

米托坦治疗肾上腺皮质癌专家共识 (2021)

北京协和医院罕见病多学科协作组

通信作者: 张抒扬 电话: 010-69155810, E-mail: shuyangzhang103@163.com

【摘要】肾上腺皮质癌(adrenocortical carcinoma, ACC)是发生于肾上腺皮质的罕见恶性肿瘤,手术为其首选治疗方式。对于无法手术切除、肿瘤已发生转移或术后有病灶残留的患者,药物治疗和放疗可作为辅助治疗方式。米托坦是美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局批准的适应证为ACC的唯一药物,其通过抑制线粒体呼吸、引起线粒体相关膜功能障碍及内质网应激等途径减少ACC细胞增殖,同时通过调控多种类固醇激素合成酶的功能和表达水平进而降低ACC细胞分泌功能,是多个国际指南和共识推荐的ACC首选辅助治疗药物。米托坦治疗期间需维持血药浓度在14~20 mg/L之间,监测药物相关不良反应,并警惕与其他药物的相互作用。为促进我国米托坦治疗ACC临床应用进一步规范,保障用药的有效性和安全性,北京协和医院依托罕见病多学科诊疗团队,组织相关领域专家,经多次讨论、修改,最终制订了本共识,以供临床参考。

【关键词】米托坦;肾上腺皮质癌;专家共识;罕见病;罕见病用药

【中图分类号】R736.6 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-9081(2021)05-0674-10

DOI: 10.12290/xhyxzz.2021-0554

Consensus on the Treatment of Adrenocortical Carcinoma with Mitotane (2021)

Multi-disciplinary Team for Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital

Corresponding author: ZHANG Shuyang Tel: 86-10-69155810, E-mail: shuyangzhang103@163.com

【Abstract】 Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare malignant tumor that occurs in the adrenal cortex, and surgery is the first choice for treating ACC. Medical therapy and radiotherapy are adjuvant treatments for patients with unresectable metastasized tumors or incomplete resection. Mitotane is the only adrenergic cytotoxic drug approved by the American Food and Drug Administration and European Medicines Agency for the treatment of ACC by inhibiting mitochondrial respiration, causing mitochondrial membrane dysfunction and inducing endoplasmic reticulum stress, and it reduces the secretory function of ACC cells by inhibiting the function and expression of several enzymes in the adrenocortical steroidogenesis pathway. Mitotane is recommended as the first choice for adjuvant therapy by multiple international guidelines and consensus. During treatment with mitotane, its blood concentration should be maintained between 14 to 20 mg/L, while the related adverse drug reactions and drug-drug interactions should also be monitored. To promote further standardization of the clinical application of mitotane, and to ensure the effectiveness and safety of mitotane, Peking Union Medical College Hospital relied on the multi-disciplinary team for the diagnosis and treatment of rare diseases, organized experts and scholars in related fields to discuss and modify many times, and finally formed this consensus for clinicians' reference.

基金项目: 中央高校基本科研业务经费(3332021003); 北京协和医院青年科研基金(pumch201911755); 中国研究型医院学会研究专项(Y2021FH-YWPI01-106)

引用本文: 北京协和医院罕见病多学科协作组. 米托坦治疗肾上腺皮质癌专家共识(2021) [J]. 协和医学杂志, 2021, 12(5): 674-683. doi: 10.12290/xhyxzz.2021-0554.

【Key words】 mitotane; adrenocortical carcinoma; expert consensus; rare disease; orphan drug

Funding: Supported by the Fundamental Research Funds for the Central Universities (3332021003); Youth Research Fund of Peking Union Medical College Hospital (pumch201911755); Research Fund of Chinese Research Hospital Association (Y2021FH-YWPJ01-106)

Med J PUMCH, 2021, 12(5):674-683

肾上腺皮质癌 (adrenocortical carcinoma, ACC) 是来源于肾上腺皮质的恶性肿瘤, 发病率极低, 约 (0.5~2) /100 万^[1-2], 具有恶性程度高、病情进展快、易局部转移等特点, 患者中位生存时间约为 3~4 年。肿瘤分期是影响 ACC 患者预后的重要因素, 病灶局限于肾上腺间隙、局部晚期以及转移性 ACC 患者的 5 年生存率分别约为 60%~80%、35%~50%、0~28%^[1, 3-5]。约 40%~70% 的 ACC 为功能性 ACC, 其中约 80% 伴随糖皮质激素分泌过多 (库欣综合征), 雄激素、雌激素或醛固酮高分泌相对罕见^[6]。欧洲肾上腺肿瘤研究网 (European Network for the Study of Adrenal Tumours, ENSAT) 将 ACC 分为 4 期 (表 1)^[7]。手术是具有手术切除指征 ACC 的首选治疗方案, 尤其适用于尚未出现广泛转移的患者 (ENSAT 分期 I~III 期)^[8]。但对于晚期、全身复发等无法行手术治疗或病灶不能完全经手术切除的 ACC 患者, 可采用药物治疗、放疗等方式进行治疗。此外, 药物治疗还可用于根治性手术后的辅助治疗, 以降低肿瘤复发风险^[9]。

表 1 欧洲肾上腺肿瘤研究网定义的肾上腺皮质癌分期^[7]

分期	定义
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T1~T2, N1, M0 T3~T4, N0~N1, M0
IV	T1~T4, N0~N1, M1

T1: 肿瘤最大径 ≤ 5 cm; T2: 肿瘤最大径 > 5 cm; T3: 肿瘤浸润周围组织; T4: 肿瘤侵入邻近器官或腔静脉; N0: 无阳性淋巴结; N1: 存在阳性淋巴结; M0: 无远处转移; M1: 存在远处转移

米托坦 (mitotane) 是目前美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 批准的适应证为 ACC 的唯一药物, 并在加拿大、巴西、韩国以及中国香港等批准上市。米托坦不仅适用于无法手术或出现广泛转移的 ACC 患者, 且可延长手术治疗 ACC 患者的无复发生存期 (recurrence-free survival, RFS) 和总生存期 (overall survival,

OS)^[10-11], 是 ACC 辅助治疗的首选药物, 已获得多个 ACC 诊疗相关国际指南的推荐^[12-13]。目前, 米托坦尚未在我国内地上市, 国内应用米托坦治疗 ACC 的临床经验有限, 且国内外尚缺乏米托坦治疗 ACC 的药学相关专家共识或临床指南。为促进米托坦治疗 ACC 的规范化、合理化, 北京协和医院特别成立多学科协作 (multi-disciplinary team, MDT) 编写组, 依据循证医学证据, 由疾病相关领域临床专家、药学专家、方法学专家首次制订米托坦治疗 ACC 的专家共识, 旨在为临床提供参考, 改善罕见病患者的预后。

1 共识形成方法

本共识由北京协和医院罕见病多学科协作组发起, 共识专家组由该协作组成员及其推荐的相关领域专家共同组成。2021 年 1 月启动共识制订工作, 2021 年 7 月定稿。专家组拟订关键问题和共识提纲后, 以“米托坦”“肾上腺皮质癌”“mitotane”“adrenocortical carcinoma”为关键词, 检索 PubMed、Embase、Cochrane library、中国知网、万方数据、维普网数据库中相关中、英文文献。检索时间为建库至 2021 年 6 月 30 日。经专家 2 次公开讨论、修改和投票, 最终确定 6 条临床问题、10 条推荐意见 (表 2)。本共识证据等级和推荐强度参考 2001 年牛津循证医学中心制定的证据等级和推荐强度分类 (表 3)。对于缺乏循证依据的推荐意见, 通过专家投票得出推荐强度。专家投票等级: a. 完全赞成 (认为必不可少); b. 赞成, 但稍有保留; c. 部分赞成, 但有一定保留; d. 不赞成, 有较大保留; e. 完全不赞成。根据投票结果, 推荐强度分为: 强烈推荐 (a 得票数 ≥ 80%)、推荐 (a 和 b 得票数之和 ≥ 80%)、建议 (a、b 和 c 得票数之和 ≥ 80%)。

2 米托坦治疗肾上腺皮质癌的疗效及应用

2.1 作用机制

米托坦为双对氯苯基三氯乙烷类似物, 1949 年

表 2 米托坦治疗肾上腺皮质癌专家共识推荐意见

序号	临床问题	推荐意见 (证据等级, 推荐强度)
1	米托坦治疗的适用人群及其有效性	根治性手术后复发风险高的患者 (ENSAT 分期Ⅲ~Ⅳ期, 或 R1~RX 切除, 或 Ki-67 指数>10%) 应予以米托坦辅助治疗; 对于低/中复发风险 (ENSAT 分期Ⅰ~Ⅱ期, 或 R0 切除, 或 Ki-67 指数≤10%) 的患者, 辅助治疗的选择应在个体化基础上经 MDT 讨论后确定 (证据等级: 2a; 推荐强度: B) 对于不能完全手术切除的晚期/复发性 ACC, 可选择的治疗方式包括射频消融、化学栓塞、放疗及药物治疗等; 治疗方案的选择应在个体化基础上经 MDT 讨论后确定; 根据疾病预后参数, 使用米托坦单药治疗或 EDP-M 方案 (依托泊苷、阿霉素和顺铂联合米托坦) 治疗; 若患者无法耐受 EDP-M 方案, 则采用 (E) P-M 方案 (证据等级: 1b; 推荐强度: A)
2	起始治疗方案和剂量调整方案	采用根据患者临床表现及开始用药前几周耐受性逐渐增加米托坦剂量的治疗方案, 并根据血药浓度调整用药剂量以达到治疗血药浓度 (14~20 mg/L) 或最大耐受 (证据等级: 3b; 推荐强度: B)
3	米托坦治疗的起始时间和持续时间	所有具有米托坦治疗适应证的 ACC 患者, 尽快开始米托坦治疗, 同时米托坦持续治疗时间至少为 2 年 (证据等级: 4; 推荐强度: C) 接受米托坦治疗 1 年后病情进展的患者, 在个体化基础上经 MDT 讨论后确定米托坦停用方案 (证据等级: 4; 推荐强度: C)
4	糖皮质激素及其推荐剂量	在米托坦治疗初期或出现肾上腺功能不全时, 所有接受米托坦治疗的患者 (皮质醇持续过量者除外) 使用糖皮质激素 (氢化可的松) 替代治疗, 并根据 24 h 尿液游离皮质醇水平和临床体征综合评估氢化可的松用药剂量 (本专家共识推荐强度: 推荐)
5	米托坦血药浓度监测和剂量调整	所有应用米托坦治疗的 ACC 患者, 均应进行 TDM, 并根据监测结果调整米托坦用药剂量, 使其血药浓度维持在 14~20 mg/L 的治疗窗内 (证据等级: 2b; 推荐强度: B) 米托坦是 CYP3A4 的强诱导剂, 对于同时服用 CYP3A4 底物药物的患者, 应关注米托坦相关药物的相互作用, 监测患者对合用药物剂量变化的反应, 并结合临床症状和 TDM 结果, 及时调整药物方案 (本专家共识推荐强度: 强烈推荐)
6	特殊人群用药及米托坦不良反应的预防处理	在接受米托坦治疗时采取避孕措施; 18 岁以下儿童和 65 岁以上老年人在个体化基础上经 MDT 讨论后确定药物治疗方案 (本专家共识推荐强度: 推荐) 定期监测米托坦引起的不良反应并予以适当治疗; 为增加米托坦的耐受性, 在严重不良反应发生前即开始支持性治疗 (本专家共识推荐强度: 强烈推荐)

ENSAT: 欧洲肾上腺肿瘤研究网; MDT: 多学科诊疗; ACC: 肾上腺皮质癌; TDM: 治疗药物监测; CYP3A4: 细胞色素 P4503A4 酶

表 3 2001 年牛津循证医学中心推荐强度和证据等级分类

推荐强度	证据等级	描述
A	1a	同质随机对照试验的系统评价
	1b	单项随机对照试验
	1c	“全或无”证据 (有治疗以前, 所有患者死亡; 有治疗之后, 有患者能存活。或者在有治疗之前, 一些患者死亡; 有治疗之后, 无患者死亡)
B	2a	同质队列研究的系统评价
	2b	单项队列研究 (包括低质量的随机对照试验, 如<80%随访)
	2c	结果研究, 生态学研究
	3a	同质病例对照研究的系统评价
	3b	单项病例对照研究
C	4	病例报道 (低质量队列研究)
D	5	基于未经验证的专家意见或评论

Nelson 等首次发现 1, 1-二氯-2, 2-双 (2, 4-二氯基) 乙烷 (2p¹-DDD) 对犬具有抗肾上腺素的作用^[14]。随后, Bergenstal 等^[15]证实米托坦对功能性 ACC 具有抗肿瘤作用, 但其药理机制尚未完全阐明,

可能与其诱导肾上腺皮质束状带和网状带细胞变性、坏死有关^[16]。米托坦发挥作用的场所主要位于线粒体中, 通过诱导 ACC 细胞中的细胞色素 C 氧化酶缺陷来干扰线粒体呼吸链活性, 并通过抑制甾醇-O-酰基转移酶 1 (Sterol-O-Acyl Transferase 1, SOAT1) 功能而引起游离胆固醇和脂肪酸累积, 诱发内质网应激反应, 促进 ACC 细胞凋亡^[17-20]。此外, 米托坦通过调控多种类固醇激素合成酶的功能和表达水平, 发挥抑制 ACC 细胞分泌的作用^[21-23]。

2.2 适用人群及其有效性

2.2.1 早中期 ACC 患者术后米托坦辅助治疗

手术切除是早中期 ACC 的主要治疗方法, 对于 ENSAT 分期为 I~Ⅲ期的患者, 首选根治性手术, 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, 以保证切缘阴性 (R0 切除), 这是影响患者预后的关键因素。然而即使 R0 切除, 在行根治性手术的 ACC 患者中 (包括 ENSAT 分期 I~Ⅱ期), 仍有超过 50% 的患者术后出现肿瘤复发^[8, 24-25]。复发

患者可考虑二次手术, 但如无法完全切除复发灶, 患者不能额外获益。

ACC 较高的复发风险为术后进行药物辅助治疗提供了强有力的依据。根治性手术后米托坦辅助治疗的最佳证据来自 2018 年的 2 项 Meta 分析, 结果显示米托坦辅助治疗可显著降低 ACC 患者根治性手术后肿瘤复发和死亡的风险^[6, 13], RFS ($HR = 0.62$, 95% CI: 0.42~0.94, $P < 0.05$; $HR = 0.8$, 95% CI: 0.6~1.1, $P < 0.05$) 和 OS ($HR = 0.69$, 95% CI: 0.55~0.88, $P < 0.05$) 明显延长。随后, 多项临床研究进一步证实了米托坦辅助治疗 ACC 的疗效^[26-28]。Calabrese 等^[26]对 152 例非转移性 ACC 患者根治性手术后米托坦辅助治疗的疗效评估后发现, 未进行米托坦辅助治疗患者的复发风险增高 ($HR = 2.79$, 95% CI: 1.58~4.91, $P < 0.001$); 非转移性 ACC 患者根治性手术后米托坦辅助治疗可显著降低 Ki-67 指数升高 ($P = 0.005$) 和 ENSAT 分期 III 期 ($P = 0.02$) ACC 患者的死亡风险。2018 年欧洲内分泌学会发布的成人 ACC 管理指南建议, 根治性手术后高复发风险的患者 (ENSAT 分期 III 期, 或 R1~RX 切除, 或 Ki-67 指数 $> 10\%$) 应予以米托坦辅助治疗^[13]。而对于低肿瘤负荷或肿瘤较惰性的 ACC 患者 (ENSAT 分期 I~II 期, 或 R0 切除, 或 Ki-67 指数 $\leq 10\%$), 现有临床研究尚不能明确米托坦的疗效^[18]。正在进行的 ADIUVO 试验为前瞻性研究, 将患者随机分为米托坦组和对照可, 能有助于明确米托坦在 ACC 低/中风险患者 (Ki-67 指数 $\leq 10\%$) 中的意义^[5]。因此, 对于低肿瘤负荷或较惰性的 ACC 患者, 建议在评估患者病情的基础上个体化探究是否应用米托坦治疗。

推荐意见 1: 根治性手术后复发风险高的患者 (ENSAT 分期 III~IV 期, 或 R1~RX 切除, 或 Ki-67 指数 $> 10\%$) 应予以米托坦辅助治疗; 对于低/中复发风险 (ENSAT 分期 I~II 期, 或 R0 切除, 或 Ki-67 指数 $\leq 10\%$) 的患者, 辅助治疗的选择应在个体化基础上经 MDT 讨论后确定 (图 1) (证据等级: 2a; 推荐强度: B)。

2.2.2 晚期/复发性 ACC 患者米托坦辅助治疗

晚期/复发性 ACC 患者的情况较复杂, 治疗的目的是为缓解临床症状、延长生存期。对于不能完整手术切除的晚期/复发性 ACC 患者, 可选择的治疗方式包括射频消融、化学栓塞、放疗或药物辅助治疗等, 临床研究证实, 米托坦单药治疗或米托坦联合化疗可作为该类患者的一线治疗方案^[4, 29-31]。

对于具有不良预后参数, 如高肿瘤负荷、不可控

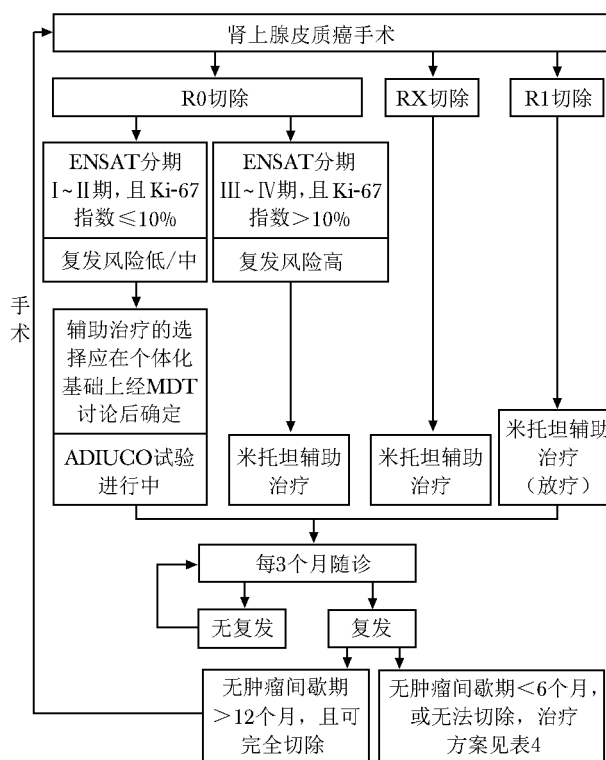


图 1 肾上腺皮质癌患者术后米托坦辅助治疗示意图
ENSAT、MDT: 同表 2

制的临床症状、高 Ki-67 指数、肿瘤快速生长等临床证据或手术与肿瘤复发间隔 < 6 个月的 ACC 患者, 建议采用更积极的治疗方案 (米托坦联合化疗)。FIRM-ACT 是目前唯一旨在评估米托坦联合化疗治疗 ACC 的随机对照试验, 该研究比较了 304 例晚期 ACC 患者采用依托泊苷、阿霉素和顺铂联合米托坦 (EDP-M 方案) 与链脲霉素联合米托坦的治疗效果, 结果显示 EDP-M 方案可显著延长患者的无进展生存期 (progression-free survival, PFS) (5.0 个月比 2.1 个月, $HR = 0.55$, 95% CI: 0.43~0.69, $P < 0.001$), 而对死亡率无显著影响^[4]。值得注意的是, 联合用药的细胞毒性可引起虚弱、恶心、呕吐和骨髓抑制等不良反应, 需评估患者的获益与用药风险。对于不适合 EDP-M 方案的晚期/复发性 ACC 患者, 小型 II 期临床研究结果推荐采用依托泊苷+顺铂+米托坦或顺铂+米托坦^[32]。晚期/复发性 ACC 患者米托坦治疗方案见表 4。

推荐意见 2: 对于不能完整手术切除的晚期/复发性 ACC 患者, 可选择的治疗方式包括射频消融、化学栓塞、放疗及药物治疗等; 治疗方案的选择建议在个体化基础上经 MDT 讨论后确定; 根据疾病预后参数, 使用米托坦单药治疗或 EDP-M 方案 (依托泊苷、阿霉素和顺铂联合米托坦) 治疗; 若患者无法耐

表 4 晚期/复发性肾上腺皮质癌患者推荐治疗方案^[13]

一线治疗方案	详细说明
米托坦 (M) 单药治疗	根据患者状况, 采用低/高剂量起始方案, 米托坦目标稳态血药浓度范围为 14~20 mg/L
EDP-M 方案	40 mg/m ² 阿霉素 (D), 第 1 天; 100 mg/m ² 依托泊苷 (E), 第 2 天; 100 mg/m ² 依托泊苷 (E) + 40 mg/m ² 顺铂 (P), 第 3~4 天; 同时口服米托坦 (M), 目标稳态血药浓度范围为 14~20 mg/L 每 28 天为 1 个治疗周期
(E) P-M 方案	100 mg/m ² 依托泊苷 (E), 第 1 天; 100 mg/m ² 依托泊苷 (E) + 40 mg/m ² 顺铂 (P), 第 2~3 天; 同时口服米托坦 (M), 目标稳态血药浓度范围为 14~20 mg/L 每 28 天为 1 个治疗周期
其他治疗选择	
局部治疗	射频消融、化学栓塞、放疗等
吉西他滨+卡培他滨	吉西他滨 800 mg/m ² , 第 1、8 天 (每 3 周 1 次); 卡培他滨口服, 1500 mg/d, 连续用药。根据个体情况, 经 MDT 讨论后确定是否联合米托坦治疗
鼓励患者参加临床试验	

受 EDP-M, 则采用 (E) P-M 方案 (证据等级: 1b; 推荐强度: A)。

2.3 推荐起始治疗方案和剂量调整方案

对于成年 ACC 患者, 米托坦具有不同的起始治疗方案, 当前最常采用的为高剂量方案和低剂量方案。对于临床症状良好的患者, 部分研究者推荐采用高剂量起始方案: 米托坦起始剂量为 1.5 g/d, 若患者胃肠道耐受性良好则第 2 天剂量增加为 2~3 g/d, 第 3、4 天分别为 4.5 g/d 和 6 g/d^[33-34]。该治疗方案中, 在治疗 2~3 周后开始监测米托坦血药浓度, 随后根据血药浓度调整用药剂量以达治疗血药浓度 (14~20 mg/L) 或最大耐受。更多的研究者推荐采用低剂量起始方案, 即米托坦起始剂量为 1.0 g/d, 若患者胃肠道耐受性良好则从第 4 天开始, 每 3 天增加米托坦 0.5 g, 直至总剂量达 3.0~4.0 g/d, 在治疗 2~3 周后开始监测米托坦血药浓度, 随后根据血药浓度调整用药剂量以达治疗血药浓度 (14~20 mg/L) 或最大耐受^[35-36]。无论高剂量或是低剂量起始方案, 若患者胃肠道耐受不佳, 则减少米托坦剂量或延迟增加剂量, 并对胃肠道症状进行治疗。一项前瞻性、开放标签的多中心临床研究表明, 米托坦单药治疗的成年 ACC 患者中, 高剂量起始方案组患者治疗 12 周时的血药浓度达标率更高, 不良反应发生率与低剂量起始方案患者无明显差异^[37]。

此外, 米托坦属亲脂性药物, 建议与富含脂肪的食物 (如牛奶和巧克力) 同服。如果服用过量或儿童误服, 需尽快寻求医疗帮助。若漏服 1 次剂量的药物, 继续正常剂量服用下 1 次, 无需剂量加倍。根据米托坦血药浓度调整用药剂量方案见表 5。

表 5 米托坦剂量调整方案

血药浓度 (mg/L)	剂量调整
<14	按 1 g/d 增加剂量
14~20	维持现有剂量
>20	将每日剂量减少至最近剂量的 50%~75%

推荐意见 3: 采用根据患者临床表现及开始用药前几周的耐受性逐渐增加米托坦剂量的治疗方案, 并根据血药浓度调整用药剂量以达到治疗血药浓度 (14~20 mg/L) 或最大耐受 (证据等级: 3b; 推荐强度: B)。

2.4 米托坦治疗的起始时间和持续时间

由于米托坦半衰期较长, 按上述给药方案, 多数患者的治疗血药浓度 (14~20 mg/L) 达到稳态的时间至少为 3 个月^[28]。因此, 建议所有具有米托坦治疗适应证的 ACC 患者, 均应尽快开始米托坦治疗。目前, 尚缺乏 ACC 患者应用米托坦治疗最佳持续时间的数据, 其诊断时的预后因素、治疗的依从性和治疗期间米托坦血药浓度是影响治疗持续时间的关键因素。对于未复发且可耐受米托坦的 ACC 患者, 由于 2 年内疾病复发的风险最高^[13, 38], 建议米托坦持续治疗时间至少为 2 年。一项回顾性研究分析了 68 例米托坦达治疗血药浓度 (>14 mg/L) 的晚期 ACC 患者获得部分缓解 (partial response, PR) 所需时间, 结果显示 76.9% 的转移性和长生存期 ACC 患者在米托坦治疗的 6 个月内达 PR, 几乎全部病例 (1 例患者除外) 在米托坦治疗的第 1 年内达 PR; 而在治疗 1 年后病情进展提示治疗失败^[39]。

推荐意见 4: 所有具有米托坦治疗适应证的 ACC 患者, 尽快开始米托坦治疗, 同时米托坦持续治疗时

间至少为 2 年 (证据等级: 4; 推荐强度: C)。

推荐意见 5: 接受米托坦治疗 1 年后病情进展的患者, 在个体化基础上经 MDT 讨论后确定米托坦停用方案 (证据等级: 4; 推荐强度: C)。

2.5 糖皮质激素替代治疗

一旦开始米托坦治疗, 建议根据患者的病情变化以及开始治疗后最初几周的耐受性逐步增加米托坦用药剂量, 同时建议所有接受米托坦治疗的患者 (皮质醇持续过量者除外) 使用糖皮质激素 (氢化可的松) 替代治疗。由于类固醇清除率及皮质醇结合球蛋白增加, 通常糖皮质激素剂量至少为标准替代剂量的 2 倍。一种可能的替代方案是在开始米托坦治疗的第一天使用氢化可的松 20 mg/d。由于糖皮质激素减少难以在治疗的最初几周内观察到, 且随血浆米托坦水平升高, 皮质醇清除量以及皮质醇结合球蛋白增加, 根据患者临床症状, 氢化可的松替代治疗总剂量通常会增至每日总剂量 50 mg, 分 2 或 3 次服用^[40-41]。部分患者可能需高达 100 mg/d 的剂量。目前尚无可靠的实验室指标来指导氢化可的松的最佳用量, 可参考肾上腺功能不全患者的治疗管理^[40, 42]。通过测量 24 h 尿液游离皮质醇水平, 可评估接受米托坦治疗的患者糖皮质激素替代的充足性和可优化性。值得注意的是, 尽管使用了全剂量氢化可的松, 部分患者仍可出现高钾血症、低钠血症、低血压、健康状况下降等盐皮质激素活性不足的症状和体征。针对此类患者, 可根据临床症状、电解质和血浆肾素浓度决定是否开始使用氟氢可的松替代治疗^[35, 43]。

推荐意见 6: 在米托坦治疗的初期或出现肾上腺功能不全时, 所有接受米托坦治疗的患者 (皮质醇持续过量者除外) 使用糖皮质激素 (氢化可的松) 替代治疗, 并根据 24 h 尿液游离皮质醇水平和临床体征综合评估氢化可的松用药剂量 (本专家共识推荐强度: 推荐)。

2.6 米托坦血药浓度监测

多项临床研究已证明治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 在米托坦治疗中的重要性^[28, 30, 44-46]。1984 年, Slooten 等^[45]监测 34 例采用米托坦治疗的 ACC 患者血药浓度, 首次证实米托坦血药浓度 >14 mg/L 可显著延长患者的生存期, 而血药浓度超过 20 mg/L 与可逆性神经肌肉毒性症状有关。随后, 该结论在多项回顾性研究^[28, 30, 46]和部分前瞻性研究^[44]中得到进一步证实。当前, 多数指南建议米托坦目标血药浓度为 14~20 mg/L, 以提高 ACC 应答率并限制其细胞毒性^[12-13]。建议所有应用

米托坦治疗的 ACC 患者, 均进行 TDM, 并根据监测结果调整米托坦用药剂量。其中, 米托坦血药浓度尚未达 >14 mg/L 稳态水平的患者, 建议每 3~4 周进行 1 次 TDM 评估; 当米托坦血浆浓度 >14 mg/L 时, 每 6~12 周评估 1 次。米托坦血药浓度 >14 mg/L 通常需数周 (有时数月) 时间, 因此只要其血药浓度 <14 mg/L, 且患者可耐受, 建议继续增加用药剂量。对于大多数患者, 当米托坦血药浓度 >14 mg/L, 其用药剂量可减少或维持。随着治疗时间的延长, 可确定患者的米托坦最佳耐受剂量, 同时血药浓度维持在 14~20 mg/L 的治疗窗内。

推荐意见 7: 所有应用米托坦治疗的 ACC 患者, 均进行 TDM, 并根据监测结果调整米托坦用药剂量, 使其血药浓度维持在 14~20 mg/L 的治疗窗内 (证据等级: 2b; 推荐强度: B)。

2.7 米托坦药物相互作用

严禁米托坦与含有螺内酯的药物合用。此外, 米托坦为细胞色素 P4503A4 酶 (CYP3A4) 的强诱导剂^[47], 对于接受 CYP3A4 底物药物治疗的患者, 若同时使用米托坦, 建议监测患者合用药物的临床反应^[48]。可能与米托坦发生相互作用的 CYP3A4 底物药物及推荐替代药物/方案见表 6。此外, 应用米托坦治疗的患者, 若同时予以华法林或其他抗凝药物时, 应监测凝血试验并根据需要调整抗凝药物剂量。

推荐意见 8: 米托坦是 CYP3A4 的强诱导剂, 对于同时服用 CYP3A4 底物药物的患者, 应关注米托坦相关药物的相互作用, 监测患者对合用药物剂量变化的反应, 并结合临床症状和 TDM 结果, 及时调整药物方案 (本专家共识推荐强度: 强烈推荐)。

3 特殊人群用药

3.1 妊娠期和哺乳期女性

米托坦可影响胎儿生长发育。个案报道显示, 妊娠期间服用米托坦有早产和流产的风险^[50]。若患者处于妊娠期, 应向其告知该药对胎儿的潜在危害。同时建议有生育潜力 (需求) 的女性患者在米托坦治疗期间和停止治疗后, 若血液中可检测到米托坦, 应采取有效的避孕措施^[51]。米托坦可通过乳汁排泄, 但其通过母乳喂养途径对婴儿的影响尚不清楚。鉴于母乳喂养可能引起婴儿出现严重的不良反应, 建议哺乳期女性患者在米托坦治疗期间和停止治疗后, 若血液中可检测到米托坦, 不建议母乳喂养。

表 6 易与米托坦发生相互作用的 CYP3A4 底物药物及其替代药物/方案^[41]

适应证	CYP3A4 底物药物	替代药物/方案
失眠	阿普唑仑, 地西泮, 咪达唑仑 ^[47] , 佐匹克隆, 唑吡坦	根据临床效应调整合用药物的剂量, 必要时进行 TDM
呕吐	部分 5-羟色胺 3 受体拮抗剂: 昂丹司琼, 格拉司琼	甲氧氯普胺, 苯海拉明
高血压	部分二氢吡啶类钙通道阻滞剂: 氨氯地平, 硝苯地平	ACE 抑制剂; α -肾上腺素能受体拮抗剂; β -肾上腺素能受体拮抗剂; 血管紧张素 2 拮抗剂; 祥利尿剂; 噻嗪类利尿剂
疼痛	部分阿片类药物: 芬太尼, 美沙酮, 羟考酮, 曲马多	吗啡, 氢吗啡酮
心律失常	地尔硫卓	β -肾上腺素能受体拮抗剂
高胆固醇血症 ^[49]	阿托伐他汀, 洛伐他汀, 辛伐他汀	普伐他汀, 瑞舒伐他汀
感染 (非典型病原体)	部分大环内酯类抗生素: 红霉素, 罗红霉素, 克拉霉素	阿奇霉素, 莫西沙星, 环丙沙星

CYP3A4、TDM: 同表 2; ACE: 血管紧张素转化酶

3.2 儿童

一项前瞻性队列研究结果显示, 米托坦联合化疗可显著改善行根治性手术的 ENSAT 分期 III 期 ACC 患儿的 2 年无事件生存率, 而对 IV 期患儿无明显改善^[52]。目前, 米托坦对 ACC 患儿的安全性和有效性尚未明确, 具体治疗方案及剂量仍需进一步研究。

3.3 65 岁以上老年人

米托坦在老年人中使用的安全性和有效性尚未确定。一般来说, 老年患者的剂量选择应谨慎。

推荐意见 9: 在接受米托坦治疗时采取避孕措施; 同时 18 岁以下儿童和 65 岁以上老年人在个体化基础上经 MDT 讨论后确定药物治疗方案 (本专家共识推荐强度: 推荐)。

4 用药安全性

4.1 用药警告与预防

(1) 接受米托坦治疗的患者中, 若肾上腺危象发生在休克或严重创伤或休克反应受损的情况下, 需给予氢化可的松治疗、监测休克指征, 停用米托坦直至肾上腺危象解除; (2) 出现镇静、嗜睡和眩晕等中枢神经系统中毒症状后, 需停用米托坦, 症状缓解后 7~10 d, 重新服用较低剂量的米托坦 (如较中枢神经系统毒性发生时的剂量减少 500~1000 mg/d); (3) 肾上腺功能不全: 根据临床需要采用类固醇替代疗法。可通过测量游离皮质醇和促肾上腺皮质激素水平, 以达到最佳的类固醇替代; (4) 胚胎/胎儿毒性: 米托坦可能导致胎儿损害。建议有生育潜力 (需求) 的妇女关注其对胎儿的潜在危害并采取有效的避孕措施; (5) 绝经前妇女卵巢大囊肿: 若在米托坦治疗过程中出现阴道出血或盆腔疼痛等妇科症状, 建议寻求医疗帮助。

4.2 米托坦不良反应

4.2.1 常见的不良反应

大多数患者会出现不同程度的不良反应, 其中常见的不良反应为胃肠道反应 (发生率 80%, 厌食、恶心、呕吐和腹泻)、中枢神经反应 (发生率 15%~40%, 抑郁、头晕或眩晕) 和皮疹 (发生率 15%), 此外还包括中性粒细胞减少、生长迟缓、甲状腺功能减退、意识障碍、头痛、共济失调、智力障碍、虚弱、构音障碍、黄斑病变、肝炎、肝酶升高、男子女型乳房、高胆固醇血症和高甘油三酯血症。不同性别患者中, 除男女性均可表现为性激素结合球蛋白增加外, 女性常见不良反应亦包括血液中雄烯二酮减少, 男性为血液游离睾酮减少。

4.2.2 不良反应与剂量的关系

多数不良反应与血浆米托坦浓度相关, 但部分胃肠道不良反应 (如腹泻) 可能与其口服剂量的关系更密切, 且在治疗的 3~6 个月内更频繁发生^[35, 43]。部分研究和个案报道显示, 当米托坦血药浓度 > 20 mg/L 时, 与中枢神经系统相关的不良事件发生率更高^[30, 44, 53]。建议将米托坦血浆浓度控制在 20 mg/L 以下。

4.2.3 不良反应的预防与处理

由于米托坦不良反应多、严重且发生率高, 建议定期对不良反应进行监测 (如初始治疗 6 个月内每 3~4 周监测 1 次, 之后每 6~12 周监测 1 次), 并根据情况合理干预。为增加患者对米托坦的耐受性, 建议在严重不良反应发生前即予以支持性治疗。依据常见不良反应事件评价标准 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 评估药物不良反应的严重性。一般轻度中枢神经系统和胃肠道不良反应无需调整米托坦剂量, 根据需要可予以支持性治疗。发生中枢神经系统 2 级 (中度) 或胃肠道 3

级 (严重但不危及生命) 不良反应时, 建议减少米托坦剂量 1~1.5 g/d。发生中枢神经系统 3 级 (严重但不危急无生命) 或 4 级 (有生命危险), 或胃肠道 4 级 (有生命危险) 不良反应, 或肝酶增加 >5 倍基线值时, 应停用米托坦, 待临床症状显著改善后重新予以最后一次用药剂量的 50%~75%。由于米托坦可导致类似中央性甲状腺功能减退的临床表现, 建议治疗期间对患者进行甲状腺激素状态评估 (每 3 个月 1 次), 若出现甲状腺功能减退类似症状时, 可考虑使用左旋甲状腺素替代治疗^[43, 54-55]。若男性出现性腺功能减退迹象, 建议对睾酮和性激素结合球蛋白水平进行评估, 并考虑补充睾酮^[43]。米托坦治疗期间, 常可引起胆固醇水平升高^[56], 可考虑予以他汀类药物, 建议使用不经 CYP3A4 代谢的药物, 如瑞舒伐他汀或普伐他汀。

推荐意见 10: 定期监测米托坦引起的不良反应并予以适当治疗; 为增加米托坦的耐受性, 在严重不良反应发生前即开始支持性治疗 (本专家共识推荐强度: 强烈推荐)。

5 结语

多项临床研究已证实米托坦可降低 ACC 复发和死亡的风险, 但米托坦在 ACC 中的应用尚缺乏规范化、标准化临床指南。本专家共识结合了米托坦治疗 ACC 上市后的临床研究结果及领域内专家学者的实践经验, 为我国临床医生正确认识、合理使用米托坦提供了重要的学术参考。由于 ACC 为罕见病, 相关临床研究主要为回顾性分析, 而探究米托坦在 ACC 低/中风险患者中应用的前瞻性 ADIUVO 试验正在进行中, 因此, 有关米托坦单药或多药联合应用的最佳给药方案、用药剂量、疗效预测因子、不良反应的类型与程度及有关防治措施等, 还需进一步临床证据累积, 并据此对本共识及时进行更新和补充。

作者贡献: 本专家共识由北京协和医院罕见病多学科协作组发起, 张抒扬领导、组织了专家共识撰写小组, 建立了编辑委员会 (编委会), 并任命张波 (北京协和医院药剂科) 全权负责编委会对共识的撰写工作; 刘鑫、尚俊美共同起草了专家共识初稿, 并在张抒扬、张波 (北京协和医院药剂科) 的组织下联合编委会其他成员对共识进行修订、凝练推荐意见; 白春梅、常青、邓建华、付强、韩苏军、纪志刚、李大魁、李国辉、李建涛、李林康、李孝远、刘鑫、

卢琳、陆召麟、梅丹、潘慧、潘杰、唐彦、夏维波、邢念增、虞巍、张波 (中日友好医院内分泌科)、张波 (北京协和医院药剂科)、张谦、张抒扬、张玉石、张占杰共同参与了共识的 2 次商讨修订工作; 张波 (北京协和医院药剂科) 对共识全文进行了最终审校后, 形成共识终稿。

利益冲突: 无

志谢: 感谢兰州大学基础医学院循证医学研究所陈耀龙教授团队对本专家共识提供方法学指导。

本共识编写组成员 (按姓氏首字母排序):

白春梅 (北京协和医院肿瘤内科), 常青 (北京协和医院医务处), 邓建华 (北京协和医院泌尿外科), 付强 (北京协和医院药剂科), 韩苏军 (中国医学科学院肿瘤医院泌尿外科), 纪志刚 (北京协和医院泌尿外科), 李大魁 (北京协和医院药剂科), 李国辉 (中国医学科学院肿瘤医院药剂科), 李建涛 (北京协和医院药剂科), 李林康 (全国罕见病诊疗协作网办公室), 李孝远 (北京协和医院肿瘤内科), 刘鑫 (北京协和医院药剂科), 卢琳 (北京协和医院内分泌科), 陆召麟 (北京协和医院内分泌科), 梅丹 (北京协和医院药剂科), 潘慧 (北京协和医院医务处/内分泌科), 潘杰 (北京协和医院放射科), 唐彦 (北京协和医院药剂科), 夏维波 (北京协和医院内分泌科), 邢念增 (中国医学科学院肿瘤医院泌尿外科), 虞巍 (北京大学第一医院泌尿外科), 张波 (中日友好医院内分泌科), 张波 (北京协和医院药剂科), 张谦 (北京协和医院药剂科), 张抒扬 (北京协和医院疑难重症及罕见病国家重点实验室), 张玉石 (北京协和医院泌尿外科), 张占杰 (北京协和医院医务处)

执笔人: 张波, 刘鑫, 尚俊美

参 考 文 献

- [1] Kerkhofs TM, Verhoeven RH, Van JM, et al. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993 [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49: 2579-2586.
- [2] Kebebew E, Reiff E, Duh QY, et al. Extent of Disease at Presentation and Outcome for Adrenocortical Carcinoma: Have We Made Progress? [J]. *World J Surg*, 2006, 30: 872-878.
- [3] Fassnacht M, Libe R, Kroiss M, et al. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7: 323-335.
- [4] Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination

- Chemotherapy in Advanced Adrenocortical Carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366: 2189-2197.
- [5] Hahner S, Fassnacht M. Mitotane for adrenocortical carcinoma treatment [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2005, 6: 386-394.
- [6] Tang Y, Liu Z, Zou Z, et al. Benefits of Adjuvant Mitotane after Resection of Adrenocortical Carcinoma; A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 9362108.
- [7] Libé R, Borget I, Ronchi CL, et al. Prognostic factors in stage III - IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26: 2119-2125.
- [8] Amini N, Margonis GA, Kim Y, et al. Curative Resection of Adrenocortical Carcinoma: Rates and Patterns of Postoperative Recurrence [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23: 126-133.
- [9] Kerkhofs TM, Eттаieb MH, Hermsen IG, et al. Developing treatment for adrenocortical carcinoma [J]. *Endocr Related Cancer*, 2015, 22: R325-R338.
- [10] Hermsen I, Kerkhofs T, Butter C, et al. Surgery in adrenocortical carcinoma; Importance of national cooperation and centralized surgery [J]. *Surgery*, 2012, 152: 50-56.
- [11] Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356: 2372-2380.
- [12] Fassnacht M, Assie G, Baudin E, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas; ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: 1476-1490.
- [13] Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors [J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 179: G1-G46.
- [14] Nelson AF, Woodard G. Severe adrenal cortical atrophy (cytotoxic) and hepatic damage produced in dogs by feeding 2, 2-bis (parachlorophenyl) - 1, 1-dichloroethane (DDD or TDE) [J]. *Arch Pathol (Chic)*, 1949, 48: 387-394.
- [15] Bergenstal DM, Hertz RO, Lipsett MB, et al. Chemotherapy of adrenocortical cancer with o, p'DDD [J]. *Ann Int Med*, 1960, 53: 672-682.
- [16] Terzolo M, Ardito A, Zaggia B, et al. Management of adjuvant mitotane therapy following resection of adrenal cancer [J]. *Endocrine*, 2012, 42: 521-525.
- [17] Shawa H, Deniz F, Bazerbashi H, et al. Mitotane-Induced Hyperlipidemia; A Retrospective Cohort Study [J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013: 624962.
- [18] Weigand I, Schreiner J, Röhrig F, et al. Active steroid hormone synthesis renders adrenocortical cells highly susceptible to type II ferroptosis induction [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 192.
- [19] Poli G, Guasti D, Rapizzi E, et al. Morphofunctional effects of mitotane on mitochondria in human adrenocortical cancer cells [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20: 537-550.
- [20] LaPensee CR, Mann JE, Rainey WE, et al. ATR-101, a Selective and Potent Inhibitor of Acyl-CoA Acyltransferase 1, Induces Apoptosis in H295R Adrenocortical Cells and in the Adrenal Cortex of Dogs [J]. *Endocrinology*, 2016, 157: 1775-1788.
- [21] Lin CW, Chang YH, Pu HF. Mitotane exhibits dual effects on steroidogenic enzymes gene transcription under basal and cAMP-stimulating microenvironments in NCI-H295 cells [J]. *Toxicology*, 2012, 298: 14-23.
- [22] Zsippai A, Szabo DR, Tombol Z, et al. Effects of mitotane on gene expression in the adrenocortical cell line NCI-H295R; a microarray study [J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13: 1351-1361.
- [23] Lehmann TP, Wrzesinski T, Jagodzinski PP. The effect of mitotane on viability, steroidogenesis and gene expression in NCIH295R adrenocortical cells [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7: 893-900.
- [24] Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, et al. Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma; results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma [J]. *Surgery*, 1997, 122: 1212-1218.
- [25] Icard P, Goudet P, Charpenay C, et al. Adrenocortical carcinomas; surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group [J]. *World J Surg*, 2001, 25: 891-897.
- [26] 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: 387-396.
- [27] Puglisi S, Calabrese A, Basile V, et al. Mitotane Concentrations Influence the Risk of Recurrence in Adrenocortical Carcinoma Patients on Adjuvant Treatment [J]. *J Clin Med*, 2019, 8: 1850.
- [28] Puglisi S, Calabrese A, Basile V, et al. Mitotane Concentrations Influence Outcome in Patients with Advanced Adrenocortical Carcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12: 740.
- [29] Gonzalez RJ, Tamm EP, Ng C, et al. Response to mitotane predicts outcome in patients with recurrent adrenal cortical carcinoma [J]. *Surgery*, 2007, 142: 867-875.
- [30] Haak HR, Hermans JF, Lentjes EF, et al. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane; results in a consecutive series of 96 patients [J]. *Br J Cancer*, 1994, 69: 947-951.
- [31] Lagana M, Grisanti S, Cosentini D, et al. Efficacy of the EDP-M Scheme Plus Adjunctive Surgery in the Management

- of Patients with Advanced Adrenocortical Carcinoma: The Brescia Experience [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12: 941.
- [32] Williamson SK, Lew D, Miller GJ, et al. Phase II evaluation of cisplatin and etoposide followed by mitotane at disease progression in patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a Southwest Oncology Group Study [J]. *Cancer*, 2000, 88: 1159-1165.
- [33] Faggiano A, Leboulleux S, Young J, et al. Rapidly progressing high o, p'DDD doses shorten the time required to reach the therapeutic threshold with an acceptable tolerance: preliminary results [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006, 64: 110-113.
- [34] Mauclere DS, Leboulleux S, Borget I, et al. High-dose mitotane strategy in adrenocortical carcinoma: prospective analysis of plasma mitotane measurement during the first 3 months of follow-up [J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166: 261-268.
- [35] Terzolo MF, Daffara FF, Zaggia BF, et al. Management of adrenal cancer: a 2013 update [J]. *J Endocrinol Invest*, 2014, 37: 207-217.
- [36] Terzolo MB. Adjunctive treatment of adrenocortical carcinoma [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2008, 15: 221-226.
- [37] Kerkhofs T, Baudin E, Terzolo M, et al. Comparison of two mitotane starting dose regimens in patients with advanced adrenocortical carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98: 4759-4767.
- [38] Creemers SG, Hofland LJ, Feelders RA. Management of Adrenal Masses in Children and Adults [M]. Berlin, Germany: Springer International Publishing, 2017: 225-243.
- [39] Vezzosi DA, Do Cao C, Hescot S, et al. Time Until Partial Response in Metastatic Adrenocortical Carcinoma Long-Term Survivors [J]. *Horm Cancer*, 2018, 9: 62-69.
- [40] Reimondo G, Puglisi S, Zaggia B, et al. Effects of mitotane on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with adrenocortical carcinoma [J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 177: 361-367.
- [41] Kerkhofs TM, Derijks LF, Ettaieb HF, et al. Development of a pharmacokinetic model of mitotane: toward personalized dosing in adrenocortical carcinoma [J]. *Ther Drug Monit*, 2016, 37: 58-65.
- [42] Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101: 364-389.
- [43] Daffara F, De Francia S, Reimondo GF, et al. Prospective evaluation of mitotane toxicity in adrenocortical cancer patients treated adjuvantly [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2008, 15: 1043-1053.
- [44] Baudin E, Pellegriti GF, Bonnay MF, et al. Impact of monitoring plasma 1, 1-dichlorodiphenildichloroethane (o, p'DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma [J]. *Cancer*, 2001, 92: 1385-1392.
- [45] Slooten H, Moolenaar A, Seters A, et al. The treatment of adrenocortical carcinoma with o, p'DDD: prognostic implications of serum level monitoring [J]. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1984, 20: 47-53.
- [46] 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: 263-270.
- [47] Erp NP, Guchelaar HJ, Ploeger BA, et al. Mitotane has a strong and a durable inducing effect on CYP3A4 activity [J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 164: 621-626.
- [48] Kroiss M, Quinkler M, Lutz WK, et al. Drug interactions with mitotane by induction of CYP3A4 metabolism in the clinical management of adrenocortical carcinoma [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 75: 585-591.
- [49] Greenman Y. Management of dyslipidemia in Cushing's syndrome [J]. *Neuroendocrinology*, 2010, 92: 91-95.
- [50] Tripto-Shkolnik L, Blumenfeld Z, Bronshtein M, et al. Pregnancy in a Patient With Adrenal Carcinoma Treated With Mitotane: A Case Report and Review of Literature [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98: 443-447.
- [51] Corbière P, Ritzel K, Cazabat L, et al. Pregnancy in Women Previously Treated for an Adrenocortical Carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100: 4604-4611.
- [52] Rodriguez-Galindo C, Krailo MD, Pinto EM, et al. Treatment of Pediatric Adrenocortical Carcinoma With Surgery, Retroperitoneal Lymph Node Dissection, and Chemotherapy: The Children's Oncology Group ARAR0332 Protocol [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39: 2463-2473.
- [53] Liu X, Fu Q, Tang Y, et al. A case report of neurological adverse events caused by short-term and low-dose treatment of mitotane: The role of therapeutic drug monitoring [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99: e22620.
- [54] Russo M, Scollo C, Pellegriti G, et al. Mitotane treatment in patients with adrenocortical cancer causes central hypothyroidism [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 84: 614-619.
- [55] Vikner ME, Krogh J, Daugaard G, et al. Metabolic and hormonal side effects of mitotane treatment for adrenocortical carcinoma: A retrospective study in 50 Danish patients [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2021, 94: 141-149.
- [56] Tada H, Nohara AF, Kawashiri MF, et al. Marked transient hypercholesterolemia caused by low-dose mitotane as adjuvant chemotherapy for adrenocortical carcinoma [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2014, 21: 1326-1329.

(收稿: 2021-07-25 录用: 2021-08-05)

(本文编辑: 董 哲)