

肾上腺皮质癌的药物疗法进展

叶俊娜 王卫庆

【摘要】 肾上腺皮质癌(ACC)是一种预后差的少见病,患者常表现为类固醇激素过多症(如库欣综合征、原发性醛固酮增多症或性征异常)或腹部肿块。在有内分泌功能的患者中,以库欣综合征表现最为常见。米托坦是治疗 ACC 最重要的药物,可作为手术后的辅助治疗药物,在晚期 ACC 患者中,米托坦可联合依托泊苷、阿霉素、顺铂联合米托坦或者链脲佐菌素联合米托坦进行治疗。药物靶向治疗,如胰岛素样生长因子 I (IGF- I)受体抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂(舒尼替尼,索拉非尼等)可能带来新的治疗前景。

【关键词】 肾上腺皮质癌;米托坦;细胞毒药物治疗;靶向治疗

Progress in pharmaceutical treatment for adrenocortical carcinoma YE Jun-na, WANG Wei-qing.
Department of Endocrine and Metabolic Disease, Shanghai Clinical Center for Endocrine and Metabolic Disease, Shanghai Institute of Endocrine and Metabolic Disease, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: WANG Wei-qing, Email: wqingw@hotmail.com

【Summary】 Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare disease with poor prognosis. Patients usually present with signs of steroid hormone excess (e. g. Cushing's syndrome, Conn's syndrome, virilization) or an abdominal mass. In functional cases, Cushing's syndrome is the most frequent presentation. Mitotane is still the most important single drug for ACC treatment, and it plays a role in adjuvant therapy postoperatively as well as in advanced disease. In advanced ACC, a combination of mitotane with etoposide, doxorubicin, cisplatin or streptozotocin with mitotane may be used. Targeted therapies, such as insulin-like growth factor I (IGF- I) receptor inhibitor and multiple kinase inhibitors like sunitinib and sorafenib hold great promises.

【Key words】 Adrenocortical carcinoma; Mitotane; Cytotoxic chemotherapy; Targeted therapy

(Chin J Endocrinol Metab, 2011, 27:91-94)

肾上腺皮质癌(ACC)是一种预后差的少见病,发病率大约 1~2 人/100 万人。好发年龄在儿童时期及 40~50 岁,而且女性比男性发病率高^[1]。ACC 分为有内分泌功能和无内分泌功能两种类型。60% 的 ACC 患者表现为类固醇激素分泌增多。有内分泌功能的 ACC 临床表现为库欣综合征、原发性醛固酮增多症或性征异常,其中以库欣综合征表现最为常见。女性 ACC 患者分泌雄激素为主时,表现为多毛症、秃头及月经减少。分泌雌激素的肾上腺肿瘤(在男性患者中占 5%~10%),可导致男性乳房发育及睾丸萎缩。分泌醛固酮的 ACC 患者较少见,约占原发性醛固酮增多症的 1%,常表现为恶性高血压及低钾血症,平均血钾为(2.3±0.08)mmol/L。而无内分泌功能的 ACC,常常表现为腹部不适,如恶心、呕吐、腹部饱胀感及背部疼痛。随着影像学技术的发展,很多 ACC 被意外发现。Fassnacht 等^[2]研究了 489 例患者,发现能够诊断的平均大小为(11.6±4.7)cm。如何早期发现 5 cm 以下的肿瘤成为诊断上的难题。

ACC 的分期系统可用于评估 ACC 的预后及调整治疗方案。在 2004 年,国际抗癌联盟(UICC)和世界卫生组织(WHO)提出了基于 Macfarlane 的分期系统,但其对判断预后的效果不

佳。故在 2008 年又提出了 ENSAT 分期系统,Ⅰ期为肿瘤≤5 cm,淋巴结阴性并无远处转移;Ⅱ期为肿瘤≥5 cm,淋巴结阴性并无远处转移;Ⅲ期为在周围组织中有肿瘤浸润或者在上腔或下腔静脉中有癌栓,或淋巴结阳性。Ⅳ期即有远处转移。新的分期系统在判断患者预后方面起着很大的作用^[1]。

除了手术治疗和放疗,许多抗肿瘤药物在进行临床试验或进入临床应用。本文就肾上腺皮质癌的药物疗法研究进展作一综述。

一、手术治疗与放疗

对于Ⅰ~Ⅲ期的患者,手术是主要的治疗方法^[3]。对于Ⅳ期有远处转移的患者,是否进行手术值得讨论。在Ⅳ期患者中,切除原发肿瘤能改善预后及减少激素分泌。一般认为放疗在控制肿瘤生长方面效果不佳^[4]。但研究表明 42% 的 ACC 患者对放疗有反应^[5]。放疗可以减少术后患者复发。对于有骨转移的患者,放疗可减少疼痛,限制局部并发症的发生。推荐的放疗剂量为 30~40 Gy^[6]。

二、药物治疗

当手术不能完全将肿瘤切除或者肿瘤复发时,推荐使用米托坦治疗(双氯苯三氯乙烷, O, P'-DDD)。50 年前, Bergenstal 等^[7]首次将米托坦用于治疗 ACC,但米托坦的不良反应较大。随着抗肿瘤药物的发展,靶向治疗受到越来越多的关注,在有效治疗的同时,患者的不良反应也得到改善。

靶向治疗是在肿瘤分子细胞生物学基础上,使用针对肿瘤

细胞受体、关键基因和调控分子为靶点,用某些能与这些分子特异结合的抗体、配体等达到直接治疗或导向治疗的一类抗肿瘤疗法。在抗肿瘤这类疗法中包括具有靶向性的表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂,酪氨酸激酶抑制剂,抗肿瘤血管生成药物,胰岛素样生长因子 I (IGF-1)受体抑制剂,针对某些特定细胞标志物的单克隆抗体,针对某些癌基因和癌细胞遗传学标志物的药物,抗肿瘤疫苗等。它们在临床上的共同特点:具有非细胞毒性和靶向性,具有调节作用和细胞稳定性作用。

1. 米托坦(mitotane):米托坦为杀虫剂滴滴涕(DDT)一类化合物。它作用于类固醇激素合成酶来阻止类固醇激素的合成。它能选择性地使肾上腺皮质束状带及网状带细胞萎缩、坏死,但对球状带影响轻。用药后血、尿中氢化可的松及其代谢物迅速减少。Terzolo 等^[8]进行的一项回顾性研究,入选了 2000 年至 2005 年,在 8 个意大利中心和 47 个德国中心做手术的 177 例肾上腺皮质癌患者。47 例意大利患者在手术后接受了米托坦的辅助治疗(米托坦组),而另外的 55 例意大利患者(对照组 1)和 75 例德国患者在手术后未给予米托坦治疗(对照组 2)。米托坦组的无复发生存期比对照组显著延长(米托坦组的平均无复发生存期为 42 个月,而对照组 1 为 10 个月,对照组 2 为 25 个月)。米托坦组的复发危险比(HR)为 2.91 ($P < 0.01$),而对照组的复发 HR 为 1.97 ($P = 0.005$)。米托坦辅助治疗对延缓疾病进展及延长生存期有很大帮助。

米托坦治疗的靶剂量为 14~20 mg/L。大于 20 mg/L 的不良反较大。而且个体对米托坦的生物利用度有很大差异。起始剂量为 1.5 g/d,然后可加至 6~7.5 g/d 直至靶剂量,并且需要每 2~3 周监测血浆米托坦浓度。

超过 80% 用米托坦治疗的患者都出现了胃肠道症状,比如恶心,腹泻及厌食。对于胃肠道症状,可用 5-羟色胺阻滞剂进行治疗。神经系统症状也常见,包括嗜睡,共济失调,眩晕,意识模糊。如果出现严重的不良反应,则需停药。等到患者的临床症状缓解后,才可用小剂量米托坦继续治疗。

由于米托坦有抑制肾上腺作用,在用其治疗时,可导致肾上腺功能不全。米托坦加速糖皮质激素及皮质醇结合蛋白的清除。因此,需用超过常规剂量的糖皮质激素(氢化可的松 50~80 mg/d)替代,相当于治疗 Addison's 病的替代治疗剂量的 2~3 倍。如果替代剂量不够,可加重米托坦对胃肠道的副作用。

另外,米托坦增加性激素结合蛋白(SHBG)水平,使游离睾酮浓度降低。雄激素替代治疗被证实有效^[9]。

2. 米托坦联合细胞毒药物:当血浆中米托坦的浓度达到 14 mg/L 或者米托坦的不良反限制了使用时,可考虑用细胞毒药物治疗。依托泊苷(etoposide),阿霉素(doxorubicin),顺铂(cisplatin)加米托坦(EDP 方案)或者链脲菌素(streptozotocin)加米托坦(SM 方案)的方案被应用于临床^[10]。EDP 方案包括阿霉素 40 mg/m²,依托泊苷 300 mg/m²,顺铂 80 mg/m²,4 d 为一疗程,隔 28 d 开始下一疗程。Berruti 等^[11]进行了一项回顾性、多中心研究,对 72 例放疗效果不佳的患者开展了 II 期临床试验,有效率为 49%。其中 5 例患者完全有效,30 例部分有效,缓解期为 18 个月。

SM 方案为每天服用 1 g 链脲菌素共 5 d,然后服用 2 g 链脲菌素共 21 d,并且每天服用米托坦。40 例 ACC 患者(平均年龄 44 岁)接受了该治疗方案。与术后不给予辅助治疗的患者相比,这些患者的生存期延长($P = 0.01$)。36% (8/22) 的患者得到了完全或者部分缓解。2 年和 5 年的生存率分别是 70% 和 33%,远处转移者预后差($P = 0.02$)。

国际性第一个针对晚期及转移肾上腺皮质癌 III 期临床研究(First International Randomized Trial in Locally Advanced and Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment, FIRM-ACT)主要比较 EDP 方案和 SM 方案的疗效^[12]。目前该研究正在招募 ACC 患者(目标为 300 例),还未有关于该研究的具体报道。

3. 以血管为靶向的治疗:肿瘤要靠血供来提供氧气和营养。以血管为靶向的治疗可分为两个方面:阻止新血管形成及破坏已形成的血管。

20 世纪 80 年代,人们分离出一种刺激内皮细胞生长的血管内皮生长因子(VEGF)。VEGF 能够激活内皮细胞表面的受体酪氨酸激酶,是调控正常和病理血管生长的关键调控因子。血管内皮生长因子的受体有 3 种:VEGFR1(Flt1)、VEGFR2(Flk1 或 KDR)和 VEGFR3(Flk4)。VEGFR2 在血管内皮细胞表面表达,VEGFR2 被认为是介导内皮细胞有丝分裂、生存和微血管通透性的主要介质,VEGFR1 看起来不能介导有效的内皮细胞有丝分裂信号,但对肿瘤生长和转移有重要作用,包括诱导基质金属蛋白酶(MMPs)、组织型纤维蛋白酶原激活剂(tPA)、尿激酶型纤维蛋白酶原激活剂(uPA)。VEGFR3 在血管生成中发挥的作用可能不大。

VEGF 在 ACC 的组织和血液中的含量明显升高。VEGF 和它的受体 VEGFR2 在大多数 ACC 中高表达。这意味着以 VEGF 为靶向的治疗可能会带来很大的应用前景^[13]。

用贝伐单抗(Bevacizumab)联合卡培他滨(capecitabine)治疗。两者均为肿瘤化疗药,分别被用于治疗结肠直肠癌与乳腺癌。贝伐单抗为重组的人源单克隆抗体。贝伐单抗可结合 VEGF 并防止其与内皮细胞表面的受体(Flt-1 和 KDR)结合。卡培他滨为嘧啶类似物,作用于晚期原发性或转移性乳腺癌的治疗。Wortmann 等^[14]在 2006 年至 2008 年期间对 10 例肾上腺癌患者每 21 天静脉注射贝伐单抗 5 mg/kg,口服卡培他滨 950 mg/m²一天两次,服用 14 d。并且每 12 周通过影像学表现来对肿瘤大小进行评估。结果 2 例患者因手足症状而停止了该治疗,3 例患者在 12 周内死亡。平均生存期为 124 d。得出结论在晚期肾上腺癌患者中贝伐单抗联合卡培他滨的治疗效果不佳,故不能推荐作为治疗方案。

另外,在一例病例报道中,用抗血管生成物沙利度胺(Thalidomide)后,肿瘤仍继续进展^[15]。

4. 酪氨酸激酶抑制剂:酪氨酸激酶抑制剂有抗肿瘤及抗血管生成的双重功能,(1)通过抑制 RAF/MEK/ERK 等信号转导通路,直接抑制肿瘤生长;(2)通过抑制 VEGFR 和 PDGFR 而阻断肿瘤新生血管的形成,间接抑制肿瘤细胞的生长。舒尼替尼(sunitinib)已成功用于治疗肾细胞癌及胃肠道肿瘤^[16-18]。

舒尼替尼是一种能抑制多个受体酪氨酸激酶(RTK)的小分子,其中某些受体酪氨酸激酶参与肿瘤生长、病理性血管形

成和肿瘤转移的过程。通过对舒尼替尼抑制各种激酶(80 多种激酶)的活性进行评价,证明舒尼替尼可抑制血小板源性生长因子受体(PDGFR α 和 PDGFR β)、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、干细胞因子受体(KIT)、Fms 样酪氨酸激酶-3(FLT3)、1 型集落刺激因子受体(CSF-1R)和神经胶质细胞系衍生的神经营养因子受体(RET)。

Lee 等^[18]报道了 1 例 ACC 转移患者,用米托坦治疗后无效。用舒尼替尼治疗,以 6 周为一疗程,治疗 4 周后停药 2 周。起始剂量为 50 mg/d,因出现中性粒细胞减少及疲乏,将剂量减至 37.5 mg/d。肺转移在 6 周后缩小,治疗有效持续 7.5 个月。

目前,有关单一用舒尼替尼来治疗对铂类药物反应不良的患者的一项 II 期临床试验正在进行中,仍未有研究结果的相关报道。

Butler 等^[19]对 1 例晚期肾上腺癌患者运用索拉非尼(sorafenib)进行治疗。该患者有男性化,类库欣,高血压,体重增加及腹部膨胀等临床表现。左侧肾上腺有一 8 cm 的肿物,已外科切除,病理证实为肾上腺皮质癌。并且通过活检,证实已有肺和肝的转移,处于 IV 期。用米托坦未能延缓病情的发展。运用索拉非尼治疗后,双侧肺转移和肝转移缩小,雄激素分泌恢复正常,并且临床症状有了较大的好转。通过 28 个月治疗,影像学 and 生化检查都显示病情缓解。

5. IGF- I 受体抑制剂:80% ~ 90% 的肾上腺皮质都表达 IGF- II。IGF- II 通过 IGF- I 受体起作用。在体内和体外的模型都证实,阻断 IGF- I 受体,ACC 细胞的生长减少^[20]。IGF- I 受体抑制剂治疗 ACC 具有新的前景。

Haluska 等^[21]对 14 例有转移的难治性 ACC 患者用了 Figitumumab。Figitumumab 为 IGF- I 受体的单克隆抗体。每 21 天用一次,剂量为 20 mg/kg,同时监测血糖、胰岛素、生长激素。Figitumumab 使患者胰岛素及生长激素水平升高。此外 Figitumumab 在 ACC 患者的不良反应、药代动力学与其他实体肿瘤是相似的。结果显示,57% (8/14) 的患者病情得到了控制。

6. 甲磺酸伊马替尼:甲磺酸伊马替尼(Imatinib mesylate)可阻滞干细胞配体受体(c-kit)和 PDGFR,还可阻滞 BCR/ABL 融合蛋白的酪氨酸激酶,从而治疗慢性粒细胞白血病。

在肿瘤的生成过程中,可能都表达 c-kit 和 PDGFR。Gross 等^[22]研究了表达 c-kit 和 PDGFR 而用常规方法治疗无效的内分泌肿瘤。用甲磺酸伊马替尼治疗 4 例肾上腺皮质癌患者,开始剂量为 400 mg/d,1 周后改为 600 mg/d,若病情恶化加至 800 mg/d。结果 3 例患者病情恶化,1 例患者因严重的精神不良反应而终止了治疗。

7. 表皮生长因子受体抑制剂:EGFR 抑制剂也在研究中。EGFR 在大多数 ACC 中过量表达。Fassnacht 等^[23]发现在 133 例 ACC 患者中 EGFR 的表达并不与预后相关。另外,也未发现 EGFR 的基因突变。

Quinkler 等^[24]在 10 例晚期肾上腺癌患者中,运用厄洛替尼(Erlotinib)联合吉西他滨(Gemcitabine)治疗。厄洛替尼为 EGFR 抑制剂,吉西他滨为嘧啶类似物。口服厄洛替尼 100 mg/d,每 14 天静脉注射吉西他滨 800 mg/m²。除 1 例患者有轻

微治疗效果外,其他患者在平均生存了 5.5 个月后死亡。除了癫痫的不良反应外,1 例患者有严重的肺炎,1 例患者因中性粒细胞减少而终止了吉西他滨的治疗。可见,厄洛替尼联合吉西他滨治疗对晚期肾上腺癌患者无很好的疗效。

在 MD Anderson 医院的研究中,Samntra 等^[25]对 19 例 ACC 患者用吉非替尼(gefitinib)治疗也无效。

8. 免疫治疗:免疫治疗方面的信息很少。2 例患者运用树突状细胞进行治疗。具有抗原特异性的 TH1 免疫已经被证实,但临床上的治疗效果仍不明显。ACC 能表达一些标志物,比如 steroidogenic factor 1, survivin 等,可能会带来一些免疫治疗的方向^[26]。

综上所述,肾上腺皮质癌是一种预后差的少见病。米托坦可作为手术后的辅助治疗,但需密切监测药物的副作用。对于不能完全用手术治疗的晚期 ACC,可用 EDP 方案或者 SM 方案。用药物靶向治疗 ACC 提供了新的研究方向,如 IGF- I 受体抑制剂,舒尼替尼,索拉非尼等可能带来新的治疗前景,但仍需进一步完善相应的临床研究。

参 考 文 献

- [1] Patalano A, Brancato V, Mantero F. Adrenocortical cancer treatment. *Horm Res*, 2009, 71:99-104.
- [2] Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23:273-289.
- [3] Gonzalez RJ, Shapiro S, Sarlis N, et al. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note. *Surgery*, 2005, 138:1078-1085; discussion, 1085-1086.
- [4] Schulick RD, Brennan MF. Adrenocortical carcinoma. *World J Urol*, 1999, 17:26-34.
- [5] Pommier RF, Brennan MF. An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. *Surgery*, 1992, 112:963-970; discussion, 970-971.
- [6] Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, et al. Management of patients with adrenal cancer; recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12:667-680.
- [7] Bergenstal D, Lipsett M, Moy R, et al. Regression of adrenal cancer and suppression of adrenal function in men by o,p,p-DDD. *Transactions of American Physicians*, 1959, 72:341.
- [8] Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, et al. Adjuvant mitotane treatment in patients with adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*, 2007, 356:372-380.
- [9] Nader N, Raverot G, Emptoz-Bonneton A, et al. Mitotane has an estrogenic effect on sex hormone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91:2165-2170.
- [10] Skogseid B, Baudin E, Fassnacht M, et al. Experience from an ongoing phase III study: FIRM-ACT. *Abstract Book of the 2nd Annual International Adrenal Cancer Symposium; Clinical and Basic Science*, 2008, 465.
- [11] 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. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12:657-666.
- [12] Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91:2027-2037.

- [13] Zacharieva S, Atanassova I, Orbetzova M, et al. Circulating vascular endothelial growth factor and active renin concentrations and prostaglandin E2 urinary excretion in patients with adrenal tumours. *Eur J Endocrinol*, 2004, 150:345-349.
- [14] Wortmann S, Quinkler M, Ritter C. Bevacizumab plus capecitabine as a salvage therapy in advanced adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol*, 2010, 162:349-356.
- [15] Chacon R, Tossen G, Loria FS, et al. CASE 2. Response in a patient with metastatic adrenal cortical carcinoma with thalidomide. *J Clin Oncol*, 2005, 23:1579-1580.
- [16] Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006, 368:1329-1338.
- [17] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007, 356:115-124.
- [18] Lee JO, Lee KW, Kim CJ, et al. Metastatic adrenocortical carcinoma treated with sunitinib; a case report. *Jpn J Clin Oncol*, 2009, 39:183-185.
- [19] Butler C, Butler WM, Rizvi AA. Sustained remission with the kinase inhibitor sorafenib in Stage IV metastatic adrenocortical carcinoma. *Endocr Pract*, 2009, 26:1-19.
- [20] Barlaskar FM, Spalding AC, Heaton JH, et al. Preclinical targeting of the type 1 insulin-like growth factor receptor in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94:204-212.
- [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. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 65:765-773.
- [22] Gross DJ, Munter G, Bitan M, et al. The role of imatinib mesylate (Gleevec) for treatment of patients with malignant endocrine tumors positive for c-kit or PDGF-R. *Endocr Relat Cancer*, 2006, 13:535-540.
- [23] Fassnacht M, Habner S, Adam P, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) as a potential new target in the treatment of patients with adrenocortical carcinoma; Results of pre-clinical studies. *J Clin Oncol*, 2007, 25(suppl):21025.
- [24] Quinkler M, Hahner S, Wortmann S, et al. Treatment of Advanced Adrenocortical Carcinoma with Erlotinib plus Gemcitabine. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93:2057-2062.
- [25] Samntra V, Vassilopoulou-Sellin R, Fojo AT, et al. A phase II trial of gefitinib monotherapy in patients with unresectable adrenocortical carcinoma (ACC). *J Clin Oncol*, 2007, 25(suppl):15527.
- [26] Papewalis C, Wuttke M, Seissler J, et al. Dendritic cell vaccination with xenogenic polypeptide hormone induces tumor rejection in neuroendocrine cancer. *Clin Cancer Res*, 2008, 14:4298-4305.

(收稿日期:2010-04-26)

(本文编辑:周丽斌)



中 华 医 学 会