

·临床研究·

成人肾上腺皮质癌预后的影响因素分析

李少华¹, 唐菊英¹, 张少玲¹, 尤丽丽¹, 向柯旭¹, 林刁珠¹, 郭颖¹, 严励¹, 黄健²
(中山大学孙逸仙纪念医院 1.内分泌科,2.泌尿外科,广东 广州 510120)

摘要:【目的】探讨影响成人肾上腺皮质癌(ACC)预后的潜在因素。【方法】回顾性收集2011年12月至2017年3月在中山大学孙逸仙纪念医院就诊并经病理确诊的成人ACC患者,主要收集患者的临床资料及术前实验室检查结果。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线及计算中位生存时间和平均生存时间,采用Log-rank检验比较各组间生存率差异,采用单因素及多因素Cox回归模型计算风险比(HR)及95%置信区间(95%CI)。【结果】纳入成人ACC患者20例。中位随访时间13个月(6~73个月),平均生存时间49.2个月(6~73个月),1年总生存率为70.0%。Cox多因素分析结果提示合并皮质醇高分泌(HR=14.53,95%CI:1.11-190.80, $P=0.042$)、低钾血症(HR=23.60,95%CI:2.49-223.79, $P=0.006$)的ACC患者预后不良。此外,在18例行根治性切除术的患者中,多因素分析结果提示合并低钾血症(HR=6.45,95%CI:1.41-29.54, $P=0.016$)的患者肿瘤复发风险增加。【结论】合并皮质醇高分泌、低钾血症是影响成人ACC预后的独立危险因素。

关键词:肾上腺皮质癌;皮质醇高分泌;低钾血症;预后

中图分类号:R586.9 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2019)01-0062-08

Prognostic Predictors of Adrenocortical Carcinoma in Adults

LI Shao-hua¹, TANG Ju-ying¹, ZHANG Shao-ling¹, YOU Li-li¹, XIANG Ke-xu¹, LIN Diao-zhu¹,
GUO Ying¹, YAN Li¹, HUANG Jian²

(1.Department of Endocrinology, 2. Department of Urology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University,
Guangzhou 510120, China)

Corresponding to: ZHANG Shao-ling; zhshaol@mail.sysu.edu.cn

Abstract:【Objective】To analyze the prognostic determinants of adrenocortical carcinoma (ACC) in adults.【Methods】All adult patients who were admitted to Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University from December 2011 to March 2017 and pathologically diagnosed ACC were included in this study. The clinical data and preoperative laboratory examinations of those patients were analyzed retrospectively. Overall survival or disease-free survival was calculated and survival curves were plotted by Kaplan-Meier and compared by log-rank test. Hazard ratios (HRs) with their 95% confidence intervals (CIs) were calculated by univariate and multivariate Cox regression model.【Results】The study included 20 adult patients with ACC, with a median follow-up of 13 months (6~73 months). The mean survival time of those patients was 49.2 months (6~73 months), with a 1-year survival rate of 70.0%. The results of multivariate Cox regression analysis revealed that the presence of cortisol hypersecretion (HR=23.60, 95% CI: 2.49-223.79, $P=0.006$) and hypokalemia (HR=23.60, 95% CI: 2.49-223.79, $P=0.006$) were predictors of poor prognosis of ACC. Moreover, in 18 patients with completely resected ACC, the presence of hypokalemia resulted in a worse disease-free survival.【Conclusion】The presence of cortisol hypersecretion and hypokalemia are independent risk factors associated with poor prognosis of ACC in adults.

Key words: adrenocortical carcinoma; cortisol hypersecretion; hypokalemia; prognosis

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2019, 40(1): 62-69]

收稿日期:2018-06-28

基金项目:国家自然科学基金(81471011)

作者简介:李少华,硕士研究生,E-mail:lishaoh031@163.com;张少玲,通信作者,教授,主任医师,博士生导师,E-mail:zhshaol@mail.sysu.edu.cn;李少华、唐菊英为共同第一作者。

肾上腺皮质癌(adrenocortical carcinoma, ACC)是发生于肾上腺皮质的少见的恶性肿瘤,恶性程度高,死亡率高。尽管做了大量的临床研究,ACC的预后仍然很差^[1],5年生存率仅为16~40%^[2]。然而,由于可供研究的ACC病例少,对于其临床病理特征以及影响ACC的预后因素还不十分清楚,特别是国内的研究较少。本研究通过回顾性分析成人ACC患者的临床资料及术前实验室检查结果,探讨影响成人ACC患者预后的潜在因素,为临床实践中评估以及改善ACC预后提供参考。

1 材料与方法

1.1 基本资料

回顾性收集2011.12-2017.03在中山大学孙逸仙纪念医院就诊并经病理确诊的成人ACC患者。排除标准:①入院前已确诊为ACC并已接受手术或其他抗肿瘤治疗,因肿瘤复发就诊者;②合并其它恶性肿瘤者。本研究共纳入合格患者20例,主要收集患者的临床资料及术前实验室检查结果,包括性别、年龄、肿瘤大小和部位、有无临床症状、肿瘤分期、治疗情况、相关激素水平、生化检查结果及病理报告等。患者术后或未接受手术治疗的患者出院后1年内每3个月随访一次,此后每6个月随访一次,直至死亡或失访或最后一次随访。采用门诊或电话联系等形式进行随访,收集患者治疗和疾病进展情况,以及相应的复发、转移和死亡等信息。如果患者死亡则记录死亡日期及其死亡原因,因为ACC肿瘤发生死亡的定义为事件,其他原因导致死亡则定义为非事件。最后一次随访时间为2018年3月。本研究已获得本院医学伦理委员会的批准。

1.2 评价标准

实验室检测皮质醇、醛固酮或雄/雌激素水平高于参考值范围上限定义为激素水平升高(hormonal overproduction);有关库欣综合征诊断依据库欣综合征专家共识^[3],检查包括:至少两次24h尿游离皮质醇、血清皮质醇昼夜节律、午夜唾液皮质醇水平、血浆促肾上腺皮质激素浓度(ACTH)、小剂量过夜地塞米松抑制试验。24h尿游离皮质醇、血清皮质醇昼夜节律、午夜唾液皮质

醇水平三项中至少两项检查异常,如小剂量过夜地塞米松抑制试验不被抑制、ACTH下降,则诊断为库欣综合征;三项指标一项及一项以上异常者,诊断皮质醇高分泌(cortisol hypersecretion)。实验室检测血清白蛋白(参考值范围40~55 g/L)低于正常值范围下限提示低蛋白血症(hypoproteinemia);血清钾(参考值范围3.5~5.3 mmol/L)低于正常值范围下限提示低钾血症(hypokalemia)。肾上腺意外瘤(adrenal incidentaloma)指因与肾上腺无关的疾病或健康检查时行影像学检查而意外发现的肾上腺肿块。高血压(hypertension)为有高血压既往病史者。肿瘤分期以欧洲肾上腺肿瘤研究网络(European Network for the Study of Adrenal Tumors, ENSAT)推荐的TNM分期系统为依据进行诊断^[4]。根治性手术(radical surgery)指完整切除肿瘤及清除周围脂肪、淋巴结和可疑受肿瘤侵犯的区域。肿瘤复发(recurrence)或转移(metastasis)的诊断标准是:行根治性切除术后的患者,在随访过程中有明确的影像学证据(腹部或肺部增强CT或MRI)显示肿瘤新发结节和/或肿大淋巴结的出现^[5],发生于原发肿瘤部位的肿块为肿瘤局部复发,其它部位的为肿瘤转移。总生存时间的定义为自手术日期(如果行手术)或确诊ACC日期(如果未行手术)至死亡日期(如果死亡)或最近一次随访日期(如果健在)或倒数第二次随访日期(如果失访)。无瘤生存时间的定义为自根治性手术日期至确诊复发或转移的日期。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差或中位数(P_{25} , P_{75})表示数据分布的集中趋势及离散趋势。在探讨影响患者生存因素的分析过程中,采用Kaplan-Meier法计算生存率并绘制生存曲线,中位生存时间(median OS)无法获得者以平均生存时间(mean OS)替代。采用Log-rank检验比较各个因素不同组间患者的生存曲线有无差异。采用Cox单因素回归模型计算各因素与生存的关系。利用Cox多因素回归模型,在调整了年龄、肿瘤部位等混杂因素后,计算不同组间ACC患者生存率的风险比(hazard ratios, HRs)及95%置信区间(confidence interval, CI)。所有的统计检验均为双侧概率检验, $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的临床特征

本研究共纳入成人ACC患者20例,患者一般情况见表1。20例患者中男性8例,女性12例,平均年龄(47.5 ± 13.0)岁,平均肿瘤大小(10.4 ± 4.5)cm。肾上腺意外瘤15例(75.0%),就诊时具有临床症状者5例(25.0%),表现为腰背部疼痛或内分泌功能紊乱相关症状。肿瘤具有内分泌功能者10例(50.0%),其中皮质醇高分泌者9例(90.0%),4例符合Cushing综合征的诊断(40.0%);另有1例(10%)患者表现为原发性醛固酮增多症。血钾水平 $3.9(3.4, 4.2)$ mmol/L,合并有低钾血症者5例(25.0%)。按照ENSAT分期,Ⅰ期3例(15.0%),Ⅱ期8例(40.0%),Ⅲ期8例(40.0%),Ⅳ期1例(5.0%)。

表1 研究对象的临床特征

Table 1 Characteristics of the subjects (n=20)

Variable	Cases	Percentage/%
Gender(male vs female)	8/12	40.0/60.0
Age/years(<50 vs ≥50)	15/5	75.0/25.0
Location(left vs right)	15/5	75.0/25.0
Tumor size/cm(≤10 vs >10)	12/8	60.0/40.0
Adrenal incidentaloma(yes vs no)	15/5	75.0/25.0
ENSAT tumor stage(Ⅰ-Ⅱ vs Ⅲ-Ⅳ)	11/9	55.0/45.0
Hormonal overproduction(no vs yes)	10/10	50.0/50.0
Cortisol hypersecretion(no vs yes)	11/9	55.0/45.0
Hypertension(no vs yes)	12/8	60.0/40.0
Hypoproteinemia(no vs yes)	6/14	30.0/70.0
Hypokalemia(no vs yes)	15/5	75.0/25.0
Radical surgery(yes vs no)	18/2	90.0/10.0
Surgical approach(laparoscopy vs open surgery)	15/3	83.3/16.7
Adjuvant mitotane therapy(no vs yes)	15/5	75.0/25.0
Ki67(<10 vs ≥10)	7/13	35.0/65.0

ENSAT: European Network for the Study of Adrenal Tumors

2.2 治疗方式及预后

1例Ⅲ期患者因术中发现肿瘤广泛侵犯周围组织,考虑到行根治性手术创伤过大,故仅行姑息性手术。1例Ⅳ期患者因确诊时已经存在肝、肺多发转移无法手术切除,行EDP方案化疗及密托

坦辅助治疗。其余18例均接受根治性肿瘤切除术,其中5例完整切除肿瘤及同侧肾上腺,4例同时切除了受累的肾脏、肝脏、部分腔静脉、周围淋巴结及腹膜等。采取腹腔镜手术肿瘤切除者15例(均为腹膜后入路),采取开放性手术者3例。4例患者术后给予密托坦治疗。10例患者术后发生复发或转移,其中5例为局部复发,5例发生肝、肾、肺部及邻近多发淋巴结转移。本组患者的中位随访时间13个月(6~73个月),平均生存时间49.2个月(6~73个月),1年生存率为70.0%。在行根治性切除术的患者中,中位无瘤生存时间为36(3~42)个月,1年无瘤生存率为55.6%。

2.3 影响ACC总生存时间的单因素与多因素Cox回归模型分析

纳入分析的因素包括性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤直径、是否具有临床症状、ENSAT分期、肿瘤是否有内分泌功能、是否合并皮质醇高分泌、是否合并高血压、低蛋白血症、低钾血症、是否接受根治性手术及手术方式、有无服用密托坦治疗、不同水平的Ki67等。各单因素影响ACC患者总生存时间的生存曲线见图1。单因素分析结果提示:肿瘤位于右侧(HR=5.41, 95% CI: 1.18-24.81, $P=0.030$, 图1A)、分期晚(HR=9.27, 95% CI: 1.11-77.37, $P=0.040$, 图1B)、合并皮质醇高分泌(HR=10.54, 95% CI: 1.26-88.42, $P=0.030$, 图1C)、合并低钾血症(HR=15.91, 95% CI: 2.96-85.62, $P=0.001$, 图1D)以及未采取根治性手术切除肿瘤(HR=6.45, 95% CI: 1.17-35.72, $P=0.033$, 图1E)与ACC预后不良有关(表2)。

将单因素分析结果中 $P<0.05$ 的因素以及年龄等临床上认为有意义的因素纳入Cox多因素分析模型中,通过“向前逐步回归法”进行多因素Cox回归分析。结果显示:合并皮质醇高分泌及低钾血症是影响ACC患者预后的独立危险因素。与皮质醇分泌水平正常的患者相比,合并皮质醇高分泌的患者死亡风险提高13.53倍(HR=14.53, 95% CI: 1.11-190.80, $P=0.042$);与血钾水平正常的患者相比,合并低钾血症的患者死亡风险提高22.60倍(HR=23.60, 95% CI: 2.49-223.79, $P=0.006$;表3)。

2.4 影响ACC无瘤生存时间的单因素与多因素Cox回归模型分析

在18例行根治性切除术的患者中,纳入分析

表2 临床基本特征及影响肾上腺皮质癌患者总生存时间/无瘤生存时间的单因素分析

Table 2 Univariate Cox regression analysis of relationship between Clinical data and overall survival/ disease-free survival of ACC

Variable	OS(n=20)		DFS(n=18)	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
Gender(male vs female)	0.82(0.18-3.69)	0.799	0.52(0.14-1.96)	0.336
Age/years(<50 vs ≥50)	0.98(0.19-5.06)	0.978	0.85(0.17-4.22)	0.838
Location(left vs right)	5.41(1.18-24.81)	0.030	1.81(0.42-7.75)	0.422
Tumor size/cm(≤10 vs >10)	1.90(0.42-8.60)	0.403	1.27(0.34-4.75)	0.724
Adrenal incidentaloma(yes vs no)	2.51(0.56-11.21)	0.230	0.84(0.17-4.18)	0.830
ENSAT tumor stage(I - II vs III -IV)	9.27(1.11-77.37)	0.040	4.41(1.06-18.42)	0.042
Hormonal overproduction(no vs yes)	90.51(0.19-44190.20)	0.154	4.63(0.92-23.23)	0.062
Cortisol hypersecretion(no vs yes)	10.54(1.26-88.42)	0.030	2.70(0.64-11.40)	0.177
Hypertension(no vs yes)	0.56(0.11-2.88)	0.485	0.51(0.10-2.53)	0.410
Hypoproteinemia(no vs yes)	0.93(0.18-4.89)	0.931	1.84(0.37-9.15)	0.457
Hypokalemia(no vs yes)	15.91(2.96-85.62)	0.001	6.45(1.41-29.54)	0.016
Radical surgery(yes vs no)	6.45(1.17-35.72)	0.033	/	/
Surgical approach(laparoscopy vs open surgery)	1.08(0.12-9.68) ¹⁾	0.946	0.67(0.08-5.49)	0.713
Adjuvant mitotane therapy(no vs yes)	1.33(0.26-6.89)	0.731	0.42(0.05-3.43)	0.418
Ki67(<10 vs ≥10)	3.86(0.46-32.54)	0.215	3.94(0.48-32.24)	0.201

1)Surgical approach: n=18

表3 影响肾上腺皮质癌患者总生存时间的多因素分析

Table 3 Multivariate Cox regression analysis of influencing factors on overall survival of ACC (n=20)

Variable	β	S.E.	Wald	HR(95% CI)	P
Cortisol hypersecretion					0.042
No	1.00	1.00	1.00	1.00	
Yes	2.68	1.31	4.15	14.53(1.11-190.80)	
Hypokalemia					0.006
No	1.00	1.00	1.00	1.00	
Yes	3.16	1.15	7.59	23.60(2.49-223.79)	

的因素包括性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤直径、是否具有临床症状、ENSAT分期、肿瘤是否有内分泌功能、是否合并皮质醇高分泌、是否合并高血压、低蛋白血症、低钾血症、根治性手术的方式、有无服用密托坦治疗、不同水平的Ki67等。各单因素影响ACC患者无瘤生存时间的生存曲线见图2。单因素分析结果提示:无瘤生存时间的缩短与分期晚(HR=4.41, 95% CI: 1.06-18.42, P=0.042, 图2A)、合并低钾血症(HR=6.45, 95% CI: 1.41-29.54, P=0.016, 图2B, 表2)有关。

将单因素分析结果中P<0.05的因素以及年龄等临床上认为有意义的因素纳入Cox多因素分析

模型中,通过“向前逐步回归法”进行多因素Cox回归分析。结果显示:合并低钾血症是影响ACC患者无瘤生存时间的独立危险因素。与血钾水平正常的患者相比,合并低钾血症(HR=6.45, 95% CI: 1.41-29.54, P=0.016)的患者复发风险提高5.45倍(表4)。

3 讨论

ACC是发生于肾上腺皮质的恶性肿瘤,其发生发展可能与IGF-2的过表达、TP53基因突变以及Wnt/β-catenin信号通路异常激活等^[6]有关,然

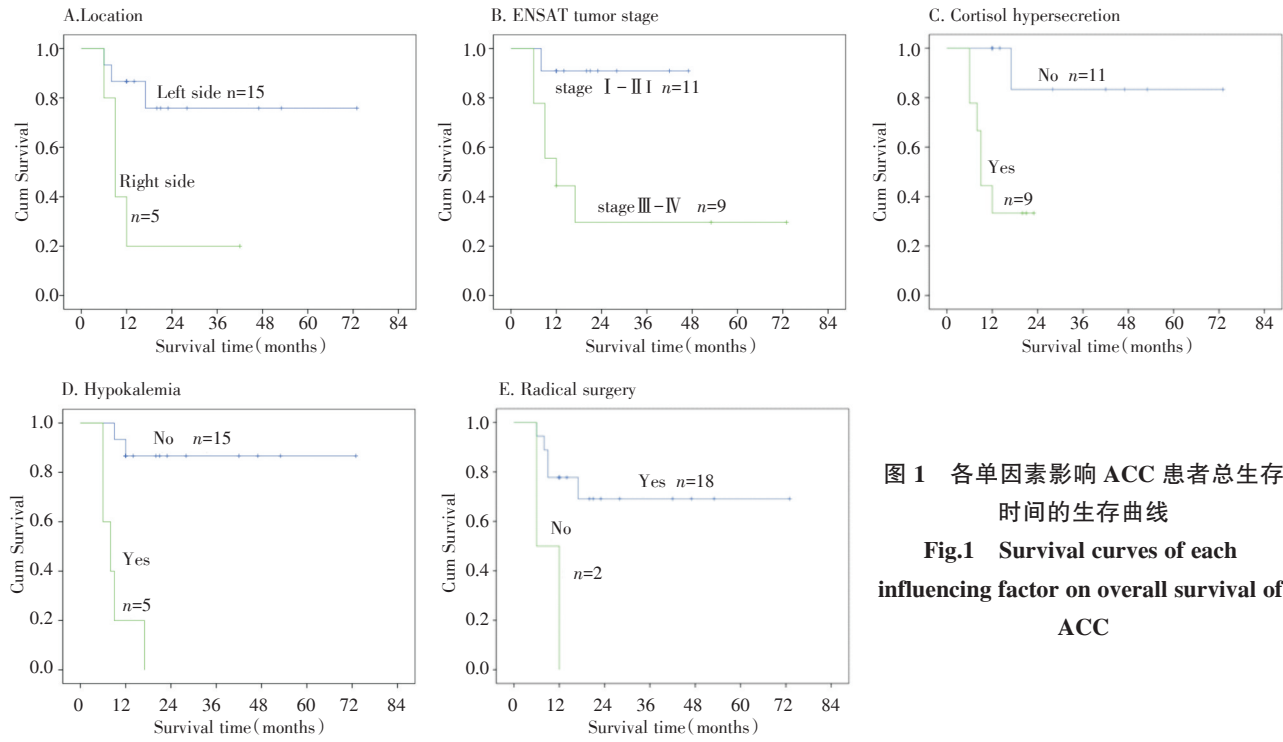


图1 各单因素影响 ACC 患者总生存时间的生存曲线
Fig.1 Survival curves of each influencing factor on overall survival of ACC

表4 影响肾上腺皮质癌患者无瘤生存时间的多因素分析

Table 4 Multivariate Cox regression analysis of influencing factors on disease-free survival of ACC (n=18)

Variable	β	S.E.	Wald	HR(95% CI)	P
Hypokalemia					0.016
No	1.00	1.00	1.00	1.00	
Yes	1.86	0.78	5.76	6.45(1.41-29.54)	

而具体的分子机制并不清楚。ACC 约占儿童恶性肿瘤的 1.3% 和成人恶性肿瘤的 0.02%~0.2%^[7]。年发病率约为 1~2/100 万例^[8]，多数为散发性，发病年龄呈双峰分布^[4]：5 岁以下和 40~50 岁。ACC 的预后总体来说很差，但 ACC 的进展、复发和总体生存期存在着显著的个体差异，一些晚期的病人仍能获得较长的生存期^[7]。由于 ACC 本身的复杂性以及可供研究的病例少等原因，影响 ACC 预后的因素不甚明了。本研究发现，合并皮质醇高分泌、低钾血症是影响成人 ACC 预后的独立危险因素，为 ACC 患者的预后评估甚至对临床上影响预后的不良因素进行干预提供了科学依据。

肿瘤分期晚是影响成人 ACC 预后的重要因素^[1,4,9-10]，而且分期越晚，ACC 患者预后越差。本组患者中，Cox 单因素分析结果也提示肿瘤分期晚 (ENSAT III-IV 期) (HR=9.27, 95% CI:

1.11-77.37, $P=0.040$) 与患者总体生存时间的缩短有关联，但多因素分析结果尚未证明肿瘤分期晚是影响患者预后的独立危险因素。这可能与本研究随访时间较短，且纳入研究人群样本量较少有关。另外，Tella 等^[11]对美国国家癌症数据库 (NCDB) 中的 ACC 患者进行了大样本的回顾性研究，结果显示 ACC 患者的预后不良与年龄大、查尔森合并症指数 (Charlson comorbidity index) 高、肿瘤级别高、分期晚以及未行手术治疗等有关。在 39 例 ACC 患者的肿瘤病理学研究中，张发明等^[12]发现存在血管拟态 (vasculogenic mimicry, VM) 是影响 ACC 患者预后的独立危险因素，而血管内皮生长因子受体-2 (vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2) 可能参与 ACC 中 VM 的形成，为 ACC 的血管靶向治疗提供了新的理论支持。

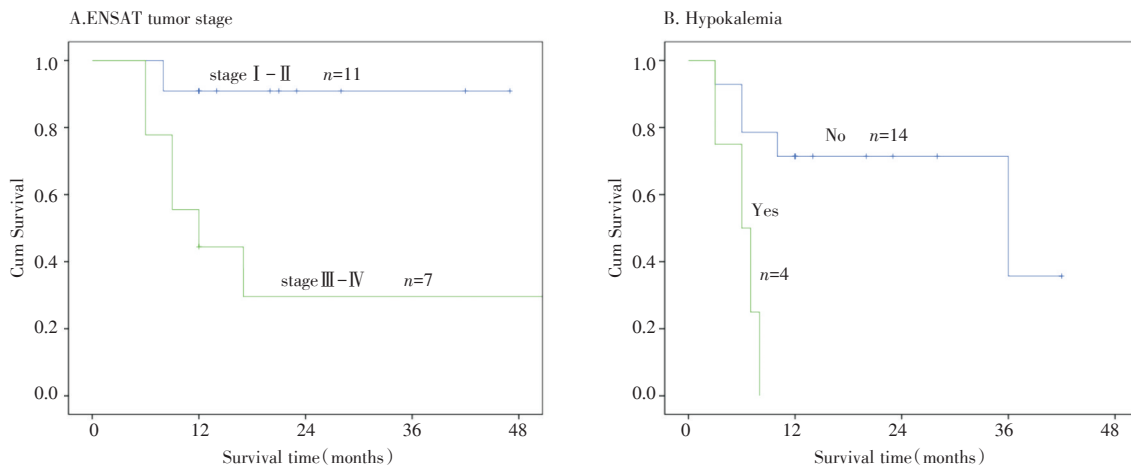


图2 各单因素影响ACC患者无瘤生存时间的生存曲线

Fig.2 Survival curves of each influencing factor on disease-free survival of ACC

目前,手术仍是治疗肾上腺皮质癌最有效的方法^[13]。无论有无功能性,肾上腺皮质癌患者一经诊断,即使出现远处转移,如果能完整切除原发病灶和转移灶,都应尽早做根治性手术^[14]。本组患者中,单因素分析结果也提示未采取根治性手术切除肿瘤(HR=6.45, 95% CI: 1.17-35.72, $P=0.033$)是ACC预后不良的危险因素。值得注意的是,很多患者只有在术后才通过病理确诊ACC。因此,对于术前怀疑为ACC的患者,建议行术中冰冻切片快速诊断,如发现为ACC,应进行广泛探查,争取行根治性手术。然而,尽管接受了手术治疗,肾上腺皮质癌患者的复发率仍然很高(50%~85%)^[15]。Erdogan等^[16]通过对154例术后复发的ACC患者进行回顾性分析,提出复发间隔大于12个月及再次手术达到R0切除(切缘阴性)是延长患者总生存时间的有利因素。因此,对于术后的ACC患者,应定期行增强CT等相关检查以尽早发现复发或转移病灶,如复发间隔大于12个月,积极采取二次手术并尽可能完整地切除病灶^[17],仍可延长患者的生存期。而关于手术方式对ACC患者预后的影响,本组资料分析结果提示:采取腹腔镜手术与开放手术相比,ACC患者的术后预后尚未提示有统计学差异,与Machado等^[18]的研究结果一致。对于ACC患者,是否应采取腹腔镜手术及其具体的应用指征仍存在争议,有学者提出直径小于10 cm的肿瘤采取腹腔镜手术是相对安全的,但也有观点认为这会增加肿瘤复发的风险^[17]。另有研究结果表明,术前合并低蛋白血

症^[10]的ACC患者预后不良,可能与营养不良导致的治疗反应差、易合并术后并发症等原因有关。

根据肿瘤有无内分泌功能,ACC可分为有功能性和无功能性,约45~70%的ACC属于有内分泌功能的肿瘤,而50~80%有内分泌功能的肿瘤分泌过量的皮质醇^[7]。既往的研究结果表明,肿瘤分泌皮质醇是影响ACC预后的不良因素^[5, 19]。Berruti等^[5]报道524例接受根治性切除手术后的ACC患者,首次提出皮质醇高分泌与患者的总生存时间(OS)以及无复发生存时间(DFS)的缩短均显著相关。本组患者中,合并皮质醇高分泌的患者中位生存时间为9个月,显著低于皮质醇水平正常(中位生存时间17个月)的患者($P=0.030$)。进一步的多因素分析结果显示,合并皮质醇高分泌的患者死亡风险提高13.53倍(HR=14.53, 95% CI: 1.11-190.80, $P=0.042$)。长期的皮质醇水平升高会导致免疫抑制,进而增大微小转移灶发生的机会^[5]。此外,肿瘤分泌皮质醇的ACC患者术后发生并发症的风险更高,而且长期随访提示肿瘤复发风险提高67%^[20]。因此,对于皮质醇高分泌的患者,应提高对常见术后并发症如呼吸道感染、电解质紊乱等的防治意识,进行早期识别和干预。另外,ACC术后监测皮质醇水平的变化也可能对评估患者预后以及警惕肿瘤是否复发有所帮助。

本研究发现术前合并低钾血症是影响成人ACC患者预后的独立危险因素,而低钾血症与ACC预后的关系在以往的文献报道中较少被提

及。本组患者中,合并有低钾血症的患者相比于血钾水平正常的患者,死亡风险和复发风险分别提高了22.60倍(HR=23.60, 95%CI: 2.49-223.79, $P=0.006$)、5.45倍(HR=6.45, 95%CI: 1.41-29.54, $P=0.016$)。血皮质醇水平过高会使HSD11B2酶饱和,造成糖皮质激素介导的盐皮质激素受体的激活^[7],因此,合并有库欣综合症的ACC患者常常同时出现低钾血症。但是,导致ACC患者出现低钾血症的潜在原因有很多,我们认为ACC患者的低钾血症是长期的肿瘤消耗导致钾的摄入和吸收减少、某些激素水平的改变或者由于肿瘤分化不成熟导致的某些激素前体的蓄积使得排钾增加以及合并其它代谢紊乱等共同作用的结果。晚期肿瘤患者合并的低钾血症常常严重且难以纠正^[21]。严重的低钾血症可致麻痹性肠梗阻,诱发心律失常甚至出现心室纤颤或心脏停搏,增加患者的病死率。有研究表明,将近50%合并有低钾血症或高钾血症的患者出院后仍有持续存在的钾代谢紊

乱^[22]。而有些长期慢性低血钾的患者,由于机体已适应,临床表现不明显,更增加了低血钾的潜在危险性。因此,临床上首先应加强对ACC患者血钾浓度的监测,预防低钾的发生,并积极寻找患者发生低钾血症的具体原因,及时处理,纠正低血钾。

本研究尚存在不足之处:首先,限于本研究为单中心的回顾性研究,在病例的选择上可能存在偏倚;其次,本研究纳入的样本量较少且随访时间较短。因此,研究结果亟需在设计科学的多中心的大样本人群中随访更长时间加以验证。但是本研究收集病例资料较为完整,例数也属于国内相同研究中较多的,对于了解影响成人ACC预后的因素,仍然不失其价值。

总之,目前手术治疗仍是ACC患者延长寿命的最佳治疗方式。合并皮质醇高分泌、低钾血症是影响成人ACC预后的独立危险因素。进一步的研究需进行多中心、大样本研究的验证,其分子机制也值得进一步的探讨。

参考文献:

- [1] Hoff AO, Berruti A. 5th International ACC Symposium: Future and Current Therapeutic Trials in Adrenocortical Carcinoma [J]. *Horm Cancer*, 2016, 7(1):29-35.
- [2] Creemers SG, Hofland LJ, Korpershoek E, et al. Future directions in the diagnosis and medical treatment of adrenocortical carcinoma [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2016, 23(1):R43-R69.
- [3] 中华医学会内分泌学分会. 库欣综合征专家共识(2011年)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(2):96-102.
Chinese Society of Endocrinology. Expert consensus on Cushing's syndrome (2011) [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2012, 28(2):96-102.
- [4] Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23 Suppl 7:i131-i138.
- [5] Berruti A, Fassnacht M, Haak H, et al. Prognostic role of overt hypercortisolism in completely operated patients with adrenocortical cancer [J]. *Eur Urol*, 2014, 65(4):832-838.
- [6] Szyszka P, Grossman AB, Diaz-Cano S, et al. Molecular pathways of human adrenocortical carcinoma - translating cell signalling knowledge into diagnostic and treatment options [J]. *Endokrynol Pol*, 2016, 67(4):427-450.
- [7] Else T, Kim AC, Sabolch A, et al. Adrenocortical carcinoma [J]. *Endocr Rev*, 2014, 35(2):282-326.
- [8] Rao S N, Habra M A. 5th International ACC Symposium: Old Syndromes with New Biomarkers and New Therapies with Old Medications [J]. *Horm Cancer*, 2016, 7(1):17-23.
- [9] 刘洋, 王椿, 丁振宇, 等. 肾上腺皮质瘤的临床预后分析[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2012, 43(2):293-296.
Liu Y, Wang C, Ding ZY, et al. Prognosis of Patients with Adrenocortical Carcinoma [J]. *J Sichuan Univ (Med Sci)*, 2012, 43(2):293-296.
- [10] 张明峰, 王椿, 黄慧, 等. 成人肾上腺皮质瘤预后因素的分析[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2015, 46(2):248-252.
Zhang MF, Wang C, Huang H, et al. Prognostic Determinants of Adrenocortical Carcinoma in Adults [J]. *J Sichuan Univ (Med Sci)*, 2015, 46(2):248-

- 252.
- [11] Tella S H, Kommalapati A, Yaturu S, et al. Predictors of survival in Adrenocortical Carcinoma: An analysis from the National Cancer Database (NCDB) [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(9):3566-3573.
- [12] 张发明, 林浩, 潘金成, 等. 肾上腺皮质癌中血管拟态和 VEGFR-2 的表达及临床意义 [J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2015, 36(2):215-220. ZHANG FM, LIN H, PAN JC, et al. Clinical Significances of Vasculogenic Mimicry and VEGFR-2 in Adrenocortical Carcinoma [J]. *Sun Yat-sen Univ (Med Sci)*, 2015, 36(2):215-220.
- [13] 廉建坡, 祝宇. 肾上腺皮质癌的治疗进展 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2015, 20(4):275-280. Lian JP, Zhu Y. Advances in treatment of Adrenocortical Carcinoma [J]. *J Modern Urology*, 2015, 20(4):275-280.
- [14] Livhits M, Li N, Yeh M W, et al. Surgery is associated with improved survival for adrenocortical cancer, even in metastatic disease [J]. *Surgery*, 2014, 156(6):1531-1540, 1540-1541.
- [15] Kim Y, Margonis G A, Prescott J D, et al. Curative Surgical Resection of Adrenocortical Carcinoma: Determining Long-term Outcome Based on Conditional Disease-free Probability [J]. *Ann Surg*, 2017, 265(1):197-204.
- [16] Erdogan I, Deutschbein T, Jurowich C, et al. The role of surgery in the management of recurrent adrenocortical carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(1):181-191.
- [17] Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(12):4551-4564.
- [18] Machado NO, Al QH, Al WK, et al. Laparoscopic Adrenalectomy for Large Adrenocortical Carcinoma [J]. *JLS*, 2015, 19(3).
- [19] Dworakowska D, Drabarek A, Wenzel I, et al. Adrenocortical cancer (ACC) - literature overview and own experience [J]. *Endokrynol Pol*, 2014, 65(6):492-502.
- [20] Margonis GA, Kim Y, Tran TB, et al. Outcomes after resection of cortisol-secreting adrenocortical carcinoma [J]. *Am J Surg*, 2016, 211(6):1106-1113.
- [21] 冯莉霞, 王华庆. 恶性肿瘤患者合并低钾血症治疗的研究现状 [J]. *医学综述*, 2013, 19(18):3310-3312. Feng LX, Wang HQ. Research Progress of Treatment in Hypokalemia among Cancer Patients [J]. *Medical Recapitulate*, 2013, 19(18):3310-3312.
- [22] Eliacik E, Yildirim T, Sahin U, et al. Potassium abnormalities in current clinical practice: frequency, causes, severity and management [J]. *Med Princ Pract*, 2015, 24(3):271-275.

(编辑 孙慧兰)