

米托坦治疗肾上腺皮质癌的药理作用及安全性

唐彦¹, 张雪林², 刘鑫¹, 梅丹¹, 付强¹, 李建涛¹, 张谦¹, 张鹏霄¹, 左玮¹, 张波^{1*}

1. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 药剂科, 北京 100730; 2. 重庆两江新区第一人民医院 药剂科, 重庆 401120

【摘要】肾上腺皮质癌是罕见的内分泌恶性肿瘤,米托坦可选择性地破坏肾上腺皮质,为多个指南和共识所推荐的肾上腺皮质癌首选辅助治疗药物。米托坦片已在全球多个国家上市,并被欧洲药品管理局列为罕见病用药。本文通过查阅文献,对米托坦药理作用机制、血药浓度监测、不良反应及药物相互作用等方面进行综述,旨在为临床用药提供参考。

【关键词】肾上腺皮质癌;米托坦;治疗药物监测;安全性;不良反应

【中图分类号】 R979.1

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)10-0068-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.10.015

Pharmacological mechanism and safety of orphan drug mitotane in the treatment of adrenocortical carcinoma

TANG Yan¹, ZHANG Xue-lin², LIU Xin¹, MEI Dan¹, FU Qiang¹, LI Jian-tao¹, ZHANG Qian¹, ZHANG Peng-xiao¹, ZUO Wei¹, ZHANG Bo^{1*}

1. Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy, the First People's Hospital of Chongqing Liang Jiang New Area, Chongqing 401120, China

肾上腺皮质癌(adrenocortical carcinoma, ACC)是一种起源于肾上腺皮质的罕见性内分泌肿瘤,发病率约为0.5/100万~2/100万^[1]。ACC患者预后差,5年总生存率仅为15%~44%。手术是ACC首选治疗方式,术后辅以米托坦(mitotane,商品名:Lysodren)治疗^[2]。米托坦作用于类固醇激素合成酶从而阻止类固醇激素的合成,选择性地导致肾上腺皮质束状带和网状带细胞萎缩坏死,是美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)唯一批准的用于治疗任何临床分期ACC的药物,并于2004年被欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)列为罕见病用药^[3]。

近年来,随着国家医疗卫生事业的发展,罕见病及罕见病用药相关问题逐渐得到国家和社会层面的广泛关注,并相继出台一系列罕见病用药相关的利好政策。2019年3月28日,国家药品监督管理局药品

审评中心发布《关于第二批临床急需境外新药的公示》并附临床急需境外新药名单(第二批),米托坦位列其中^[4]。本文对米托坦的药理作用机制、血药浓度监测、不良反应和药物相互作用等方面进行综述。

1 米托坦的药理作用

米托坦属肾上腺细胞溶解药物。早在1959年,美国就有研究表明米托坦可减少皮质醇分泌,并开始开展相关的临床研究^[5]。但米托坦在肾上腺皮质癌患者生存期延长中的作用仍存在争议,可能与给药剂量不够导致的效应不足,亦或与药物的毒副作用相关。此外,有研究发现不同物种对米托坦的敏感性不同,高剂量的米托坦会导致人肾上腺萎缩,而对大鼠、小鼠、兔子和猴子肾上腺无作用^[6]。

目前,米托坦的确切药效分子作用机制尚不清楚。有报道^[7]表明,米托坦抑制类固醇生成的关键步

*通信作者:张波, E-mail: zhangbopumch@163.com

骤可能发生在线粒体中,并且与CYP11A1(一种催化胆固醇转化为孕烯酮的线粒体酶)有关。此外,在接受米托坦治疗的患者中,可观察到11-脱氧皮质醇和11-脱氧皮质酮水平升高,可能机制为米托坦影响CYP11B1干扰皮质醇的合成^[8]。另有研究团队^[9]在细胞线粒体中观察到,米托坦诱导线粒体呼吸链损伤,导致位于线粒体膜上的磷脂酰丝氨酸脱羧酶功能障碍,并进一步引起细胞凋亡。体外研究^[10]也表明,米托坦能降低ACC细胞系(NCIH295R)肿瘤细胞的存活率,并上调caspase-3的表达,进一步证实了米托坦在细胞凋亡中发挥的重要作用。此外,近期研究^[11]表明,米托坦抑制胆固醇O-酰基转移酶(sterol-O-acyl transferase 1, SOAT1)的活性,诱导内质网应激并降低肾上腺类固醇生成。

2 米托坦的药物相互作用

米托坦是CYP3A4的强诱导剂,在ACC患者临床合理用药管理中,需要充分考虑米托坦诱导CYP3A4导致药物相互作用发生的可能^[12-13]。该药体内半衰期长,在停止服用后相关酶诱导作用还可能持续数月,在此期间对合用药物监测和管理也非常重要^[14]。此外,米托坦的说明书中明确标注其严禁与螺内酯联用,与华法林或其他抗凝剂、抗癫痫药物、抗结核药物(利福喷汀或利福平)、灰黄霉素、贯叶连翘、舒尼替尼合用时,可能需要调整剂量。近年来,除药物代谢酶外,转运体介导的药物相互作用逐渐引起人们的关注。P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)是一种位于细胞膜上,对许多结构不相关的疏水性及两性化合物具有广泛的底物特异性的转运蛋白。其可与药物结合,将药物从细胞内泵出细胞外,影响药物肠道吸收、药物分布和肝/肾排泄过程,从而降低药效,产生耐药。P-gp是介导肿瘤多药耐药的转运蛋白之一,在ACC患者肿瘤细胞中发现P-gp高表达。有研究表明,米托坦可以逆转P-gp介导的多重耐药性,因此联用米托坦可能增加如阿霉素、长春碱、紫杉醇、紫杉烷类、蒽环类药物及依托泊苷等药物的毒性^[15]。另一项细胞研究^[12]表明,米托坦对P-gp的抑制作用可以增强长春花碱、放线菌D的细胞及毒性作用。此外,还有研究^[16]表明使用低剂量的米托坦可以通过抑制人

ACC细胞中的P-gp来提高阿霉素对肿瘤细胞的敏感性。

3 米托坦的治疗药物浓度监测

米托坦血药浓度与其抗肿瘤疗效或严重的不良反应密切相关,其稳态血浆谷浓度需超过14 $\mu\text{g/mL}$ 才能起到治疗作用,而超过20 $\mu\text{g/mL}$ 神经系统不良反应发生率明显增加,因此其推荐血浆谷浓度范围为14~20 $\mu\text{g/mL}$ ^[17-18]。米托坦药物代谢动力个体差异很大(体内半衰期18~159 d),达到推荐血药浓度范围需耗时3~5个月^[19-20]。因此,血药浓度检测对于保障米托坦抗肿瘤药效,降低不良反应具有重要临床意义,建议患者在服药初始阶段的血药浓度上升期、稳态阶段调整用药剂量时和不良反应发生时进行血药浓度检测。米托坦血药浓度个体间的差异可能与其存在基因遗传多态性有关。国外一项研究^[21]对27例ACC患者术后以米托坦辅助治疗进行回顾性分析,将CYP2B6和ABCB1多态性进行基因分型,并在治疗3、6、9和12个月后检测其与血浆谷浓度的相关性。研究显示,CYP2B6多态性影响米托坦血药浓度,其中GT/TT表型受试者的3、6个月稳态谷浓度显著高于GG表型(14.80 $\mu\text{g/mL}$ vs. 8.01 $\mu\text{g/mL}$, $P=0.008$)。其中CYP2B6 rs3745274 GT/TT单核苷酸的突变可预测米托坦的3个月谷浓度至少14 $\mu\text{g/mL}$,而米托坦浓度不受ABCB1基因多态性的影响。目前,国外已广泛开展米托坦的血药浓度监测,已报道的血药浓度检测方法大多采用高效液相色谱法^[20, 22-25]。药物代谢酶基因多态性对米托坦血药浓度的影响处于研究阶段,尚未应用于临床。

4 米托坦的主要不良反应

米托坦用药期间的不良反应是影响其临床应用的原因之一,说明书中标注米托坦很常见的不良反应主要发生在胃肠道、中枢神经系统、血液系统、内分泌系统,具体表现为恶心、呕吐、腹泻、腹部疼痛、运动协调能力障碍、意识丧失、白细胞计数降低、高胆固醇血症、男性乳房发育、肾上腺功能不全等^[26]。尽管米托坦在ACC患者中广泛使用,但米托坦破坏肾上腺皮质束状带和网状带细胞,会使肾上腺皮质功能降低。为

为了避免米托坦导致的肾上腺功能不全,可以适当补充糖皮质激素^[27]。在临床实践中,糖皮质激素替代治疗的剂量必须高于其他原发性肾上腺功能不全者,以避免肾上腺危象。米托坦神经系统不良反应的发生与其稳态血浆药物谷浓度密切相关,在出现严重神经系统不良反应的情况下,应及时停药。

米托坦的不良反应还包括外周神经系统障碍如感觉障碍、皮疹、精神障碍、肌无力、潮热等。Goto等^[28]报道了1例4岁患儿诊断为肾上腺皮质肿瘤,术后使用米托坦辅助治疗后出现走路和语言困难、冷漠、记忆力减弱,并因中度痉挛性四肢麻痹和共济失调导致步态不稳。此外,一项关于米托坦用于ACC患者的临床回顾性研究^[29]报道,该药可引起白细胞、血小板、红细胞降低,同时对神经肌肉连接具有毒性作用,具体可表现为肌无力。

米托坦频率未知的不良反应包括发热、感染几率增加、肝损害、味觉改变、甲状腺功能异常等。米托坦可引起患者游离甲状腺素水平下降,这与米托坦会增加甲状腺激素结合球蛋白,而且可作用于下丘脑垂体甲状腺轴,影响促甲状腺激素表达和促甲状腺素释放激素的反应有关^[30-31]。因此,用药过程中应定期检查甲状腺功能,部分患者需要左甲状腺素钠替代治疗。此外,米托坦治疗期间应定期进行肝功能检查,存在肝损害的情况下,应谨慎使用或停用。

米托坦可导致罕见不良反应的发生。有报道^[32]表明,1例婴儿在米托坦治疗期间出现躯体生长发育不良,运动协调和语言能力发育滞后,但停药后出现追赶似的生长,在15岁时智力及生长发育和正常人相当。Farooq等^[33]报道1例68岁女性在使用米托坦治疗ACCQ期间逐渐出现呼吸困难,这是全球第1例报道米托坦相关的呼吸困难不良反应。Schmouckovitch等^[34]报道了1例50岁的女性病例在开始接受米托坦治疗6个月后,口腔和阴道黏膜出现了糜烂性病变,经活检诊断为糜烂性扁平苔藓。Ander等^[35]报道了米托坦引起的亚急性皮肤红斑狼疮1例,推测米托坦可能会引发自身免疫反应。

综上所述,罕见病用药米托坦的作用机制复杂,分子作用机制尚不清楚,有待进一步深入研究。米托坦是CYP3A4的强诱导剂,也可逆转P-gp介导的多重耐药性,药物相互作用复杂。同时考虑到其半衰期

长,治疗窗窄的特点,应在建立米托坦血药浓度监测的基础上,警惕不良反应的发生并关注药物相互作用。由于疾病的罕见性和药物的特殊性,对于米托坦的使用,建议临床药师、内分泌医师、肿瘤医师加强合作、整合各科优势,为ACC患者提供最优的医疗服务,保证患者用药安全性和有效性。

【参考文献】

- [1] Bourdeau I, MacKenzie-Feder J, Lacroix A. Recent advances in adrenocortical carcinoma in adults [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2013, 20(3): 192-197.
- [2] Kerkhofs T M, Ettaieb M H, Hermesen I G, et al. Developing treatment for adrenocortical carcinoma [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2015, 22(6): 325-338.
- [3] 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]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2016, 77(5): 578-585.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于第二批临床急需境外新药的公示[DB/OL]. (2019-03-29) [2019-12-31]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=64cbcb60a243f62>.
- [5] Schteingart D E, Doherty G M, Gauger P G, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12(3): 667-680.
- [6] Waszut U, Szyszka P, Dworakowska D. Understanding mitotane mode of action [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2017, 68(1): 13-26.
- [7] Cai W, Counsell R E, Schteingart D E, et al. Adrenal proteins bound by a reactive intermediate of mitotane [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1997, 39(6): 537-540.
- [8] Asp V, Ulleras E, Lindstrom V, et al. Biphasic hormonal responses to the adrenocorticolitic DDT metabolite 3-methylsulfonyl-DDE in human cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2010, 242(3): 281-289.
- [9] Hescot S, Amazit L, Lhomme M, et al. Identifying mitotane-induced mitochondria-associated membranes dysfunctions: metabolomic and lipidomic approaches [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(66): 109924-109940.
- [10] Lehmann T P, Wrzesinski T, Jagodzinski P P. The effect of mitotane on viability, steroidogenesis and gene expression in NCIH295R adrenocortical cells [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(3): 893-900.
- [11] Sbiera S, Leich E, Liebisch G, et al. Mitotane inhibits sterol-O-acyl transferase 1 triggering lipid-mediated endoplasmic reticulum stress and apoptosis in adrenocortical carcinoma cells [J]. *Endocrinology*, 2015, 156(11): 3895-3908.
- [12] Theile D, Haefeli W E, Weiss J. Effects of adrenolytic mitotane on drug elimination pathways assessed in vitro [J]. *Endocrine*, 2015, 49(3): 842-853.
- [13] Kroiss M, Quinkler M, Lutz W K, et al. Drug interactions with

- mitotane by induction of CYP3A4 metabolism in the clinical management of adrenocortical carcinoma [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 75(5): 585–591.
- [14] Paragliola R M, Torino F, Papi G, et al. Role of mitotane in adrenocortical carcinoma—review and state of the art [J]. *Eur Endocrinol*, 2018, 14(2): 62–66.
- [15] Berruti A, Terzolo M, Pia A, et al. Mitotane associated with etoposide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma. Italian group for the study of adrenal cancer [J]. *Cancer*, 1998, 83(10): 2194–2200.
- [16] Gagliano T, Gentilin E, Benfini K, et al. Mitotane enhances doxorubicin cytotoxic activity by inhibiting P-gp in human adrenocortical carcinoma cells [J]. *Endocrine*, 2014, 47(3): 943–951.
- [17] Haak H R, Hermans J, van de Velde C J, et al. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients [J]. *Br J Cancer*, 1994, 69(5): 947–951.
- [18] Baudin E, Pellegriti G, Bonnay M, 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(6): 1385–1392.
- [19] Terzolo M, Pia A, Berruti A, et al. Low-dose monitored mitotane treatment achieves the therapeutic range with manageable side effects in patients with adrenocortical cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(6): 2234–2238.
- [20] Feliu C, Cazaubon Y, Guillemin H, et al. Therapeutic drug monitoring of mitotane: analytical assay and patient follow-up [J]. *Biomed Chromatogr*, 2017, 31(11): 3993.
- [21] Mauclore-Denost S, 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(2): 261–268.
- [22] Andersen A, Kasperlik-Zaluska A A, Warren D J. Determination of mitotane (o,p'-DDD) and its metabolites o,p'-DDA and o,p'-DDE in plasma by high-performance liquid chromatography [J]. *Ther Drug Monit*, 1999, 21(3): 355–359.
- [23] De Francia S, Pirro E, Zappia F, et al. A new simple HPLC method for measuring mitotane and its two principal metabolites tests in animals and mitotane-treated patients [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2006, 837(1/2): 69–75.
- [24] Garg M B, Sakoff J A, Ackland S P. A simple HPLC method for plasma level monitoring of mitotane and its two main metabolites in adrenocortical cancer patients [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2011, 879(23): 2201–2205.
- [25] Mornar A, Sertic M, Turk N, et al. Simultaneous analysis of mitotane and its main metabolites in human blood and urine samples by SPE-HPLC technique [J]. *Biomed Chromatogr*, 2012, 26(11): 1308–1314.
- [26] Hescot S, Seck A, Guerin M, et al. Lipoprotein-free mitotane exerts high cytotoxic activity in adrenocortical carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(8): 2890–2898.
- [27] 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(4): 361–367.
- [28] Goto T, Miyako K, Kuromaru R, et al. Case report: adjuvant therapy with a high dose of mitotane for adrenocortical carcinoma in a 4-year-old boy [J]. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2008, 17(3): 71–74.
- [29] Kasperlik-Zaluska A. Clinical results of the use of mitotane for adrenocortical carcinoma [J]. *J Medical Biolog Research*, 2000, 33(10): 1191–1196.
- [30] 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(4): 361–367.
- [31] Zatelli M, Gentilin E, Daffara F, et al. Therapeutic concentrations of mitotane (o,p'-DDD) inhibit thyrotroph cell viability and TSH expression and secretion in a mouse cell line model [J]. *Endocrinology*, 2010, 151(6): 2453–2461.
- [32] De L D D, Lange B J, David W, et al. Long-term (15 years) outcome in an infant with metastatic adrenocortical carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metabolism*, 2011, (10): 4452.
- [33] Farooq A, Amjad W, Kochar T, et al. Mitotane-induced dyspnoea: an unusual side effect [J]. *BMJ Case Reports*, 2018, 9(1): 301.
- [34] Schmouchkovitch A, Herry H, Thuillier P, et al. Oral and vulvo-vaginal lichenoid reactions due to mitotane (Lysodren): a case report [J]. *Medicine*, 2017, 96(2): 5075.
- [35] Ander M I, Maria concepcion R P, Cristina G F, et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced by mitotane [J]. *JAMA Dermatol*, 2016, 152(1): 109–111.

收稿日期: 2020-01-08

本文编辑: 郭美晨