

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-111-117

УДК: 616.45-006.04-08:577.17

Для цитирования: Коломейцева А.А., Делекторская В.В., Орел Н.Ф., Емельянова Г.С., Бохян В.Ю., Феденко А.А. Рецепторы соматостатина как потенциальная терапевтическая мишень в лечении распространенного аденокортикального рака. Клинический случай. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (2): 111–117. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-111-117.

For citation: Kolomeytseva A.A., Delektorskaya V.V., Orel N.F., Emelianova G.S., Bokhian V.Y., Fedenko A.A. Somatostatin receptors as potential therapeutic targets in the treatment of advanced adrenocortical cancer. A case report. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (2): 111–117. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-111-117.

РЕЦЕПТОРЫ СОМАТОСТАТИНА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.А. Коломейцева¹, В.В. Делекторская¹, Н.Ф. Орел², Г.С. Емельянова³, В.Ю. Бохян¹, А.А. Феденко¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия¹

115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23. E-mail: orel.nad@yandex.ru¹

ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва, Россия²

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1. E-mail: orel.nad@yandex.ru²

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Россия³

127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1. E-mail: docgalina@mail.ru³

Аннотация

Актуальность. Аденокортикальный рак (АКР) – редкая злокачественная опухоль, исходящая из коркового слоя надпочечника. Терапевтические возможности при диссеминированном АКР ограничены. Изучение новых, более эффективных лекарственных комбинаций, а также поиск молекулярно-биологических мишеней, определяющих чувствительность опухоли к проводимому лечению, являются актуальной задачей. **Цель исследования** – изучить экспрессию SSTR 2A и 5-го подтипов в опухолевых образцах пациентов с АКР и возможность применения пролонгированных АС в лечении распространенного АКР. **Материал и методы.** Отделением химиотерапии совместно с отделом патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России была проведена работа по определению экспрессии рецепторов соматостатина 2A и 5-го подтипов (SSTR 2A и SSTR 5) с помощью иммуногистохимического (ИГХ) исследования образцов ткани опухоли у пациентов с АКР, а также была изучена возможность применения пролонгированных аналогов соматостатина (АС) в лечении распространенного АКР. **Результаты.** ИГХ исследованию были подвергнуты образцы ткани опухоли коры надпочечника от 20 больных распространенным АКР. В исследованной группе пациентов АКР у 10 больных (50 %) определялся негативный (0) ИГХ статус рецепторов соматостатина 2A и 5-го подтипов в ткани опухоли. В 10 наблюдениях (50 %) в клетках опухоли выявлялась экспрессия рецепторов соматостатина 2A и/или 5-го типов различной степени выраженности. Уровень экспрессии рецепторов оценивался как низкий при слабой иммунореактивности и как высокий – при умеренной и сильной мембранной иммунореактивности. Высокий уровень экспрессии рецепторов соматостатина в опухоли определялся у 7 больных (35 %) из 20 исследованных наблюдений АКР. **Заключение.** Определение экспрессии SSTR 2A и SSTR 5 в опухолевой ткани больных АКР, а также изучение возможности применения пролонгированных АС в лечении больных распространенным АКР с высоким уровнем экспрессии рецепторов в опухоли является перспективным направлением, однако требуются дальнейшие исследования на большей популяции больных.

Ключевые слова: рецепторы соматостатина, SSTR2A, SSTR5, АКР, аналоги соматостатина.

В последние годы все большее внимание онкологов сосредоточено на изучении редких форм злокачественных новообразований. Зачастую эти опухоли имеют агрессивное течение и неблагоприят-

ный прогноз. Одним из таких заболеваний является АКР – злокачественная опухоль, исходящая из коркового слоя надпочечника. Заболеваемость АКР в мире составляет 0,7–2 новых случая на 1 млн на-

 Коломейцева Алина Андреевна, almed2002@mail.ru

селения [1]. В Российской Федерации АКР входит в список орфанных болезней. Эпидемиологические данные об онкологической заболеваемости в России отсутствуют.

АКР является одной из самых злокачественных опухолей человека, на него приходится от 0,04 до 0,2 % всех случаев смерти от рака. Женщины болеют несколько чаще, чем мужчины. Пик заболеваемости приходится на возрастную группу 40–50 лет. Около 60–70 % опухолей взрослых являются гормонально активными. Лишь у 35 % пациентов АКР выявляется на ранних стадиях. У остальных пациентов диагностируется либо местнораспространенный процесс с инвазией в окружающие ткани (18 %), либо исходно определяются отдаленные метастазы (47 %) [2].

Лечение АКР представляет сложную задачу. Только хирургический метод без интраоперационного повреждения капсулы опухоли позволяет излечить больного. Однако даже в случае выполнения радикальной операции и добавления в послеоперационном периоде ингибитора стероидогенеза митотана в качестве адъювантной терапии зачастую возникают рецидивы заболевания. Терапевтические возможности при диссеминированном АКР ограничены. В качестве монотерапии при небольшой опухолевой нагрузке может применяться митотан, который обладает как антистероидогенным, так и противоопухолевым эффектом [3]. При исходной обширной диссеминации процесса применяется комбинация митотана и противоопухолевых препаратов этопозида, доксорубина и цисплатина (режим EDP-M). Однако эффективность ее не превышает 23 % [4, 5]. Во второй линии химиотерапии может применяться комбинация фторпиримидинов и гемцитабина на фоне приема митотана, однако объективный эффект, по данным исследования II фазы, получен только у 7 %, стабилизация болезни наблюдалась у 39,3 % больных [6]. Таким образом, ограниченное число цитостатических препаратов, эффективных при АКР, умеренная чувствительность клеток опухоли к противоопухолевой терапии диктуют необходимость изучения новых, более эффективных лекарственных комбинаций, а также поиска молекулярно-биологических мишеней, определяющих чувствительность опухоли к проводимому лечению.

Рецепторы к соматостатину (SSTR 1–5 подтипов) – это семейство G-белок-сопряженных рецепторов, посредством которых соматостатин реализует свои биологические эффекты в организме. Рецепторы соматостатина присутствуют во многих опухолевых клетках, секретирующих гормоны. Наиболее часто избыточная экспрессия соматостатиновых рецепторов определяется на поверхности клеток нейроэндокринных опухолей. Рецепторы соматостатина являются мишенью для синтетических аналогов соматостатина (АС). Взаимодействуя с определенным подтипом рецепторов,

АС не только подавляют избыточную секрецию гормонов, но и оказывают антипролиферативный эффект, тормозят ангиогенез, индуцируют апоптоз клеток опухоли [7–9]. В России в клинической практике широко применяются два аналога соматостатина пролонгированного действия – октреотид и ланреотид. Оба препарата обладают высокой аффинностью к рецепторам SSTR2 и SSTR5.

Ряд исследований показывает, что клетки рака коры надпочечника экспрессируют рецепторы соматостатина и могут представлять собой мишень для АС, расширяя терапевтические возможности при распространенном АКР [10, 11]. В 2017 г. в материалах ENETS отечественными учеными была опубликована работа, посвященная изучению экспрессии SSTR 2-го и 5-го подтипов на 10 послеоперационных образцах опухолевой ткани больных АКР. Диффузная или фокальная экспрессия SSTR 2 и/или SSTR 5 определялась в 7 из 10 образцов (70 %). Экспрессия SSTR 2 была обнаружена в 3 (30 %), SSTR 5 – в 6 (60 %) случаях. Коэкспрессия рецепторов данных типов наблюдалась в 2 (20 %) образцах [12].

Отделением химиотерапии совместно с отделом патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России проводится работа по определению экспрессии SSTR 2А и 5-го подтипов в опухолевых образцах пациентов с АКР, а также изучению возможности применения пролонгированных АС в лечении распространенного АКР.

Материал и методы

С целью выявления экспрессии рецепторов соматостатина 2А и 5-го подтипов проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование образцов ткани опухоли от 20 больных распространенным АКР (табл. 1). Для изучения экспрессии рецепторов соматостатина был использован операционный материал опухолей больных АКР. ИГХ исследование выполнялось на серийных парафиновых срезах опухолевой ткани с помощью биотин-стрепавидинового иммунопероксидазного метода.

Для ИГХ анализа экспрессии рецепторов соматостатина в клетках опухоли были использованы моноклональные антитела к SSTR2A (клон UMB-1) и SSTR5 (клон UMB-4) («Epitomics»). При оценке иммунореактивности учитывалось только мембранное окрашивание опухолевых клеток. Реакция считалась негативной (0) при отсутствии окрашивания и позитивной (+) при окрашивании более 10 % опухолевых клеток. При этом позитивную иммунореактивность оценивали как 1+ при слабом окрашивании мембран, наблюдаемом при большом увеличении микроскопа ($\times 400$), 2+ при сильном (умеренном), но не полном мембранном окрашивании и 3+ при сильном окрашивании всей мембраны опухолевых клеток [13]. Оценка реак-

Таблица 1

Характеристика пациентов с распространенным АКР

Параметры	Число больных (n=20)
Пол	
Мужчины	10 (50 %)
Женщины	10 (50 %)
Средний возраст (min-max), лет	48 ± 11,9 (27–68)
ECOG	
0	6 (30 %)
1	13 (65 %)
2	1 (5 %)
Количество проведенных линий химиотерапии	
1 линия	14 (70 %)
2 линии	6 (30 %)
Источник исследуемого образца опухоли	
Первичная опухоль	11 (55 %)
Метастатические узлы	9 (45 %)

Таблица 2

Результаты ИГХ анализа экспрессии SSTR2A и SSTR5

ИГХ статус рецепторов в опухоли	Число больных (n=20)
Негативный	10 (50 %)
Слабопозитивный по SSTR5	2 (10 %)
Слабопозитивный по SSTR2A и SSTR5	1 (5 %)
Умереннопозитивный по SSTR5	3 (15 %)
Умереннопозитивный по SSTR2A и SSTR5	2 (10 %)
Сильнопозитивный по SSTR5	1 (5 %)
Сильнопозитивный по SSTR2A и SSTR5	1 (5 %)

ции «2+/3+» соответствовала высокому уровню экспрессии и «0/1+» – низкому уровню экспрессии рецепторов. Цитоплазматическая реакция не учитывалась при анализе экспрессии рецепторов в клетках опухоли.

Результаты

У 10 больных (50 %) ИГХ статус рецепторов соматостатина 2A и 5-го подтипов в ткани опухоли определялся как негативный. Из них в 8 образцах выявлялась зернистая цитоплазматическая реакция, возможно, за счет интернализации рецепторов. В оставшихся 10 опухолевых образцах (50 %) определялась экспрессия рецепторов соматостатина 2A и/или 5-го подтипов, при этом уровень мембранной иммунореактивности значительно варьировал (от слабо- до сильнопозитивного). Подробная характеристика результатов ИГХ-анализа экспрессии SSTR2A и SSTR5 представлена в табл. 2. Высокий уровень экспрессии рецепторов соматостатина 2A и/или 5-го подтипов в опухоли (2+/3+) выявлен у 7 (35 %) больных АКР, включая двух пациентов (10 %) с сильнопозитивной реакцией и 5 больных (25 %) с умеренно позитивной реакцией в клетках опухоли.

Приводим клинический случай применения аналогов соматостатина у пациентки с распростра-

ненным АКР и позитивным статусом экспрессии рецепторов соматостатина 2A и 5-го подтипов в ткани опухоли надпочечника.

Пациентке Е., 61 год, в клинике факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко в ноябре 2011 г. по поводу рака коры левого надпочечника была выполнена адреналэктомия слева, тромбэктомия из левой почечной вены. В июле 2010 г. по поводу рецидива заболевания выполнено удаление рецидивного узла в забрюшинном пространстве, нефрэктомия слева. В марте 2011 г. выявлен продолженный рост опухоли. С апреля 2011 г. по март 2012 г. получала митотан со стабилизацией процесса. В июле и октябре 2012 г. по поводу прогрессирования заболевания в брюшной полости и забрюшинном пространстве выполнено удаление рецидивных опухолевых узлов. С мая по октябрь 2013 г. по поводу очередного прогрессирования в брюшной полости, появления очагов в легких проведено 5 курсов полихимиотерапии по схеме EDP-M: этопозид + доксорубицин + цисплатин на фоне непрерывного приема митотана со стабилизацией опухолевого процесса. В феврале–апреле 2014 г. выявлен рост и появление новых метастазов в брюшной полости и легких, по поводу чего было выполнено последовательное удаление рецидивных узлов в брюшной полости, торакоскопическая резекция

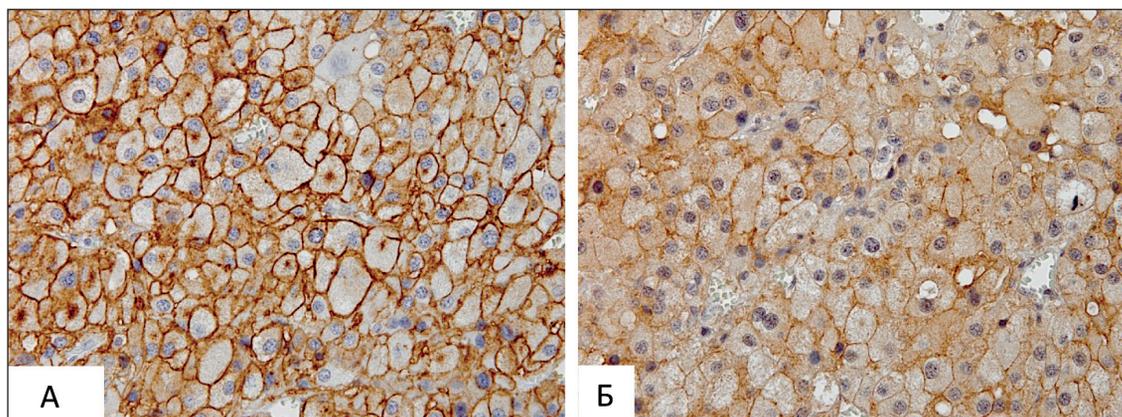


Рис. 1. Микрофото. Экспрессия рецепторов соматостатина в клетках АКР:

А) экспрессия SSTR2A в клетках опухоли в виде сильной полной мембранной реакции (3+); Б) экспрессия SSTR5 в клетках опухоли в виде умеренной неполной мембранной реакции (2+), $\times 400$. Ядра клеток докрашены гематоксилином Майера

нижней доли правого легкого. Очередное прогрессирование – в сентябре 2016 г. В октябре 2016 г., феврале 2017 г. выполнялись удаление рецидивных узлов, атипичная резекция печени, холецистэктомия, спленэктомия, в марте 2017 г. – атипичная резекция верхней доли правого легкого, резекция боковых отростков 3–4 ребер справа.

В послеоперационном периоде с целью определения лекарственной чувствительности к АС выполнено ИГХ-исследование удаленных из брюшной полости опухолевых узлов на наличие экспрессии рецепторов соматостатина 2A и 5-го подтипов. В результате ИГХ выявлено, что большинство клеток опухоли экспрессируют SSTR2A в виде полного сильного окрашивания мембраны (3+) (рис. 1а). Экспрессия SSTR5 наблюдалась в части клеток опухоли (около 30%), была несколько слабее по интенсивности (2+) и более гетерогенна по сравнению с SSTR2A, с участками цитоплазматического окрашивания (рис. 1б). Таким образом, морфологическая картина опухоли соответствовала диагнозу аденокарциномы с позитивным ИГХ статусом рецепторов соматостатина 2A и 5-го типов.

В мае 2017 г. отмечен изолированный рост опухолевого узла в ложе удаленного надпочечника. С июня 2016 г. начата биотерапия пролонгированным АС октреотидом ДЕПО в антипролиферативной дозе 40 мг, внутримышечно, 1 раз в 28 дней. При контрольном исследовании после 2 введений, несмотря на проводимую терапию, выявлено прогрессирование опухолевого процесса в виде дальнейшего роста узла в забрюшинном пространстве, появление нового очага в мягких тканях грудной клетки справа, рост метастаза в верхней доле левого легкого. В связи с прогрессированием пациентке на фоне продолжения лечения пролонгированными АС начата химиотерапия 2-й линии.

Обсуждение

Поиск новых терапевтических мишеней при диссеминированном АКР является важной задачей. В исследовании для определения лекарственной чувствительности опухоли у больных АКР к АС проведено ИГХ-исследование 20 послеоперационных образцов опухолевой ткани на наличие экспрессии SSTR2A и SSTR5. Экспрессия различной степени выявлена в 50% случаев, что несколько ниже аналогичного показателя, представленного отечественными авторами на ENETS 2017 [13]. Возможно, это связано с большим количеством больных, включенных в наше исследование.

По результатам нашей работы лишь у 7 (35%) больных в опухоли определялся высокий уровень экспрессии рецепторов соматостатина. По аналогии с нейроэндокринными опухолями, в лечении которых широко применяются аналоги соматостатина [7–9], позитивный ИГХ-статус рецепторов в опухоли может являться показателем эффективности лечения аналогами соматостатина. Однако проведение терапии пролонгированными АС пациентке с выявленной коэкспрессией SSTR2A и SSTR5 не увенчалось успехом: после двух введений отмечено прогрессирование процесса.

На наш взгляд, определение экспрессии SSTR 2A и SSTR 5 в опухолевой ткани больных АКР, а также изучение возможности применения пролонгированных АС в лечении больных распространенным АКР с позитивным (2+/3+) ИГХ статусом SSTR2A и SSTR5 в опухоли является перспективным направлением [10, 11]. Однако необходимы дальнейшие исследования на большей популяции больных, которые позволят определить место АС в терапии больных распространенным АКР и целесообразность определения экспрессии рецепторов соматостатина в опухоли всем без исключения пациентам.

ЛИТЕРАТУРА

- Berruti A., Baudin E., Gelderblom H., Haak H.R., Porpiglia F., Fassnacht M., Pentheroudakis G.; ESMO Guidelines Working Group. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Oct; 23 Suppl 7: vii131–8.
- Lughezzani G., Sun M., Perrotte P., Jeldres C., Alasker A., Isbarn H., Budäus L., Shariat S.F., Guazzoni G., Montorsi F., Karakiewicz P.I. 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 Mar; 46 (4): 713–9. doi: 10.1016/j.ejca.2009.12.007.
- De Francia S., Ardito A., Daffara F., Zaggia B., Germano A., Berruti A., Di Carlo F. Mitotane treatment for adrenocortical carcinoma: an overview. *Minerva Endocrinol.* 2012 Mar; 37 (1): 9–23.
- Fassnacht M., Terzolo M., Allolio B., Baudin E., Haak H., Berruti A., Welin S., Schade-Brittinger C., Lacroix A., Jarzab B., Sorbye H., Torpy D.J., Stepan V., Scheingart D.E., Arlt W., Kroiss M., Lebouilleux S., Sperone P., Sundin A., Hermesen I., Hahner S., Willenberg H.S., Tabarin A., Quinkler M., de la Fouchardière C., Schlumberger M., Mantero F., Weismann D., Beuschlein F., Gelderblom H., Wilmsink H., Sender M., Ederly M., Kenn W., Fojo T., Müller H.H., Skogseid B.; FIRM-ACT Study Group. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2012 Jun 7; 366 (23): 2189–97. doi: 10.1056/NEJMoa1200966.
- Коломейцева А.А., Емельянова Г.С., Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Переводчикова Н.И., Бохан В.Ю., Феденко А.А. Опыт применения схемы химиотерапии EDP-M (этопозид + доксорубин + cisплатин + митотан) в 1-й линии лечения пациентов с распространенным adrenocortical раком в Российской Федерации. *Современная онкология.* 2017; 19 (3): 42–45.
- Sperone P., Ferrero A., Daffara F., Priola A., Zaggia B., Volante M., Santini D., Vincenzi B., Badalamenti G., Intrivici C., Del Buono S., De Francia S., Kalomirakis E., Ratti R., Angeli A., Dogliotti L., Papotti M., Terzolo M., Berruti A. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. *Endocr Relat Cancer.* 2010 Apr 21; 17 (2): 445–53. doi: 10.1677/ERC-09-0281.
- Rinke A., Müller H.H., Schade-Brittinger C., Klose K.J., Barth P., Wied M., Mayer C., Aminossadati B., Pape U.F., Bläker M., Harder J., Arnold C., Gress T., Arnold R.; PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 1; 27 (28): 4656–63. doi: 10.1200/JCO.2009.22.8510.
- Caplin M.E., Pavel M., Ruzsniowski P. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2014 Oct 16; 371 (16): 1556–7. doi: 10.1056/NEJMc1409757.
- Strosberg J., Kvols L. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol.* 2010 Jun 28; 16 (24): 2963–70.
- Mariniello B., Finco I., Sartorato P., Patalano A., Iacobone M., Guzzardo V., Fassina A., Mantero F. 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: 10.3275/7324. Epub 2010 Oct 27.
- Germano A., Rapa I., Duregon E., Votta A., Giorcelli J., Buttigliero C., Scagliotti G.V., Volante M., Terzolo M., Papotti M. Tissue Expression and Pharmacological In Vitro Analyses of mTOR and SSTR Pathways in Adrenocortical Carcinoma. *Endocr Pathol.* 2017 Jun; 28 (2): 95–102. doi: 10.1007/s12022-017-9473-8.
- Voronkova I.A., Gurevich L.E., Kazanceva I.A., Krivosheev A., Britvin T.A., Korsakova N.A., Ashevskaya V.E. Somatostatin Receptor Expression in Adrenocortical Carcinoma. 14th Annual ENETS conference. 2017; Abst. 1641. 230.
- Körner M., Waser B., Schonbrunn A., Perren A., Reubi J.C. Somatostatin receptor subtype 2A immunohistochemistry using a new monoclonal antibody selects tumors suitable for in vivo somatostatin receptor targeting. *Am J Surg Pathol.* 2012 Feb; 36 (2): 242–52. doi: 10.1097/PAS.0b013e31823d07f3.

Поступила 14.02.18
Принята в печать 2.04.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коломейцева Алина Андреевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, НИИ клинической онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: almed2002@mail.ru. SPIN-код: 1899-8316. ORCID ID: 0000-0002-6762-9511.

Делекторская Вера Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией гистохимии и электронной микроскопии отдела патологической анатомии опухолей человека, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: delectorskaya@yandex.ru. SPIN-код: 4801-7329. Researcher ID: J-5437-2016. Scopus Author ID: 6506580380. ORCID ID: 0000-0002-4550-2069.

Орел Надежда Федоровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия). E-mail: orel.nad@yandex.ru.

Емельянова Галина Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: docgalina@mail.ru.

Бохан Ваган Юрикович, доктор медицинских наук, и.о. заведующего хирургическим отделением № 2 диагностики опухолей, НИИ клинической онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: b.vagan@mail.ru. SPIN-код: 1040-0138. ORCID: 0000-0002-9066-5190. Scopus Author ID: 6507344683.

Феденко Александр Александрович, доктор медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии НИИ клинической онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: fedenko@eesg.ru. SPIN-код: 9847-7668. ORCID: 0000-0003-4927-5585.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

SOMATOSTATIN RECEPTORS AS POTENTIAL THERAPEUTIC TARGETS IN THE TREATMENT OF ADVANCED ADRENOCORTICAL CANCER. A CASE REPORT

A.A. Kolomeytseva¹, V.V. Delektorskaya¹, N.F. Orel², G.S. Emelianova³,
V.Y. Bokhian¹, A.A. Fedenko¹

FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia¹

23, Kashirskoye shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: almed2002@mail.ru¹

Oncology Department of Russian Medical Academy of continuing professional education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia²

2/1, Barrikadnaya Street, 125993-Moscow, Russia. E-mail: docgalina@mail.ru²

Oncology Department of A.I. Evdokimova Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia³

20, Delegatskaya Street, 127473-Moscow, Russia. E-mail: docgalina@mail.ru³

Abstract

Background. Adrenocortical cancer (ACC) is a rare malignancy of the adrenal cortex. Therapeutic options for advanced ACC are limited. It is necessary to study new and more effective drug combinations and tumor biological targets. **The purpose of the study** was to determine the expression of somatostatin receptor subtypes 2A and (SSTR 2A and SSTR 5) using immunohistochemical (IHC) analysis of tumor tissue samples in patients with ACC, as well as to study the feasibility of using prolonged analogues of somatostatin in the treatment of advanced ACC. **Material and methods.** The expression of SSTR 2A and SSTR 5 was analyzed using immunohistochemistry of tumor tissue samples from 20 patients with advanced ACC. **Results.** The negative (0) IHC status of SSTR 2A and SSTR 5 was determined in 10 patients (50 %). A different staining intensity of SSTR 2A and SSTR 5 expression was found in tumor cells of 10 patients (50 %). The low SSTR expression was associated with low membrane immunoreactivity and high SSTR expression was associated with moderate and strong immunoreactivity. High level of somatostatin receptor expression was detected in 7 patients (35 %). **Conclusion.** The detection of SSTR 2A and SSTR 5 expression in tumor tissue of patients with advanced ACC, as well as the study of feasibility of using prolonged somatostatin analogs are promising in the treatment of patients with high receptor expression, however, further research is required.

Key words: somatostatin receptors, SSTR 2A, SSTR 5, ACC, somatostatin analogs.

REFERENCES

- Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak H.R., Porphiglia F, Fassnacht M., Pentheroudakis G.; ESMO Guidelines Working Group. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Oct; 23 Suppl 7: vii131–8.
- Lughezzani G., Sun M., Perrotte P., Jeldres C., Alasker A., Isbarn H., Budäus L., Shariat S.F., Guazzoni G., Montorsi F., Karakiewicz P.I. 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 Mar; 46 (4): 713–9. doi: 10.1016/j.ejca.2009.12.007.
- De Francia S., Ardito A., Daffara F., Zaggia B., Germano A., Berruti A., Di Carlo F. Mitotane treatment for adrenocortical carcinoma: an overview. *Minerva Endocrinol.* 2012 Mar; 37 (1): 9–23.
- Fassnacht M., Terzolo M., Allolio B., Baudin E., Haak H., Berruti A., Welin S., Schade-Brittinger C., Lacroix A., Jarzab B., Sorbye H., Torpy D.J., Stepan V., Scheingart D.E., Arlt W., Kroiss M., Leboulleux S., Sperone P., Sundin A., Hermesen I., Hahner S., Willenberg H.S., Tabarin A., Quinkler M., de la Fouchardière C., Schlumberger M., Mantero F., Weismann D., Beuschlein F., Gelderblom H., Wilmink H., Sender M., Edgerly M., Kenn W., Fojo T., Müller H.H., Skogseid B.; FIRM-ACT Study Group. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2012 Jun 7; 366 (23): 2189–97. doi: 10.1056/NEJMoa1200966.
- Kolomeytseva A.A., Emelianova G.S., Gorbunova V.A., Orel N.F., Perepochikova N.I., Bokhyan V.Yu., Fedenko A.A. Experience in applying the EDP-M chemotherapy regimen (etoposide + doxorubicin + cisplatin + mitotan) in the 1st line of treatment for patients with advanced adrenocortical cancer in the Russian Federation. *Modern oncology.* 2017; 19 (3): 42–45. [in Russian]
- Sperone P., Ferrero A., Daffara F., Priola A., Zaggia B., Volante M., Santini D., Vincenzi B., Badalamenti G., Intrivici C., Del Buono S., De Francia S., Kalomirakis E., Ratti R., Angeli A., Dogliotti L., Papotti M., Terzolo M., Berruti A. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. *Endocr Relat Cancer.* 2010 Apr 21; 17 (2): 445–53. doi: 10.1677/ERC-09-0281.
- Rinke A., Müller H.H., Schade-Brittinger C., Klose K.J., Barth P., Wied M., Mayer C., Aminossadati B., Pape U.F., Bläker M., Harder J., Arnold C., Gress T., Arnold R.; PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 1; 27 (28): 4656–63. doi: 10.1200/JCO.2009.22.8510.
- Caplin M.E., Pavel M., Ruzsniewski P. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2014 Oct 16; 371 (16): 1556–7. doi: 10.1056/NEJMc1409757.
- Strosberg J., Kvols L. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol.* 2010 Jun 28; 16 (24): 2963–70.
- Mariniello B., Finco I., Sartorato P., Patalano A., Iacobone M., Guzzardo V., Fassina A., Mantero F. 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: 10.3275/7324. Epub 2010 Oct 27.
- Germano A., Rapa I., Duregon E., Votta A., Giorcelli J., Buttigliero C., Scagliotti G.V., Volante M., Terzolo M., Papotti M. Tissue Expression and Pharmacological In Vitro Analyses of mTOR and SSTR Pathways in Adrenocortical Carcinoma. *Endocr Pathol.* 2017 Jun; 28 (2): 95–102. doi: 10.1007/s12022-017-9473-8.
- Voronkova I.A., Gurevich L.E., Kazanceva I.A., Krivosheev A., Britvin T.A., Korsakova N.A., Ashevskaya V.E. Somatostatin Receptor Expression in Adrenocortical Carcinoma. 14th Annual ENETS conference. 2017; Abst. 1641. 230.

13. Körner M., Waser B., Schonbrunn A., Perren A., Reubi J.C. Somatostatin receptor subtype 2A immunohistochemistry using a new monoclonal antibody selects tumors suitable for in vivo somatostatin recep-

tor targeting. Am J Surg Pathol. 2012 Feb; 36 (2): 242–52. doi: 10.1097/PAS.0b013e31823d07f3.

Received 14.02.18
Accepted 2.04.18

ABOUT THE AUTHORS

Alina A. Kolomeytseva, MD, PhD, Senior Researcher, Chemotherapy Department of FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: almed2002@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-6762-9511.

Vera V. Delektorskaya, DSc, Head of Histochemistry & Electron Microscopy Laboratory of FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: delektorskaya@yandex.ru. Researcher ID: J-5437-2016. Scopus Author ID: 6506580380. ORCID ID: 0000-0002-4550-2069.

Nadezhda F. Orel, DSc, Professor, Oncology Department of Russian Medical Academy of continuing professional education of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: orel.nad@yandex.ru.

Galina S. Emelianova, MD, PhD, Assistant, Oncology Department of A.I. Evdokimova Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: docgalina@mail.ru.

Vagan Y. Bokhian, DSc, Head of Surgical Department of Diagnosis of Tumors of FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: b.vagan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9066-5190. Scopus Author ID: 6507344683.

Alexander A. Fedenko, DSc, Head of Chemotherapy Department of FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: fedenko@eesg.ru. ORCID: 0000-0003-4927-5585.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests