 % [10, 13].

Таким образом, стандартизация протоколов назначения митотана и оценка их безопасности, а также частоты достижения терапевтической концентрации являются актуальными задачами. Именно эта цель была поставлена в рамках настоящего исследования. Вторичные конечные точки — частота объективного ответа и контроля заболевания ≥ 6 мес, ВБП, ОВ, безопасность терапии.

Материалы и методы

Критерии включения в исследование

Гистологически подтвержденный местнораспространенный неоперабельный или метастати-

ческий аденокортикальный рак (T4N0-1M0 или M1); возраст ≥ 18 лет; ECOG 0-2; ранее не получали митотан. Допускалась платиносодержащая химиотерапия в анамнезе в качестве адъювантной терапии при безрецидивном периоде после ее завершения ≥ 12 мес. Набор пациентов — с сентября 2018 по октябрь 2023 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Статистическая обработка

Проспективное одноцентровое исследование II фазы с двухэтапным дизайном Саймона [25, 26].

Первичной конечной точкой была частота достижения терапевтической концентрации митотана.

Вторичные конечные точки — частота объективного ответа и контроля заболевания ≥ 6 мес, ВБП, ОВ, безопасность терапии.

Статистическая гипотеза заключалась в том, что предложенный режим дозирования митотана позволит увеличить частоту достижения целевого уровня концентрации препарата с 50 до 70 % при мощности 80 % и уровне значимости $\alpha = 0,05$. Цель исследования считается достигнутой, если ≥ 27 из 43 оцененных пациентов достигнут терапевтической концентрации митотана. С учетом потенциальной потери данных объем выборки составил 47 пациентов.

Процедуры:

Всем пациентам перед началом терапии:

- определяли уровень кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) после малой дексаметазоновой пробы (прием 1 мг дексаметазона в 23-00 накануне сдачи анализа);

- выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием (не > 4 нед до начала терапии).

При наличии неврологической симптоматики дополнительно выполнялась магнитно-резонансная терапия (МРТ) головного мозга с в/в контрастом. При наличии стойкой артериальной гипертензии и/или гипокалиемии дополнительно определялся уровень альдостерона и ренина в утренние часы. При признаках вирилизации у женщин определялся уровень дегидроэпиандростерона сульфата, 17-гидроксипрогестеро-

Таблица 1. Режим дозирования митотана

Препарат	Утро (табл.)	День (табл.)	Вечер (табл.)
Митотан 500 мг (1 таблетка)			
1–3-й день	2	0	2
4–7-й день	2	1	2
8–10-й день	2	2	2
11–14-й день	3	2	2
С 15-го дня	3	2	3

на, андростендиона, общего тестостерона. При гинекомастии у мужчин определялся уровень эстрадиола.

Режим лечения

Начальная доза митотана составила 2 г/сут внутрь, разделенные на два приема, постепенно проводилась эскалация дозы каждые 3–5 дней до 4 г/сут, в дальнейшем доза митотана корректировалась в зависимости от уровня его концентрации для достижения и поддержания терапевтической концентрации 14–20 мкг/мл. Максимальная суточная доза митотана составила 8 г, режим дозирования митотана с эскалацией дозы представлен в табл. 1.

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

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

- при концентрации митотана < 10 мкг/мл при первом контроле концентрации и отсутствии выраженной центральной нейротоксичности суточная доза митотана эскалируется на 1 г;
- при концентрации митотана < 14 мкг/мл при втором и последующих контролях концентрации и отсутствии выраженной центральной нейротоксичности, суточная доза митотана эскалируется на 1 г.

На фоне приема митотана рекомендован ежедневный контроль АД, ЧСС. Контролируется концентрация митотана, ТТГ, Т4 свободного, АКТГ, кортизола, натрия, калия, АСТ, АЛТ каждые 4–6 нед, а также липидограмма (холестерин, ЛПВП, ЛПНП) каждые 3 мес

Все пациенты совместно с лечением митотаном получали стандартную платиносодержащую

химиотерапию — EDP (этопозид — 100 мг/м² в/в кап во 2–4-й дни, доксорубин — 40 мг/м² в/в в первый день, цисплатин — 40 мг/м² в/в в 3–4-й дни, цикл — 28 дней) или EP (этопозид — 100 мг/м² в/в кап в 1–3-й дни, цисплатин — 75 мг/м² в/в в первый день, цикл — 21 день) / ЕС (этопозид — 100 мг/м² в/в кап в 1–3-й дни, карбоплатин — AUC5 в/в в первый день, цикл — 21 день). В случае принятия решения о необходимости выполнения хирургического лечения после завершения химиотерапии, митотан отменялся за 7–14 дней до хирургического лечения и возобновлялся в сроки 4–12 нед после хирургического лечения.

Сопутствующая терапия

У всех пациентов без АКТГ-независимого гиперкортицизма с первого дня приема митотана назначалась заместительная терапия гидрокортизоном в дозе 50 мг/сут или преднизолоном в эквивалентных дозах 12,5 мг/сут. У пожилых пациентов с наличием артериальной гипертензии или сахарного диабета начальная доза гидрокортизона составила 30 мг/сут. Суточная доза гидрокортизона делилась на три части — 2/3 в утренние часы (утром при пробуждении и в обед, около 12:00) и 1/3 вечером (оптимальное время приема в промежуток 17:00–18:00). В последующем доза гидрокортизона увеличивалась с шагом 20 мг при наличии лабораторных или клинических признаков надпочечниковой недостаточности. У большинства пациентов суточная доза гидрокортизона на фоне лечения митотаном составляла 50–70 мг.

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

При наличии гиперальдостеронизма назначался спиронолактон в начальной дозе 100 мг в сут, при недостаточной эффективности — сохранение гипокалиемии < 3,0 ммоль/л — доза спиронолактона эскалировалась до 300 мг в сут.

Таблица 2. Алгоритм коррекции дозы митотана в зависимости от его концентрации и наличия нежелательных явлений

Концентрация митотана в плазме крови	Центральная нейротоксичность 2-й степени / гастроинтестинальные нежелательные явления 3–4-й степени		Центральная нейротоксичность 3–4-й степени
	отсутствует	присутствует	
< 14 мкг/мл	Повысить суточную дозу митотана на 1 г	Снизить суточную дозу митотана на 1 г	Временная отмена митотана до разрешения токсичности. При возобновлении снизить дозу митотана на 50–75 %
14–20 мкг/мл	Не менять дозу митотана	Снизить суточную дозу митотана на 1,5 г	
> 20 мкг/мл	Возможна временная отмена митотана при центральной токсичности 1 степени до ее разрешения. Снизить суточную дозу на 50 %	Временная отмена митотана до разрешения токсичности. При возобновлении снизить дозу митотана на 50 %	

Всем пациентам, которым был назначен режим химиотерапии EDP, проводилась первичная профилактика фебрильной нейтропении гранулоцитарным колониестимулирующим фактором — филграстимом. Все пациенты получали тройную антиэметогенную терапию с добавлением оланзапина или апрепитанта/фосапрепитанта.

Оценка эффективности

Для оценки динамики использовалась компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным

контрастированием исходно и каждые 6–8 нед первые 6 мес, затем — каждые 9–12 нед.

Для оценки ВБП и ОВ использовался метод Каплана — Майера с логранговым критерием для сравнения кривых. Статистические расчеты выполнены в программе IBM SPSS Statistics Professional 27.0.

Оценка безопасности терапии

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

Таблица 3. Характеристики пациентов

Характеристика	N	%
Пол		
Мужской	27	57,4
Женский	20	42,6
Стадия на момент включения в исследование		
III по ENSAT	1	2,1
IV	46	97,9
Медиана возраста	43 (19–64)	
ECOG-статус		
0	26	55,3
1	21	44,7
Гормональная секреция		
Нет	25	53,2
Кортизол	18	38,2
Альдостерон	1	2,1
Половые гормоны	3	6,4
Безрецидивный период после адrenaлэктомии		
< 1 года	8	17
≥ 1 года	13	27,7
Первично-метастатический	26	55,3
Ki67		
0–10	9	19,1
11–20	12	25,5
> 20	21	44,7
Нет данных	5	10,6
Зоны метастазирования		
Легкие	30	63,8
Печень	22	46,8
По брюшине	14	29,8
Головной мозг	1	2,1
Количество зон метастазирования		
1	12	25,6
2	19	40,4
≥ 3	16	34
Режим лечения		
EDP	45	95,8
EP	1	2,1
EC	1	2,1

токсичности 3–4-й степени химиотерапия и митотан временно отменялись до разрешения степени выраженности нежелательного явления до степени ≤ 1 . Алгоритм коррекции дозы митотана приведен в табл. 2.

Результаты

Характеристики пациентов

В данное исследование было включено 47 пациентов, из них 27 мужчин (57,4 %) и 20 женщин (42, %). Медиана возраста составила 43 года (19–64). У 26 пациентов (55,3 %) ECOG-статус был расценен как 0.

Более половины пациентов (55,3 %, $n = 26$) имели первично-метастатический АКР. Гормональная секреция наблюдалась у половины пациентов (46,8 %, $n = 22$), наиболее частым эндокринным нарушением был гиперкортицизм — 38,2 % ($n = 18$), гиперсекреция половых гормонов наблюдалась в 6,4 % случаев ($n = 3$), гиперальдостеронизм — в одном (2,1 %) случае.

Наиболее частыми зонами метастазирования были легкие 63,8 % ($n = 30$) и печень 46,8 % ($n = 22$). У одного пациента (2,1 %) были выявлены метастазы в головном мозге. В 12 (34 %) случаях наблюдалось ≥ 3 зон метастазирования.

Уровень Ki67 определен в первичной опухоли у 36 пациентов (76,6 %), в метастазе — у 11 (23,4 %). Высокий уровень Ki67 (> 20 %) наблюдался в 21 (44,7 %) случаев (табл. 3).

Эффективность терапии

При медиане наблюдения 12,4 мес эффективность терапии и терапевтическая концентрация митотана была оценена во всех 47 наблюдениях. Терапевтическая концентрация митотана была достигнута у 34 пациентов (72,3 %), в соответ-

ствии со статистической гипотезой исследование положительное — первичная конечная точка достигнута.

Медиана времени до достижения терапевтической концентрации составила 4,3 мес (95 % ДИ, 3,3–5,26 мес), рис. 1.

Объективный ответ был достигнут у 14 пациентов (29,7 %), все случаи — частичный ответ. Стабилизация заболевания наблюдалась у 19 (43,2 %), контроль болезни ≥ 6 мес — у 30 (63,8 %), рис. 2.

Хирургическое лечение после завершения химиотерапии выполнено семи пациентам (14,9 %), в шести случаях — R0, в одном случае — R2.

Медиана ВВП составила 8,44 мес (95 % ДИ, 4,2–12,6) (рис. 3, А). Медиана ОВ составила 24,3 мес (95 % ДИ, 9,9–44,6) (рис. 3, Б).

Безопасность терапии

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

Центральная нейротоксичность любой степени зафиксирована у 24 пациентов (51,1 %), в т. ч. 3-й степени в одном случае (2,1 %) (табл. 4).

Обсуждение

Несмотря на широкое применение митотана в терапии аденокортикального рака, стандартизированные подходы к его назначению, позволяющие достичь терапевтической концентрации препарата у большинства пациентов,

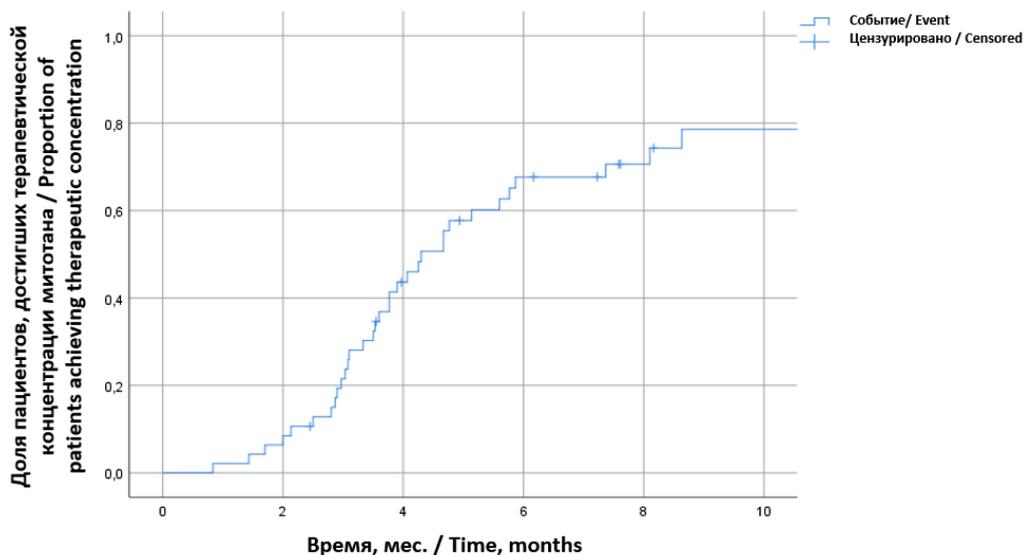


Рис. 1. Время до достижения терапевтической концентрации митотана



Рис. 2. Ответ пациентов по критериям RECIST 1.1

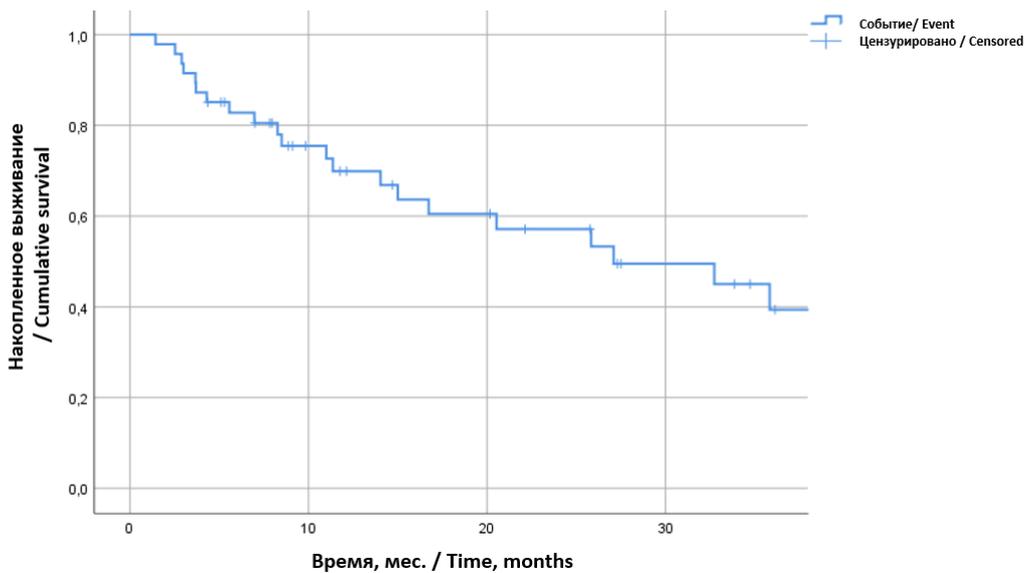
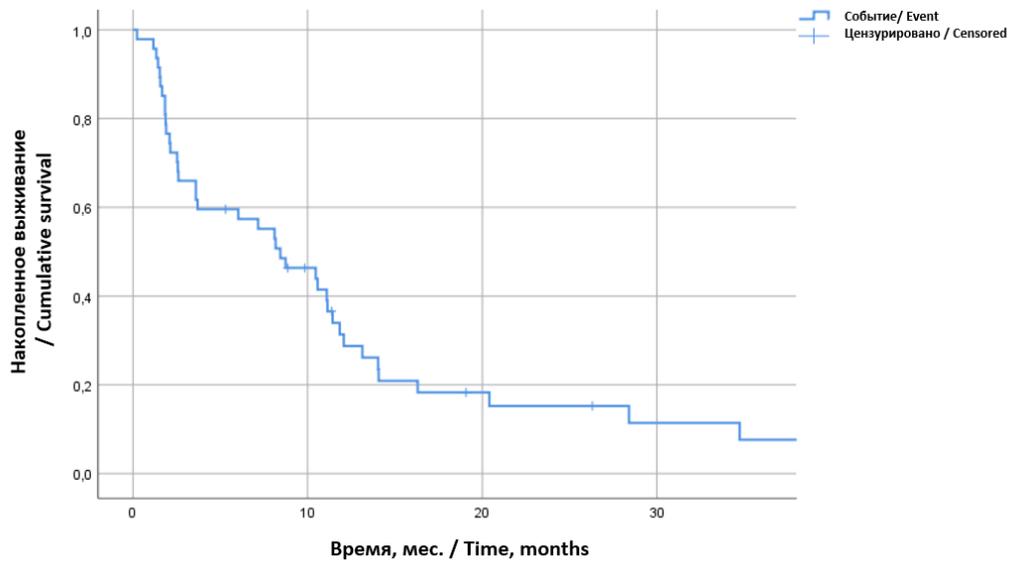


Рис. 3. А) Выживаемость без прогрессирования; Б) Общая выживаемость

Таблица 4. Наиболее частые нежелательные явления на фоне платиносодержащей химиотерапии в комбинации с митотаном

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

до настоящего времени отсутствовали. Данные нашего проспективного исследования показали, что предложенный режим эскалации дозирования митотана на фоне платиносодержащей химиотерапии позволяет достичь терапевтической концентрации у 72,3 % пациентов, что превышает значения, ранее полученные в многоцентровых и адъювантных исследованиях (52–59 %), и сравнимо с результатами, достигнутыми в ретроспективных исследованиях, проведенных в референсных центрах [10, 13]. Полученная в нашем исследовании медиана времени до достижения терапевтической концентрации 4,3 мес сопоставима с ретроспективными данными [27]. Следует подчеркнуть, что достижение терапевтической концентрации митотана ассоциировано с улучшением ВБП и ОВ в ряде ретроспективных работ, что делает этот параметр важной промежуточной конечной точкой в клинических исследованиях АКР.

Частота объективного ответа, контроля болезни были сопоставимы с результатами исследования FIRM АКТ и несколько ниже, чем в одном из наиболее крупных ретроспективных исследований, проведенным европейской группой (ЧОО 55 %) [28–30]. Показатели выживаемости — ВБП, ОВ — были сопоставимы с опубликованными ранее работами [28–30].

Профиль безопасности, наблюдавшийся в исследовании, соответствовал ранее опубликованным данным и был контролируемым. В нашем исследовании зарегистрирован только один

случай (2 %) надпочечниковой недостаточности третьей степени, низкая частота выраженной надпочечниковой недостаточности связана со своевременным назначением и коррекцией дозы заместительной терапии гидрокортизоном с первого дня приема митотана у всех пациентов без гиперкортицизма.

Заключение

Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что разработанный нами режим дозирования митотана обеспечивает достижение целевых концентраций у большинства пациентов, характеризуется приемлемым профилем токсичности и высокой клинической эффективностью.

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является небольшой объем выборки, что связано с редкостью данной патологии.

Study Limitations

The main limitation of this study is its small sample size, which is due to the rarity of the disease.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

This study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). Written informed consent was obtained from all participants.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kebebew E., Reiff E., Duh Q.Y., et al. Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: Have we made progress? *World J Surg.* 2006; 30(5): 872-878.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-005-0329-x>.
2. Beuschlein F., Weigel J., Saeger W., et al. Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(3): 841-9.-DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3182>.
3. Kerkhofs T.M., Verhoeven R.H., Van der Zwan J.M., 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.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.02.034>.
4. 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): 891-7.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-001-0047-y>.
5. Tang J., Fang Y., Xu Z. Establishment of prognostic models of adrenocortical carcinoma using machine learning and big data. *Front Surg.* 2023; 9: 966307.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.966307>.
6. Tsuboi I., Kardoust Parizi M., Matsukawa A., et al. The efficacy of adjuvant mitotane therapy and radiotherapy following adrenalectomy in patients with adrenocortical carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol.* 2025; 43(5): 297-306.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2024.09.014>.
7. Terzolo M., Angeli A., Fassnacht M., et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356(23): 2372-80.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063360>.
8. Tsuboi I., Kardoust Parizi M., Matsukawa A., et al. The efficacy of adjuvant mitotane therapy and radiotherapy following adrenalectomy in patients with adrenocortical carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol.* 2025; 43(5): 297-306.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2024.09.014>.
9. Carmona-Bayonas A., Álvarez-Escolá C., Ballester Navarro I., et al. Does adjuvant mitotane impact cure rates in adrenocortical carcinoma? Insights from the ICARO-GETTHI/SEEN registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025; 110(11): 3155-3167.-DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaf082>.
10. Terzolo M., Fassnacht M., Perotti P., et al. Adjuvant mitotane versus surveillance in low-grade, localized adrenocortical carcinoma (ADIUVO): an international, multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial and observational study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023; 11(10): 720-730.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00193-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00193-6).
11. Горбунова В.А., Бельцевич Д.Г., Бохан В.Ю., et al. Рак коры надпочечника. Практические рекомендации RUSSCO. Часть 1.1. *Злокачественные опухоли.* 2024; 14(3s2): 445-451.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-22>. [Gorbunova V.A., Beltsevich D.G., Bokhyan V.Yu., et al. Adrenal cortex cancer. RUSSCO practical recommendations. Part 1.1. *Malignant Tumours.* 2024; 14(3s2): 445-451.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-22> (In Rus)].
12. Fassnacht M., Puglisi S., Kimpel O., Terzolo M. Adrenocortical carcinoma: a practical guide for clinicians. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025; 13(5): 438-452.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00378-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00378-4).
13. 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.-DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02591>.
14. Ghataore L., Chakraborti I., Aylwin S.J., et al. Effects of mitotane treatment on human steroid metabolism: implications for patient management. *Endocr Connect.* 2012; 1(1): 37-47.-DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-12-0028>.
15. Lo Iacono M., Puglisi S., Perotti P., et al. Molecular mechanisms of mitotane action in adrenocortical cancer based on *in vitro* studies. *Cancers (Basel).* 2021; 13(21): 5255.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13215255>.
16. Haider M.S., Ahmad T., Groll J., et al. The challenging pharmacokinetics of mitotane: an old drug in need of new packaging. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2021; 46(5): 575-593.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s13318-021-00700-5>.
17. Takeshita A., Igarashi-Migitaka J., Koibuchi N., Takeuchi Y. Mitotane induces CYP3A4 expression via activation of the steroid and xenobiotic receptor. *J Endocrinol.* 2013; 216(3): 297-305.-DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-12-0297>.
18. Hermsen I.G., 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.-DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2676>.
19. Kerkhofs T.M., 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.-DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2281>.
20. Mormando M., Galiè E., Bianchini M., et al. Neurological adverse events of mitotane in adrenocortical carcinoma: results of a pilot study. *Front Oncol.* 2023; 13: 1222002.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1222002>.
21. Terzolo M., Baudin A.E., 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.-DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0242>.
22. Arshad U., Taubert M., Kurlbaum M., et al. Enzyme autoinduction by mitotane supported by population pharmacokinetic modelling in a large cohort of adrenocortical carcinoma pa-

- tients. *Eur J Endocrinol.* 2018; 179(5): 287-97.-DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0342>.
23. Moolenaar A.J., van Slooten H., van Seters A.P., Smeenk D. Blood levels of o, p²-DDD following administration in various vehicles after a single dose and during long-term treatment. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1981; 7(1): 51-4.-DOI: <https://doi.org/10.1007/bf00258213>.
 24. Corso C.R., Acco A., Bach C., et al. Pharmacological profile and effects of mitotane in adrenocortical carcinoma. *Br J Clin Pharmacol.* 2021; 87(7): 2698-2710.-DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.14721>.
 25. Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials.* 1989; 10(1): 1-10.-DOI: [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(89\)90015-9](https://doi.org/10.1016/0197-2456(89)90015-9).
 26. Jung S.H., Lee T., Kim K.M., George S.L. Admissible two-stage designs for phase II cancer clinical trials. *Stat Med.* 2004; 23(4): 561-569.-DOI: <https://doi.org/10.1002/sim.1600>.
 27. Puglisi S., Calabrese A., Basile V., et al. Mitotane concentrations influence outcome in patients with advanced adrenocortical carcinoma. *Cancers (Basel).* 2020; 12(3): 740.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12030740>.
 28. Жуликов Я.А., Коваленко Е.И., Бохан В.Ю., et al. Эффективность химиотерапии по схеме EDP±митотан в лечении метастатического аденокортикального рака. Предиктивные и прогностические факторы эффективности. *Злокачественные опухоли.* 2021; 11(1): 37-46.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-1-37-46>. [Zhulikov Ya.A., Kovalenko E.I., Bokhyan V.Yu., et al. Efficacy of chemotherapy according to the EDP±mitotane regimen in the treatment of metastatic adrenocortical cancer. Predictive and prognostic factors of efficacy. *Malignant Tumours.* 2021; 11(1): 37-46.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-1-37-46> (In Rus)].
 29. Fassnacht M., Terzolo M., Allolio B., et al. FIRM-ACT Study Group. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2012; 366(23): 2189-97.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200966>.
 30. Laganà 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): 941.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12040941>.

Поступила в редакцию / Received / 25.06.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 15.09.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Ярослав Андреевич Жуликов / Yaroslav A. Zhulikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4108-439X>, SPIN: 4878-0062.

Елена Владимировна Артамонова / Elena V. Artamonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>, SPIN: 2483-6309.

Елена Игоревна Коваленко / Elena I. Kovalenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4763-7992>, SPIN: 5414-9471.

Ваган Юрикович Бохан / Vagan Yu. Bokhian / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9066-5190>, SPIN: 1040-0138.

Анна Александровна Рослякова / Anna A. Roslyakova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1857-5083>, SPIN: 5984-4175.

Екатерина Вадимовна Евдокимова / Ekaterina V. Evdokimova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5574-9970>.

Кизлер Рифкатовна Гаджиева / Kizler R. Gadzhieva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-8479-3800>, SPIN: 1697-9138.

Ольга Андреевна Мартынова / Olga A. Martynova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1249-5173>.

Евгения Сергеевна Колобанова / Evgenia S. Kolobanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1563-0983>.

Иван Сократович Стилиди / Ivan S. Stilidi / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>, SPIN: 9622-7106.

