

· 专家述评 ·

2024年肾上腺癌诊治进展

吴侃, 李响*

(四川大学华西医院 泌尿外科, 成都 610041)

摘要: 肾上腺原发恶性肿瘤主要包括肾上腺皮质癌(adrenocortical carcinoma, ACC)和嗜铬细胞瘤(pheochromocytomas, PHEO), 两者在临床上较为罕见, 但恶性程度较高, 治疗手段相对有限。随着分子生物学和影像学技术的快速发展, 肾上腺恶性肿瘤的早期诊断和精准评估已取得显著进展, 尤其是人工智能技术的引入, 为肾上腺肿瘤的精准诊断提供了新的机遇。手术治疗仍是ACC和PHEO的首选治疗方式, 然而, 随着手术技术的不断进步, 腹腔镜手术及机器人辅助手术等新型治疗手段逐渐得到认可并应用于临床。在药物治疗方面, 2024年度的研究成果显著, 传统化疗、靶向治疗、核素治疗及免疫治疗均取得一定进展, 药物联合治疗也显示出良好的临床效果。但多数研究仍集中在I期和II期临床试验, III期研究相对匮乏。本文将回顾并总结2024年度在ACC和PHEO领域的最新研究成果, 旨在为肾上腺恶性肿瘤的临床治疗提供新的思路 and 参考。

关键词: 肾上腺恶性肿瘤; 肾上腺皮质癌; 嗜铬细胞瘤; 局部治疗; 系统治疗

中图分类号: R737.11

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2025)01-0037-11

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2025.01.06

Advances of adrenocortical carcinoma in 2024

Wu Kan, Li Xiang

Department of Urology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Li Xiang, E-mail: xiangli87@hotmail.com

Abstract: Primary adrenal malignancies, including adrenocortical carcinoma (ACC) and pheochromocytomas (PHEO), are relatively rare in clinical practice but are characterized by high malignancy and limited therapeutic options. Recent advancements in molecular biology and imaging technologies have led to significant progress in the early diagnosis and precise assessment of adrenal malignancies. Notably, the integration of artificial intelligence technologies has opened new avenues for the accurate diagnosis of adrenal tumors. Surgical intervention remains the primary treatment modality for both ACC and PHEO. However, with ongoing innovations in surgical techniques, minimally invasive approaches such as laparoscopic surgery and robotic-assisted surgery are increasingly recognized and incorporated into clinical practice. Regarding pharmacological treatments, notable progress was achieved in 2024. Advances have been observed in traditional chemotherapy, targeted therapy, radionuclide therapy, and immunotherapy. Combination drug therapies have also shown promising clinical results. Nevertheless, most studies are still focused on Phase I and Phase II clinical trials, with a relative lack of Phase III studies. This article aims to review and synthesize the latest research findings in the field of ACC and PHEO in 2024, providing new insights and references for the clinical management of adrenal malignancies.

Keywords: Adrenal malignancy; Adrenocortical carcinoma; Pheochromocytoma; Local treatment; Systemic treatment

肾上腺原发恶性肿瘤是指源自肾上腺皮质或髓质的恶性肿瘤, 主要包括肾上腺皮质癌(adrenocortical carcinoma, ACC)和嗜铬细胞瘤(pheochromocytomas, PHEO), 在临床上较为罕见。ACC的年发病率约为每百万人0.5~2例^[1-2]。PHEO是一类起源于肾

上腺髓质嗜铬细胞的神经内分泌肿瘤, 而肾上腺外源性嗜铬细胞瘤通常被称为副神经节瘤, 两者合并被称为嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(pheochromocytomas and paragangliomas, PPGs)。目前, PPGs的年发病率约为每百万2~8例^[3]。此外, 其他罕见类型的肾上腺恶性肿瘤还包括非霍奇金淋巴瘤、肉瘤和神

*通信作者: 李响, E-mail: xiangli87@hotmail.com

经母细胞瘤等。

肾上腺癌的生物行为具有高度异质性,其表现可以是惰性生长,也可能呈现为高度侵袭性,甚至在早期即发生远处转移。这些肿瘤由于缺乏有效的系统性治疗手段,往往预后较差^[4]。近年来,随着临床上肾上腺偶发肿瘤的检出率逐渐增加,肾上腺恶性肿瘤的关注度也得到了提升。分子生物学和影像学技术的进步,尤其是人工智能技术的引入,进一步推动了肾上腺恶性肿瘤的精准诊断。在治疗方面,靶向治疗和免疫治疗的探索为晚期肾上腺恶性肿瘤,尤其是ACC和PHEO患者的预后改善和生活质量提升带来了新的希望。四川大学华西医院研究团队最近发表的一项单臂、开放标签的Ⅱ期临床试验结果,评估了PD-1抑制剂卡瑞利珠单抗(camrelizumab)与VEGFR抑制剂阿帕替尼(apatinib)联合治疗晚期ACC的疗效和安全性。结果表明,该联合治疗在晚期ACC患者中表现出较好的疗效和安全性,具有较高的疾病控制率(disease control rate, DCR),值得进一步深入研究^[5]。然而,由于肾上腺癌的罕见性,目前针对该疾病的Ⅲ期临床试验仍较为稀缺,现有研究主要集中在大样本回顾性研究及Ⅰ、Ⅱ期临床试验。基于此,本文旨在从诊断、手术治疗、放射治疗以及系统治疗(包括化疗、靶向治疗和免疫治疗)等多个方面,对2024年度ACC和PHEO领域的重要研究成果进行回顾与总结,以期为肾上腺癌的临床诊疗提供新的思路和参考。

1 诊断和病理

对于每位疑似或确诊为ACC或PHEO的患者,均应进行系统的临床评估,包括详细的病史询问、临床体检及对肾上腺激素分泌过多症状和体征的关注。

1.1 临床诊断 ACC主要来源于肾上腺皮质,常导致类固醇激素的过度分泌,进而引发一系列内分泌相关的临床症状。约60%的ACC患者会表现出肾上腺激素过度分泌的症状,其中皮质醇分泌过多最为常见,患者可出现库欣综合征或混合型库欣症状。较少见的为纯雄激素增多症^[6]。相比之下,PHEO源自肾上腺髓质,主要分泌过量的儿茶酚胺,这会引发阵发性或持续性高血压、阵发性头痛、心悸、心率加快、过度出汗以及焦虑等典型临床表现^[7]。需要注意的是,这两类肿瘤通常具有隐匿性发展的特点,早期可能没有明显症状。随着病程的进展,肿瘤的局部扩展可能会引起非特异性的腹部症状。全身性症状和转移相关症状较为少见,表现为乏力、体重

减轻、食欲不振、发热或骨痛等。当前,ACC和PHEO的临床诊断主要依赖于肾上腺激素及其代谢产物的检测以及影像学检查。

1.2 激素评估 目前临床指南对激素检测方法和程序进行了详细规范^[4]。对于所有肾上腺肿块,首先应进行系统的PHEO筛查,通常通过测定血浆或尿液中的甲氧基肾上腺素类物质[如甲氧基肾上腺素(metanephrines, MN)和甲氧基去甲肾上腺素(normetanephrine, NMN)]来完成。此外,血浆中的3-甲氧基酪胺(3-methoxytyramine, 3MT)作为新兴生物标志物,已被证明能够有效提高诊断的准确性,尽管目前尚未广泛应用^[8]。目前普遍认为,相比儿茶酚胺的三项检测(肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺),MN和3MT具有更高的敏感性和特异性。然而,国内部分中心的数据表明,MN检测的敏感性为90%~95%,存在一定漏诊风险。因此,也有第三方联合检测MN、3MT及儿茶酚胺三项指标,甚至包括嗜铬颗粒A(chromogranin A, CgA)检测,这对于术前MN和3MT正常的PHEO患者,可能作为替代标志物,提供肿瘤功能活性信息^[9]。

对于怀疑ACC的患者,应进行全面的激素筛查,评估糖皮质激素、盐皮质激素、性激素及其前体激素的分泌水平。这些激素的评估对患者治疗方案的制定和预后评估至关重要。最新的系统评价与荟萃分析显示,ACC的激素分泌状态,尤其是皮质醇分泌型ACC,显著增加了患者的复发和死亡风险,呈现出更为侵袭性的特点^[10]。

1.3 影像学检查 影像学评估在肾上腺肿瘤的诊断和治疗过程中起着至关重要的作用,能够帮助判断肿瘤的性质及发现潜在的转移。当前,CT、MRI和PET-CT是肾上腺肿块鉴别诊断和评估的主要影像学手段。

大多数ACC在CT和MRI上的影像表现为>5 cm的肿块,形态不规则,呈现不均质,乏脂(脂肪含量低)。在静脉注射造影剂后,ACC肿块的边缘常显得不规则,且增强不均。然而,这些影像学方法无法明确判断肿块的性质,也无法直接确诊肾上腺恶性肿瘤,但有助于排除良性病变(如非增强扫描中CT值≤10)。最近,法国研究团队开发了一种基于多参数MRI的诊断算法,结合表观扩散系数和肿瘤信号强度指数(如肿瘤信号强度与背景的比值),能够有效地区分肾上腺乏脂腺瘤和ACC。在验证队列中,该算法的准确性为75%,当结合肿瘤大小时,敏感性可提高至96%。该算法为ACC的早期诊断提

供了有力支持,尤其在区分ACC与乏脂腺瘤方面具有重要意义^[11]。FDG-PET/CT作为功能性影像学技术,主要用于检测和评估晚期转移性疾病,但现有研究证据水平较低,因此目前尚未广泛应用,仍需进一步研究以评估其临床价值^[6]。

对于PHEO,常规CT和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)影像检查也无法区分良性与恶性病变。恶性PHEO的诊断通常依赖于是否存在转移病灶。如果肿瘤无转移证据,则应根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)最新分类将所有PHEO视为具有潜在恶性的肿瘤^[12]。间碘苄胍(metaiodobenzylguanidine, MIBG)闪烁成像是评估PHEO的金标准功能成像方法,其具有100%的特异性和80%的敏感性。MIBG扫描不仅可用于确诊疑似PHEO,还在评估肿瘤扩展和监测治疗效果中起着重要作用。PET扫描在PHEO的诊断中也发挥着重要作用。最近的系统性评价比较了¹⁸F-FDOPA、⁶⁸Ga-DOTA标记的生长抑素类似物(⁶⁸Ga-SSA)和¹⁸F-FDG三种PET示踪剂,发现¹⁸F-FDOPA和⁶⁸Ga-SSA PET对PPGL的定位都很敏感。不过,¹⁸F-FDOPA对检测PHEO最敏感,而⁶⁸Ga-SSA则在检测转移性交感神经和头颈部副神经节瘤以及SDHx相关副神经节瘤方面表现更为突出^[13]。因此,选择合适的PET示踪剂应根据肿瘤类型和临床需求来决定。

随着纹理分析和放射组学等先进影像学技术的发展,放射组学有望为肾上腺肿瘤的早期诊断和治疗效果评估提供突破。近期研究表明,基于平扫CT影像开发的放射组学模型能够有效区分PHEO和肾上腺乏脂腺瘤^[14]。此外,中山大学医学院的研究团队在2024年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年度会议上首次展示了一个基于增强CT的可解释放射组学模型,能够在术前即可准确区分ACC和PHEO^[15]。尽管放射组学结合人工智能和机器学习具有巨大潜力,但该领域仍需进一步的技术进步和更多研究支持。

1.4 病理检查 在肾上腺肿瘤的病理学诊断中,活检和切除标本的鉴别诊断主要依赖于形态学特征,需要由经验丰富的病理学家进行准确判断。为提高诊断准确性,常用免疫组织化学标记物辅助诊断^[4]。例如,类固醇生成因子1、抑制素- α 、钙网膜蛋白和melan-A常用于鉴别肾上腺皮质肿瘤,而嗜铬粒蛋白A则用于区分PHEO。此外,酪氨酸羟化酶、多巴胺 β -羟化酶和突触素(Synapsin, Syn)染色有助于强

化PHEO的诊断,但Syn染色在肾上腺皮质肿瘤中也可能呈阳性。

准确区分肾上腺皮质肿瘤的良恶性对于临床治疗至关重要,但由于缺乏单一的标志物,恶性肿瘤的判断一直是临床和病理学的挑战。Weiss标准是最广泛应用的诊断评分系统,其基于九项参数评估肿瘤的恶性程度,当评分 ≥ 3 时提示恶性可能性。最新的WHO第5版《内分泌与神经内分泌肿瘤分类》建议采用多维度的诊断算法,结合Weiss标准、赫尔辛基评分系统、网状蛋白标准、Ki-67增殖指数等多项指标进行综合评估^[16]。

对于PHEO,也面临类似挑战,缺乏单一的组织学特征或生物标志物来可靠预测肿瘤是否会发生转移。现有的多指标评分系统包括高增殖指数、坏死区域、弥漫性生长方式和高细胞异型性等特征^[4]。尽管这些评分系统具有一定诊断价值,但其临床应用尚未广泛认可。目前普遍认为,所有PHEO患者都可能终身面临转移风险,转移率为5%~15%。SDHB突变与较高的转移风险相关,其他体细胞突变和分子标志物(如ATRAX、SETD2、MAML3融合基因等)也与PHEO转移风险密切相关^[17]。因此,越来越多的研究倾向于结合组织学特征、临床数据和分子标志物进行综合评估,以更准确地评估肾上腺肿瘤的恶性潜力和转移风险,为临床治疗方案提供依据。

2 手术治疗

2.1 ACC的手术治疗 对于局限性(I~II期)或局部进展性(III期)ACC患者,根治性手术(R0切除)依然是目前唯一可能治愈的治疗手段。然而,ACC的手术治疗方法存在一定的争议。尽管开放手术被广泛认为是标准治疗方案,但对于符合特定条件的患者,腹腔镜手术作为一种安全有效的替代方案,也逐渐得到认可。近期,PASSMAN等^[18]通过对2010-2019年在美国国家癌症数据库(National Cancer Database, NCDB)登记的1 175例非转移性ACC患者进行回顾性研究,发现非转移性ACC的总体生存率主要受到肿瘤生物学特征和手术切缘的影响。该研究还表明,虽然腹腔镜手术与III期ACC患者的较差生存率相关,但在早期(I/II期)患者中,腹腔镜手术仍被认为是有效且安全的。然而,由于缺乏前瞻性比较研究,这一问题仍有待进一步探讨。因此,未来对于疑似ACC的患者,腹腔镜手术应在具备丰富经验的专业中心进行,并且所有患

者应进行前瞻性登记,以便提供更为详细的术后反馈,积累更多的预后数据。

对于局部晚期ACC(如伴有静脉肿瘤栓塞的患者),为了实现R0切除,可能需要切除部分邻近器官,包括腔静脉壁、肝脏、脾脏、结肠、胰腺和/或胃等。北京大学第三医院的最新研究表明,伴随静脉肿瘤栓塞的ACC患者预后较差,总生存期(overall survival, OS)较短,且复发无生存期较短。而针对不同肿瘤栓塞位置的切除策略(如开放手术、腹腔镜手术或机器人辅助手术等)均能显著改善患者的生存期^[19]。局部淋巴结清扫在改善ACC分期和肿瘤结局中具有重要作用,但目前关于ACC的淋巴结清扫方案在解剖学上尚未得到充分界定。近期,欧洲研究团队通过新鲜尸体解剖学研究,结合肾上腺淋巴网络、淋巴结清扫及被侵袭淋巴结的位置文献回顾,提出了ACC手术中淋巴结清扫的标准方案。该研究认为,肾上腺的淋巴网络可分为三个阶段,且右、左侧的淋巴结传递存在差异。右侧ACC的淋巴结清扫应包括肾上腺囊膜、肾门、腔静脉旁和主动脉腔静脉交界处淋巴结,而左侧ACC则应包括肾上腺囊膜、肾门、主动脉旁和主动脉腔静脉交界处淋巴结^[20]。这项研究为ACC的淋巴结清扫提供了系统的解剖学指导,具有重要的临床意义。

对于转移性ACC患者,姑息性减瘤手术不仅可以缓解由皮质醇过量分泌引发的临床症状,还能为其其他治疗手段发挥更大作用,从而延长患者的OS。近期,KARAKIEWICZ等^[21]通过分析美国监测、流行病学和最终结果(The Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)数据库中的转移性ACC患者数据发现,接受肾上腺切除术的患者生存率较高,特别是在接受系统性治疗且仅有肺部转移的患者中,生存期显著延长。然而,对于未接受系统治疗、转移灶多发或仅有肝脏转移的患者,肾上腺切除术对生存期的改善作用较小。同期,WACHTEL等^[22]通过回顾性分析NCDB数据,评估了原发肿瘤切除术和转移灶切除术对转移性ACC患者生存期的影响。结果表明,无论是单纯的原发肿瘤切除术还是联合转移灶切除术,均能显著改善患者生存期,尤其是后者。相比之下,单纯的转移灶切除术并未显示出明显的生存获益。最近的一项单中心研究探讨了肺转移切除术对初诊时已发生肺转移的ACC患者的效果,发现接受肺转移切除术的患者预后较好,关键在于手术时机。具体而言,对于初次肾上腺切除术后1年内发生肺转移的患者,肺转移切除术

的效果不如那些11个月后进行手术的患者。此外,转移灶的数量对生存期没有显著影响,因此不应作为是否进行手术的排除标准^[23]。总体来看,尽管手术治疗在转移性ACC中展现了一定价值,但仍需通过更多研究来优化患者选择和治疗策略,以进一步提高临床疗效。

2.2 PHEO的手术治疗 与ACC类似,手术切除肿瘤是PHEO的首选治疗方法。然而,由于该疾病局部浸润较少,且包膜破裂的风险相较于ACC较低,因此腹腔镜/微创手术通常是治疗PHEO的首选技术。但手术切除应力求彻底,若腹腔镜手术存在无法实现完整切除的风险,则应优先选择开放手术方式。近年来,机器人辅助手术(robotic adrenalectomy, RA)作为腹腔镜肾上腺切除术(laparoscopic adrenalectomy, LA)的替代方案,受到了越来越多的关注。近期,一项国际多中心回顾性研究评估了2012–2022年间,46个国际中心使用RA或LA治疗PHEO患者的临床数据。研究结果表明,RA和LA在术后并发症发生率、失血量、转换率等方面无显著差异,但RA组的手术时间较长。然而,经过倾向性匹配后,RA组在重度并发症发生率方面相较于LA组表现出一定优势^[24]。因此,RA作为一种安全的替代治疗方式,能够提供与LA类似的疗效,并可能降低重度并发症的发生率。

遗传性PHEO通常为双侧发生,进行根治性肾上腺切除术常导致肾上腺功能不全。因此,部分肾上腺切除术旨在保留肾上腺功能,但其复发率较高。近期,欧洲一项回顾性研究分析了1974–2023年间来自12个欧洲中心的遗传性PHEO患者,这些患者因RET、VHL、NF1、MAX和TMEM127的致病性变异而患病。研究者比较了部分肾上腺切除术和根治性肾上腺切除术的效果。结果显示,部分肾上腺切除术尽管具有较高的局部复发率(15% vs. 4%),但转移和死亡率并无显著差异。值得注意的是,部分肾上腺切除术作为第二次手术在间歇性双侧疾病的患者中表现较好,能够保留肾上腺功能^[25]。因此,尽管部分肾上腺切除术复发率较高,但仍然是保留肾上腺功能的一种安全有效的手术方式,尤其是在第二次手术中。

对于转移性PHEO,尽管治愈的可能性较低,但在特定情况下,仍应考虑手术切除原发肿瘤或转移性病灶。减瘤手术能够通过减轻肿瘤负荷并控制过度的激素分泌,从而改善患者的生活质量和生存期。如何根据个体化的临床情况选择适合的患者进

行手术治疗, 仍然是未来研究的重点。

3 放射治疗

3.1 ACC的放射治疗 ACC是一种高度恶性的肿瘤, 尽管采用了根治性切除等治疗策略, 但超过一半的患者仍面临较高的复发风险, 并且常伴有远处转移。因此, 放射治疗作为一种辅助治疗手段, 近年来在ACC的治疗中引起了广泛关注。已有研究表明, 术后辅助放疗可以显著降低ACC的局部复发风险, 但对远处转移的预防作用较为有限, 因此未能对总OS产生显著影响。国内瑞金医院开展的一项回顾性研究纳入了105例局部ACC患者, 其中46例(43.8%)接受了术后辅助放疗。研究结果表明, 术后放疗显著提高了患者的无病生存期以及3年OS (87.9% vs. 79.5%, $P=0.039$), 尤其在I/II期患者中效果更加显著 ($P=0.004$)^[26]。总体而言, 术后辅助放疗在改善局限性疾病患者的生存预后方面展现了积极效果, 能够有效控制疾病进展。最新的系统评价和荟萃分析综合了一项随机对照试验 ($n=91$) 和11项回顾性研究 ($n=4\ 515$) 的数据, 结果表明, 术后放疗能够显著改善患者的OS ($HR=0.69$, 95% CI 0.58~0.83, $P<0.001$)^[27]。尽管这些结果支持辅助放疗在局部ACC中的有效性, 但由于大多数研究为回顾性分析, 仍需通过更多前瞻性研究验证这些治疗策略的长期效果, 并进一步探索个体化治疗方案。

对于无法完全切除的肿瘤或已经发生转移的ACC患者, 虽然放疗尚未成为标准治疗方案, 但在某些特殊情况下, 放疗可以作为局部控制的有效补充手段。新近发表的一项文献综述对现有证据进行了综合分析, 并提出了临床指导建议。这些研究均为回顾性分析, 涉及374例接受局部治疗的晚期ACC患者, 其中包括12项放疗相关研究、3项经动脉化疗栓塞及放射栓塞的研究、4项影像引导下热消融(射频、微波消融和冷冻消融)的研究, 以及2项多种局部治疗联合应用的研究。结果显示, 尽管放疗通常作为姑息性治疗, 但在多数患者中, 较高剂量的放疗能够实现疾病控制或部分反应。其他局部治疗方法的研究较为有限, 但也显示出在一定比例患者中能有效控制局部病变^[28]。未来的前瞻性研究有望进一步验证不同局部治疗方法的疗效, 并为个体化治疗提供更多支持。

3.2 PHEO的放射治疗 对于PHEO, 当患者无法接受手术治疗时, 放射性核素治疗提供了一种有效的治疗选择。在众多放射性治疗方法中, ¹³¹I-MIBG是

最常用的治疗手段之一。然而, 早期使用的低特异性-¹³¹I-MIBG不适用于快速进展的转移性PPGLs, 且药物的毒性较大, 增加了心血管事件发生的风险。21世纪初期, 高特异性-¹³¹I-MIBG开始被应用于转移性PPGLs的治疗, 并在完成I、II期临床试验后, 于2018年获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的批准, 成为治疗MIBG显影阳性的转移性PPGLs的首个放射药物。其II期研究的更新结果表明, HSA I-131-MIBG对晚期PPGL患者具有显著的疗效和较好的安全性, 成为无法切除或局部晚期、转移性PPGL患者的有效治疗选择^[29]。

此外, 肽受体放射配体治疗(peptide receptor radioligand therapy, PRRT)作为另一种有效的治疗手段, 也逐渐引起关注。PRRT利用同位素标记的生长抑素类似物[如奥曲肽镥-177(¹⁷⁷Lu-Dotatate)], 通过递送细胞毒性放射性核素对肿瘤进行治疗。基于生长抑素的成像可以检测超过80%的PPGL肿瘤, 具有较高的诊断准确性。近期发表的一项系统评价分析了¹³¹I-MIBG与¹⁷⁷Lu-Dotatate治疗的预后价值, 尤其是其对无进展生存期(progression-free survival, PFS)的影响。结果表明, 靶向放射性核素治疗, 特别是¹⁷⁷Lu-Dotatate, 在治疗转移性或不可手术的PPGLs患者时, 效果优于¹³¹I-MIBG。特别是在PHEO患者中, ¹⁷⁷Lu-Dotatate的治疗效果更加显著^[30]。这些发现为未来的前瞻性临床试验提供了理论依据, 帮助确定这两种治疗方法的最佳使用顺序或治疗选择, 并进一步优化个体化治疗方案。

4 系统治疗

4.1 ACC的药物化疗 作为一种高侵袭性肿瘤, ACC患者通常伴随不良预后, 尤其在晚期患者中, 5年OS不足15%。目前, ACC的药物化疗主要包括传统化疗、靶向治疗及免疫治疗。然而, 现有治疗方案效果有限, 大多数治疗仅能延缓疾病进展, 尚缺乏显著改善患者长期生存率的有效治愈手段。

4.1.1 传统化疗 米托坦是迄今唯一经FDA与欧洲药品管理局批准, 用于治疗局部晚期不可手术或转移性ACC的药物。然而, 米托坦单药治疗的客观缓解率仅为10%~30%, 且疗效存在显著个体差异。因此, 晚期ACC患者常需联合细胞毒性药物治疗^[6]。FIRM-ACT试验作为首个国际多中心随机试验, 纳入了304例局部晚期及转移性ACC患者。结果显示, 米托坦联合依托泊苷、阿霉素和顺铂(EDP-M

方案)的治疗有效率为23.2%，显著高于米托坦联合链脲佐菌素的9.2% ($P<0.001$)。EDP-M组的中位PFS为5.0个月，明显优于链脲佐菌素组的2.1个月 ($P<0.001$)。尽管两组OS无显著差异(分别为14.8个月和12.0个月)，但EDP-M方案在提高疗效及延长PFS方面具有优势，成为目前晚期ACC的一线治疗选择^[31]。近期，荷兰一项基于人群的研究表明EDP-M治疗的确在OS方面未显示出统计学上的显著性差异。但自2014年以来，接受多模式治疗(包括姑息性肾上腺切除术、米托坦治疗及局部转移灶治疗)的患者OS有所改善^[32]。该研究提示，早期诊断与综合治疗在改善患者生存预后方面具有重要作用。

在术后辅助治疗中，米托坦常用于ACC切除术后以降低复发风险。然而，其在低风险复发患者中的疗效仍存争议。新近发表的ADIUVO研究(国际多中心、开放标签Ⅲ期临床试验)结果显示，对于低级别局部ACC患者，米托坦组与单纯监测组在5年无复发生存率和OS方面无显著差异，而且米托坦组的不良事件发生率更高^[33]。但由于该研究在患者招募过程中提前终止，无法得出米托坦治疗无效的明确结论，未来需要更多的临床研究来进一步验证米托坦在这类低风险患者中的应用价值。

4.1.2 靶向治疗 晚期ACC的靶向治疗策略涵盖了多个靶向类别，包括胰岛素样生长因子1受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R)抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)以及mTOR抑制剂等^[34]。尽管这些治疗方案在理论上具有一定的靶向作用，但其在临床实践中的疗效差异较大，未能在大多数患者中实现显著的临床获益。IGF1R抑制剂如林西替尼(linsitinib)曾在一项多中心、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验(GALACTIC试验)中进行评估。然而，该试验结果未能证明linsitinib在改善晚期ACC患者的PFS或OS方面具有显著优势^[35]。此外，多项小规模Ⅱ期临床试验也未能证明几种TKI作为二线治疗能显著改善晚期ACC患者的临床预后。

近期，一项由研究者主导的单臂Ⅱ期临床试验评估了多靶点激酶抑制剂卡博替尼(cabozantinib)在晚期ACC患者中的疗效与安全性。该试验纳入了18例患者，在治疗4个月后，13例(72.2%)患者未出现疾病进展，且中位PFS为6个月(95%CI 4.3个月~未达)。在不良反应方面，18例患者中有11例(61%)出现了3级或更严重的治疗相关不良事件，常见的不良事件包括脂肪酶升高(17%)、 γ -谷氨酰转肽酶升

高(11%)、丙氨酸氨基转移酶升高(11%)、低磷血症(11%)以及高血压(11%)。幸运的是，研究中未报告治疗相关死亡事件^[36]。该研究表明cabozantinib作为晚期ACC的治疗选择，展示了较为理想的抗肿瘤效果和可控的不良反应。尽管治疗中出现了一定比例的不良事件，但这些反应大多可以通过剂量调整等方式得到有效控制。未来的研究将进一步评估cabozantinib单药治疗的疗效及其与免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)联合使用的潜力，这可能为晚期ACC患者提供一种新的有效治疗方案。

4.1.3 免疫治疗 程序性死亡受体1(programmed death 1, PD-1)、其配体PD-L1以及细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)等ICIs在多种癌症的治疗中取得了显著进展。然而，在ACC中的治疗效果却存在较大异质性。近期发表的一项研究对162个来自122例ACC患者的肿瘤样本进行了免疫组化分析，评估了PD-1、PD-L1和CTLA-4的表达，并将其与肿瘤内T淋巴细胞浸润及临床结局相关联。研究发现，PD-1和PD-L1在ACC样本中的表达分别为26.5%和24.7%。相比之下，CTLA-4的表达较为广泛，达到了52.5%。更值得注意的是，PD-1阳性表达与较长的PFS显著相关($HR=0.50$, 95%CI 0.25~0.98, $P=0.04$)；然而，PD-L1和CTLA-4的表达未能与临床结局产生显著关联。此外，PD-1和PD-L1的表达水平与CD3⁺、CD4⁺、FoxP3⁺及CD8⁺T细胞的浸润程度呈显著相关性^[37]。因此，PD-1、PD-L1和CTLA-4的表达异质性可能是导致免疫疗法在ACC中效果不一致的主要原因。而PD-1的表达可作为一个有潜力的预后生物标志物，在常规组织病理学评估中加以应用。

由于单一的免疫治疗或靶向治疗对ACC的疗效有限，当前的临床试验逐渐转向联合治疗策略。例如，NCI/SWOG S1609研究采用了双靶点免疫治疗，评估了伊匹木单抗(ipilimumab)与纳武利尤单抗(nivolumab)联合治疗晚期ACC的疗效。该研究纳入了21例符合条件的患者(中位年龄53岁)，结果显示，免疫联合治疗在转移性ACC患者中具有较好的治疗效果，客观反应率(objective response rate, ORR)为19%，免疫临床获益率为33%。部分患者获得了最长达57个月的PFS。尽管免疫相关副反应(如疲劳和皮疹)较为常见，且有一部分患者因免疫相关毒性中断治疗，但未出现5级不良事件^[38]。因此，

ipilimumab与nivolumab联合治疗为晚期转移性ACC患者提供了潜在的治疗选择,并值得进一步的临床应用研究。

免疫治疗与靶向治疗的联合应用在其他肿瘤类型中,尤其是在肾细胞癌中,已显示出协同效应。2024年ASCO年会上公布了CABATEN研究的结果,该研究是一项前瞻性、多中心、开放标签的II期临床试验,评估了cabozantinib与阿特珠单抗(atenzolizumab)联合治疗晚期/转移性ACC的疗效与安全性^[39]。研究纳入了24例晚期ACC患者,大多数患者(87.5%)在入组时已发生转移,45.8%的患者为功能性肿瘤,20.8%的患者伴有高皮质醇症。尽管联合治疗的ORR较低(8.3%),且大多数患者因疾病进展而中断治疗,但少数患者在接受治疗后显示出最长17.4个月的部分缓解。中位PFS为2.9个月,中位OS为13.5个月,表明cabozantinib联合atezolizumab可能对特定患者群体具有潜力,值得继续深入探索患者筛选及治疗优化。四川大学华西医院开展的另一项II期临床试验(NCT04318730)进一步评估了PD-1抑制剂camrelizumab联合VEGFR抑制剂apatinib在晚期ACC患者中的疗效与安全性^[5]。根据最新公布的试验结果, camrelizumab与apatinib联合治疗的ORR为52%(95%CI 30%~74%),DCR高达95%(95%CI 76%~100%)。中位PFS为13.3个月,中位OS为20.9个月,提示该联合治疗可能为晚期ACC患者提供一种新的有效治疗选择。进一步的探索性分析表明,当患者外周血中CXCR3⁺CD8⁺T细胞的丰度较高、免疫抑制性CD4⁺T细胞较少且肿瘤浸润T细胞与循环T细胞的克隆型重叠较大时,患者对该联合治疗的反应可能更为积极。因此, camrelizumab与apatinib的联合应用为晚期ACC患者提供了一种新的潜在治疗策略,值得进一步临床验证与应用探索。

4.1.4 其他治疗 在ACC患者中,显性皮质醇增多症除与恶性病症相关外,还可能引发免疫抑制、糖尿病及肌无力等并发症,显著影响患者的生活质量。过量分泌雄激素,尤其对女性患者的健康构成较大威胁。因此,药物治疗在控制这些激素过量方面起着至关重要的作用。米托坦是常用于减少类固醇过量的药物,但其效果通常存在一定的延迟,往往需要数周才能见效。类固醇生成酶抑制剂(如甲吡酮和酮康唑)也可作为辅助治疗手段,以进一步减少类固醇的合成和过量分泌^[4]。阿比特龙乙酸酯(abiraterone acetate, AA)作为一种17 α -羟化酶/C17, 20-裂解酶抑制剂,能够有效阻断皮质醇及雄激素的合成,因

此在治疗伴随库欣综合症的ACC中具有潜力。2024年欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)年会上公布的ABACUS试验结果显示,AA在治疗ACC患者中取得了积极疗效,在I组(预治疗患者)和II组(未接受米托坦治疗患者)中,24h游离皮质醇水平显著降低,在控制皮质醇和雄激素过量方面表现出良好的效果^[40]。此外, CY-101是一种合成肽,通过激活Axin2抑制Wnt/ β -catenin信号通路,并诱导肿瘤特异性免疫反应。在2024年ESMO年会上公布的I/IIa期临床试验结果显示, CY-101单药治疗或与帕博利珠单抗联合应用,均表现出良好的耐受性和抗肿瘤活性,特别是对于晚期ACC患者, CY-101的DCR达50%,且反应持续超过6个月^[41]。这些研究为未来ACC的临床试验和药物应用提供了有价值的参考。

4.2 PHEO的药物治疗 PHEO的药物治疗主要聚焦于控制过量分泌的儿茶酚胺和减少肿瘤负荷。治疗策略通常包括使用 α -受体阻滞剂控制高血压、传统化疗以及分子靶向治疗等。然而,类似于ACC,目前尚未有能够治愈PHEO的药物治疗方案。

4.2.1 化学治疗 系统性化疗在部分PHEO患者中作为一线治疗选择,主要适用于那些未显著摄取放射性示踪剂、肿瘤负荷较高或肿瘤进展迅速的患者^[4]。常用的化疗方案包括环磷酰胺与达卡巴嗪的联合治疗,以及包含长春新碱(和/或阿霉素)的方案。已有较多研究表明,约40%的患者在接受化疗后获益,且约25%的患者出现肿瘤缩小。然而,化疗的疗效存在较大的个体差异。近年来的研究指出,替莫唑胺作为达卡巴嗪的口服替代品,在治疗PHEO时的疗效与传统化疗方案相当,尤其对SDHB突变患者更为敏感,但总体证据仍较为有限,尚需进一步验证。目前纪念斯隆-凯特琳癌症中心正在开展一项评估替莫唑胺联合PARP抑制剂奥拉帕尼治疗晚期PPGLs的II期随机、双盲、多中心临床试验^[42]。该试验旨在比较两种治疗方案在延长患者PFS方面的疗效差异,并探索与治疗反应相关的生物标志物,为晚期PPGL患者提供新的治疗策略。

4.2.2 靶向治疗 靶向抗血管生成治疗,尤其在携带SDHB基因突变的PHEO患者中,已获得一定的理论支持和临床证据。舒尼替尼(sunitinib)作为一种强效的多靶点TKI,展现出显著的抗肿瘤效果,是目前研究最为广泛的靶向治疗药物之一,其在转移性进展性PPGLs中的疗效已得到验证。FIRSTMAPPP研究是首项针对转移性进展性PPGL患者的随机临

床试验,新近发表的研究结果支持 sunitinib 作为治疗此类疾病的首选药物,并提供了强有力的抗肿瘤疗效证据。该研究为多中心、国际性、随机安慰剂对照双盲 II 期临床试验,纳入了来自四个欧洲国家的 14 个学术中心的 78 例患者。研究结果显示, sunitinib 组 12 个月 PFS 为 36%,显著高于安慰剂组的 19%。这些数据验证了 sunitinib 在转移性进展性 PPGL 中的疗效,并为其作为该疾病的治疗首选提供了强有力的支持。尽管 sunitinib 组出现了乏力、高血压和背痛等不良事件,但大多数副反应可得到有效管理,且未导致治疗停用。此外,携带致病性胚系 *SDHB* 突变的患者对 sunitinib 的反应率较高,这为个体化治疗提供了临床依据^[43]。然而,由于安慰剂对照设计的局限性,该研究并未证明 sunitinib 在与其他治疗方案的比较中具备明显的优势。

同时, RIVERO 等^[44]开展了一项单臂临床试验,评估了另一种 TKI—阿昔替尼 (axitinib) 在转移性 PPGL 中的疗效。该研究结果于 2024 年 ASCO 大会上进行了报告,显示 35.3% 的患者在 axitinib 治疗中取得了部分缓解,肿瘤的中位缩小率为 34%,且疗效持续时间较长,中位缓解持续时间为 7.4 个月,12 个月 PFS 为 7.9 个月,中位 OS 为 29 个月。常见不良反应包括乏力、腹泻、口腔黏膜炎、皮肤手足综合征和高血压,均通过调整药物得到有效管理。尽管该研究因赞助方原因提前终止, axitinib 的疗效和耐受性仍为其作为治疗选择提供了有力支持。此外,在美国安德森癌症中心开展的 Natalie 试验评估了另一种多靶点 TKI—cabozantinib 在转移性 PPGL 患者中的疗效与安全性。研究显示, cabozantinib 在这类患者中也具有一定的疗效,其中 4 例患者 (25%) 达到部分缓解。尽管反应率相对较低,但其耐受性良好,未见 4 级不良事件,且无患者因副反应导致死亡,提示了其在该类稀有肿瘤中的应用潜力^[45]。

以上研究表明, sunitinib、axitinib 和 cabozantinib 作为抗血管生成靶向治疗药物,在治疗转移性 PPGL 中均表现出积极的疗效,尤其在携带 *SDHB* 基因突变的患者中。这些药物为个体化治疗奠定了基础,但治疗过程中仍需关注药物耐受性和副反应管理,以提高患者的生存率和生活质量。

4.2.3 免疫治疗 长期以来, PPGL 被认为是免疫学“冷”肿瘤,主要原因在于其通常表现为低突变负荷,且缺乏足够的肿瘤抗原,导致免疫细胞在肿瘤微环境中的浸润较少。在 ACC 的免疫治疗中,抗 PD-L1 抗体帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 已显示

出一定的临床活性,总体反应率为 14%~23%,但在 PHEO 中的反应率仅为 9%。这一差异可能与样本量小及肿瘤免疫微环境的差异有关^[46]。然而,随着 PPGL 基因重分类及免疫微环境研究的深入,免疫治疗的潜力逐渐得到认可,并可能为 PPGL 患者提供新的治疗选择。

当前的研究表明,免疫治疗策略,尤其是 ICIs 的联合治疗,可能在一定程度上提高治疗效果,但其疗效尚未完全确定。一项多队列篮式 II 期临床试验 (CABATEN/GETNE-T1914) 评估了 cabozantinib 联合 atezolizumab 在多种内分泌肿瘤中的疗效和安全性,结果显示, PHEO 患者的反应率为 7.7%,表明该联合治疗在 PHEO 中的活性有限^[47]。另外, EOADR1-19/SPENCER 研究评估了 EO2401 (肽免疫疗法) 与纳武单抗联合治疗在 ACC 和转移性 PPGL 患者中的疗效和安全性。近期公布的初步结果表明, EO2401 与纳武单抗联合治疗能够有效诱导特异性 T 细胞扩展,诱发持久的免疫反应,并且免疫反应的强度与 PFS 相关^[48]。这一发现为免疫治疗在 PHEO 中的应用提供了新的思路。目前,该研究团队正在招募患者进行随机扩展研究。因此,未来的免疫治疗策略应侧重于多途径的综合免疫治疗方法,将免疫治疗与其他治疗方法的联合应用,进一步探索 ICI 在 PHEO 中的应用潜力。

4.2.4 其他治疗 生长抑素类似物如奥曲肽和兰瑞肽,已被国内外指南和共识推荐作为晚期分化良好的胃肠胰神经内分泌肿瘤的标准治疗。近期, CWIKLA 等^[49]对兰瑞肽治疗晚期、不可切除、非转移性 PPGL 患者的生物化学和影像学疗效进行了系统性评估。研究结果显示,兰瑞肽能够有效降低肿瘤生长率,特别在分泌性肿瘤、遗传性综合征患者、女性患者及多发病灶群体中效果尤为显著。然而,兰瑞肽未能有效抑制分泌性肿瘤中过度分泌的代谢型儿茶酚胺,且部分患者在治疗后出现代谢性进展。该研究还发现,散发性与遗传性肿瘤、分泌性与非分泌性肿瘤之间的生物学差异可能影响兰瑞肽的疗效^[49]。提示未来的研究应进一步探索生长抑素类似物治疗对不同类型 PPGLs 的疗效差异,并考虑这些差异在个体化治疗中的重要性。

5 结论

肾上腺原发恶性肿瘤在临床上较为罕见,但恶性程度较高,仍是临床诊疗中的难题。尽管这些肿瘤的临床表现存在一定的异质性,且早期可能没有

明显症状,但随着影像学技术及分子生物学的进步,尤其是人工智能在诊断中的应用,肾上腺恶性肿瘤的早期发现和精准诊断已经取得了一定进展。然而,由于缺乏有效的治疗手段,ACC和PHEO患者的预后仍然较差,且晚期患者的生存期较短。因此,当前研究的重点不仅集中于提升早期诊断的准确性,还在于探讨更加有效的治疗策略。

手术治疗仍是ACC和PHEO的首选治疗手段,尤其在局限性疾病中,根治性手术(R0切除)是唯一可能治愈的方式。近年来,随着腹腔镜和机器人辅助手术技术的发展,对于特定患者,尤其是早期患者,腹腔镜手术逐渐得到认可,并表现出良好的疗效与较低的并发症发生率^[18,24]。尽管如此,腹腔镜手术仍面临较大的争议,尤其在局部晚期患者中,开放手术仍然是更为常见且成熟的选择。对于转移性疾病患者,尽管手术治疗能够显著改善生存期,但仍需结合其他治疗方法如化疗、靶向治疗、免疫治疗等进行综合治疗。

在药物治疗方面,ACC和PHEO的治疗仍面临挑战。米托坦作为ACC治疗的基础药物,但其单药治疗的疗效有限,多数患者仍需联合其他化疗药物进行治疗。FIRM-ACT试验为晚期ACC患者提供了临床治疗的指导,EDP-M方案显示出较好的疗效^[31]。然而,米托坦的耐受性问题以及疗效的个体差异,仍然限制了其广泛应用。靶向治疗和免疫治疗的结合正在成为新的治疗方向。尤其是在PD-1抑制剂和VEGFR抑制剂联合治疗晚期ACC的临床试验中,取得了较为积极的初步结果^[5]。该结果提示这种联合治疗可能为晚期ACC患者带来新的生存希望,ICI联合治疗的前景值得期待。

对于PHEO的药物治疗,放射性核素治疗如¹³¹I-MIBG和PRRT也在晚期或转移性PHEO患者中显示了较好的治疗效果,为无法手术的患者提供了有效的治疗选择。近年来,靶向治疗药物如舒尼替尼和阿昔替尼在转移性PHEO中的应用,显示了显著的抗肿瘤活性,尤其在携带SDHB基因突变的患者中,疗效更加显著^[43]。然而,现有治疗方案的疗效仍存在一定的局限性,且药物的耐受性和副反应管理仍然是临床实践中的重要问题。

尽管当前的治疗手段在一定程度上改善了ACC和PHEO患者的生存期和生活质量,但总体效果仍未达到理想的治愈水平。未来的研究应更加注重如何通过精准诊断和精准治疗来提高患者的治疗效果,尤其是在靶向治疗和免疫治疗方面。此外,如

何优化治疗策略、减少不良反应,并改善患者的生活质量和延长生存期,仍是未来研究的重点方向。

总之,2024年度,肾上腺恶性肿瘤领域的研究取得了重要进展,尤其在ACC和PHEO的诊断、手术治疗、放射治疗及药物治疗等方面。随着分子生物学和影像学技术的不断发展,肾上腺肿瘤的精准诊断得到显著提高,且多种创新治疗策略进入临床试验阶段。在手术治疗方面,腹腔镜手术和机器人辅助手术逐渐成为替代开放手术的重要选择,尤其在早期患者中显示出较好的疗效。药物治疗方面,靶向治疗、免疫治疗及其联合应用已显现出良好的前景,部分临床试验取得了积极结果。然而,尽管如此,目前针对肾上腺恶性肿瘤的Ⅲ期临床试验仍较为稀缺,且治疗手段仍需进一步优化。未来的研究应侧重于个体化治疗策略的深入探索。期望在2025年,肾上腺恶性肿瘤的治疗方案能朝着更加精准和综合的方向发展。

参考文献:

- [1] KERKHOFS TM, VERHOEVEN RH, VANDER ZWAN JM, et al. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993 [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(11): 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(5): 872–878.
- [3] PACAK K, EISENHOFER G, AHLMAN H, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005 [J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007, 3(2): 92–102.
- [4] 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(11): 1476–1490.
- [5] ZHU YC, WEI ZG, WANG JJ, et al. Camrelizumab plus apatinib for previously treated advanced adrenocortical carcinoma: a single-arm phase 2 trial [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 10371.
- [6] FASSNACHT M, DEKKERS O M, 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(4): G1–G46.
- [7] LENDERS JW, DUH QY, EISENHOFER G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014,

- 99(6): 1915–1942.
- [8] SCHÜRPFELD R, PAMPORAKI C, PEITZSCH M, et al. False-positive results for pheochromocytoma associated with norepinephrine reuptake blockade [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2024, 31(1): e230063.
- [9] 刘鹭, 高莹, 张俊清, 等. 甲氧基肾上腺素类物质, 3-甲氧酪胺及嗜铬粒蛋白A在PPGL诊断中的作用[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2021, 41(2): 96–99.
- [10] NASTOS C, PAPAConstantinou D, Paspala A, et al. The impact of adrenocortical carcinoma hormone secreting status as a predictor of poor survival: a systematic review and meta-analysis [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2024, 409(1): 316.
- [11] OLOUKOI C, DOHAN A, GAILLARD M, et al. Differentiation between adrenocortical carcinoma and lipid-poor adrenal adenoma using a multiparametric MRI-based diagnostic algorithm [J]. *Diagn Interv Imaging*, 2024, 105(10): 355–363.
- [12] RINDI G, METE O, UCCELLA S, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms [J]. *Endocr Pathol*, 2022, 33(1): 115–154.
- [13] EBBEHOJ A, IVERSEN P, KRAMER S, et al. PET imaging of pheochromocytoma and paraganglioma-18F-FDOPA vs. somatostatin analogues [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2025, 110(2): 303–316.
- [14] TüDÖS Z, VEVERKOVÁ L, BAXA J, et al. The current and upcoming era of radiomics in pheochromocytoma and paraganglioma [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2025, 39(1): 101923.
- [15] ZHANG J, CHAO Y, YAO K, et al. Differentiating between adrenocortical carcinoma and pheochromocytoma by radiomics features at CT: A multi-institutional retrospective study [Z]. *American Society of Clinical Oncology*, 2024.
- [16] YAMAZAKI Y, TEZUKA Y, ONO Y, et al. Updates on WHO 5th edition classification, molecular characteristics and tumor microenvironment of adrenocortical carcinomas [J]. *Endocr J*, 2024, doi.org/10.1507/endocrj.EJ24–0466.
- [17] BOEHM E, GILL AJ, CLIFTON-BLIGH R, et al. Recent progress in molecular classification of pheochromocytoma and paraganglioma [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2024, 38(6): 101939.
- [18] PASSMAN JE, AMJAD W, SOEGAARD BALLESTER JM, et al. Defining Optimal Management of Non-metastatic Adrenocortical Carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2024, 31(2): 1097–1107.
- [19] 刘帅, 刘磊, 刘茁, 等. 伴静脉癌栓的肾上腺皮质癌的临床治疗及预后[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2024, 56(4): 624–630.
- [20] DE PONTAUD C, BEKADA S, BUFFET C, et al. Which lymphadenectomy for adrenocortical carcinoma? [J]. *Surgery*, 2024, 176(6): 1635–1644.
- [21] ASSAD A, INCESU RB, MORRA S, et al. The effect of adrenalectomy on overall survival in metastatic adrenocortical carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, doi: 10.1210/clinem/dgae571.
- [22] PASSMAN JE, AMJAD W, GINZBERG SP, et al. Surgical Management of Metastatic Adrenocortical Carcinoma [J]. *World J Surg*, 2024, 48(1): 110–120.
- [23] CARR SR, VILLA HERNANDEZ F, VARGHESE DG, et al. Pulmonary Metastectomy for Adrenocortical Carcinoma-Not If, but When [J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(4): 702.
- [24] PARENTE A, VERHOEFF K, WANG Y, et al. Robotic and Laparoscopic Adrenalectomy for Pheochromocytoma: An International Multicenter Study [J]. *Eur Urol Focus*, 2024.
- [25] XU K, LANGENHUIJSEN JF, VIETOR CL, et al. PRAP study-partial versus radical adrenalectomy in hereditary pheochromocytomas [J]. *Eur J Endocrinol*, 2024, 191(3): 345–353.
- [26] WU L, CHEN J, SU T, et al. Efficacy and safety of adjuvant radiation therapy in localized adrenocortical carcinoma [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 14: 1308231.
- [27] TSUBOI I, KARDOUST PARIZI M, MATSUKAWA A, et al. The efficacy of adjuvant mitotane therapy and radiotherapy following adrenalectomy in patients with adrenocortical carcinoma: A systematic review and meta-analysis [J]. *Urol Oncol*, 2024, doi.org/10.1016/j.urolonc.2024.09.014.
- [28] KIMPEL O, DISCHINGER U, ALTIERI B, et al. Current Evidence on Local Therapies in Advanced Adrenocortical Carcinoma [J]. *Horm Metab Res*, 2024, 56(1): 91–98.
- [29] NOTO RB, JIMENEZ C, CHIN BB, et al. Long-term survival and safety from a multi-center, open-label, pivotal phase 2 study of iobenguane I 131 in patients (Pts) with unresectable, locally advanced or metastatic pheochromocytoma or paraganglioma (PPGL) [Z]. *American Society of Clinical Oncology*, 2019.
- [30] PRADO-WOHLWEND S, DEL OLMO-GARCÍA MI, BELLO-ARQUES P, et al. Response to targeted radionuclide therapy with [(131)I] MIBG AND [(177)Lu] Lu-DOTA-TATE according to adrenal vs. extra-adrenal primary location in metastatic paragangliomas and pheochromocytomas: A systematic review [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 957172.
- [31] FASSNACHT M, TERZOLO M, ALLOLIO B, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(23): 2189–2197.
- [32] DEBETS P, DREIJERINK KMA, ENGELSMAN A, et al. Impact of EDP-M on survival of patients with metastatic adrenocortical carcinoma: A population-based study [J]. *Eur J Cancer*, 2024, 196: 113424.
- [33] TERZOLO M, FASSNACHT M, PEROTTI P, et al. Adjuvant mitotane versus surveillance in low-grade, localised adrenocortical carcinoma (ADIUVO): an international, multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial and observational study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2023, 11(10): 720–730.

- [34] 杨金叶, 彭波, 施远龙, 等. 晚期肾上腺皮质癌靶向治疗和免疫治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2024, 51(16):857–861.
- [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]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): 426–435.
- [36] CAMPBELL MT, BALDERRAMA-BRONDANIV, JIMENEZ C, et al. Cabozantinib monotherapy for advanced adrenocortical carcinoma: a single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(5): 649–657.
- [37] LANDWEHR LS, ALTIERI B, SBIERA I, et al. Expression and Prognostic Relevance of PD-1, PD-L1, and CTLA-4 Immune Checkpoints in Adrenocortical Carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, 109(9): 2325–2334.
- [38] PATEL SP, OTHUS M, CHAE YK, et al. Phase II basket trial of Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 blockade in Rare Tumors (DART) SWOG S1609: adrenocortical carcinoma cohort [J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(7): e009074.
- [39] GRANDE E, BENAVENT VIÑUALES M, MOLINA-CERRILLO J, et al. Cabozantinib plus atezolizumab in locally advanced/metastatic adrenocortical carcinoma: Results from a multi-cohort basket phase II trial, CABATEN/GETNE-T1914 [Z]. American Society of Clinical Oncology, 2024.
- [40] COSENTINI D, PUGLISI S, GRISANTI S, et al. 35P ABACUS trial: Abiraterone acetate in the management of Cushing's syndrome associated to adrenocortical carcinoma [J]. *ESMO Open*, 2024.
- [41] SIKKEMA BJ, CHAMPIAT S, GORT EH, et al. 661P Safety and activity of CY-101 in patients with advanced solid tumors: The phase I/II a CICILIA trial [J]. *Ann Oncol*, 35, S520–S521
- [42] DEL RIVERO J, PEREZ K, GEYER SM, et al. Alliance A021804: A prospective, multi-institutional phase II trial evaluating temozolomide versus temozolomide and olaparib for advanced pheochromocytoma and paraganglioma [Z]. American Society of Clinical Oncology. 2023.
- [43] BAUDIN E, GOICHOT B, BERRUTI A, et al. Sunitinib for metastatic progressive pheochromocytomas and paragangliomas: results from FIRSTMAPPP, an academic, multicentre, international, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2024, 403(10431): 1061–1070.
- [44] FOJO AT, APOLO AB, EDGERLY M, et al. Single agent axitinib in the management of patients with progressive pheochromocytoma and paraganglioma [Z]. American Society of Clinical Oncology. 2024.
- [45] JIMENEZ C, HABRA MA, CAMPBELL MT, et al. Cabozantinib in patients with unresectable and progressive metastatic pheochromocytoma or paraganglioma (the Natalie Trial): a single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(5): 658–667.
- [46] UHER O, HADRAVA VANOVA K, TAĚEB D, et al. The Immune Landscape of Pheochromocytoma and Paraganglioma: Current Advances and Perspectives [J]. *Endocr Rev*, 2024, 45(4): 521–552.
- [47] CASTILLON JC, MOLINA-CERRILLO J, VIÑUALES MB, et al. 723O Cabozantinib plus atezolizumab in advanced and progressive neoplasms of the endocrine system: a multi-cohort basket phase II trial (CABATEN/GETNE-T1914) [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S498.
- [48] BAUDIN E, GRISANTI S, HAAK H, et al. 724O EO2401 (E) peptide immunotherapy + nivolumab (N) in adrenocortical carcinoma (ACC) and metastatic pheochromocytoma/paraganglioma (MPP): eOADR1-19/SPENCER [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S498–S499.
- [49] KOLASIŃSKA-ĆWIKŁAA, PECZKOWSKAM, MICHAŁOWSKAI, et al. 1151P Biochemical and radiological efficacy of systemic lanreotide therapy of patients with advanced, unresectable, non-metastatic paraganglioma/pheochromocytoma (PPGL) sporadic and hereditary [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35: S754–S755.