

## 节拍化疗治疗晚期肾上腺皮质癌一例

李晓晴<sup>1</sup> 张正<sup>2</sup> 邵宜<sup>1</sup> 钟殿胜<sup>1</sup>

<sup>1</sup>天津医科大学总医院肿瘤内科 300052; <sup>2</sup>天津医科大学第二医院泌尿外科 300211

通信作者:钟殿胜, Email: zhongdsh@hotmail.com

**【摘要】** 肾上腺皮质癌是一种发病率低的罕见恶性肿瘤,治疗方法主要包括手术、内分泌治疗、放疗,但效果仍不理想。米托坦是目前治疗功能性肾上腺皮质癌最主要的药物,但由于其剂量治疗窗较窄,临床使用中极易出现不同程度的药物不良反应。节拍式化疗是一种以“低剂量、高频、持续给药”为特征的新兴治疗模式,多项临床研究均证实其可在疗效与毒性之间达到平衡。现将我科 1 例晚期肾上腺皮质癌患者应用内分泌治疗联合节拍化疗的治疗过程进行报道,旨在增加对肾上腺皮质癌的认识以及为节拍化疗治疗模式增加临床经验。

**【关键词】** 肾上腺皮质癌;米托坦;节拍化疗

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.01.015

患者女,71岁,主因“左肾上腺皮质癌术后3年余,复发伴肝转移5个月,乏力1周”于2017年3月收入天津医科大学总医院。入院3年前出现胸闷、憋气、厌食、乏力、夜尿增多、胡须增多等症状,就医行腹部强化CT示左侧肾上腺区软组织影,约8.2 cm × 6.4 cm,呈不均匀强化,内可见囊变区和点状钙化灶。行手术切除左肾上腺肿物,病理呈束状带细胞,细胞生长活跃,伴有出血、坏死,核分裂象罕见,免疫组织化学示:肿瘤细胞抑制素 inhibin、突触素和 CD56(+), CD10、上皮膜抗原、嗜铬素 A、CD31 血管(+), Ki-67(10%), 病变符合肾上腺皮质癌。术后一般恢复可,未定期复查。入院半年前再次出现上述症状,进一步完善相关检查后考虑左侧肾上腺区肿瘤复发、左肾静脉癌栓、肝脏转移。既往高血压、糖尿病病史。入院查体:血压 141/71 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa), 神志清,精神略差,向心性肥胖,满月脸,口唇周围可见胡须,心肺查体正常,呈水牛背,腹部较膨隆,未见紫纹,双下肢轻度水肿。实验室检查:激素系列,睾酮 130.52 ng/dl,孕酮 12.83 ng/ml,雌二醇 66.89 pg/ml;血皮质醇 > 50 μg/dl,促肾上腺皮质激素 < 5 pg/ml;醛固酮(卧位) 33.6 ng/dl;血钾 2.8 mmol/L,血钙 1.9 mmol/L;24 h 尿香草苦杏仁酸 17.16 μmol/L,24 h 尿醛固酮 8.8 μg,24 h 尿皮质醇 > 1 050 μg。入院半年前开始口服米托坦 500 mg,3次/d,后逐渐增量至 3.0 g,2次/d,期间出现 1 度转氨酶升高;入院后予调整米托坦剂量 4.0 g,2次/d,5 d 后出现 3 度肝损伤、3 度腹泻、继发性肾功能不全、酸中毒、电解质紊乱,故降低米托坦用量,同时积极行保肝、碱化利尿、补液等对症治疗,一般状况逐渐好转。因不具备监测血中米托坦浓度的条件,故根据不良反应及相关化验结果调整米托坦剂量。患者反复出现腹泻、低血钾症状,激素分泌情况控制欠佳,考虑米托坦治疗窗较窄,且影像学检查提示肿瘤较前有所进展,遂拟联合化疗控制病情。“米托坦(2~5 g/d) + 吉西他滨(800 mg/m<sup>2</sup>, 第1天) + 卡培他滨 1.5 g 1次/d,第1~21天,21 d 为一周

联合治疗 5 个月,期间化疗 2 周期,4 周期后根据实体瘤疗效评价标准影像学评估病情稳定。第 5 周期治疗过程中突然出现烦躁、意识模糊、嗜睡等精神症状,停止抗肿瘤治疗,头部增强磁共振考虑出现脑膜转移,于 2017 年 10 月 11 日死亡。

### 讨论

肾上腺皮质癌是一类发病率只有百万分之一的罕见恶性肿瘤,<10岁和40~50岁是肾上腺皮质癌发病高峰期,男女发病比例为1:1.5~1:2.5<sup>[1]</sup>,根据其有无分泌功能和激素行为分为功能性肿瘤和无功能性肿瘤。无功能性肾上腺皮质癌主要表现在肿块生长造成的压迫、疼痛、消瘦、发热等不典型症状。功能性肾上腺皮质癌约有40%~60%的患者伴有激素分泌过多相关症状,如皮质醇增多症、雄激素增多症。病理诊断则根据Wiss标准<sup>[2]</sup>通过不同的组织学特征来区分肾上腺肿瘤的良恶性及预后评估。

米托坦是一类结构为“对氯苯基三氯乙烷”杀虫剂的衍生物,仍是目前治疗肾上腺皮质癌最重要的药物<sup>[3]</sup>。它可选择性地针对肾上腺皮质细胞线粒体产生细胞毒作用,使肾上腺皮质束状带、网状带细胞萎缩、坏死,进而降低皮质癌的内分泌功能,从而缓解皮质功能亢进症状。研究表明,米托坦血药浓度在14~20 mg/L时具有抗肿瘤作用,治疗窗较窄,当其浓度>20 mg/L时,药物毒性作用显著增加,其常见的不良反应包括以恶心、厌食、腹泻为主的胃肠道症状和神经肌肉毒性<sup>[4]</sup>。本例患者在口服米托坦治疗期间出现严重腹泻和异常肝损害,同时反复伴有电解质、激素水平紊乱,也考虑与药物毒性相关。由于无法动态监测血药浓度,故根据其不良反应程度来调整米托坦的给药剂量也不失为一种可行办法。

目前晚期肾上腺皮质癌化疗尚无统一明确的指南推荐方案。Urup等<sup>[5]</sup>进行了一项多西他赛联合顺铂化疗的Ⅱ期临床试验,结果入组19例肾上腺皮质癌患者经化疗4例达到部分缓解,6例病情稳定,7例疾病进展,无进展生存期达3个

月,中位生存期 12.5 个月,但该试验因未达到预期有效应答率而终止。Terzolo 等<sup>[6]</sup>的研究提出米托坦辅助化疗可以延长局部切除术后肾上腺皮质癌患者的无瘤生存期。Fassnacht 等<sup>[7]</sup>进行了一项晚期肾上腺皮质癌的 III 期随机临床试验 (FIRM-ACT),证实米托坦联合依托泊苷、多柔比星和顺铂化疗较米托坦联合脉链霉素具有更多获益,肿瘤应答率分别为 23% 和 9%,无进展生存期分别为 5 个月和 2 个月。在两项临床试验中均观察到明显的骨髓抑制、腹泻、乏力等化疗不良反应。

节拍式化疗是近年新兴的一种治疗模式,通过相对低剂量、高频度、持续给药模式,能够长时间维持在相对较低、有效的血药浓度。其机制在于使持续增殖的肿瘤血管内皮细胞直接受到药物细胞毒作用,进而抑制肿瘤生长及血管生成<sup>[8]</sup>。节拍式化疗的优势在于其在减少药物不良反应和耐药性的同时仍可达到控制肿瘤生长的目的。另外,节拍化疗还表现出抗肿瘤血管生成作用和免疫调节作用<sup>[9]</sup>。一项吉西他滨联合节拍式给药 5-氟尿嘧啶或卡培他滨的多中心 II 期临床研究提示,约 29% 的患者获得约 6 个月的病情稳定期,较严重的不良反应主要为骨髓抑制和口腔黏膜炎,但整体来说不良反应都是可控的<sup>[8]</sup>。很多学者提出“节拍化疗”将成为晚期肿瘤维持治疗的模式之一,其具体作用机制和最佳给药方式在临床与基础研究中也必将逐渐明朗。

本例患者存在典型的库欣综合征表现,结合相关实验室检查结果提示皮质醇、雄激素、醛固酮分泌增多,属于更罕见的多激素共分泌型皮质癌。口服米托坦治疗期间出现严重腹泻和肝功能异常,同时反复伴有电解质、激素水平紊乱,与药物毒性相关。肿瘤进展后调整为“米托坦(2~5 g/d)+吉西他滨(800 g/m<sup>2</sup>,第 1、8 天)+卡培他滨(1.5 g 1 次/d,第 1~21 天)”节拍式化疗模式,药物耐受性可,出现可控的腹泻、白细胞降低不良反应,并且在化疗后临床症状得到明显改善。此种治疗方案找到疗效与毒性之间的平衡,无进展生存期达到 5 个月,总生存期为 44 个月,延长生存期的同时提高了生命质量。此种治疗方案及治疗模式可以推荐作为晚期肾上腺皮质癌二线治疗选择之一。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Else T, Kim AC, Sabolch A, et al. Adrenocortical carcinoma[J]. *Endocr Rev*, 2014, 35(2): 282-326. DOI: 10.1210/er.2013-1029.
- [2] Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL Jr. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 1989, 13(3): 202-206.
- [3] Stratakis CA. Adrenal cancer in 2013: time to individualize treatment for adrenocortical cancer? [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(2): 76-78. DOI: 10.1038/nrendo.2013.263.
- [4] 蔡斌,李汉忠,张玉石. 肾上腺皮质癌的诊治进展[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(16): 1307-1309. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.16.020.
- [5] Urup T, Pawlak WZ, Petersen PM, et al. Treatment with docetaxel and cisplatin in advanced adrenocortical carcinoma, a phase II study [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(10): 1994-1997. DOI: 10.1038/bjc.2013.229.
- [6] Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(23): 2372-2380. DOI: 10.1056/NEJMoa063360.
- [7] Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(23): 2189-2197. DOI: 10.1056/NEJMoal1200966.
- [8] Bottini A, Generali D, Brizzi MP, et al. Randomized phase II trial of letrozole and letrozole plus low-dose metronomic oral cyclophosphamide as primary systemic treatment in elderly breast cancer patients [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(22): 3623-3628. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.5773.
- [9] Cazzaniga ME, Camerini A, Addeo R, et al. Metronomic oral vinorelbine in advanced breast cancer and non-small-cell lung cancer: current status and future development [J]. *Future Oncol*, 2016, 12(3): 373-387. DOI: 10.2217/fon.15.306.

(收稿日期:2018-11-21 修回日期:2018-12-26)

(本文编辑:张晶晶)