

## 抗肾上腺皮质癌药物米托坦的药理作用及临床疗效研究进展

马丽媛, 卢琳\*

(中国医学科学院北京协和医院 内分泌科 国家卫健委内分泌重点实验室 协和转化医学中心, 北京 100730)

**【摘要】** 肾上腺皮质癌 (adrenocortical carcinoma, ACC) 是一种预后不良的罕见疾病。目前, 手术为首选治疗。但对于无法手术切除、发生转移及术后有残留病灶的患者, 药物治疗和放疗可作为辅助治疗。米托坦可通过抑制线粒体呼吸、引起线粒体相关膜功能障碍及内质网应激等途径抑制 ACC 细胞的增殖, 通过抑制多种类固醇激素合成酶的功能和表达而抑制 ACC 细胞的分泌功能, 为多个指南和共识所推荐的首选辅助治疗药物。对于晚期 ACC 患者, 米托坦还可联合使用依托泊苷、多柔比星和顺铂等治疗方案。使用米托坦期间需要维持血药浓度在  $14 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  之间, 监测相关的不良反应, 警惕与其他药物的相互作用。

**【关键词】** 肾上腺皮质癌; 米托坦; 辅助治疗; 化学治疗

**【中图分类号】** R979.19; R736.6

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2019)07-0046-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.07.011

### Advances in the pharmacological mechanism and clinical therapeutic effects of anti-adrenocortical carcinoma drug with mitotane

MA Li-yuan, LU Lin\*

(Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology, National Health Commission, Translational Medicine Center of Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

**【Abstract】** Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare disease with a dismal prognosis. Currently surgery is the first choice for treating ACC. Medical therapy and radiotherapy are adjuvant treatments for patients with unresectable metastasized disease or incomplete resection. Mitotane can inhibit the proliferation of ACC cells by inhibiting mitochondrial respiration, causing mitochondrial membrane dysfunction and inducing endoplasmic reticulum stress, and inhibit the secretory function of ACC cells by inhibiting the function and expression of several enzymes in the adrenocortical steroidogenesis pathway, which is recommended as the first choice for adjuvant therapy by multiple guidelines and consensus. For patients with advanced ACC, mitotane can also be used in combination with etoposide, doxorubicin and cisplatin. During treatment with mitotane, drug blood concentration should be maintained between  $14 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , while related adverse drug reactions and drug-drug interactions should be monitored.

**【Key words】** adrenocortical carcinoma; mitotane; adjuvant therapy; chemotherapy

肾上腺皮质癌 (adrenocortical carcinoma, ACC) 是一种罕见的来源于肾上腺皮质的恶性肿瘤, 年发病率约为  $0.7 \sim 2.0/100$  万, 可发生于任何年龄段, 以  $40 \sim 50$  岁为高发年龄段, 且女性 ( $55\% \sim 60\%$ ) 比例稍高于男性 ( $40\% \sim 45\%$ )<sup>[1-2]</sup>。ACC 的临床表现为肿瘤的压迫症状和 (或) 肾上腺皮质激素自主分泌过多的相关症状 [如高皮质醇血症 ( $50\% \sim$

$80\%$ )]、雄激素分泌过多 ( $40\% \sim 60\%$ ) 及较为罕见的雌激素或盐皮质激素过量分泌<sup>[3]</sup>。ACC 具有恶性程度高、病情进展快、易局部进展和转移、预后不良等特性, 其中位生存期约为  $3 \sim 4$  年。肿瘤分期为该病最重要的预后影响因素, 5 年生存率对于局限于肾上腺的肿瘤为  $60\% \sim 80\%$ , 转移性 ACC 为  $13\% \sim 28\%$ <sup>[4]</sup>。分子标志物 Ki-67 与 ACC 复发风险增加和

[收稿日期] 2019-04-08

[基金项目] 国家重点研发计划罕见病临床队列研究 (2016YFC0901500); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (CAMS-2017-I2M-1-011)

[作者简介] 马丽媛, 女, 博士在读; 研究方向: 内分泌及代谢疾病; E-mail: maliyuan13@163.com

[通信作者] \*卢琳, 博士, 主任医师; 研究方向: 内分泌及代谢疾病; E-mail: lulin88@sina.com

总生存率降低有关, Ki-67 < 10%、10% ~ 19% 和  $\geq$  20% 的患者的无复发生存期 (relapse free survival, RFS) 分别为 53.2、31.6 和 9.4 个月; 中位总体生存期 (overall survival, OS) 分别为 180.5、113.5 和 42.0 个月<sup>[5]</sup>。

目前, 手术仍为可符合手术切除条件的 ACC 的首选治疗方法, 但对于手术不能完全切除的病灶、发生了转移或术后复发的 ACC 则需要选择药物治疗、放疗等, 此外药物治疗还可用于术后根治的辅助治疗<sup>[4]</sup>。药物治疗包括米托坦、其他化疗药物、米托坦与化疗药物联用。作为治疗 ACC 的首选药物, 米托坦已被发现和应用 50 余年, 该药物对部分 ACC 具有良好的临床疗效, 在多个专家共识中成为目前首选的 ACC 的辅助治疗药物。但对于转移性 ACC 患者, 米托坦单药效果不佳, 故近年来越来越多的研究试图探索米托坦联合其他化疗药物的治疗效果。本文拟对米托坦的作用机制及在 ACC 治疗中的研究进展作一综述。

## 1 米托坦的作用机制

米托坦 (mitotane, 商品名: Lysodren<sup>®</sup>), 是美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 唯一批准适应证为 ACC 的药品。

米托坦是杀虫剂二氯二苯三氯乙烷 (dichlorodiphenyl-trichloroethane, DDT) 的一种类似物, 具有细胞毒性, 可选择性地破坏肾上腺皮质, 故可用于治疗 ACC。1948 年 Nelson 等<sup>[6]</sup>在给狗喂饲二氯二苯二氯乙烷 (dichlorodiphenyldichloroethane, DDD) 的实验中发现此药可导致严重的肾上腺皮质萎缩。1960 年 Bergenstal 等<sup>[7]</sup>首次报道米托坦的肾上腺皮质毒性作用可用于治疗 ACC 患者。米托坦可以选择性地破坏肾上腺皮质束状带和网状带细胞的线粒体, 抑制肾上腺皮质类固醇的生成途径中的多种酶。体外研究表明: 米托坦会引起细胞色素 P450 (CYP11A1 和 CYP17A1) 的 mRNA 水平降低; 此外, 米托坦对 11 $\beta$ -羟化酶 (CYP11B1)、18-羟化酶 (CYP11B2) 和 3 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶活性也具有抑制作用<sup>[8-9]</sup>。米托坦对 CYP11A1 的抑制导致胆固醇向孕烯醇酮的转化减少, 这也可以用来解释在使用米托坦治疗后的部分患者中出现高胆固醇血症的现象<sup>[10]</sup>。米托坦可增强含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水

解酶 3 和水解酶 7 的活性、抑制甾醇酰基转移酶 1 的活性, 引起脂质诱导的内质网应激从而导致 ACC 细胞凋亡<sup>[11-12]</sup>。此外, Hescot 等<sup>[13]</sup>发现米托坦可以选择性地抑制线粒体呼吸链复合物 I 和复合物 IV, 降低天冬氨酸含量, 同时以时间和浓度依赖性方式增加谷氨酸含量。通过脂质组学研究表明, 米托坦可以降低磷脂酰丝氨酸/磷脂酰乙醇胺比率, 导致线粒体相关膜 (mitochondria-associated membranes, MAM) 上的磷脂酰丝氨酸脱羧酶功能障碍, 并通过蛋白质印迹分析证实 MAM 上多种物质的水平均被明显抑制<sup>[13-15]</sup>, 导致 ACC 膜功能障碍, 进一步诱导细胞凋亡。

## 2 米托坦的用法、不良反应及药物相互作用

### 2.1 米托坦的剂量及用法

米托坦为 500 mg 的片剂, 需在食用富含脂肪的食物时饮水送服, 每日剂量可分 2 次或 3 次口服。在成人患者中可采用低剂量方案 (每日 1 g 起始, 2 周内增加至每日 3 g) 或高剂量方案 (每日 1.5 g, 在 4 ~ 6 d 内增加到每日 6 g)<sup>[4]</sup>, 直到达到 14 ~ 20 mg · L<sup>-1</sup> 的血药谷浓度<sup>[16]</sup>, 该水平被认为是理想的治疗窗口, 既可以保证药物的功效又具有可接受的安全性。有研究显示, 当血药浓度水平高于 14 mg · L<sup>-1</sup> 时, 客观缓解率可达到 55% ~ 66%, 而低于该水平则效果较差<sup>[17-19]</sup>。还有数据表明, 血药浓度  $\geq$  14 mg · L<sup>-1</sup> 与 ACC 根治术后患者的 RFS 延长有关<sup>[19]</sup>。在达到治疗浓度前应每 2 周监测 1 次米托坦血药浓度, 之后应每月监测。在肥胖患者中需考虑脂肪组织可储存米托坦, 导致半衰期延长, 故可能存在潜在的米托坦累积<sup>[16]</sup>。米托坦血药浓度在白天变动较大, 因此选择清晨药物谷浓度进行监测<sup>[20]</sup>。

### 2.2 米托坦的不良反应

米托坦治疗过程中 80% 的患者会出现不良反应, 主要体现为胃肠道和神经系统症状。大多数患者可出现厌食、恶心、呕吐和腹泻<sup>[21]</sup>; 常见的神经系统紊乱包括共济失调、感觉异常、眩晕、头晕、头痛和多发性神经病。还有研究指出血液系统异常、皮疹、肝脏损害、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、男性乳房发育等不良反应<sup>[16]</sup>。在出现严重不良反应 (如神经毒性和严重肝功能损害) 的情况下, 应及时停药。在轻、中度肾功能损害的情况下应谨慎使用米托坦, 严重肾功能损害者不推荐使用。

米托坦除了抑制多种肾上腺皮质激素合成酶以

外,还会诱导 CYP3A4 活性增加,促进皮质醇的 6 $\beta$ -羟基化,皮质醇结合球蛋白(corticosteroid binding globulin, CBG)水平增加,因此可引起肾上腺皮质功能不全。有临床研究表明米托坦对垂体促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)的分泌也能产生抑制作用<sup>[22]</sup>。由于皮质醇分解代谢增加,所以需要使用相当于常规治疗肾上腺皮质功能不全的糖皮质激素剂量的至少 2 倍(氢化可的松 40~50 mg·d<sup>-1</sup>)进行替代治疗。剂量调整主要基于临床表现和促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic-hormone, ACTH)、基础血清皮质醇和 24 h 尿游离皮质醇水平,但由于皮质类固醇结合球蛋白(corticosteroid binding globulin, CBG)和皮质醇代谢增加以及 ACTH 分泌被抑制,这 3 项指标用于米托坦的治疗监测价值有限。

在米托坦治疗的男性患者中可出现性腺功能减退和乳房发育,与其可以使性激素结合球蛋白合成增加、垂体黄体生成素分泌减少、睾丸产生睾酮较少有关<sup>[21]</sup>。米托坦还会强烈抑制 5 $\alpha$ -还原酶活性,这也可以解释在米托坦治疗过程中应用睾酮替代治疗效果较差的现象<sup>[10]</sup>。

临床研究还发现米托坦可引起患者游离甲状腺素水平下降,这与米托坦会增加甲状腺激素结合球蛋白,而且可作用于下丘脑-垂体-甲状腺轴,影响促甲状腺激素表达和促甲状腺素释放激素的反应有关<sup>[22-23]</sup>。因此用药过程中应定期检测甲状腺功能,部分患者需要左甲状腺素钠替代治疗。

### 2.3 米托坦与其他药物的相互作用

已经有较多研究表明米托坦是肝脏和肠道药物代谢微粒体中 CYP3A4 的强诱导物<sup>[10]</sup>。其可以干扰各种药物的代谢,如抗高血压药物、部分抗生素、他汀类、阿片类、苯二氮草类药物、华法林和拟香豆素抗凝剂等<sup>[24]</sup>。与米托坦联合使用的化疗药物,如铂类细胞毒性药物也被 CYP3A4 代谢,因此合用时可能会降低其抗肿瘤作用。

### 3 米托坦用于 ACC 的辅助治疗疗效

米托坦可作为辅助用药单独应用或与其他细胞毒性药物联合应用,用于不可切除 ACC 的初始治疗,也用于治疗疾病复发及根治术后辅助治疗。

目前尚无关于米托坦治疗 ACC 的前瞻性临床研究结果,但几项回顾性研究证明米托坦在 ACC 治疗

中的重要作用。如一项纳入 8 个意大利中心和 47 个德国中心的 177 例 ACC 根治术后患者进行米托坦治疗的研究中,47 例意大利患者给予了辅助米托坦治疗(米托坦组),55 例意大利患者和 75 例德国患者(对照组 1 和对照组 2)术后未接受辅助治疗,与对照组 1、对照组 2 中分别为 10 和 25 个月 RFS 相比,米托坦组的 RFS 显著延长(42 个月)。此外,接受辅助性米托坦治疗的患者总生存期也有所增加<sup>[25]</sup>。Else 等<sup>[26]</sup>进行了一项包括了 391 例诊断为 ACC 的成年患者的大型单中心分析,发现使用米托坦辅助治疗可以明显改善 RFS,尤其是与放疗联合使用时治疗效果更佳,但总生存期并未增加。最近的一项回顾性研究分析了 1989—2015 年期间转移性 ACC 的患者人群( $n=36$ ),用米托坦作为单药治疗的 3 例患者达到了完全缓解(8%),1 例患者部分缓解(3%)<sup>[27]</sup>。但回顾性研究在方法上可能存在偏倚,故这些研究的结果尚存在争议<sup>[28]</sup>。

美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)、最新的欧洲内分泌临床学会(European Society of Endocrinology, ESE)与欧洲肾上腺肿瘤研究网络(European Network for the Study of Adrenal Tumors, ENSAT)出版的肾上腺肿瘤指南建议术后局部复发风险高(阳性切缘、包膜破裂、肿块较大和高级别肿瘤)的局灶性肿瘤患者可以使用米托坦进行辅助治疗<sup>[28-29]</sup>。欧洲肿瘤医学学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)关于治疗 ACC 的指南建议对于 III 期具有潜在病灶残留(R1 或 Rx 切除)和 Ki-67 > 10% 的患者可使用米托坦辅助治疗;对于 I 期或 II 期患者,RO 切除且 Ki-67  $\leq$  10%,支持或反对使用米托坦的证据质量均较低<sup>[30]</sup>。

### 4 米托坦联合化疗的疗效

诊断为晚期 ACC 和低肿瘤负荷的患者可受益于米托坦单药治疗,而在诊断时已经为转移性疾病的患者中,米托坦单药治疗可能效果并不佳,需要联合其他化疗药物。米托坦联合化疗的机制与米托坦具有克服 ACC 中广泛表达的 P-糖蛋白诱导的耐药能力有关<sup>[31]</sup>。一项包括 40 例 ACC 患者(I~II 期,  $n=25$ ; III~IV 期,  $n=15$ )的 II 期临床研究已经评估了链脲霉素与米托坦联合使用的疗效,在根治术后发生复发和转移( $n=10$ )及无法根治性切

除的进展期 ( $n = 12$ ) 患者中有 36.4% 获得完全或部分缓解<sup>[32]</sup>。

其他化疗药物卡培他滨联合贝伐单抗、紫杉醇、伊立替康和多西他赛联合顺铂治疗 ACC 的研究结果并不理想<sup>[4]</sup>, 因此常规化疗对于 ACC 治疗效果具有差异性。一项以吉西他滨为基础治疗的研究中, 纳入了 145 例进展期 ACC 患者, 其中 132 例联合卡培他滨, 3 例单用吉西他滨, 10 例联合其他化疗药物, 其中 78.6% 的患者同时接受米托坦治疗。随访结果显示患者中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为 12 周, 4.9% 部分反应, 25.0% 病情稳定<sup>[33]</sup>。合并使用达到目标血药浓度的米托坦治疗组 ( $n = 42$ ) 较未达到目标血药浓度和未服用米托坦治疗组 ( $n = 47$ 、21) 相比, PFS 更长 (进展  $HR = 0.56$ ; 95%  $CI$ : 0.35 ~ 0.77;  $P = 0.0026$ )。共有 30 例患者 (20.8%) 从治疗中获得临床益处 (部分反应或病情稳定 >4 个月), 这 30 例患者均同时服用卡培他滨, 其中 27 例同时服用米托坦。提示化疗药物联合米托坦治疗可以一定程度上使病情得到缓解。

一项大型前瞻性 II 期临床试验评估了 EDP 方案 (依托泊苷 + 多柔比星 + 顺铂) 联合米托坦的疗效, 总反应率为 48.6%, 72 例晚期 ACC 患者中有 5 例获得完全缓解, 30 例获得部分缓解。该研究提示 EDP 联合米托坦的疗效似乎比米托坦单药或其他化疗方案更好<sup>[34]</sup>。FIRM-ACT 是一项重要的大型临床随机对照研究, 该研究包括了 304 例晚期患者, 结果表明米托坦 + EDP 治疗比米托坦 + 链脲霉素治疗具有明显更高的反应率 (23.2% vs. 9.2%) 和更长的中位 PFS (5.0 个月 vs. 2.1 个月)<sup>[35]</sup>。该试验确立了 EDP 联合米托坦作为晚期 ACC 的一线化疗方案, 也是目前唯一的已在临床随机对照试验中确认有效的治疗方法。

## 5 米托坦在儿童患者中的疗效

目前关于儿童患者使用米托坦治疗的临床研究较少, 2 项每日使用米托坦  $5 \sim 12 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$  对儿童 ( $n = 24$ ) 进行治疗的研究表明治疗反应率约为 30%<sup>[36-37]</sup>。一项纳入 11 例 2 ~ 15 岁儿童的研究表明维持  $14 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  的血药浓度所需米托坦日剂量的个体差异较大 (每日  $1.0 \sim 5.3 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ ), 且有 1 例儿童出现了高血压脑病的罕见不良反应<sup>[38]</sup>。因此

儿童应用米托坦治疗经验有限, 需要谨慎选择剂量, 血药浓度和不良反应的监测应更为频繁。孕妇应用米托坦对胎儿有害, 也会出现不良妊娠结局, 建议育龄期女性米托坦治疗期间使用有效的避孕措施<sup>[16]</sup>。

综上所述, ACC 是一种预后不佳的罕见恶性肿瘤, 首选手术治疗; 对于无法手术、术后复发的患者, 米托坦是目前多个国家唯一批准适应证为 ACC 的化学药物。使用米托坦需要监测血药浓度, 警惕不良反应。然而, 因为缺乏前瞻性研究证据, 其作为辅助治疗的有效性仍存在争议。最新的指南推荐在手术后不完全切除或高风险的患者中使用米托坦辅助治疗, 在晚期疾病中, 使用米托坦联合 EDP 的治疗方案证明有效。

## 【参考文献】

- [1] Kebebew E, Reiff E, Duh Q Y, et al. Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma; have we made progress[J]. World J Surg, 2006, 30(5): 872-878.
- [2] 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[J]. Eur J Cancer, 2013, 49(11): 2579-2586.
- [3] Else T, Kim A C, Sabolch A, et al. Adrenocortical carcinoma [J]. Endocr Rev, 2014, 35(2): 282-326.
- [4] Kerkhofs T M, Ettaieb M H, Hermsen I G, et al. Developing treatment for adrenocortical carcinoma [J]. Endocr Relat Cancer, 2015, 22(6): R325-R338.
- [5] Beuschlein F, Weigel J, Saeger W, et al. Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(3): 841-849.
- [6] Nelson A A, Woodard G. Adrenal cortical atrophy and liver damage produced in dogs by feeding 2,2-bis-(parachloro-phenyl)-1,1-dichloroethane [J]. Fed Proc, 1948, 7(1 Pt 1): 277.
- [7] Bergenstal D M, Hertz R, Lipssett M B, et al. Chemotherapy of adrenocortical cancer with o,p'-DDD [J]. Ann Intern Med, 1960, 53: 672-682.
- [8] Bradlow H L, Fukushima D K, Zumoff B, et al. A peripheral action of o,p'-DDD on steroid biotransformation [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1963, 23: 918-922.
- [9] Brown R D, Nicholson W E, Chick W T, et al. Effect of o,p'-DDD on human adrenal steroid 11 beta-hydroxylation activity [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1973, 36(4): 730-733.
- [10] Chortis V, Taylor A E, Schneider P, et al. Mitotane therapy in adrenocortical cancer induces CYP3A4 and inhibits 5 $\alpha$ -reductase, explaining the need for personalized glucocorticoid and androgen replacement [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(1): 161-171.
- [11] Sbierra S, Leich E, Liebisch G, et al. Mitotane inhibits sterol-O-acyl transferase 1 triggering lipid-mediated endoplasmic reticu-

- lum stress and apoptosis in adrenocortical carcinoma cells[J]. *Endocrinology*, 2015, 156(11):3895-3908.
- [12] Lehmann T P, Wrzesinski T, Jagodzinski P P. The effect of mitotane on viability, steroidogenesis and gene expression in NCIH295R adrenocortical cells[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(3):893-900.
- [13] Hescot S, Amazit L, Lhomme M, et al. Identifying mitotane-induced mitochondria-associated membranes dysfunctions; metabolomic and lipidomic approaches[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(66):109924-109940.
- [14] Hescot S, Slama A, Lombes A, et al. Mitotane alters mitochondrial respiratory chain activity by inducing cytochrome c oxidase defect in human adrenocortical cells[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(3):371-381.
- [15] Poli G, Guasti D, Rapizzi E, et al. Morphofunctional effects of mitotane on mitochondria in human adrenocortical cancer cells[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(4):537-550.
- [16] UK: the Electronic Medicines Compendium, 2009. HRA Pharma UK and Ireland Limited. Lysodren 500 mg tablets [EB/OL] (2016-03-09) [2019-04-08]. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/80>.
- [17] van Slooten H, Moolenaar A J, van Seters A P, et al. The treatment of adrenocortical carcinoma with o, p'-DDD: prognostic implications of serum level monitoring[J]. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1984, 20(1):47-53.
- [18] Baudin E, Pellegriti G, Bonnay M, et al. Impact of monitoring plasma 1, 1-dichlorodiphenildichloroethane(o, p'-DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma [J]. *Cancer*, 2001, 92(6):1385-1392.
- [19] Terzolo M, Baudin A E, Ardito A, et al. Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169(3):263-270.
- [20] Kerkhofs T M, Derijks L J, Ettiab M H, et al. Short-term variation in plasma mitotane levels confirms the importance of trough level monitoring[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171(6):677-683.
- [21] Daffara F, De Francia S, Reimondo G, et al. Prospective evaluation of mitotane toxicity in adrenocortical cancer patients treated adjuvantly[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2008, 15(4):1043-1053.
- [22] Reimondo G, Puglisi S, Zaggia B, et al. Effects of mitotane on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with adrenocortical carcinoma[J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 177(4):361-367.
- [23] Zatelli M C, Gentilin E, Daffara F, et al. Therapeutic concentrations of mitotane(o, p'-DDD) inhibit thyrotroph cell viability and TSH expression and secretion in a mouse cell line model[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(6):2453-2461.
- [24] Kroiss M, Quinkler M, Lutz W K, et al. Drug interactions with mitotane by induction of CYP3A4 metabolism in the clinical management of adrenocortical carcinoma[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2011, 75(5):585-591.
- [25] Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(23):2372-2380.
- [26] Else T, Williams A R, Sabolch A, et al. Adjuvant therapies and patient and tumor characteristics associated with survival of adult patients with adrenocortical carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(2):455-461.
- [27] Reidy-Lagunes D L, Lung B, Untch B R, et al. Complete responses to mitotane in metastatic adrenocortical carcinoma: a new look at an old drug[J]. *Oncologist*, 2017, 22(9):1102-1106.
- [28] Fassnacht M, Dekkers O M, 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[J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 179(4):1-46.
- [29] Shah M H, Goldner W S, Halfdanarson T R, et al. NCCN guidelines insights: neuroendocrine and adrenal tumors, version 2. 2018 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(6):693-702.
- [30] Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, et al. Adrenal cancer; ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(Suppl 7):S131-S138.
- [31] Bates S E, Shieh C Y, Mickley L A, et al. Mitotane enhances cytotoxicity of chemotherapy in cell lines expressing a multidrug resistance gene(mdr-1/P-glycoprotein) which is also expressed by adrenocortical carcinomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 73(1):18-29.
- [32] Khan T S, Imam H, Juhlin C, et al. Streptozocin and o, p'-DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: long-term survival in its adjuvant use[J]. *Ann Oncol*, 2000, 11(10):1281-1287.
- [33] Henning J E K, Deutschbein T, Altieri B, et al. Gemcitabine-based chemotherapy in adrenocortical carcinoma; a multicenter study of efficacy and predictive factors[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(11):4323-4332.
- [34] Berruti A, Terzolo M, Sperone P, et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma; a large prospective phase II trial[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12(3):657-666.
- [35] Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(23):2189-2197.
- [36] Teinturier C, Brugieres L, Lemerle J, et al. Adrenocortical carcinoma in children: retrospective study of 54 cases[J]. *Arch Pediatr*, 1996, 3(3):235-240.
- [37] Teinturier C, Pauchard M S, Brugieres L, et al. Clinical and prognostic aspects of adrenocortical neoplasms in childhood[J]. *Med Pediatr Oncol*, 1999, 32(2):106-111.
- [38] Zancanella P, Pianovski M A, Oliveira B H, et al. Mitotane associated with cisplatin, etoposide, and doxorubicin in advanced childhood adrenocortical carcinoma; mitotane monitoring and tumor regression [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2006, 28(8):513-524.

(本文编辑:郭美晨)