

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.11.023

综 述

肾上腺皮质癌临床治疗研究进展

牛文静, 梁华, 牛立峰综述 张海梅审校



基金项目: “白求恩·精医求精-晚期实体瘤科研项目(二期)”研究课题(STLKY2-010)

作者单位: 261000 山东潍坊, 山东第二医科大学临床医学院(牛文静); 266000 山东青岛, 青岛市中心医院肿瘤科

(梁华、张海梅); 264010 山东烟台, 烟台市滨州医学院临床医学院(牛立峰)

通信作者: 张海梅, E-mail: zhanghaimei2004@163.com

【摘 要】 肾上腺皮质癌是一种预后不良的罕见恶性肿瘤, 具有高度侵袭性。临床上以女性患者较为多见, 该病形成的原因目前尚未阐明, 可能与机体功能障碍、饮食、药物等因素有关, 常表现为女性男性化及肾上腺功能亢进。由于肾上腺皮质癌侵袭性较强, 容易发生转移, 常见淋巴转移主要为肾上腺周围及大动脉周围淋巴结转移。故早期发现及手术完全切除是治疗该病的关键, 尽可能切除肿瘤和相邻组织, 从而提高治疗成功率。对于肿瘤远处转移、全身状况不佳等无法进行手术的肾上腺皮质癌患者, 可考虑使用辅助疗法, 如放疗、化疗、分子靶向治疗等, 为患者争取较长的生存时间。文章对肾上腺皮质癌治疗的最新基础研究和临床研究进展进行综述, 为肾上腺皮质癌临床治疗提供新的视角和经验。

【关键词】 肾上腺皮质癌; 临床治疗; 研究进展

【中图分类号】 R736.6 【文献标识码】 A

Progress in clinical treatment of adrenal cortical cancer Niu Wenjing*, Liang Hua, Niu Lifeng, Zhang Haimei. * School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Shandong Province, Weifang 261000, China
Funding program: "Bethune · Excellence-Advanced Solid Tumor Research Project (Phase II)" Research Topic(STLKY2-010)
Corresponding author: Zhang Haimei, E-mail: zhanghaimei2004@163.com

【Abstract】 Adrenocortical carcinoma is a rare malignant tumor with poor prognosis and is highly aggressive. It is clinically more common in female patients. The cause of this disease has not yet been fully elucidated, but it may be related to organ dysfunction, dietary factors, and drug factors. It often manifests as virilization in females and hyperfunction of the adrenal glands. Due to the strong invasiveness of adrenocortical carcinoma and its propensity for metastasis, common lymphatic metastases mainly involve the lymph nodes around the adrenal glands and the large arteries. Therefore, early detection and complete surgical resection are key to treating the disease, with the aim of removing as much of the tumor and adjacent tissue as possible to increase the success rate of treatment. For patients with adrenocortical carcinoma who have distant metastases or poor general condition and are not candidates for surgery, adjunctive therapies such as radiotherapy, chemotherapy, and molecular targeted therapy may be considered to prolong survival. This article presents a comprehensive and systematic review of the latest basic and clinical research advances in the treatment of adrenocortical carcinoma. The aim is to provide new perspectives and experiences in the clinical treatment of adrenocortical carcinoma.

【Key words】 Adrenocortical carcinoma; Clinical Treatment; Research progress

肾上腺皮质癌是临床中一种罕见的癌症, 其发病原因尚无统一结论^[1]。其中约 60% 的原发性肾上腺皮质癌为功能性, 多为单侧发生, 体积较大, 肿瘤往往呈圆形、椭圆形或分叶状, 临床表现包括食欲下降、多毛症、皮肤粗糙、糖尿病、骨质疏松等, 且易发生局部浸润和转移^[2-3]。临床诊疗中, 肾上腺皮质癌需与其他原发性肾上腺肿瘤区分, 如嗜铬细胞瘤和不寻常的原发性肿瘤, 以及肾上腺转移癌。通过识别肾上腺皮质肿瘤的黏液样、嗜酸细胞和肉瘤样变体, 以免与其他肿瘤混淆^[4]。对于 I ~ II 期及绝大多数 III 期肾上腺皮质癌患者, 均可以行根治性手术

切除, 通过清除周围脂肪组织和受肿瘤侵犯的可疑区域以控制病情^[5]。对于无法手术者可选择放疗、化疗、分子靶向治疗等辅助疗法, 以为患者获取较佳的治疗效果^[6-7]。文章就目前肾上腺皮质癌临床治疗进展予以综述。

1 手术治疗

目前, 手术切除被认为是治疗肾上腺皮质癌最常用和有效的方法, 适用于潜在可切除的 I ~ II 期及绝大多数 III 期肾上腺皮质癌患者。吴侃等^[8]对 22 例局限性(I/II 期)肾上腺皮质癌患者分别应用经腹膜后途径腹腔镜肾上腺切除术、经腹腔途

径腹腔镜肾上腺切除术治疗,2 组患者术后 5 年总生存率差异无统计学意义($P=0.485$),证实上述 2 种手术治疗对局限性(I/II 期)肾上腺皮质癌具有相似的控制效果。Zheng 等^[9]通过比较开放性肾上腺切除术和腹腔镜肾上腺切除术 2 种方法治疗肾上腺皮质癌患者的短期结果,发现开放性肾上腺切除术在手术时间、出血量和术后住院时间方面的益处小于腹腔镜肾上腺切除术,而开放性肾上腺切除术患者的平均无病生存期则长于腹腔镜肾上腺切除术患者。所有接受腹腔镜肾上腺切除术治疗的患者(11/11)在首次复发时都显示出局部复发病变,而 13 例接受开放性肾上腺切除术治疗的患者中有 5 例未出现局部复发($P=0.030$)。但由于肾上腺周围结构复杂,难以完全摘除,此时容易残留部分肿瘤组织,导致术后复发。对于肾上腺皮质癌术后复发再行手术切除疗效方面,杨华安等^[10]研究表明,复发灶行扩大切除可改善肾上腺皮质癌术后原位复发患者的生存,但此手术方案对于远处转移患者生存则无显著获益。Mpaili 等^[11]则认为腹腔镜肾上腺切除术和局部晚期原发性肾上腺皮质癌(ENSAT I~III)的开放式方法在多个指标上表现相似,包括 R0 切除率、总复发率、无病生存率和总生存率,这表明决定手术成功的关键是肿瘤切除的彻底程度,而非手术的具体方法。

综上,手术治疗是早期肾上腺皮质癌的主要治疗方式,但不同的手术方法在治疗效果、术后复发率和生存期等方面存在差异,应根据患者的具体情况和肿瘤特征进行个体化评估选择最适合的手术方法。当无法进行手术切除或手术切除无效时,通常使用放、化疗等治疗方案。

2 放射治疗

放疗是治疗肾上腺皮质癌的主要手段之一,基于放射线的生物效应,当放射线或其他辐射照射到肿瘤组织时,辐射会直接或间接地与细胞内的水分子互动,产生自由基和其他有害物质,这些有害物质可导致肿瘤细胞的 DNA 发生不可修复的损伤。此外,放射治疗还可以通过影响细胞生物化学代谢,组织细胞分裂或生长,从而抑制肿瘤蔓延或生长^[12]。Saboleh 等^[13]将接受手术后辅助放射局部治疗的患者与单独接受手术治疗的匹配队列进行比较,术后放射治疗(RT)显著改善了肾上腺皮质癌患者的局部控制效果。Else 等^[14]对 391 例诊断为肾上腺皮质癌的成年患者进行了分析,发现皮质醇生成、肿瘤分期和肿瘤分级为其预后危险因素,并通过对比放射治疗及米托坦治疗,发现上述 2 种治疗方案均能提升患者的无复发生存率。Ho 等^[15]回顾性分析了 14 例经病理证实的肾上腺皮质癌患者的治疗过程,显示放射治疗可缓解完全肾上腺皮质癌患者因骨转移引起的全身疼痛症状。上述研究提示,术后辅助放射治疗在肾上腺皮质癌的治疗中具有显著优势,是肾上腺皮质癌综合治疗策略中的重要组成部分。同时,在制定肾上腺皮质癌患者的治疗计划时,需要综合考虑患者的个体健康状况、年龄、肿瘤特征以及放射治疗的潜在益处和风险,以确定最适合患者的治疗方案。

3 化学治疗

随着肾上腺皮质癌治疗研究的不断发展,米托坦作为治疗

肾上腺皮质癌的主要药物之一,取得了显著的效果^[16-17]。米托坦是一种能够抑制肾上腺皮质激素合成和分泌的药物,其治疗肾上腺皮质癌作用机制包括以下几点:米托坦赋予肾上腺特异性细胞毒性,并通过抑制甾醇-O-酰基转移酶 1 下调类固醇生成,从而导致脂质诱导的内质网应激^[18]。米托坦导致 2 种细胞色素 P450(CYP11A1 和 CYP17A1)的 mRNA 水平降低,这两种信使核糖核酸编码参与皮质醇和硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)合成的蛋白质^[19]。米托坦可以逆转 *mdr-1*/*Pgp* 介导的多药耐药性,其通过与天然产物化疗剂联合治疗可以增强肾上腺皮质癌的临床疗效^[20]。邓建华等^[21]回顾性分析 76 例 IV 期肾上腺皮质癌患者的临床资料,对给予口服米托坦联合氢化可的松治疗复发转移的患者随访 8~60 个月,手术后 5 年的患者存活 43 例。连鹏鸽等^[22]观察 2 例晚期肾上腺皮质癌术前给予米托坦治疗的效果,发现服用药物后患者库欣症状缓解,在术后随访 7、42 个月均未见复发,证实对晚期肾上腺皮质癌行手术的患者而言,术前应用米托坦辅助治疗可显著改善患者库欣症状,降低转移情况。另有研究表明,当米托坦血药浓度 >14 mg/L 时,总生存率显著增加,认为如果要发挥临床作用米托坦浓度要达到 14 mg/L^[23]。Maiter 等^[24]对接受米托坦治疗的 34 例肾上腺皮质癌患者(12 例患者在研究前诊断,22 例患者在试验期间诊断)的结果进行了评估,70%的患者在 4 个月后来米托坦血浆水平达到 14~20 mg/L,61%的可评估患者维持了 2 个月以上,这对于总生存期具有积极影响。虽然米托坦的使用可能带来包括胃肠道、神经、激素、皮肤和代谢等不良反应,但并不严重,米托坦使用终止需要依据肿瘤的进展情况来判定。此外,并非全部患者在接受米托坦治疗后均能达到血浆水平 ≥ 14 mg/L,并持续维持,因此在研究和临床治疗中应考虑该情况。米托坦作为辅助治疗手段应依据肿瘤分期、手术切除肿瘤的完整度及增殖率等主要预后因素。

4 免疫治疗

肾上腺皮质癌可通过多种途径避免被免疫系统攻击,如通过降低自身抗原的表达、增加抑制性免疫细胞的数量等。免疫治疗是基于人体免疫系统的特点和机制,通过注射免疫调节剂或其他方法来激活 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞等,使它们能够更好地识别和攻击异常细胞发挥抗肿瘤效应。免疫治疗通过增强免疫记忆功能,使免疫系统能够更好地对抗异常细胞,或通过抑制肿瘤免疫逃逸机制,使免疫系统能够更好地攻击肿瘤细胞^[25]。

程序性死亡受体 1(PD-1)是一种重要的免疫抑制分子,PD-1 受体与其配体 PD-L1 和 PD-L2 结合时,可以抑制活化的 T 细胞,从而避免自身免疫反应过度激活^[26]。在某些情况下,肿瘤细胞利用 PD-1 受体与其配体 PD-L1 信号通路来逃避免疫反应,导致系统无法清除它们^[27]。因此,针对 PD-1 抗体可以阻止 PD-1 受体与其配体 PD-L1 之间结合,促进 T 细胞的激活,继而增强免疫系统对肿瘤的攻击。纳武利尤单抗是完全人源化的 PD-1 免疫检查点抑制剂抗体,其作用靶点为 PD-1,通过解除肿瘤对免疫系统的抑制,从而发挥抗肿瘤作用^[28]。Carneiro 等^[29]研究证实纳武利尤单抗在晚期 ACC 患者中表现出适度的抗肿

瘤活性,纳武利尤单抗的安全性与之前的临床经验一致。Le 等^[30]评估了阿维鲁单抗(一种抗程序性死亡配体 1 抗体)在既往治疗过的转移性肾上腺皮质癌患者中的疗效,50 例患者接受阿维鲁单抗治疗平均随访为 16.5 个月,其中曾接受 2 种及以上方案治疗的患者占 74.0%,50.0%的患者继续使用米托坦。结果表明,客观缓解率(ORR)为 6.0%,中位无进展生存期为 2.6 个月(95%CI 1.4~4.0),中位总生存期为 10.6 个月(95%CI 7.4~15.0),1 年总生存率为 43.4%(95%CI 27.9%~57.9%)。Habra 等^[31]使用帕博利珠单抗治疗肾上腺皮质癌患者,结果显示 14 例患者中有 5 例在 27 周时生存且无进展(无进展生存率为 35.7%,95%CI 13%~65%)。根据实体瘤免疫相关反应评估标准,可评估影像学反应的 14 例患者中,2 例患者有部分反应(包括 1 例产生皮质醇的 ACC),7 例患者病情稳定(包括 3 例产生皮质醇 ACC),5 例患者病情进展,客观反应率为 14%(95%CI 2%~43%)。免疫治疗为肾上腺皮质癌患者提供了新的希望,作为新的辅助治疗手段,是转移性 ACC 病情持续发展后的治疗手段之一。

5 分子靶向治疗

肾上腺皮质癌通常具有恶性增殖、浸润及转移等基本生物学特征,肾上腺皮质癌细胞可以破坏周围组织结构,穿过血管、淋巴管等通道,侵入到周边正常组织中,这些浸润能力是肾上腺皮质癌转移的基础,也是该病治疗难度增加的原因之一。分子靶向治疗是根据患者基因变异和疾病特征来选择相应的靶点药物,药物进入人体内会特异性选择与致癌位点相结合并发生作用,使肿瘤细胞发生特异性凋亡^[32]。

5.1 胰岛素样生长因子(IGF)抑制剂 IGF 是一组具有促生长作用的多肽类物质,在组织或血液中均与胰岛素样生长因子结合蛋白相结合。IGF 轴有 I 型 IGF(IGF-I)和 II 型 IGF(IGF-II)2 种,它们通过结合特定的糖蛋白膜受体 IGF-IR 和 IGF-II R 发挥作用^[33]。IGF-IR 是 IGF 家族中的一个关键成员,具有四聚体结构,由二硫键连接的 2 个 α 亚基和 2 个跨膜 β 亚基组成。IGF-IR 信号通路通过与细胞表面上特异性受体结合的形式在调节细胞增殖、分化、凋亡等方面起着非常重要的生理作用^[34]。许多类型的肿瘤细胞会过表达 IGF-IR,从而导致多种癌症对放疗、化疗和靶向治疗产生耐药,因此通过靶向 IGF/IGF-IR 抑制 IGF-IR 信号来消除癌细胞成为肾上腺皮质癌的一种治疗策略。Linsitinib 是一种强效口服小分子 IGF-IR 和胰岛素受体抑制剂,其通过抑制 IGF-IR 自磷酸化和下游信号蛋白 AKT,ERK1/2 和 S6 激酶的激活,IC₅₀ 为 0.028~0.130 $\mu\text{mol/L}$,具有广泛的抗肿瘤谱^[35]。西妥木单抗是一种靶向 IGF-IR 的单克隆抗体,一项研究对肾上腺皮质癌患者给予西妥木单抗 3~6 mg/kg 静脉注射,每周 1 次,替西罗莫司 25~37.5 mg 静脉滴注,每周 1 次,注射 4 周,8 周后再停药,结果显示 26 例患者中有 11 例(42%)病情稳定(SD) ≥ 6 个月(持续时间 6~21 个月),其中 3 例患者之前接受过 IGF-IR 抑制剂治疗。该研究证实西妥木单抗联合替西罗莫司具有良好的耐受性,超过 40% 患者达到了病情稳定的效果^[36]。

5.2 哺乳动物雷帕霉素靶标蛋白(mTOR)抑制剂 mTOR 是

PI3K 相关激酶家族中的一种丝氨酸蛋白激酶,其主要通过 PI3K/Akt/mTOR 途径来实现对细胞周期、细胞生长等生理功能调控作用。一般情况下,结节性脑硬化化合物-1 和结节性脑硬化化合物-2 形成二聚体复合物是小 GTP 酶 Rheb 的抑制剂,Rheb 则是 mTOR 活化必需的刺激蛋白,因此,结节性脑硬化化合物-1 和结节性脑硬化化合物-2 在一般情况下可抑制 mTOR 的功能。Doghman 等^[37]研究了一种新的 PI3K-雷帕霉素双重抑制剂的哺乳动物靶点(NVP-BEZ235)在体外对 H295R 肾上腺皮质癌细胞系增殖的影响,该研究证实双重 PI3K/mTOR 抑制剂可能是治疗晚期癌症的一种有用的药物,同时抑制 Erk 和 PI3K-mTOR 途径可能需要在肿瘤中获得更高的抗增殖作用。

5.3 蛋白酪氨酸激酶(PTK)抑制剂 PTK 是一类催化 ATP γ 位磷酸基团转移到蛋白酪氨酸残基酚羟基的激酶,其可以将磷酸基团转移到特定的底物上,促进底物的活化或改变其功能。另外有研究显示,PTK 异常表达通常会导致细胞增殖障碍,并与肿瘤侵袭、转移和肿瘤血管生成密切相关^[38]。酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)通过抑制受体酪氨酸激酶活性,阻断细胞表面受体与配体结合后胞内区活化信号,从而抑制信号转导通路的最终生物学效应。目前已开发了多种强大且耐受性良好的 TKI,其具有单个或多个靶点,包括 EGFR、ALK、ROS1、HER2、NTRK、VEGFR、RET、MET、MEK、FGFR、PDGFR 和 KIT 等,有助于实现基于患者个体基因特征的精准癌症医学^[39]。TKIs 显著提高了患者的生存率和生活质量,并改变了各种实体瘤的治疗模式。但目前关于 TKIs 干预主要集中在基础实验或其他疾病研究,关于其对肾上腺皮质癌机制研究比较浅显,仍需通过科学研究以确定 TKIs 在肾上腺皮质癌的可行性。

分子靶向治疗目前尚未明确作为一种标准治疗方案,对于不适合手术切除或者出现转移的肿瘤可能具有益处,但该方法的疗效仍需长期随访调查。

6 小结与展望

综上,手术切除始终是治疗肾上腺皮质癌最常用和有效的方法,适用于潜在可切除的 I~II 期及绝大多数 III 期肾上腺皮质癌患者。然而,由于手术治疗风险高、技术难度大、并发症发生率高,手术指征应由多学科团队讨论确定。对于可完全切除的肾上腺皮质癌,应由经验丰富的肾上腺和肿瘤外科医生实施开腹肿物切除术和相关的淋巴结清扫术。同时肾上腺皮质癌切除术后常以米托坦辅助治疗 2 年以上,以提高无复发生存期。对于无法手术的患者临床则需要根据患者的具体情况,选择放疗、化疗、免疫治疗、分子靶向治疗等辅助疗法,以达到最佳的治疗效果。此外,对患者的复查与随访中,应关注 ACC 的相关激素水平以及影像学检查和核素扫描检查(随访推荐使用 MR 检查)。

随着对肾上腺皮质癌认识的深入及药物研发技术的不断发展,目前关于放疗、化疗、免疫治疗、分子靶向治疗单一治疗或联合治疗研究正在进行中,这些研究可能为这些患者的未来治疗提供信息,通过多中心随机对照试验并延长随访时间,探索长期肿瘤学结果,以确定不同治疗方法在肾上腺皮质癌中的益处。

参考文献

- [1] Lin J, Li Y, Huang Z, et al. Rare correlation of somatic PRKACA mutations with pregnancy-associated aldosterone- and cortisol-producing adenomas: A case report and literature review [J]. BMC Endocrine Disorders, 2024, 24 (1): 116. DOI: 10.1186/s12902-024-01645-x.
- [2] 刘娇静, 陈露方, 陈聪聪, 等. 儿童原发性肾上腺皮质癌的 CT 表现及鉴别 [J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2023, 21 (5): 581-584. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0512.2023.05.023.
- [3] 王耀, 张前进. 原发性肾上腺皮质癌诊疗进展 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2019, 39 (2): 326-328. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4416.2019.02.041.
- [4] Sun J, Ding L, He L, et al. The clinical characteristics and pathogenic variants of primary pigmented nodular adrenocortical disease in 210 patients: A systematic review [J]. Frontiers in Endocrinology, 2024, 15: 1356870. DOI: 10.3389/fendo.2024.1356870.
- [5] Saraiva M, da Inez Correia R, Azevedo SX, et al. ACTH-producing adrenocortical carcinoma: An exceedingly rare diagnosis [J]. Journal of the Egyptian National Cancer Institute, 2024, 36 (1): 24. DOI: 10.1186/s43046-024-00229-z.
- [6] Sun-Zhang A, Juhlin CC, Carling T, et al. Comprehensive genomic analysis of adrenocortical carcinoma reveals genetic profiles associated with patient survival [J]. ESMO Open, 2024, 9 (7): 103617. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103617.
- [7] Ziogas IA, Hills-Dunlap JL, Corkum KS, et al. Current management strategies and outcomes in children with adrenocortical carcinoma [J]. The Journal of Surgical Research, 2024, 301: 110-117. DOI: 10.1016/j.jss.2024.04.086.
- [8] 吴侃, 张帆, 张富勋, 等. 经腹膜后途径与经腹腔途径腹腔镜肾上腺切除术治疗肾上腺皮质癌的疗效和安全性对比研究 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2022, 43 (11): 830-834. DOI: 10.3760/cma.j.cn112330-20221101-00582.
- [9] Zheng GY, Li HZ, Deng JH, et al. Open adrenalectomy versus laparoscopic adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: A retrospective comparative study on short-term oncologic prognosis [J]. OncoTargets and Therapy, 2018, 11: 1625-1632. DOI: 10.2147/OTT.S157518.
- [10] 杨华安, 李志勇, 郭胜杰, 等. 肾上腺皮质癌术后复发再手术切除的疗效和预后因素分析 [J]. 实用医学杂志, 2020, 36 (16): 2220-2224. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.16.010.
- [11] Mpaili E, Moris D, Tsilimigras DI, et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for localized/locally advanced primary adrenocortical carcinoma (ensat i-iii) in Adults: Is margin-free (R0) resection the key surgical factor that dictates outcome? A review of the literature [J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2018, 28 (4): 408-414. DOI: 10.1089/lap.2017.0546.
- [12] Piao Z, Liu T, Yang H, et al. Multimodal integration of radiology and pathology signatures for distinguishing between aldosterone-producing adenomas and nonfunctional adrenal adenomas [J]. Endocrine, 2024, 85 (3): 1387-1397. DOI: 10.1007/s12020-024-03827-y.
- [13] Sabolch A, Else T, Griffith KA, et al. Adjuvant radiation therapy improves local control after surgical resection in patients with localized adrenocortical carcinoma [J]. International Journal of Radiation Oncology Biolphys, 2015, 92 (2): 252-259. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.01.007.
- [14] 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]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2013, 99 (2): 455-461. DOI: 10.1210/jc.2013-2856.
- [15] Ho J, Turkbey B, Edgerly M, et al. Role of radiotherapy in adrenocortical carcinoma [J]. The Cancer Journal, 2013, 19 (4): 288-294. DOI: 10.1097/PPO.0b013e31829e3221.
- [16] Corso CR, Acco A, Bach C, et al. Pharmacological profile and effects of mitotane in adrenocortical carcinoma [J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 2021, 87 (7): 2698-2710. DOI: 10.1111/bcp.14721.
- [17] 王刚刚, 金讯波, 蒋绍博, 等. 晚期肾上腺皮质癌诊疗的临床分析 [J]. 中国医学前沿杂志, 2015 (8): 23-25. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2015.08.006.
- [18] Bach C, Corso CR, Veiga AA, et al. Effects of o, p'-DDE, a mitotane metabolite, in an adrenocortical carcinoma cell line [J]. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 2022, 15 (12): 1486. DOI: 10.3390/ph15121486.
- [19] Haberbosch L, Maurer L, Sandforth A, et al. Spironolactone is associated with reduced mitotane levels in adrenocortical carcinoma patients [J]. Endocrine-related Cancer, 2022, 29 (3): 121-128. DOI: 10.1530/erc-21-0202.
- [20] Puglisi S, Calabrese A, Basile V, et al. New perspectives for mitotane treatment of adrenocortical carcinoma [J]. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2020, 34 (3): 101415. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101415.
- [21] 邓建华, 张学斌, 张玉石, 等. IV 期肾上腺皮质癌的治疗方案选择与预后分析 [J]. 兰州大学学报: 医学版, 2022, 48 (6): 31-34. DOI: 10.13885/j.issn.1000-2812.2022.06.007.
- [22] 连鹏鹄, 张玉石, 李汉忠. 晚期肾上腺皮质癌术前辅助治疗的临床分析 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2013, 34 (8): 582-586. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2013.08.005.
- [23] Hermesen IG, Martin F, Massimo T, et al. Plasma concentrations of o, p'-DDD, o, p'-DDA, and o, p'-DDE as predictors of tumor response to mitotane in adrenocortical carcinoma: Results of a retrospective ens@T multicenter study [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011, 96 (6): 1844-1851. DOI: 10.1210/jc.2010-2676.
- [24] Maiter D, Bex M, Vroonen L, et al. Efficacy and safety of mitotane in the treatment of adrenocortical carcinoma: A retrospective study in 34 Belgian patients [J]. Annales d'endocrinologie, 2016; S0003426616000275. DOI: 10.1016/j.ando.2016.02.005.
- [25] 李龙, 郑振东, 刘渤娜, 等. 生物免疫疗法联合放疗对小细胞肺癌患者肿瘤标志物及 T 淋巴细胞亚群水平的影响 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20 (3): 237-240. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.005.
- [26] 缪康, 张力. 程序性死亡受体 1 及其配体 1 单克隆抗体抗肿瘤机制的研究进展 [J]. 中华内科杂志, 2021, 60 (11): 1005-1009. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20210811-00546.
- [27] 王松, 李兴川, 刘兆辰. 放疗联合 PD1/PD-L1 抑制剂抗肿瘤治疗 [J]. 中国临床研究, 2020, 33 (2): 261-264. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2020.02.032.

(下转 1408 页)

- [43] Reading JL, Roobrouck VD, Hull CM, et al. Augmented expansion of treg cells from healthy and autoimmune subjects via adult progenitor cell co-culture[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 716606. DOI: 10.3389/fimmu.2021.716606.
- [44] Marín Morales JM, Münch N, Peter K, et al. Automated clinical grade expansion of regulatory T cells in a fully closed system[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 38. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00038.
- [45] Serr I, Drost F, Schubert B, et al. Antigen-specific treg therapy in Type 1 diabetes-challenges and opportunities [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 712870. DOI: 10.3389/fimmu.2021.712870.
- [46] Dedovic N, Paunovic V, Stojanovic I. Isolation and enrichment of mouse insulin-specific CD4⁺ T regulatory cells[J]. *J Immunol Methods*, 2019, 470: 46-54. DOI: 10.1016/j.jim.2019.04.011.
- [47] Park SY, Yang H, Kim S, et al. Alpha-synuclein-specific regulatory T cells ameliorate Parkinson's disease progression in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20): 15237. DOI: 10.3390/ijms242015237.
- [48] Smith BM, Lyle MJ, Chen AC, et al. Antigen-specific in vitro expansion of factor VIII-specific regulatory T cells induces tolerance in hemophilia A mice[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(2): 328-340. DOI: 10.1111/jth.14659.
- [49] Qu G, Chen J, Li Y, et al. Current status and perspectives of regulatory T cell-based therapy[J]. *J Genet Genomics*, 2022, 49(7): 599-611. DOI: 10.1016/j.jgg.2022.05.005.
- [50] Yang SJ, Singh AK, Drow T, et al. Pancreatic islet-specific engineered Tregs exhibit robust antigen-specific and bystander immune suppression in type 1 diabetes models[J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(665): eabn1716. DOI: 10.1126/scitranslmed.abn1716.
- [51] Malviya M, Saoudi A, Bauer J, et al. Treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis with engineered bi-specific Foxp3⁺ regulatory CD4⁺ T cells [J]. *J Autoimmun*, 2020, 108: 102401. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102401.
- [52] Yeapuri P, Machhi J, Lu Y, et al. Amyloid- β specific regulatory T cells attenuate Alzheimer's disease pathobiology in APP/PS1 mice [J]. *Mol Neurodegener*, 2023, 18(1): 97. DOI: 10.1186/s13024-023-00692-7.
- [53] Esmaeilzadeh A, Tahmasebi S, Athari SS. Chimeric antigen receptor -T cell therapy: Applications and challenges in treatment of allergy and asthma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 123: 109685. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109685.
- [54] Bellinghausen I, Khatri R, Saloga J. Current strategies to modulate regulatory T cell activity in allergic inflammation [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 912529. DOI: 10.3389/fimmu.2022.912529.
- [55] Socie G, Michonneau D. Milestones in acute GVHD pathophysiology [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1079708. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1079708.
- [56] Wagner JC, Ronin E, Ho P, et al. Anti-HLA-A2-CAR Tregs prolong vascularized mouse heterotopic heart allograft survival [J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(9): 2237-2245. DOI: 10.1111/ajt.17063.
- [57] Boardman DA, Wong MQ, Rees WD, et al. Flagellin-specific human CAR Tregs for immune regulation in IBD [J]. *J Autoimmun*, 2023, 134: 102961. DOI: 10.1016/j.jaut.2022.102961.
- [58] De Paula Pohl A, Schmidt A, Zhang AH, et al. Engineered regulatory T cells expressing myelin-specific chimeric antigen receptors suppress EAE progression [J]. *Cell Immunol*, 2020, 358: 104222. DOI: 10.1016/j.cellimm.2020.104222.

(收稿日期: 2024-06-03)

(上接 1402 页)

- [28] Loewith R, Hall MN. Target of rapamycin (TOR) in nutrient signaling and growth control[J]. *Genetics: A Periodical Record of Investigations Bearing on Heredity and Variation*, 2011, 189(4): 1177-1201. DOI: 10.1534/genetics.111.133363.
- [29] Carneiro BA, Bhavana K, Costa RB, et al. Nivolumab in metastatic adrenocortical carcinoma: Results of a phase 2 trial [J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2019, 104(12): 6193-6200. DOI: 10.1210/je.2019-00600.
- [30] 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]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2018, 6(1): 111. DOI: 10.1186/s40425-018-0424-9.
- [31] Habra MA, Stephen B, Campbell M, et al. Phase II clinical trial of pembrolizumab efficacy and safety in advanced adrenocortical carcinoma [J]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2019(1): 253. DOI: 10.1186/s40425-019-0722-X.
- [32] 王雅杰. 肿瘤分子靶向治疗进展[J]. *实用肿瘤杂志*, 2006, 21(3): 209-212. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1692.2006.03.005.
- [33] 王江帅, 王丽娜, 张黎明, 等. 恶性肿瘤胰岛素样生长因子结合蛋白 2 研究进展[J]. *社区医学杂志*, 2023, 21(14): 758-762. DOI: 10.19790/j.cnki.JCM.2023.14.10.
- [34] 李芳. 胰岛素样生长因子结合蛋白 2 与恶性肿瘤研究进展[J]. *临床合理用药杂志*, 2011, 4(14): 151-152. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3296.2011.14.140.
- [35] 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]. *The Lancet Oncology*, 2015, 16(4): 426-35. DOI: 10.1016/s1470-2045(15)70081-1.
- [36] 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]. *The British Journal of Cancer*, 2013, 108(4): 826-830. DOI: 10.1038/bjc.2013.46.
- [37] Doghman M, Lalli E. Efficacy of the novel dual PI3-kinase/mTOR inhibitor NVP-BEZ235 in a preclinical model of adrenocortical carcinoma [J]. *Molecular & Cellular Endocrinology*, 2012, 364(1-2): 101-104. DOI: 10.1016/j.mce.2012.08.014.
- [38] Jiao Q, Bi L, Ren Y, et al. Advances in studies of tyrosine kinase inhibitors and their acquired resistance [J]. *Molecular Cancer*, 2018, 17(1): 36. DOI: 10.1186/s12943-018-0801-5.
- [39] Huang L, Jiang S, Shi Y. Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001-2020) [J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2020, 13(1): 143. DOI: 10.1186/s13045-020-00977-0.

(收稿日期: 2024-06-11)