

肾上腺皮质癌的分子靶向治疗现状和展望

孙茜, 许宇媚, 陈龙邦*

(南京医科大学金陵临床医学院, 南京军区南京总医院肿瘤内科, 江苏 南京 210002)

关键词: 肾上腺皮质肿瘤/治疗; 基因疗法; 受体; 表皮生长因子; 血管内皮生长因子类

中图分类号: R736.6; R730.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-1692(2017)01-0016-06

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2017.01.005

肾上腺是人体重要的内分泌腺体。根据 WHO 发布的最新版肾上腺肿瘤病理学和遗传学分类标准, 肾上腺肿瘤主要分为肾上腺皮质肿瘤、肾上腺髓质肿瘤、肾上腺外副神经节瘤、继发性肿瘤和其他肾上腺肿瘤 5 类^[1]。肾上腺皮质肿瘤主要包括良性的肾上腺皮质腺瘤(adrenal cortical adenoma, ACA) 和恶性的肾上腺皮质癌(adrenal cortical carcinoma, ACC)。ACC 相当少见, 世界范围内每年发病率约是(0.7~2)/100 万, 占肿瘤相关病死率的 0.2%^[2-3], 为肾上腺原发恶性肿瘤中较多见的一种。恶性程度

高、预后差, I~III 期 ACC 的 5 年生存率是 55%~80%, IV 期 ACC 的 5 年生存率是 13%, 且多数 ACC 发现时已属晚期^[4]。外科手术切除是治疗 ACC 的主要手段, 但术后辅助治疗或对无法手术切除的 ACC 患者的内科治疗也是不可或缺的。内科治疗方式主要是化疗, 但化疗作用有限, 且不良反应大。随着对这类肿瘤发病分子机制的深入研究, 分子靶向治疗已越来越成为关注点, 并有望成为新型治疗方式。

1 ACC 内科治疗现状

由于发病率低, ACC 的治疗多数是基于非随机对照试验或者回顾性研究。ACC 唯一有治愈可能的治疗方法是包括区域淋巴结清扫的局部肿块完整手术切除。基于现有资料, 即便是 I~III 期肿瘤仍有复发风险, 约 40% 的患者在 2 年内复发转移^[5]。

收稿日期: 2016-08-12

作者简介: 孙茜(1981-), 女, 江苏南京人, 主治医师, 博士生, 从事临床肿瘤学基础与转化研究。

* 通信作者 E-mail: Dr. chl@163.com

[28] Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's syndrome: An endocrine society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(8): 2807-2831.

[29] Xu Y, Rui W, Qi Y, et al. The role of unilateral adrenalectomy in corticotropin-independent bilateral adrenocortical hyperplasias [J]. World J Surg, 2013, 37(7): 1626-1632.

[30] Ntali G, Asimakopoulou A, Siamatras T, et al. Mortality in Cushing's syndrome: systematic analysis of a large series with prolonged follow-up [J]. Eur J Endocrinol, 2013, 169(5): 715-723.

[31] Reincke M, Ritzel K, Obwald A, et al. A critical reappraisal of bilateral adrenalectomy for ACTH-dependent Cushing's syndrome [J]. Eur J Endocrinol, 2015, 173(4): M23-32.

[32] 刘宇军, 王国民, 张永康, 等. 肾上腺转移性肿瘤 103 例分析 [J]. 中华外科杂志, 2007, 45(2): 124-127.

[33] 刘宇军, 张永康, 孙立安, 等. 肾上腺皮质癌的诊断和手术治疗 [J]. 中国临床医学, 2005, 12(Suppl 6):

28-29.

[34] Gonzalez RJ, Shapiro S, Sarlis N, et al. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note [J]. Surgery, 2005, 138(6): 1078-1086.

[35] Porpiglia F, Fiori C, Daffara F, et al. Retrospective evaluation of the outcome of open versus laparoscopic adrenalectomy for stage I and II adrenocortical cancer [J]. Eur Urol, 2010, 57(5): 873-878.

[36] Terzolo M, Pia A, Reimondo G. Subclinical Cushing's syndrome: definition and management [J]. Clin Endocrinol, 2012, 76(1): 12-18.

[37] Iacobone M, Citton M, Scarpa M, et al. Systematic review of surgical treatment of subclinical Cushing's syndrome [J]. Bri J Surg, 2015, 102(4): 318-330.

[38] Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, et al. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study [J]. Ann Surg, 2009, 249(3): 388-391.

辅助治疗是必要的。米托坦是 FDA 唯一批准的治疗任何分期 ACC 的药物,兼具细胞毒性和抗肾上腺素能特性,对肿瘤治疗的缓解率为 10%~30%,是 ACC 治疗的基石^[6]。米托坦是最强的 CYP3A4 诱导剂之一,通过增强药物代谢作用降低抗癌活性。米托坦能代谢与其合用的很多药物(包括类固醇、降压药和抗生素等),从而降低这些药物的血药浓度。米托坦毒性强,以中枢神经系统毒性和胃肠道症状多见,肾上腺功能不足症状亦不少见,个别患者也出现危及生命的并发症,如粒细胞缺乏和肝衰竭。米托坦治疗晚期 ACC 最大缓解率仅为 24%,治疗过程中多数患者病情仍会持续进展。其他细胞毒性的化疗药物作用有限,如依托泊苷、多柔比星和顺铂等。所以亟需对其发病机制深入研究,更好认识 ACC 本质,从而找到有效的治疗靶点。

2 ACC 发生及发展的分子机制

目前为止 ACC 发病的确切分子机制仍属未知。基因组学研究发现,ACC 是一类在生物学和遗传学上有很大异质性的肿瘤^[7],与以下多种遗传学改变有关:(1) 基因突变,如肿瘤蛋白 p53(tumor protein p53,TP53) 突变(Li-Fraumeni 综合征)、连环蛋白 $\beta 1$ (catenin $\beta 1$,CTNNB1) 活化突变(激活 Wnt/ β -catenin 通路)、11p15 位点(IGF-2、H19、CDKN1c) 突变[Beckwith-Wiedemann 综合征、胰岛素样生长因子 2(insulin-like growth factor 2,IGF-2) 高表达]和错配修复基因突变(林奇综合征);(2) 类固醇生成因子 1(steroidogenic factor 1,SF1) 过表达(预后不良);(3) 肿瘤抑制基因 CpG 岛高甲基化(预后不良);(4) miRNA 谱改变(如高 miR-483-5p 与 TARBP2 过表达相关,可作为 ACC 预后分子标志物)。最常见的则是 Wnt/ β -catenin 通路和 IGF-2 信号分子改变,但这 2 种异常尚不足以引起 ACC 发病。

3 ACC 分子治疗靶点及靶向药物现状(基于临床研究数据)

3.1 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)

EGFR 是首个 ACC 临床试验的分子靶点。ACC 中 EGFR 呈扩增且过表达,而 EGFR 突变状态与 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(厄洛替尼)的反应无关^[8]。虽然细胞实验发现,抑制 EGFR 信号通路能降低 ACC 细胞株活性,但在临床试验中,无论是吉非替尼还是厄洛替尼和吉西他滨的联合治疗,最终都没有达到预期目标^[9-10]。

3.2 成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor,FGFR)

ACC 中 FGFR4 过表达,

特别是在儿童患者中更明显,成年患者中 FGFR4 过表达和扩增与预后差相关。Dovitinib 是 FGFR 非选择性的酪氨酸激酶抑制剂。一项 II 期研究纳入 17 例不可切除的 ACC 患者,1 例部分缓解,23.5% 患者疗效稳定并持续 >6 个月^[11]。

3.3 血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor,VEGFR)

VEGFR 家族在肿瘤新生血管中发挥重要作用,针对 ACC 血管的靶向治疗也备受关注,因为在 ACC 患者中发现 VEGF 及其受体 VEGFR2 高度表达,而且在临床前肿瘤模型中发现,抗血管生成药物显示出一定程度的抗肿瘤作用。其中小分子靶向药物 axitinib(AG-013736) 是一种选择性口服 VEGFR 酪氨酸激酶 1 抑制剂。一项 II 期临床研究提示,13 例晚期或局部晚期 ACC 患者服用 Axitinib 尚无病例缓解^[12]。索拉非尼是一种多酪氨酸激酶受体[包括 VEGFR2、VEGFR3、血小板源性生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor,PDGFR) 和 RAF-1 抑制剂]。一项 II 期临床研究显示,该药与每周方案的紫杉醇联合治疗 9 例 ACC 患者,同样没有显示出抗肿瘤效应^[13]。在这些以 VEGF 为靶点的小分子药物中,只有另一项多酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼在 II 期临床试验中显示出一定程度的抗肿瘤作用。该研究以疾病无进展生存达到 12 周为主要研究终点,其中有 5 例(14.3%) 达到主要研究终点。这项研究还提示,联合米托坦治疗能够降低血浆中舒尼替尼及其活性代谢产物的水平,故认为在米托坦使用之前,应先服用舒尼替尼或是其他酪氨酸激酶抑制剂,若和米托坦联合应用,则应对酪氨酸激酶抑制剂进行剂量调整^[14]。究其原因,Lin 等^[15]临床前研究认为,舒尼替尼发挥酪氨酸激酶抑制剂作用的同时代偿性地激活酪氨酸激酶,尤以细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases,ERK) 磷酸化激活为突出,所以舒尼替尼联合 ERK 抑制剂 PD98059 显著抑制 ACC 细胞增殖,该研究为临床治疗提供理论依据,尚需进一步临床试验证实。大分子靶向药物贝伐珠单抗是人源化的抗 VEGF 单克隆抗体,和卡培他滨联合应用于 10 例进展或转移性 ACC 未有临床获益^[16]。

3.4 血小板源性生长因子受体(PDGFR)

PDGFR 是 PDGF 家族的受体,位于细胞膜表面,属于酪氨酸激酶受体的一种。PDGF- α 和 β 与同源受体 PDGFR- α 和 β 结合,在调控细胞增殖、分化、生长和发育上有重要作用。PDGFR 在包括 ACC 在内的多种实体瘤中表达,伊马替尼是小分子 c-ABL、PDGFR 和干细胞生

长因子受体 (stem cell growth factor receptor, SCFR 或 c-KIT) 的酪氨酸激酶抑制剂,提示伊马替尼在 ACC 中有潜在的治疗作用。一项 II 期临床试验应用伊马替尼治疗表达 PDGFR 或 c-KIT 的实体瘤,其中 4 例是转移性 ACC,无临床缓解^[17]。另一项研究将伊马替尼与达卡巴嗪、卡培他滨合用于转移性 ACC,7 例中 2 例有不同程度缓解^[18]。

3.5 胰岛素生长因子 1 受体 (the insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R) IGF-1R 是一种异源四聚体结构的跨膜受体,由胞外 α 链(与配体结合部位)和胞内 β 链(含有酪氨酸激酶结构域)组成。IGF2 是 IGF-1R 的一种配体,由定位在染色体 11p15 上的基因编码,激活下游的 PI3K/AKT/mTOR 和 RAS-MAPK 通路,刺激细胞增殖。IGF2 在 ACC 与 ACA、正常肾上腺皮质组织中差异表达,高达 90% 的 ACC 有染色体 11p15 的异常和 IGF2 过表达(IGF2 mRNA 和蛋白质均过表达),但其在 ACC 形成过程中并非单一信号通路。越来越多的证据也表明,IGF-1R 在 ACC 的病理生理过程中起重要作用,提示其在进展期 ACC 中是一个重要治疗靶点。免疫组织化学和基因表达谱检测发现,IGF2 基因和蛋白质的表达与 ACC 临床病理侵袭性的特征(如高级别和远处转移)密切相关,为应用抗 IGF 治疗 ACC 提供理论依据。小分子靶向药物 linsitinib 是一种口服小分子 IGF-1R 和胰岛素受体抑制剂,在 I 期临床研究中初显疗效^[19]。进一步的一项国际随机、安慰剂对照、双盲的 III 期临床研究入组 139 例(90 例试验组和 49 例对照组)进展期 ACC 患者,结果发现,linsitinib 和安慰剂比较不能改善 ACC 总生存和无进展生存期(中位生存:323 d vs 356 d,HR = 0.94, $P = 0.77$),所以试验提前终止,不推荐该药应用于 ACC 治疗^[20]。大分子靶向药物 figitumumab 是一种全人源化的抗 IGF-1R 的 IgG2 单克隆抗体,I 期的临床研究是阴性结果^[21]。Cixutumumab (IMC-A12) 是另一种对 IGF-1R 有高度亲和力的全人源化抗 IGF-1R 的 IgG1 单克隆抗体,和米托坦联用一线治疗转移性 ACC,由于低缓解率(1/20),试验终止。另一项 I 期研究是将 cixutumumab 和 mTOR 抑制剂 temsirolimus 联合治疗 26 例晚期 ACC 患者(mTOR 是 IGF-1R 基因的下游靶基因)发现,虽无病例达到部分或完全缓解,但有 11 例(42.3%)患者疗效稳定,生存期达 6~21 个月,且耐受良好^[22]。

3.6 类固醇生成抑制剂 目前为止肾上腺皮质癌入组病例最多的一项单中心回顾性研究(391 例)提

出新的观点:类固醇激素的分泌与生存、预后负相关,故抑制类固醇激素可能延长生存^[23]。所以靶向类固醇生成过程也是治疗 ACC 的新思路。靶向类固醇生成的关键酶——乙酰辅酶 A 乙酰转移酶 1 (acetyl-coA acetyltransferase 1, ACAT1) 是治疗 ACC 的一种有希望的方法。目前一项运用选择性 ACAT1 抑制剂治疗进展性 ACC 的 I 期临床试验正在招募患者^[24],结果拭目以待。另一种方法是靶向胆固醇转运蛋白——B 类 I 型清道夫受体(scavenger receptor class B type I, SR-BI) 运用人工合成的高密度脂蛋白纳米颗粒抑制 SR-BI,抑制 ACC 细胞产生类固醇并增强依托泊苷、顺铂和米托坦的细胞凋亡作用^[25]。靶向 SF-1 是一种核转录因子,在类固醇生成和 ACC 的发生、发展中均起重要作用,SF-1 的高表达不仅与预后差相关,而且可作为治疗靶点。研究发现 SF-1 拮抗剂在体外实验显示出抑制肾上腺皮质细胞增殖的作用^[26]。

4 ACC 潜在分子治疗靶点(基于临床前模型数据)

4.1 Wnt/ β -catenin 通路 Wnt 信号通路是进化上高度保守的信号途径,与胚胎发育以及肿瘤的发生、发展密切相关。 β -catenin 通过 Wnt 信号通路在肾上腺皮质分化中发挥重要作用。 β -catenin 移入细胞核后,协同 T 细胞因子/淋巴增强因子(T-cell factor/lymphoid enhancer factor, Tcf/Lef) 转录因子家族诱导 Wnt 靶基因的表达^[27]。在 77 例 ACC 肿瘤标本中,通过外显子测序和单核苷酸多态性分析的方法检测 ACC 遗传学改变,发现最常见的是锌指蛋白 3/环指蛋白 3(zinc and ring finger 3, ZNRF3) 基因纯合子缺失,ZNRF3 是基因编码细胞表面泛素连接酶 E3,提示 ZNRF3 基因是与 β -catenin 通路相关的重要的新的肿瘤抑制基因^[27]。该通路上其他检测到的基因突变还有腺瘤性结肠息肉病(adenomatous polyposis coli, APC) 基因(2%) 和 CTNNB1 基因(16%),这些基因突变也是 ACC 术后的独立预后标志。小分子的 Tcf/ β -catenin 复合物抑制剂(PKF115-584) 在有 β -catenin 基因突变的 ACC 细胞中促进细胞凋亡,尚未进入临床试验^[28]。大分子的抗 Wnt 单克隆抗体在移植瘤模型中诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤生长^[29]。除此以外,抑制和 Wnt/ β -catenin 通路有交互作用的通路也可能有作用,比如抑制 Notch 胞外信号转导通路上重要分子 γ -分泌酶,能抑制肿瘤活性^[30]。

4.2 DNA 甲基化 ACC 的 DNA 甲基化与抑癌基因失活相关,故其甲基化程度与患者预后呈负相关。

一项研究分析 51 例 ACC 肿瘤标本的 CpG 岛的甲基化状态, 25 个基因显示甲基化和表达负相关^[31], ACC 中由于母系等位基因的缺失和父系等位基因加倍, H19 基因表达降低, 导致 IGF2 基因双等位基因表达。用胞嘧啶甲基化抑制剂 5-氮杂-2'-脱氧胞苷处理 ACC 细胞降低 H19 基因启动子区的甲基化, 增加 H19 mRNA 的表达, 抑制 IGF2 mRNA, 从而减少肿瘤细胞的增殖^[32]。因而, ACC 中应用 DNA 的去甲基化药物也拓展了靶向治疗的新思路。

4.3 雌激素受体 实体瘤中 IGF 信号通路和雌激素之间有相互作用。ACC 细胞中雌激素受体(estrogen receptor, ER) β 表达多于 ER α 。雌激素受体调节剂托瑞米芬在 ACC 细胞中可能通过增加 ER β 水平刺激 Fas 配体来促进凋亡^[33]。具体生物过程目前尚不十分清楚, 但值得研究。

4.4 肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF) /c-Met 通路 HGF 与其特异性膜表面受体 c-Met 结合, 参与多种实体瘤增殖和转移过程。转录组学分析也证明, HGF/c-Met 通路在 ACC 体内、外实验中均起促进肿瘤活化和增殖的作用^[34]。Cabozantinib 是一种多激酶抑制剂, 可靶向作用于 VEGFR 和 c-Met, 兼具抗血管生成和抗肿瘤细胞增殖的作用, 虽然尚未有阳性的临床试验结果, 但对舒尼替尼和索拉菲尼等靶向治疗不敏感的 ACC 患者带来希望。

4.5 microRNA (miRNA) miRNA 是非编码 RNA, 调控细胞基因表达, 与肿瘤的发生和发展有关。目前多数关于 ACC 的 miRNA 研究主要集中在肾上腺良、恶性肿瘤鉴别诊断上, 鲜有关于靶向治疗的报道。随着对机制研究的深入, miR-483-5p 和 miR-7 被发现参与凋亡通路的调节, 故而也是抗肿瘤治疗的潜在靶点^[35-36]。

4.6 免疫系统 在 ACC 研究中, 免疫治疗的靶点日渐受到关注。由于肾上腺组织和 ACC 细胞广泛表达类固醇合成急性调节蛋白(steroid acute regulatory synthesis protein, StAR), 在一项针对 StAR 特异性的免疫反应研究中, 使得用转染 DNA 质粒和重组病毒载体的方法建立的移植瘤模型产生抗肿瘤效应^[37]。另有研究报道 2 例转移性 ACC 中用自体树突细胞和自体肿瘤裂解物免疫的患者产生肿瘤特异性免疫反应^[38]。另一项研究中 27 例 ACC 术后患者经免疫组织化学方法检测显示, 程序性死亡配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1) 表达与总生存、肿瘤分级、分期均没有相关性^[39]。目前方兴未

艾的免疫调控点抑制剂抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4) 和抗程序性死亡蛋白 1(programmed cell death protein 1, PD-1) 单抗有待进一步在 ACC 的临床研究中发掘其潜在的疗效。免疫治疗还有一个有潜力的靶点就是白介素-13 受体 $\alpha 2$ ——与 Th2 分泌的细胞因子 IL-13 有高度亲和性, 相对于正常肾上腺皮质组织和 ACA, 白介素-13 受体 $\alpha 2$ 在 ACC 中过表达。IL-13-PE 是一种包含 IL-13 的嵌合融合蛋白, 一项 I 期临床试验结果提示, 在表达白介素-13 受体 $\alpha 2$ 的 ACC 中静脉应用 IL-13-PE 6 例患者有 3 例疗效稳定并持续 2 ~ 5.5 个月^[40]。

综上所述, 分子靶向药物具有相对高选择性、高效、低毒等优点, 在肺癌、结直肠癌、卵巢癌、肾癌等恶性肿瘤中已有广泛临床应用。随着对 ACC 发病的分子机制研究的不断深入, 已发现多种在其生长、增殖、分化过程中有重要作用的细胞因子及其受体。目前已开发出众多可作用于这些特异信号的位点、抑制或杀灭肿瘤细胞从而治疗 ACC 的分子靶向药物。受限于 ACC 的低发病率, 多种靶向治疗的药物处于临床前的细胞实验阶段, 效果尚可, 转化进入临床实践提示有作用, 但入组临床试验结果欠佳, 考虑可能与以下原因有关: (1) 尚未发现有利的 ACC 驱动基因; (2) 旁路激活, 仅特异性阻断某个通路, ACC 细胞能通过其他转导通路的代偿激活而转导; (3) 目前还没有找到获益人群的分子靶标, 治疗前是否需要检测相关靶点突变或增殖亦未知; (4) 单独一种分子靶向药物可能不足以诱导机体发生应答, 只有在联合其他药物时才能从中获益, 值得注意的是分子靶向治疗药物如果和米托坦合用, 必须考虑相互作用, 对可被 CYP3A4 代谢的药物应行血液中米托坦药物浓度监测, 及时调整用药剂量。

参考文献:

- [1] DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs [M]. Lyon: IARC Press 2004: 8.
- [2] Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98 (12): 4551 - 4564.
- [3] Meyer A, Niemann U, Behrend M. Experience with the surgical treatment of adrenal cortical carcinoma [J]. Eur J Surg Oncol 2004, 30(4): 444 - 449.
- [4] Crowley MJ, Scognamiglio T, Liu YF, et al. Prostate specific membrane antigen is a potential anti-angiogenic tar-

- get in adrenocortical carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 ,101(3) : 981 – 987.
- [5] Abiven G ,Coste J ,Groussin L ,et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 , 91(7) : 2650 – 2655.
- [6] Veysman I ,Nieman L ,Fojo T. Management of endocrine manifestations and the use of mitotane as a chemotherapeutic agent for adrenocortical carcinoma [J]. *J Clin Oncol* 2009 27(27) : 4619 – 4629.
- [7] Assié G ,Letouzé E ,Fassnacht M ,et al. Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma [J]. *Nat Genet* 2014 46(6) : 607 – 612.
- [8] Adam P ,Hahner S ,Hartmann M ,et al. Epidermal growth factor receptor in adrenocortical tumors: analysis of gene sequence ,protein expression and correlation with clinical outcome [J]. *Mod Pathol* 2010 23(12) : 1596 – 1604.
- [9] Samntra V ,Vassilopoulou-Sellin R ,Fojo AT ,et al. A phase II trial of gefitinib monotherapy in patients with unresectable adrenocortical carcinoma (ACC) [C]. *ASCO Ann Meet Proc* 2007 25(Suppl 18) : 15527.
- [10] Quinkler M ,Hahner S ,Wortmann S ,et al. Treatment of advanced adrenocortical carcinoma with erlotinib plus gemcitabine [J]. *J Clin Endocrinol Metab* ,2008 ,93 (6) : 2057 – 2062.
- [11] Garcia-Donas J ,Hernando Polo S ,Guix M ,et al. Phase II study of dovitinib in first line metastatic or (non resectable primary) adrenocortical carcinoma (ACC) SOGUG study 2011-03 [C]. *ASCO Ann Meet Proc* , 2014 32(Suppl 15) : 4588.
- [12] O’Sullivan C ,Edgerly M ,Velarde M ,et al. The VEGF inhibitor axitinib has limited effectiveness as a therapy for adrenocortical cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab* , 2014 99(4) : 1291 – 1297.
- [13] Berruti A ,Sperone P ,Ferrero A ,et al. Phase II study of weekly paclitaxel and sorafenib as second/third-line therapy in patients with adrenocortical carcinoma [J]. *Eur J Endocrinol* 2012 166(3) : 451 – 458.
- [14] Kroiss M ,Quinkler M ,Johanssen S ,et al. Sunitinib in refractory adrenocortical carcinoma: a phase II ,single-arm ,open-label trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab* , 2012 97(10) : 3495 – 3503.
- [15] Lin CI ,Whang EE ,Moalem J ,et al. Strategic combination therapy overcomes tyrosine kinase coactivation in adrenocortical carcinoma [J]. *Surgery* ,2012 ,152(6) : 1045 – 1050.
- [16] Wortmann S ,Quinkler M ,Ritter C ,et al. Bevacizumab plus capecitabine as a salvage therapy in advanced adrenocortical carcinoma [J]. *Eur J Endocrinol* ,2010 ,162 (2) : 349 – 356.
- [17] Gross DJ ,Munter G ,Bitan M ,et al. The role of imatinib mesylate (Glivec) for treatment of patients with malignant endocrine tumors positive for c-kit or PDGF-R [J]. *Endocr-Relat Cancer* 2006 ,13(2) : 535 – 540.
- [18] Halperin DM ,Phan AT ,Hoff AO ,et al. A phase I study of imatinib ,dacarbazine ,and capecitabine in advanced endocrine cancers [J]. *BMC Cancer* ,2014 ,14 (1) : 561.
- [19] Jones RL ,Kim ES ,Nava-Parada P ,et al. Phase I study of intermittent oral dosing of the insulin-like growth factor-1 and insulin receptors inhibitor OSI-906 in patients with advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res* 2015 , 21(4) : 693 – 700.
- [20] Fassnacht M ,Berruti A ,Baudin E ,et al. Linsitinib (OSI-906) versus placebo for patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a double-blind ,randomised ,phase 3 study [J]. *Lancet Oncol* , 2015 16(4) : 426 – 435.
- [21] Haluska P ,Worden F ,Olmos D ,et al. Safety ,tolerability and pharmacokinetics of the anti-IGF-1R monoclonal antibody figitumumab in patients with refractory adrenocortical carcinoma [J]. *Cancer Chemother Pharmacol* , 2010 65(4) : 765 – 773.
- [22] Naing A ,Lorusso P ,Fu S ,et al. Insulin growth factor receptor (IGF-1R) antibody cixutumumab combined with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with metastatic adrenocortical carcinoma [J]. *Brit J Cancer* , 2013 108(4) : 826 – 830.
- [23] Else T ,Williams AR ,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.
- [24] Naing A ,Fu S ,Habra MA ,et al. SAT-377: ATR-101 phase 1 clinical study for adrenocortical carcinoma [C]. *ASCO Ann Meet Proc* 2015 33(Suppl 15) : TPS4585.
- [25] Subramanian C ,Kuai R ,Zhu Q ,et al. Synthetic high-density lipoprotein nanoparticles: A novel therapeutic strategy for adrenocortical carcinomas [J]. *Surgery* , 2016 159(1) : 284 – 294.
- [26] Doghman M ,Cazareth J ,Dougnet D ,et al. Inhibition of adrenocortical carcinoma cell proliferation by steroidogenic factor-1 inverse agonists [J]. *J Clin Endocrinol-Metab* 2009 94(6) : 2178 – 2183.
- [27] El Wakil A ,Lalli E. The Wnt/beta-catenin pathway in adrenocortical development and cancer [J]. *Mol Cell Endocrinol* 2011 332(1) : 32 – 37.
- [28] Doghman M ,Cazareth J ,Lalli E. The T cell factor/ β -

- catenin antagonist PKF115-584 inhibits proliferation of adrenocortical carcinoma cells [J]. *J Clin Endocrinol-Metab* 2008, 93(8): 3222 - 3225.
- [29] You L, He B, Xu Z, et al. An anti-Wnt-2 monoclonal antibody induces apoptosis in malignant melanoma cells and inhibits tumor growth [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(15): 5385 - 5389.
- [30] Messersmith WA, Shapiro GI, Cleary JM, et al. A phase I dose-finding study in patients with advanced solid malignancies of the oral γ -secretase inhibitor PF-03084014 [J]. *Clin Cancer Res* 2015 21(1): 60 - 67.
- [31] Barreau O, Assié G, Wilmot-Roussel H, et al. Identification of a CpG island methylator phenotype in adrenocortical carcinomas [J]. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98(1): E174 - 184.
- [32] Erickson LA, Jin L, Sebo TJ, et al. Pathologic features and expression of insulin-like growth factor-2 in adrenocortical neoplasms [J]. *Endocr Pathol* 2001, 12(4): 429 - 435.
- [33] Montanaro D, Maggolini M, Recchia AG, et al. Antiestrogens upregulate estrogen receptor β expression and inhibit adrenocortical H295R cell proliferation [J]. *J Mol Endocrinol* 2005, 35(2): 245 - 256.
- [34] Phan LM, Fuentes-Mattei E, Wu W, et al. Hepatocyte growth factor/cMET pathway activation enhances cancer hallmarks in adrenocortical carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(19): 4131 - 4142.
- [35] Glover AR, Zhao JT, Gill AJ, et al. microRNA-7 as a tumor suppressor and novel therapeutic for adrenocortical carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(34): 36675 - 36688.
- [36] Chabre O, Libé R, Assié G, et al. Serum miR-483-5p and miR-195 are predictive of recurrence risk in adrenocortical cancer patients [J]. *Endocr Relat Cancer* 2013, 20(4): 579 - 594.
- [37] Ortmann Dr, Hausmann J, Beuschlein F, et al. Steroidogenic acute regulatory (StAR)-directed immunotherapy protects against tumor growth of StAR-expressing Sp2-0 cells in a rodent adrenocortical carcinoma model [J]. *Endocrinology* 2004, 145(4): 1760 - 1766.
- [38] Papewalis C, Fassnacht M, Willenberg HS, et al. Dendritic cells as potential adjuvant for immunotherapy in adrenocortical carcinoma [J]. *Clin Endocrinol* 2006, 65(2): 215 - 222.
- [39] Fay AP, Signoretti S, Callea M, et al. Programmed death ligand-1 expression in adrenocortical carcinoma: An exploratory biomarker study [J]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3(1): 1 - 8.
- [40] Liu-Chittenden Y, Jain M, Kumar P, et al. Phase I trial of systemic intravenous infusion of interleukin-13-pseudomonas exotoxin in patients with metastatic adrenocortical carcinoma [J]. *Cancer Med*, 2015, 4(7): 1060 - 1068.

读者 · 作者 · 编者

欢迎订阅《实用肿瘤杂志》

《实用肿瘤杂志》是由中华人民共和国教育部主管，浙江大学主办的肿瘤专业学术性期刊。本刊为中国抗癌协会系列期刊，中国科技论文统计源期刊（中国科技核心期刊），中国生物医学核心期刊，RCCSE 中国核心学术期刊（A）；并被国际著名检索系统：美国《化学文摘》（Chemical Abstracts）、美国《乌利希国际期刊指南》（Ulrich's International Periodicals Directory）、波兰《哥白尼索引》（IC）、荷兰《医学文摘》（EMBASE）、荷兰《文摘与引文数据库》（Scopus）、美国《剑桥科学文摘》（CSA）、英国《国际农业与生物科学研究中心》（CABI）收录。本刊突出实用性，主要栏目有专家论坛、专题讨论、MDT 园地、基础研究、临床研究、临床经验、流行病学研究、综述、误诊分析和短篇报道。适合于广大中、高级医务人员及从事肿瘤科研与教学工作阅读、参考。

《实用肿瘤杂志》为双月刊，大 16 开，100 页，每逢双月 10 日出版。每期定价 10.00 元，全年 60.00 元。本刊刊号 ISSN 1001-4692，CN 33-1074/R，邮发代号 32-87，国外发行代号 4816BM，全国各地邮局均可订阅。如邮局订阅延误，可汇款至浙江省杭州市解放路 88 号，浙江大学医学院附属第二医院《实用肿瘤杂志》编辑部补订。

电话(传真): (0571) 87783654 邮编: 310009 E-mail: shyzhl@zju.edu.cn 网址: www.syzlzz.com