

· 综述 ·

肾上腺皮质瘤的治疗新进展

翁妍 张少玲

中山大学孙逸仙纪念医院内分泌科, 广州 510120

通信作者: 张少玲, Email: zhshaol@mail.sysu.edu.cn

【摘要】 肾上腺皮质瘤(adrenocortical carcinoma, ACC)是一种罕见、恶性度高的内分泌肿瘤,预后不良。随着研究的不断深入,针对 ACC 的治疗方法越来越丰富。手术是目前最有效的治疗方法,米托坦是 ACC 术后的主要辅助治疗用药。对于无法手术或手术不能完全切除者可考虑化疗、放疗等。另外,分子靶向治疗在 ACC 中可能有巨大的潜力,包括酪氨酸受体抑制剂、胰岛素样生长因子 1 受体抑制剂、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂等。近年还涌现出免疫治疗及针对基因突变相关位点的治疗方法。如何根据患者特点,选择最佳的个体化治疗方案是今后研究的重要方向之一。

【关键词】 肾上腺皮质瘤;米托坦;化学治疗;靶向及免疫治疗;基因治疗;临床试验

基金项目:国家自然科学基金项目(81970683);科技部国家重点研发项目(2021YFC2501603, 2021YFC2501600)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20221024-10037

Research progress of the treatment of adrenocortical carcinoma Weng Yan, Zhang Shaoling. Department of Endocrinology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China
Corresponding author: Zhang Shaoling, Email: zhshaol@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare and highly aggressive endocrine tumor with a poor prognosis. With the research deepens, an increasing variety of treatments for ACC are available now. Surgery is currently the most effective treatment, and adjuvant mitotane therapy is the main postoperative regimen for ACC. Chemotherapy and radiotherapy are considered for those who cannot be operated or cannot be completely removed by surgery. In addition, molecular targeted therapy may have great potential in ACC, including tyrosine receptor inhibitors, insulin-like growth factor I receptor inhibitors, mTOR inhibitors, etc. Immunotherapies and treatments targeting gene mutation-associated loci have also emerged in recent years. To choose the best regimens is an important research direction for the present and the future.

【Keywords】 Adrenocortical carcinoma; Mitotane; Chemotherapy; Targeted and immunotherapy; Gene therapy; Clinical trials

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81970683); National Development Plan from China's Ministry of Science and Technology (2021YFC2501600, 2021YFC2501603)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20221024-10037

肾上腺皮质瘤(adrenocortical carcinoma, ACC)是一种罕见、侵袭性极强并且预后差的肿瘤,年发病率为(0.5~2.0)/百万。临床医生对于该疾病的认识较少,因此多数患者初诊时已处于晚期,中位生存期不超过 12 个月,术后 5 年生存率为 0~25%。由于 ACC 的罕见性,国内外均缺乏大型病例报道及相关临床试验,但近些年涌现出大量新药,为治疗 ACC 带来曙光。本综述将回顾总结既往 ACC 治疗的成果及新进展。

1 手术治疗

手术是治疗 ACC 最有效的方法,而肿瘤完全切除是目前可能治愈 ACC 的方法。对于局限的或局部进展的(I~Ⅲ期)ACC 患者,首选根治性手术治疗,尽可能完整切除肿瘤,包括肿瘤周围脂肪组织、可疑肿瘤受侵区域及淋巴结。如邻近脏器受累应连同原发灶整块切除,保证切缘阴性,这是影响患者预后的关键因素^[1]。ACC 手术方式首选开放性手术,而当肿瘤直径小于 6 cm 且明确无局部侵袭时,可选腹腔镜

手术^[2]。对于广泛转移的晚期 ACC 患者,减瘤手术仍可以延长患者总生存时间(overall survival, OS)^[3]。

2 化学治疗

2.1 米托坦 超过 50% 的 ACC 患者经肿瘤完全切除后仍有复发或转移的风险,因此 ACC 患者术后需要辅助治疗来抑制肿瘤生长^[1]。米托坦是一种选择性损害肾上腺皮质的药物,为二氯二苯三氯乙烷的异构体,通过诱导肾上腺皮质细胞中细胞色素 C 氧化酶改变线粒体呼吸链活性,从而促进 ACC 细胞死亡。2020 年欧洲肿瘤内科学会临床实践指南推荐,米托坦适用于无法手术或广泛转移的 ACC 患者,对高危的 ACC 患者术后辅以米托坦治疗,可明显延长无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)及 OS^[1,4];而首个肾上腺皮质癌米托坦辅助治疗研究(ADIUVO)试验目前的结果显示,对于中低危(I~III 期、R0 手术和 Ki-67 ≤ 10%) ACC 患者,术后辅以米托坦治疗长达 5 年并不能显著降低患者的 RFS^[5]。一项回顾性多中心研究显示,根治术后 ACC 患者米托坦治疗时血药浓度 ≥ 14 mg/L 与 RFS 延长相关^[6]。然而关于米托坦的用药时长仍存在争议,目前指南推荐使用 2~5 年^[1]。北京协和医院于 2021 年制定米托坦治疗 ACC 专家共识,建议初次使用米托坦的 ACC 患者从每日 1.5 g 起,在 4~6 d 内增加剂量至 6 g/d。治疗 2~3 周后检测血药浓度,最佳血药浓度维持于 14~20 mg/L。

2.2 细胞毒性药物 晚期转移 ACC 患者接受米托坦单药治疗后缓解率差异大,因此对于晚期 ACC 患者往往需要联合细胞毒性药物治疗。FIRM-ACT 临床试验将局部晚期或转移性 ACC 患者随机分为两组,一组接受米托坦和链脲佐菌素治疗,另一组接受米托坦和依托泊苷、阿霉素、顺铂(etoposide, doxorubicin, and cisplatin plus mitotane, EDP-M)治

疗,观察两年后,结果显示 EDP-M 组有效率为 23.2%,米托坦和链脲佐菌素组为 9.2% ($P < 0.001$)^[7]。最新的研究显示,对于根治性术后 ACC 极高危患者(中位 Ki-67 > 30%),米托坦联合铂类化疗相对于米托坦单药治疗能显著延长患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)及 OS^[8]。对于不适合 EDP-M 治疗的患者,米托坦联合依托泊苷和顺铂,或米托坦联合顺铂也能改善晚期 ACC 患者的生存期^[1]。

2.3 分子靶向药 随着对 ACC 发病分子机制的深入理解,目前已开发出一系列靶向 ACC 发病过程中多个环节的药物。然而它们对 ACC 进展疗效有限,有待进一步研究(表 1)。

2.3.1 酪氨酸受体抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs) TKIs 能靶向多种酪氨酸激酶,抑制 ACC 肿瘤血管新生及细胞增殖。TKIs 包括成纤维细胞生长因子受体抑制剂(舒尼替尼、阿昔替尼、仑伐替尼)、血管内皮生长因子受体抑制剂(卡博替尼)等^[9-11],然而尚不能显著改善患者预后,这可能与患者合并米托坦治疗后引起细胞色素 P450 3A4 酶活性增强,导致 TKIs 药代动力学下降有关。因此,仍需要进一步研究探讨 TKIs 联合非米托坦药物的治疗方案是否对 ACC 患者有益。

2.3.2 胰岛素样生长因子 1 受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R)抑制剂 ACC 中 IGF-2 轴过表达,激活 IGF-1R,促进肿瘤细胞增殖、迁移、转移等,林西替尼为该受体特异性抑制剂。2015 年一项多中心、双盲、III 期临床试验共纳入 139 例在 EDP-M 治疗的基础上出现局部进展或转移性 ACC 的患者,随机分为林西替尼组及安慰剂组,结果显示该药不能延长 PFS 和 OS,该临床试验进行 1 年后提前终止^[12]。

表 1 各类肾上腺皮质癌治疗药物汇总

治疗药物	治疗周期及剂量	不良反应
舒尼替尼	每天口服 50 mg,服药 4 周,停药 2 周	多发性神经病、疼痛、感染
阿昔替尼	起始剂量为 5 mg,每日 2 次	腹泻、高血压、疲乏
仑伐替尼	每 3 周静脉滴注 200 mg	手足综合征、乏力
卡博替尼	起始剂量 50 mg/d	高血压、肺栓塞
林西替尼	每天口服 150 mg	疲乏、恶心、血糖升高
西罗莫司	每周静脉滴注 25~37.5 mg	血小板减少、黏膜炎、高胆固醇血症、高甘油三酯血症和高血糖
阿维鲁单抗	每两周静脉滴注 10 mg/kg	恶心、乏力、甲状腺功能减退
帕博利珠单抗	每 3 周静脉滴注 200 mg	肝功能异常、疲乏
纳武单抗	每两周静脉滴注 240 mg	肝功能异常、黏膜炎和咽喉疼痛
沙利度胺	起始剂量为 50 mg/d,目标剂量为 200 mg/d	乏力、胃肠道症状

2.3.3 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂 mTOR 是 IGF-1R 及其他酪氨酸激酶受体下游通路节点, mTOR 抑制剂包括依维莫司、西罗莫司和替罗莫司等,但目前单药治疗证据仅局限于细胞实验与小样本人群的临床观察,一项 I 期队列研究显示,西罗莫司联用西妥木单抗(IGF-1R 抑制剂)可以使 ACC 患者病情稳定长达 6 个月^[13]。

2.4 免疫治疗 免疫治疗是目前 ACC 治疗发展最快的领域。主动免疫疗法通过激活宿主免疫系统对恶性肿瘤细胞进行清除,包括抗肿瘤疫苗、树突状细胞疗法、免疫检查点抑制剂以及免疫调节剂,其中后两者在 ACC 中研究证据较多。程序性死亡受体(programmed death protein, PD)-1 及其配体 PD-L1 作为最重要的免疫检查点,主要表达于活化 T 细胞上的一种跨膜蛋白质,同时在 B 细胞、自然杀伤细胞和 Treg 细胞中也有表达。已有研究显示多种 PD-1/PD-L1 抑制剂对 ACC 的治疗有效。首个观察 PD-L1 抑制剂(阿维鲁单抗)对晚期 ACC 患者疗效的 Ib 期临床试验显示,其客观缓解率达 6%,中位 PFS 为 2.6 个月,安全性良好^[14]。一项 II 期临床试验显示,PD-1 抑制剂帕博利珠单抗(pembrolizumab)治疗晚期 ACC 患者的客观缓解率达 23%,疾病控制率为 52%,而中位 PFS 为 2.1 个月^[15]。而另一项 II 期多中心临床试验显示,晚期 ACC 患者经 PD-1 抑制剂纳武单抗治疗后中位 PFS 达 1.8 个月^[16]。免疫调节剂是一类独特的主动免疫疗法,包括沙利度胺、来那度胺和泊马度胺。这些药物通过 B7-CD28 复合物的 CD28 受体磷酸化发挥作用,导致 Th1 型细胞因子释放增加,如 γ 干扰素和白细胞介素-2,导致 T 细胞和自然杀伤细胞激活和增殖,然而其临床效果不佳。这些药物仅在小样本 ACC 患者中报道,疗效有限。值得注意的是,ACC 患者高皮质醇血症能减少免疫细胞数量及活性,减少 PD-L1 等免疫治疗标志物的水平;同时肿瘤导致的 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)、TP53 等相关通路蛋白的改变,会引起患者对免疫治疗的抵抗。然而,免疫治疗仍可作为 ACC 患者化疗失败的挽救方案。

3 放射性治疗

放射治疗是治疗恶性肿瘤的一种有效手段,但对 ACC 的疗效欠佳。2018 年一项纳入了 171 例无转移的 ACC 患者的研究显示,切缘阳性的患者接受术后辅助放疗每年死亡风险降低 40%^[17]。因此,指

南仅考虑 R1 或 RX 切除或 III 期的 ACC 患者在米托坦治疗的基础上使用放疗^[1]。¹³¹I-甲咪酯是类固醇生成中的关键酶(11- β -羟化酶和醛固酮合酶)的有效配体,针对无法手术的晚期 ACC 患者使用(R)-1-{1-[4(¹²³I)碘苯基]乙基}-1h-咪唑-5-羧酸氮杂基酰胺进行放射性核素治疗后,尽管中位 OS 仅为 14.1 个月^[18],也为 ACC 患者带来了曙光。

4 针对肿瘤基因突变的治疗进展

ACC 散发病例的遗传学和表观遗传学改变尚未明确。ACC 全球组学分析报道的相关基因突变包括 *RB1*、*TP53*;与 β -catenin 通路相关的基因突变包括 *CTNNB1*、*ZNRF3*、*MED12* 等;与 DNA 错配修复相关基因突变包括 *MLH1*、*MSH2*、*MSH6* 和 *PMS2* 等,基因检测能给医生提供更多信息,帮助患者选择治疗方式,目前针对基因突变位点的治疗较少。

4.1 *CDK4* 基因缺失 约 19% 的 ACC 患者表现为该基因缺失。帕博西尼是全球首个 CDK4 激酶抑制剂,证实其在 ACC 临床前模型中有效^[19]。

4.2 *ATRX* 或 *DAXX* 基因缺失 约 15% 的 ACC 患者表现为该基因缺失。针对该基因缺失的治疗方法是使用共济失调毛细血管扩张突变基因 Rad3 相关激酶(ataxia telangiectasia and Rad3-related, ATR)抑制剂或诱导 DNA 双链断裂。两种不同的 ATR 抑制剂 M6620 和 AZD6738 正在进行早期临床研究,I 期数据表明对于治疗晚期实体肿瘤,M6620 联合拓扑替康是一种可耐受的方案^[20]。

4.3 *NF1* 或 *MAP2K1* 基因缺失 约 12% 的 ACC 患者表现为该基因缺失。丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK)抑制剂已在其他肿瘤中证实具有一定的疗效。

目前在 clinicaltrials.gov 网站上仍有 13 项 ACC 临床研究正在积极招募患者。其中 4 项实验与 PD-1 免疫治疗相关,2 项评估纳武单抗和伊匹木单抗的 II 期临床试验,1 项评估 pembrolizumab 治疗不可手术治疗的 ACC 患者 II 期临床试验,1 项评估 pembrolizumab 联合 relacorilant 治疗分泌皮质醇的 ACC 患者 I 期临床试验。ADIUV0-2 是一项 III 期试验,比较顺铂/依托泊苷/米托坦和米托坦单药对首次切除 ACC 的疗效。ACACIA 试验正在评估顺铂/依托泊苷与不使用药物/米托坦单药在局部 ACC 首次切除术后的疗效。而国内唯一一项 ACC 临床研究目前正在华西医院开展,旨在评估用卡瑞利珠单

抗联合阿帕替尼作为二线治疗复发和转移 ACC 的疗效及安全性,预计招募 43 例 ACC 患者。

综上所述,ACC 恶性程度高,预后不良,治疗难度大。早期 ACC 患者根治性手术是唯一最有效的治疗方法,对于无法手术或手术不能完全切除者可考虑化疗、放疗或免疫治疗。而局部放疗、消融、血管栓塞对晚期 ACC 有潜在的治疗价值^[1]。对于复发风险高(Ⅲ期或 R1-RX 切除, Ki-67>10%)的患者建议采用米托坦辅助治疗。对于大多数晚期 ACC 患者,EDP-M 仍是首选的一线治疗方案,但是其总体效果不佳,往往需要联合靶向治疗。然而,迄今为止尚没有单一的靶向药物显示出良好的疗效,相信随着对 ACC 分子机制的深入了解,以及随机化对照临床试验结果的公布,未来针对 ACC 的治疗会有更大的突破。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Fassnacht M, Assie G, Baudin E, et al. ESMO Guidelines Committee. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31 (11): 1476-1490. DOI: 10. 1016/j.annonc. 2020. 08. 2099.
- [2] Gaujoux S, Mihai R; joint working group of ESES and ENSAT. European Society of Endocrine Surgeons (ESES) and European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT) recommendations for the surgical management of adrenocortical carcinoma [J]. *Br J Surg*, 2017, 104 (4): 358-376. DOI: 10. 1002/bjs. 10414.
- [3] Srougi V, Bancos I, Daher M, et al. Cytoreductive surgery of the primary tumor in metastatic adrenocortical carcinoma: impact on patients' survival [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107 (4): 964-971. DOI: 10. 1210/clinem/dgab865.
- [4] Calabrese A, Basile V, Puglisi S, et al. Adjuvant mitotane therapy is beneficial in non-metastatic adrenocortical carcinoma at high risk of recurrence [J]. *Eur J Endocrinol*, 2019, 180 (6): 387-396. DOI: 10. 1530/EJE-18-0923.
- [5] Terzolo M, Fassnacht M. Endocrine Tumours: our experience with the management of patients with non-metastatic adrenocortical carcinoma [J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 187 (3): R27-R40. DOI: 10. 1530/EJE-22-0260.
- [6] Terzolo M, Baudin AE, 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. DOI: 10. 1530/EJE-13-0242.
- [7] Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al; FIRM-ACT Study Group. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (23): 2189-2197. DOI: 10. 1056/NEJMoa1200966.
- [8] Kimpel O, Bedrose S, Megerle F, et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy in radically resected adrenocortical carcinoma: a cohort study [J]. *Br J Cancer*, 2021, 125 (9): 1233-1238. DOI: 10. 1038/s41416-021-01513-8.
- [9] Kroiss M, Megerle F, Kurlbaum M, et al. Objective response and prolonged disease control of advanced adrenocortical carcinoma with cabozantinib [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105 (5): 1461-1468. DOI: 10. 1210/clinem/dgz318.
- [10] 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. DOI: 10. 1210/jc. 2013-2298.
- [11] Bedrose S, Miller KC, Altameemi L, et al. Combined lenvatinib and pembrolizumab as salvage therapy in advanced adrenal cortical carcinoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8 (2): e001009. DOI: 10. 1136/jite-2020-001009.
- [12] 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. DOI: 10. 1016/S1470-2045 (15) 70081-1.
- [13] 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]. *Br J Cancer*, 2013, 108 (4): 826-830. DOI: 10. 1038/bjc. 2013. 46.
- [14] Le Tourneau C, Hoimes C, Zarwan C, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic adrenocortical carcinoma: phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6 (1): 111. DOI: 10. 1186/s40425-018-0424-9.
- [15] Raj N, Zheng Y, Kelly V, et al. PD-1 blockade in advanced adrenocortical carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (1): 71-80. DOI: 10. 1200/JCO. 19. 01586.
- [16] Carneiro BA, Konda B, Costa RB, et al. Nivolumab in metastatic adrenocortical carcinoma: results of a phase 2 trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104 (12): 6193-6200. DOI: 10. 1210/jc. 2019-00600.
- [17] Nelson DW, Chang SC, Bandera BC, et al. Adjuvant radiation is associated with improved survival for select patients with non-metastatic adrenocortical carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25 (7): 2060-2066. DOI: 10. 1245/s10434-018-6510-x.
- [18] Hahner S, Hartrampf PE, Mihatsch PW, et al. Targeting 11-beta hydroxylase with [¹³¹I] IMAZA: a novel approach for the treatment of advanced adrenocortical carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107 (4): e1348-e1355. DOI: 10. 1210/clinem/dgab895.
- [19] Liang R, Weigand I, Lippert J, et al. Targeted gene expression profile reveals CDK4 as therapeutic target for selected patients with adrenocortical carcinoma [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 219. DOI: 10. 3389/fendo. 2020. 00219.
- [20] Thomas A, Redon CE, Sciuto L, et al. Phase I study of ATR inhibitor M6620 in combination with topotecan in patients with advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (16): 1594-1602. DOI: 10. 1200/JCO. 2017. 76. 6915.

(收稿日期: 2022-10-24)